

Congenital Malformations, Stillbirths, and Early Mortality Among the Children of Atomic Bomb Survivors: A Reanalysis

Masanori Otake, Ph.D.; William J. Schull, Ph.D.;
James V. Neel, M.D., Ph.D., Sc.D.



Radiation Effects Research Foundation

A Cooperative Japan-United States Research Organization

RERF Technical Report Series

Technical reports are the basic medium for reporting of original research carried out at the Radiation Effects Research Foundation. Reports in this series receive both internal and external peer review and may serve as the basis for publication in the open scientific literature, in part or in toto. Although they may be quoted and cited, these reports are considered to be internal publications of the Foundation. Copies are available upon request from: Editorial Office, RERF, 5-2 Hijiyama Park, Minami-ku, Hiroshima, 732 Japan.

Beginning in 1989, the RERF Technical Report Series is no longer being published in the traditional Japanese-English bilingual format. However, major reports continue to be available in both languages as separate publications. Selected reports of a highly specialized nature, for which there is presumably less general interest, are produced only in English with an extended Japanese summary.

In this way, the Foundation will be able to more expeditiously report recent findings on the late biological effects of exposure of man to ionizing radiation resulting from the atomic bombings of Hiroshima and Nagasaki.

1989年から、放射線影響研究所の業績報告書は、従来の日英両文を併記した方式では発行しない。主要な報告書については、今後も日英両文で印刷するが、それぞれ別に発行する。内容が高度に専門的であり、一般の関心が少ないと思われる報告書については英文のみとし、日本語の要約を添付する。

これにより、広島・長崎の原爆電離放射線被曝の人体に及ぼす晩発性生物学的影響に関する最近の知見を今までよりも速やかにお知らせできることと思う。

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.

原爆被爆者の子供における先天性奇形， 死産及び早期死亡：再解析[§]

Congenital Malformations, Stillbirths, and Early Mortality Among the Children of Atomic Bomb Survivors: A Reanalysis

大竹正徳¹，William J. Schull^{2*}，James V. Neel^{**}

¹ 放影研統計部及び² 常務理事

要 約

電離放射線被曝後のヒトにおける遺伝学的リスクの推定に用いられる種々のデータの中でも，最も豊富な情報を提供し得るのは原爆被爆者の子供の調査集団のデータであろう．本報告書では，最近改訂された両親の被曝線量推定値，いわゆる DS86 を最大限に活用して，被爆者の子供の調査集団にみられた「妊娠終結異常」(UPO) と両親の放射線被曝歴との関係について行った解析の結果を示す．今回の調査に利用できる妊娠終結件数は 70,073 例であるが，このうち DS86 線量が未計算，又は現在計算不可能な件数は 14,770 例であった．重度の先天奇形による妊娠終結，死産，あるいは生後 14 日以内の新生児死亡と定義した UPO の頻度は，有意ではないが，両親の合計線量と共に増加することを認めた．

DS86 新線量が計算されている両親に生まれた子供 ($n=55,303$ 人) の観察結果に限定して，標準線形モデルを用いた解析では，種々の随伴変動をもたらす影響を無視し，かつ，RBE を 20 と仮定した場合，終結異常の発生期待頻度に対する sievert 当たりの異常頻度の増加は 0.00354 (± 0.00343) と推定される．種々の随伴変動の影響について補正を加えると，中性子の RBE を 20 と仮定した場合，UPO の sievert 当たりの増加は 0.00422 (± 0.00342) と推定される．随伴要素について補正を加えた 1-ヒットモデルを用いた場合もほとんど同じ値，すなわち 0.00412 (± 0.00364) が推定された．

[§] 全文の日本語訳は別に発行する．

* テキサス大学保健科学センター生物医学大学院遺伝学センター．** 放影研顧問，ミシガン大学医学部人類遺伝学部．
本報告に基づく論文は Radiation Research に受理された．

DS86線量の線量パラメータがすべてそろっていないために、計算不可能であったが、従来のT65DR線量からDS86相当の仮線量へ経験的に変換が可能であった両親を含めて、対象集団を拡大し、線形モデルを用いて検討すると、RBEを20と仮定し、各種の随伴要素について補正を加えた場合、UPOのsievert当たりの増加は $0.00264 (\pm 0.00277)$ と推定された。(ここでは $n=69,706$ 例、すなわち妊娠終結70,073例のうち、367例についてはDS86線量も仮線量も計算不可能。)これに相当する1-ヒットモデルによる値は $0.00262 (\pm 0.00294)$ である。なお、前者の値は今までに発表されたものより約31%高い。

Congenital Malformations, Stillbirths, and Early Mortality Among the Children of Atomic Bomb Survivors: A Reanalysis[§]

Masanori Otake, Ph.D.¹; William J. Schull, Ph.D.^{2*};
James V. Neel, M.D., Ph.D., Sc.D.^{**}

¹Department of Statistics and ²Permanent Director

Summary

Of all data sets pertinent to estimating the genetic risks to humans after exposure to ionizing radiation, potentially the most informative is that comprised of the cohort of children born to atomic bomb survivors. We present here an analysis of the relationship between parental exposure history and "untoward pregnancy outcomes" (UPO) within this cohort, using to the fullest extent possible the recently revised estimates of the doses received by the parents—the so-called DS86 doses. Available for study are 70,073 pregnancy terminations, but DS86 doses have not been or presently cannot be computed on 14,770 of these. The frequency of UPOs, defined as a pregnancy terminating in a child with a major congenital malformation, and/or stillborn, and/or dying in the first 14 days of life, increases with combined (summed) parental dose, albeit not significantly so.

Under a standard linear model, when the sample of observations is restricted to those children whose parents have been assigned the newly established DS86 doses ($n = 55,303$), ignoring concomitant sources of variation and assuming a neutron RBE of 20, the estimated increase per sievert in the predicted frequency of untoward outcomes is $0.00354 (\pm 0.00343)$. After adjustment for concomitant sources of variation, the estimated increase per sievert in the proportion of such births is $0.00422 (\pm 0.00342)$ if the neutron RBE is assumed to be 20. A one-hit model with adjustment for concomitants results in an almost identical value, viz., $0.00412 (\pm 0.00364)$.

[§]Full Japanese text will be available separately.

*The Genetics Centers Graduate School of Biomedical Sciences, University of Texas Health Science Center, Houston, Tex. **RERF consultant; Department of Human Genetics, University of Michigan, Medical School, Ann Arbor, Mich.

A paper based on this report was accepted by Radiation Research.

When the sample is extended to include parents lacking the full array of dose parameters necessary to calculate the DS86 dose, but sufficient for an empirical conversion of the previously employed T65DR dose system to its DS86 equivalent, we find under the linear model that the estimated increase per sievert in UPOs is $0.00264 (\pm 0.00277)$ at an RBE of 20, after adjustment for concomitants. (Now $n = 69,706$; for 367 of the 70,073 outcomes, neither a DS86 nor an ad hoc dose can be calculated). The corresponding value with the one-hit model is $0.00262 (\pm 0.00294)$. The former value is some 31% higher than that published previously.

Introduction

Estimation of the genetic risks to human beings after exposure to ionizing radiation has been and continues to be one of the most important and difficult tasks that confronts radiobiologists. A variety of experiences and data is available on which to base estimates; these include 1) exposure to diagnostic and therapeutic doses of X-ray and radioactive materials such as radium or cobalt-60; 2) occupationally incurred exposures, e.g., in uranium mining or the maintenance of nuclear reactors; 3) geographic areas with high natural or man-made background radiation levels; and 4) the atomic bombings of Hiroshima and Nagasaki. Exposure from these sources varies substantially, qualitatively and quantitatively. It may be acute or chronic, of a single quality or of several, whole-body or partial, prompted by illness and hence possibly confounded by health status, and so forth. Indeed, so disparate are the exposures and the methods of case ascertainment that it is impossible to examine these data in any collective manner.

Of all these possible data sets, potentially the most informative is the cohort of children born to A-bomb survivors. Recognition of this fact led to the initiation of a joint US-Japan program of investigation shortly after World War II, conducted initially by ABCC and now by RERF. From these experiences has been gathered a body of data which exceeds that from all other similar studies combined. It needs to be noted, however, that although the sample sizes available are large by the standards of conventional epidemiological studies, the average gonadal doses are well below those employed in an experimental setting. On the other hand, the study deals with a "natural population"; these data do not confound medical indications for the use of ionizing radiation with the effects of the latter, and the survivors themselves represent both sexes, as well as a variety of ages, socioeconomic statuses, occupations, and the like. Finally, there has recently been employed a new system of dosimetry which provides better estimates of individual doses than have heretofore existed for the survivors; these dose estimates are unquestionably more reliable than those known for the majority of other groups and represent a considerable improvement over the earlier dosimetry system, T65DR (tentative 1965 dose revised).

At one time or another, most of the various mutational surveillance strategies that were feasible for human populations have been employed in the study of

these offspring: These include a search for changes in the frequency of a) certain population characteristics—for example, the occurrence of major congenital defect or premature death¹⁻⁴; b) sentinel phenotypes^{5,6}; c) chromosomal abnormalities^{7,8}; and d) biochemical variants of a structural or kinetic nature.^{9,10} Although these alternatives are diverse, their aims are the same—to estimate the probability of mutation per unit exposure to ionizing radiation and to ascertain the public health implications of an increase in the mutations measured.

The purpose of this presentation is to reexamine one facet of these studies of the offspring of the A-bomb survivors of Hiroshima and Nagasaki, viz., the clinical data on adverse pregnancy outcomes obtained in the years 1947–53. This reanalysis is prompted by the revised dose estimates that have just become available. The results of this reanalysis, of interest in their own right, will shortly be combined with the results of similar analyses of all other data now available on these children to generate an estimate of the lowest amount of radiation (95% probability level) which will produce a mutational impact equal to that arising spontaneously in each generation, i.e., a minimal doubling dose, and also an estimate of the actual doubling dose suggested by the analysis.¹¹

Materials and Methods

The study sample

Elsewhere we have described in extenso the nature of the birth registration process involved in ascertaining between 1948 and 1953 the 70,073 pregnancies lasting at least five lunar months which resulted in the potential study group, the completeness of this process, and the information that was collected.¹⁻⁴ In brief, a continuous genetic surveillance of the children born in Hiroshima and Nagasaki after the A-bombings began on a substantial scale in 1948. The initial study, the one of concern here, used the postwar Japanese rationing system as a case-finding mechanism. A provision of this system entitled pregnant women, who registered their pregnancies after the fifth lunar month, to supplementary foodstuffs. As a consequence of the stringency of the postwar economic circumstances, most women registered their pregnancies, so in this way, it was possible to identify more than 95% of all pregnancies persisting for at least 20 weeks of gestation and upon the termination of each for a physician to examine the outcome.¹ These observations, generally made in the home, were supported by an infant autopsy program and a second examination of some 30% of surviving infants 7–10 months after their birth at the clinical facilities of ABCC (for a fuller description of this study, see Neel and Schull¹).

The indicators with a genetic component obtainable from a program of examining newly born infants, such as that just described, included sex, birth weight, viability at birth, presence of major malformation, and occurrence of death during the first weeks of life—all potentially confounded by a variety of extraneous factors. Among the latter for which data exist, the most important were year of birth, city, sex, birth rank, and parental ages at the birth of the child.

In this analysis, interest focused on three aberrant outcomes of pregnancy, viz., the birth of a child with a major congenital anomaly, and/or who was stillborn, and/or who succumbed within two weeks following birth. (Note: A major congenital anomaly in this context was defined as one that was incompatible with survival, was life-threatening, or seriously compromised the individual's capacity to function normally in the society of which he or she was a member.) We designated a pregnancy that terminated in an infant exhibiting one or more of these potential indicators of radiation damage, as an "untoward pregnancy outcome" (UPO). Elsewhere we will identify what fraction of these untoward outcomes can be considered directly responsive to mutation in the preceding generation.¹¹

Dosimetry

Given the variety of expressions which have been used to describe exposures or doses, to avoid ambiguity in the paragraphs to follow, we define the four terms we shall use, viz., the free-in-air (FIA) kerma (kinetic energy released in material), kerma in shielded areas, organ-absorbed dose, and organ dose equivalent. The first describes the kerma in tissue at a point in air over bare ground (i.e., not in or near a building); the second describes the kerma of the individual with allowance for structural shielding; the third describes the radiation (gamma, neutron) absorbed by the organ or tissue under consideration; and the last describes the sum of the products of the various absorbed doses multiplied by their quality factors (RBE). By convention gamma radiation has an RBE of 1; at the generally low gonadal neutron doses received by survivors, we here use an RBE of 20 for the genetic effect of neutrons. The justification for this latter value is given elsewhere.¹² Kerma and organ-absorbed doses are expressed in gray (1 Gy = 100 rad), and the organ dose equivalent in sievert (1 Sv = 100 rem).

Our previous analyses of radiation-related risks among the offspring of A-bomb survivors have been based on the estimated T65DR doses of their parents; these estimates resulted from the work of Auxier and his colleagues of the US Oak Ridge National Laboratory.¹³ This system of dosimetry estimated for most individual survivors (98%) within the RERF Life Span Study (LSS) sample (to which most of the proximally exposed parents belong) a kerma in air with allowance for shielding, where appropriate.¹⁴ Organ-absorbed doses were assigned using fixed coefficients to describe the attenuation of radiation through other superimposed organs and tissues before it reached the specific organ or tissue of interest.¹⁵ Kerma and organ-absorbed doses were estimated separately for neutrons and gamma rays.

In 1976, Preeg of the Los Alamos National Laboratory (Letter to C.P. Knowles, R & D Associates Subject: Neutron and gamma-ray output for Fatman and Little Boy. Los Alamos, NM: LANL.) reexamined the gamma-ray and neutron spectra from the Hiroshima and Nagasaki A-bombs and discovered that they differed considerably from the spectra used in calculating the T65DR dose. Simple calculations based on these spectra suggested that the T65DR neutron FIA

kerma was markedly overestimated for Hiroshima. Subsequently, Loewe and Mendelsohn¹⁶ and Kerr¹⁷ independently calculated the air doses in Hiroshima and Nagasaki and reported that both the neutron and the gamma-ray FIA kerma differed substantially from the T65DR estimates. These findings prompted a binationally sponsored complete reassessment of the A-bomb radiation dosimetry. (For a fuller account of the events which preceded this reassessment see Kerr et al.¹⁸) Out of this reappraisal has come a new system, known as the Dosimetry System 1986 (DS86).¹⁹

Patently, evaluation of the genetic effects of the A-bombs requires the most precise knowledge possible regarding the radiation exposure of the pertinent individuals—in this instance, the parents of the children in the study sample. Accordingly, we describe in some detail exactly how these doses were estimated. We begin by distinguishing between two sets of doses: one is the DS86 system and the other is the ad hoc dose system developed by ourselves. DS86 in this context implies a dose calculated by one of the methods employed at RERF by Science Applications International Corporation. The bases and manner of computing doses in these instances are described either in Roesch¹⁹ or in Preston and Pierce.²⁰ Recently, as an addition to the descriptions in references 19 and 20, the system has been extended to include direct computation of doses for those survivors in Nagasaki who were terrain-shielded or exposed in factories. This involved approximately 1,000 survivors in the LSS sample. Rules have also been formulated for indirectly estimating doses for a larger number of survivors exposed beyond 2,000 m. Specifically, this includes individuals exposed in the open or with no shielding information.

While this recent development has further reduced the number of survivors without DS86 doses, there remain at present classes of individuals for whom doses are still not available. Many of these individuals had been exposed within 2,000 m, and can be presumed, therefore, to have received significant doses. The primary focus of the ad hoc doses was this latter group, which involved one or both of the parents for approximately 14,000 pregnancy terminations. The exposure data on these parents were collected between 1948 and 1954,¹ a decade before the present detailed exposure history was codified, and although a T65DR-type dose can usually be calculated, the data are simply not in sufficient detail for the DS86 system.

To avoid, if possible, the "loss" of these children, the study of whom has required a major effort and who constitute a 26% addition to the DS86 sample, and to provide information applicable to other samples for which a similar problem exists, we returned to the original sample tape for this study. By matching parental master file numbers on this tape with the roster of individuals with formal DS86 doses, we divided the parents into two groups, viz., a) one in which both parents have a computed DS86 dose, and b) one in which neither parent has a computed DS86 dose. Within each of these two groups, we tabulated the categorical data on parental shielding recorded in the course of the study.

The results are shown in Table 1. The tabulated values are percentages of individuals reporting particular types of shielding among 12,207 parents in the "DS86 unknown" group and 17,010 among the "DS86 known." It should be noted first, that the most common shielding by far for each group has been a Japanese wooden building. Second, although more parents are in the "other" category when the DS86 is unknown, this category does not necessarily imply shielding in a concrete structure or air raid shelter, but also includes parents who stated that they had been behind fences or trees, under the eaves of buildings, and the like. Presumably, a DS86 dose could have been computed on most of the DS86 unknown group in wooden structures had detailed shielding information been available, and possibly on some in the other category as well.

Table 1. A comparison of the shielding of parents with reference to whether DS86 doses have or have not been assigned

Shielding category	DS86 dose known		DS86 dose unknown	
	Mothers	Fathers	Mothers	Fathers
In open	3.4	5.9	4.1	6.1
Japanese building	86.4	81.7	71.2	65.2
Other	10.2	12.4	24.7	28.7

In Hiroshima and Nagasaki combined for those parents with calculated T65DR doses, we divided the DS86 known and unknown groups into two mutually exclusive subgroups, viz., survivors i) exposed at 2,000 m or less, and ii) exposed at more than 2,000 m. These two groups were further sorted into the asymptomatic and the symptomatic, i.e., those survivors who reported one or more of three cardinal symptoms of acute radiation sickness, i.e., epilation, subcutaneous bleeding, or oropharyngeal lesions. Individuals in the eight resulting groups were then distributed over five dose intervals, and within each interval the mean T65DR dose was computed. The results are shown in Table 2.

It should be noted that within each dose interval the mean T65DR is virtually the same for the DS86 unknown and DS86 known groups, and this is true with respect to persons exposed at or less than 2,000 m, at more than 2,000 m, or who were symptomatic. We also note that within a T65DR dose group, the percentage of symptomatic individuals is approximately the same in the DS86 known and unknown groups. These facts suggested that for these individuals the distribution of T65DR doses is not dependent upon the ability or inability to compute a DS86 dose. If this is so, then the distribution of DS86 doses within the subgroups when both doses are known can be used to provide an ad hoc estimate of the total kerma for the subgroups when the DS86 dose is unknown.

Table 2. A comparison of the T65DR doses assigned when a DS86 dose can be assigned and when it cannot, further subdivided by distance and by presence or absence of symptoms. Further explanation in text.

Distance	Symptoms		T65DR dose in rad						
			1-600	1-9	10-19	20-49	50-99	≥100	0
T65DR known, DS86 known									
< 2,000 m	Symptoms	No.	2471	217	240	374	319	1321	15
		Dose	165.1	5.8	14.7	31.1	75.0	278.3	0.0
	No Symptoms	No.	10235	2034	2555	2448	1612	1586	6276
		Dose	55.7	5.7	14.6	31.5	70.2	208.7	0.0
	Total	No.	12706	2251	2795	2822	1931	2907	6291
		Dose	77.0	5.7	14.6	31.5	71.0	240.3	0.0
≥ 2,000 m	Symptoms	No.	225	168	57				295
		Dose	5.3	2.1	14.7				0.1
	No Symptoms	No.	4180	3632	547	1			19297
		Dose	3.3	1.6	14.3	19.6			0.0
	Total	No.	4405	3800	604	1			19592
		Dose	3.4	1.6	14.3	19.6			0.0
T65DR known, DS86 unknown									
< 2,000 m	Symptoms	No.	470	19	28	37	68	318	22
		Dose	204.2	4.5	15.7	34.7	74.7	280.2	0.0
	No Symptoms	No.	1408	213	229	297	260	409	95
		Dose	90.2	5.4	15.5	32.1	70.8	230.6	0.0
	Total	No.	1878	232	257	334	328	727	117
		Dose	118.7	5.3	15.5	32.4	71.6	252.3	0.0
≥ 2,000 m	Symptoms	No.	15	9	6				2
		Dose	7.3	3.9	12.5				0.2
	No Symptoms	No.	269	206	63				65
		Dose	5.4	2.7	13.9				0.2
	Total	No.	284	215	69				67
		Dose	5.5	2.8	13.8				0.2

Various methods of assigning an ad hoc dose come to mind. We proceeded on the principle that within the nine dose intervals (0.01-0.19, ..., ≥ 4.0 Gy), the T65DR dose for an individual could be multiplied by the ratio of the DS86 to the T65DR mean total kerma to obtain an ad hoc kerma dose. Accordingly, within the DS86 known group, the mean total kerma as well as its gamma and neutron components, in 10 dose intervals, were computed for the two cities separately

(data not shown). From these data, we have calculated the ratio of the means for the total DS86 and total T65DR kerma. These ratios we termed the dose conversion factors. These factors were strikingly different between the two cities, as was to be anticipated because of the difference in the T65DR schedule in the neutron component attributed to the two explosions. Furthermore, whereas the dose conversion factors were functionally dependent upon the dose interval in Hiroshima, there was a much lesser dependence, if one at all, in Nagasaki. Again, the latter was in keeping with the changes in kerma associated with the DS86 system.¹⁹

To obtain the ad hoc estimates of total kerma, we have multiplied each individual's T65DR estimate of kerma within a dose interval in the unknown DS86 group (for the 10 intervals) by the dose conversion factor within that interval in the city where the parent had been exposed. To partition the estimated total kerma into a neutron and gamma component, the ad hoc total kerma dose was multiplied by the proportion of the known DS86 dose within the interval ascribed to neutrons. Finally, the ad hoc total kerma was divided into a neutron and gamma dose using these proportions. When the T65DR dose was stated to be zero, we have presumed the DS86 to be the same and we assigned this value as the ad hoc estimate.

To obtain the putative gonadal doses, the ad hoc kerma estimates were multiplied by the DS86 average ovary and testes transmission factors for gamma and neutron emanations based on the LSS cohort. These values are 0.74 and 0.16 for gamma and neutrons, respectively, for the ovary, and 0.78 and 0.32 for the testes. We have disregarded the neutron-gamma capture factors, for it seemed too tenuous to attempt to specify the appropriate fraction of the total kerma assignable to neutron capture gamma. In keeping with the higher frequency of one or more symptoms of radiation exposure encountered in the DS86 unknown dose group within 2,000 m at the time of the bombing (ATB) (25%, to be compared with 19% for the DS86 known group), we found that the above described system assigns to them an average kerma dose of 0.75 Gy, in contrast to the dose of 0.53 Gy computed for the DS86 known group within 2,000 m.

The approximate nature of this procedure is clear. Possibly the most important assumption on which it rests is the tacit one that the distribution of types of shielding is the same, or approximately so, in the DS86 known and unknown groups, since the DS86 doses used to obtain the crude adjustment factors are estimates of kerma. As earlier shown, this assumption seems reasonably well met by the data on shielding as categorically defined. In this connection, we were impressed at how well the biological dosimetry reinforced the physical.

Based on only those pregnancy terminations for which both parents have a formal DS86 dose or for which one or both are known not to have been in either city ATB, Table 3 summarizes the number of pregnancies ascertained, the mean

Table 3. The distribution of joint parental DS86 gonadal dose equivalents, based on a neutron RBE of 20, by city and dose category, for the cohort of children examined for untoward pregnancy outcomes

City		Total	Dose category (Sv)						
			0	0.01–0.09	0.10–0.49	0.50–0.99	1.00–2.49	≥ 2.50	≥ 0.01
Hiroshima	Subjects	31283	24449	3761	1958	586	416	113	6834
	N mean (Sv) ^a	0.01	0.00	0.00	0.02	0.08	0.23	0.87	0.04
	G mean (Gy)	0.06	0.00	0.04	0.22	0.61	1.29	2.84	0.26
	T mean (Sv)	0.07	0.00	0.04	0.24	0.69	1.52	3.71	0.30
Nagasaki	Subjects	24020	20760	1724	711	488	286	51	3260
	N mean (Sv)	0.00	0.00	0.00	0.01	0.03	0.09	0.32	0.02
	G mean (Gy)	0.05	0.00	0.03	0.25	0.69	1.36	3.34	0.34
	T mean (Sv)	0.05	0.00	0.03	0.25	0.73	1.46	3.66	0.36
Both Cities	Subjects	55303	45209	5485	2669	1074	702	164	10094
	N mean (Sv)	0.01	0.00	0.00	0.01	0.06	0.18	0.70	0.03
	G mean (Gy)	0.05	0.00	0.03	0.23	0.65	1.32	3.00	0.29
	T mean (Sv)	0.06	0.00	0.03	0.24	0.70	1.49	3.70	0.32

^aN = 20 × neutron dose, G = gamma dose, T = total (gamma + 20 × neutron) dose

combined (summed) parental absorbed gonadal dose, and the dose equivalent, assuming an RBE for neutrons of 20, by city for six dose categories, viz., 0, 0.01–0.09, 0.10–0.49, 0.50–0.99, 1.00–2.49, and 2.50 Gy or more. Table 7 gives the comparable values when the parents on whom ad hoc doses were calculated are included. The lowest combined dose group, i.e., those individuals exposed to less than 0.01 Gy, includes not only those persons present in the city and exposed to less than the stated dose but also with respect to parents in the city ATB, any spouses who were not present in the city ATB (the so-called not-in-city group [NIC]). As will be noted from a comparison of the average gonadal absorbed doses with the average dose equivalents given in Table 3 (see also Table 7), other values for the neutron RBE would not materially alter the results to be described subsequently, for under the DS86 system of dosimetry the neutron contribution is small, and the RBE assigned to neutrons is of minor importance in determining the slope of the dose-response relationship.

Statistical methods

In the analysis of UPOs, the effects of radiation were estimated using two overlapping samples of observations. The first sample (n = 55,303) was restricted to those pregnancy terminations for which both parents have a formal DS86 dose or were known to be NIC ATB. The second sample (n = 69,706) consisted of the first augmented by those pregnancy terminations for which an ad hoc dose could be computed on the basis of a previous T65DR dose estimate. In fact, data were collected on 76,626 infants. But after exclusions because a pregnancy had not been previously registered or because the biomedical or exposure data had been deficient in some respect,¹ the number available for analysis was 69,706. In the original analysis,¹ the offspring of consanguineous parents were excluded because

of the possible heterogeneity they might introduce to the sample, but inasmuch as a subsequent analysis²¹ revealed no suggestion that they responded differently to radiation, they were included in the present analysis.

Available on all of these infants was information regarding the diagnosis of a major congenital defect, or the occurrence of a stillbirth, or death in the first 14 days following birth. The decision to restrict this treatment of death to the first 14 days rested on the following considerations: In the years from 1947-53, more than 90% of all pregnancy terminations occurred in the home rather than a hospital or clinic, and most mothers were reluctant to take a newly born child out until the child was several weeks old. Of necessity, therefore, the initial examination of the infant occurred in the home, generally within the first two weeks following delivery. Thus, the information available to us on mortality from this study can be presumed to be complete for only about the first 14 days of life. (Subsequent deaths became known through another program, the findings of which will be described elsewhere.)

Although a variety of dose-response models have been fitted to the data, the results of only two will be described here in detail. The first involves fitting a linear dose-response model to the occurrence of the various indicators of radiation-related damage treated as binary response variables (i.e., 1 if the event occurred in a given individual, and 0 if it did not). Data were available on six background or concomitant variables, in addition to summed parental dose, which might influence the occurrence of an event of interest, viz., city (Hiroshima, Nagasaki; Hiroshima was assigned the value 1, and Nagasaki 0), sex (male, female; males were assigned the value 1, females 0), maternal age (years), paternal age (years), year of birth following the bombing, and birth rank. Specifically, we fitted a model of the following form:

$$P_i = \text{Constant} + \sum_{j=1}^6 b_j x_{ij} (\text{Background}) + b_D \text{Dose}_i$$

where P_i is the expected frequency of the event of interest in the i -th individual ($i = 1, 2, \dots, n$; i.e., the total number of subjects) having background characteristics x_{ij} ($j = 1, 2, \dots, 6$), and dose i . The constants, b_j and b_D are the parameters to be estimated. The effects associated with the background characteristics are useful in providing standards of comparison with the risk of exposure. When these latter variables are treated as risk factors to be estimated, rather than part of the background, the model indicated above takes a slightly different form, indicated in Table 6.

The second dose-response model, employed in an earlier analysis of the data,² involves fitting an exponential curve of the kind described as a one-hit model, of the following form:

$$P_i = 1 - \exp(-(\text{Constant} + \sum_{j=1}^6 b_j x_{ij} (\text{Background}) + b_D \text{Dose}_i)) \quad ,$$

where P_i , x_{ij} , and $Dose_i$ are as previously defined. It is important to note in this connection, first, that in the earlier analysis employing this model,² 25 dose categories were used (five maternal and five paternal groupings), and the background variables were treated somewhat differently. Second, the simple linear model described above is a first approximation to the exponential, and the results of fitting the two models would not be expected to differ greatly. We offer the results of the exponential only for continuity with earlier analyses which have used this model. In both instances, the parameters of the model have been estimated by the method described elsewhere.²

Results

Analysis employing DS86 doses only

Of the 55,303 pregnancy terminations analyzed, 2,760 culminated in a UPO (Tables 3 and 4). Among these latter terminations were 770 infants with a major congenital defect, 894 who were stillborn, and 1,230 who, although live-born, died before the 15th day after birth. These individually designated categories were overlapping, and 134 of the 2,760 event occurred in conjunction with another. As shown in Table 3, which presents the relation between parental dose category and UPO, the background or control rate is 4.99%.

Table 4. The distribution of untoward pregnancy outcomes (UPO) and total subjects by parental gonadal dose equivalent in sieverts (DS86), based on an assumed neutron RBE of 20, sexes and cities combined, DS86 cohort only

Mother's gonadal dose in sievert (DS86)	Father's gonadal dose in sievert (DS86)										Mean dose
	<0.01		0.01-0.09		0.10-0.49		0.50-0.99		≥1.00		
	Subj	UPO	Subj	UPO	Subj	UPO	Subj	UPO	Subj	UPO	
≥1.00	388	19	21	2	9	0	9	1	15	1	1.66
0.50-0.99	651	44	19	0	24	1	47	4	17	1	0.70
0.10-0.49	1655	81	124	9	209	13	41	2	20	0	0.24
0.01-0.09	3790	179	700	27	138	5	27	2	45	2	0.04
<0.01	45234	2257	1104	60	510	21	238	12	268	17	0.00
Mean dose	0.00		0.03		0.25		0.17		2.08		

Table 5 sets forth the results of this data analysis when the concomitant sources of variation which can be identified in these data are taken into account. We noted no significant effects of city, sex, nor mothers' or fathers' age. At face value, somewhat more untoward pregnancies occurred in Hiroshima than in Nagasaki, more occurred in relation to exposed males than exposed females, and adverse outcomes decreased slightly with paternal age and increase with maternal age. All of these findings are consistent with our own previous studies of this cohort.^{1,2,22,23} The regression on parental radiation exposure is positive

as expected, based on the hypothesis that radiation produces mutations but well below the level of statistical significance. The results obtained by fitting the one-hit model differ negligibly from those just described (see Table 5).

Table 5. Increments or decrements of change in the frequency of untoward pregnancy outcomes in the original cohort of births per sievert of joint parental gonadal dose equivalent based upon an assumed neutron RBE of 20, DS86 cohort only

Variable	Regression coefficient	Standard error
Regression model: $P_i = \text{Constant} + \sum_{j=1}^6 b_j x_{ij} (\text{Background}) + b_D \text{Dose}_i$		
Background effects		
Constant	0.04282	0.00662
City	0.00110	0.00189
Sex	0.00262	0.00184
Mean age of father	-0.00039 ^{Sug}	0.00022
Mean age of mother	0.00034	0.00031
Birth order of child	0.00039	0.00075
Year of birth	0.00173**	0.00061
Excess risk		
Joint parental exposure	0.00422	0.00342
Cov(Constant, Dose) = -0.2980×10^{-9}		
Corr(Constant, Dose) = 0.0128		
Regression model: $P_i = 1 - \exp\{-\text{Constant} + \sum_{j=1}^6 b_j x_{ij} (\text{Background}) + b_D \text{Dose}_i\}$		
Background effects		
Constant	0.04324	0.00714
City	0.00110	0.00203
Sex	0.00262	0.00198
Mean age of father	-0.00040 ^{Sug}	0.00024
Mean age of mother	0.00034	0.00034
Birth order of child	0.00046	0.00080
Year of birth	0.00172**	0.00066
Excess risk		
Joint parental exposure	0.00412	0.00364
Cov(Constant, Dose) = -0.3515×10^{-9}		
Corr(Constant, Dose) = -0.0135		

Significance levels: ^{Sug} (P < 0.10), * (P < 0.05), ** (P < 0.01)

In Table 6, we present separate analyses for malformations, stillbirths, and neonatal deaths, with both statistical approaches, to determine whether "hidden" within the gross regression coefficient there might be a stronger suggestion of a radiation effect upon one of the three indicators. In fact, within the statistical limits imposed by the data, all three indicators behave in a similar manner.

Table 6. Increments or decrements of change in the individual frequencies of congenital malformation, stillbirths, and neonatal deaths in the original cohort of births per sievert of joint parental gonadal dose equivalent, based upon an assumed neutron RBE of 20, DS86 cohort only

Variable	Regression coefficient	Standard error
Regression model: $P_i = \text{Constant} + \sum_{j=1}^6 b_j x_{ij} (\text{Background}) + b_D \text{Dose}_i$		
Malformation		
Joint parental exposure	0.00099	0.00184
Birth order of child	0.00087*	0.00042
Year of birth	0.00120**	0.00032
Stillbirths		
Joint parental exposure	0.00151	0.00199
Birth order of child	-0.00054	0.00042
Year of birth	-0.00048	0.00035
Neonatal deaths		
Joint parental exposure	0.00237	0.00233
Birth order of child	0.00011	0.00049
Year of birth	0.00094**	0.00041
Regression model: $P_i = 1 - \exp(-\text{Constant} + \sum_{j=1}^6 b_j x_{ij} (\text{Background}) + b_D \text{Dose}_i)$		
Malformation		
Joint parental exposure	0.00106	0.00233
Birth order of child	0.00091 ^{Sug}	0.00054
Year of birth	0.00116**	0.00042
Stillbirths		
Joint parental exposure	0.00138	0.00244
Birth order of child	-0.00064	0.00054
Year of birth	-0.00050	0.00044
Neonatal deaths		
Joint parental exposure	0.00233	0.00272
Birth order of child	0.00028	0.00059
Year of birth	0.00101*	0.00049

Significance levels: ^{Sug}($P < 0.10$), *($P < 0.05$), **($P < 0.01$)

The role of possible sources of extraneous variability is potentially troublesome; to examine, albeit crudely, their effects on the estimate of the genetic risk, we have, ignoring all of the concomitant variables, fitted a simple linear model to the data given in Table 5, assigning as the dose in each of the 25 cells the sum of the individual mean parental doses given in the marginal entries (data not shown). A further purpose of this analysis was to determine the effect of grouping of doses on the estimates of intercept and slope. The estimates of the latter two parameters in the restricted sample, for an RBE of 20, obtained by the method of maximum likelihood, are 0.0497 and $0.00354 (\pm 0.00343)$, respectively. As can be seen from a comparison of these estimates with those given in Table 5, grouping and ignoring the extraneous sources of variation does not appear to have a profound effect on either estimate; they change by about 16% when compared with the linear model including the background factors, suggesting that the extraneous sources of variation are more or less randomly distributed with respect to dose.

Analysis employing DS86 and ad hoc doses

The use of ad hoc doses added 14,403 outcomes to the sample. Of the 69,706 pregnancy terminations included in this extended sample, 3,498 culminated in a UPO (Tables 7 and 8). Among these UPOs were 950 infants with major congenital defect, 1,148 who were stillborn, and 1,565 live-born infants who died within 14 days of birth. When abnormal terminations were scored in this matter, 165 of the 3,498 events occurred in conjunction with one other. As shown in Table 8, which presents the distribution of UPOs with respect to parental dose, the background rate is 5.02%.

Table 9 presents the results of the analysis of the extended cohort. All of the findings observed in the more restricted subset of data are repeated. Again, the regression of UPO upon parental radiation exposure is positive, as expected, if the exposure had induced deleterious dominant mutations. But the regression is well below statistical significance and is insignificantly lower than that obtained with the DS86 only cohort. Furthermore, none of the components of the UPOs gives any hint of responding differentially to parental radiation (Table 10). There is no suggestion of significant heterogeneity between the two data sets. As expected, the standard errors of the various regression terms are appropriately decreased in the larger data set.

Comparison with previous analysis

Our previous analysis of these data with the one-hit model, employing the T65DR doses and a somewhat different computational technique, yields a regression on summed parental doses per sievert of 0.001824 ± 0.003232 .² The regression most nearly comparable to this in the present analysis (one-hit model, full data set, RBE of 20) is 0.00264 ± 0.00277 . This increase in the regression under the current analysis reflects the reduction in the gonadal dose estimated with the DS86 system and the use of slightly different statistical procedures.

The reduction in the estimated gonadal dose is a very complex phenomenon, depending, inter alia, on a major reduction in the neutron component attributed to the Hiroshima bomb (forcing us to alter the neutron RBE from 5 to 20) and on a decrease in the transmission of the radiation by Japanese-style buildings, but also depending on an increase in the estimate of radiation tissue transmission, especially for gamma radiation. The exact reduction in gonadal dose varies with distance from the hypocenter; but for all parents receiving doses ≥ 0.01 Sv, it is about 30%.

Table 7. The distribution of joint parental gonadal absorbed dose, by city and dose category in the cohort of births seen in 1948–53, extended (DS86 + ad hoc dose) cohort.
A neutron RBE of 20 is assumed.

City		Dose category (Gy)							
		Total	0	0.01–0.09	0.10–0.49	0.50–0.99	1.00–2.49	≥ 2.50	≥ 0.01
Hiroshima	Subjects	34113	26300	4229	2230	667	507	180	7813
	N mean (Sv) ^a	0.01	0.00	0.00	0.02	0.08	0.24	0.93	0.05
	G mean (Gy)	0.07	0.00	0.04	0.22	0.61	1.29	2.89	0.28
	T mean (Sv)	0.08	0.00	0.04	0.23	0.69	1.53	3.82	0.33
Nagasaki	Subjects	35593	30997	2257	1088	737	409	105	4596
	N mean (Sv)	0.00	0.00	0.00	0.01	0.03	0.09	0.29	0.02
	G mean (Gy)	0.05	0.00	0.03	0.26	0.68	1.35	3.07	0.37
	T mean (Sv)	0.05	0.00	0.03	0.27	0.71	1.44	3.36	0.40
Both cities	Subjects	69706	57297	6486	3318	1404	916	285	12409
	N mean (Sv)	0.01	0.00	0.00	0.01	0.06	0.18	0.69	0.04
	G mean (Gy)	0.06	0.00	0.03	0.23	0.65	1.31	2.96	0.32
	T mean (Sv)	0.06	0.00	0.03	0.24	0.70	1.49	3.65	0.36

^aN = 20 × neutron dose, G = gamma dose, T = total (gamma + 20 × neutron) dose

Table 8. The distribution of untoward pregnancy outcomes and total subjects by parental gonadal dose in sieverts (DS86) based on an assumed neutron RBE of 20, sexes and cities combined, extended (DS86 + ad hoc dose) cohort

Mother's gonadal dose in sievert (DS86)	Father's gonadal dose in sievert (DS86)										Mean dose
	<0.01		0.01–0.09		0.10–0.49		0.50–0.99		≥ 1.00		
	Subj	UPO	Subj	UPO	Subj	UPO	Subj	UPO	Subj	UPO	
≥ 1.00	528	24	36	3	13	0	12	1	19	1	1.78
0.50–0.99	834	58	25	0	27	2	53	4	24	1	0.69
0.10–0.49	1984	95	151	10	235	15	53	2	30	1	0.23
0.01–0.09	4428	207	755	28	179	7	54	2	71	3	0.03
<0.01	57322	2880	1428	79	726	36	339	16	380	23	0.00
Mean dose	0.00		0.03		0.25		0.70		2.12		

Table 9. Increments or decrements of change in the frequency of untoward pregnancy outcomes in the original cohort of births per sievert of joint parental gonadal dose equivalent, based upon an assumed neutron RBE of 20, extended (DS86 + ad hoc dose) cohort

Variable	Regression coefficient	Standard error
Regression model: $P_i = \text{Constant} + \sum_{j=1}^6 b_j x_{ij} (\text{Background}) + b_D \text{Dose}_i$		
Background effects		
Constant	0.03856	0.00582
City	0.00100	0.00167
Sex	0.00238	0.00165
Mean age of father	-0.00023	0.00020
Mean age of mother	0.00034	0.00028
Birth order of child	0.00019	0.00066
Year of birth	0.00179**	0.00055
Excess risk		
Joint parental exposure	0.00264	0.00277
Cov(Constant, Dose) = -0.2827×10^{-9}		
Corr(Constant, Dose) = -0.0175		
Regression model: $P_i = 1 - \exp(-(\text{Constant} + \sum_{j=1}^6 b_j x_{ij} (\text{Background}) + b_D \text{Dose}_i))$		
Background Effects		
Constant	0.03868	0.00627
City	0.00101	0.00180
Sex	0.00237	0.00177
Mean age of father	-0.00024	0.00022
Mean age of mother	0.00035	0.00030
Birth order of child	0.00022	0.00071
Year of birth	0.00179**	0.00059
Excess risk		
Joint parental exposure	0.00262	0.00294
Cov(Constant, Dose) = -0.3299×10^{-9}		
Corr(Constant, Dose) = -0.0179		

Significance levels: *($P < 0.05$), **($P < 0.01$)

Table 10. Increments or decrements of change in the individual frequencies of congenital malformation, stillbirths, and neonatal deaths in the original cohort of births per sievert of joint parental gonadal dose equivalent, based upon an assumed neutron RBE of 20, extended (DS86 + ad hoc dose) cohort

Variable	Regression coefficient	Standard error
Regression model: $P_i = \text{Constant} + \sum_{j=1}^6 b_j x_{ij} (\text{Background}) + b_D \text{Dose}_i$		
Malformation		
Joint parental exposure	0.00101	0.00154
Birth order of child	0.00064 ^{Sug}	0.00036
Year of birth	0.00131**	0.00028
Stillbirths		
Joint parental exposure	0.00092	0.00163
Birth order of child	-0.00059	0.00038
Year of birth	-0.00028	0.00032
Neonatal deaths		
Joint parental exposure	0.00128	0.00185
Birth order of child	0.00026	0.00043
Year of birth	0.00068 ^{Sug}	0.00037
Regression model: $P_i = 1 - \exp(-(\text{Constant} + \sum_{j=1}^6 b_j x_{ij} (\text{Background}) + b_D \text{Dose}_i))$		
Malformation		
Joint parental exposure	0.00120	0.00194
Birth order of child	0.00064	0.00047
Year of birth	0.00130**	0.00038
Stillbirths		
Joint parental exposure	0.00091	0.00200
Birth order of child	-0.00075	0.00048
Year of birth	-0.00029	0.00040
Neonatal deaths		
Joint parental exposure	0.00128	0.00218
Birth order of child	0.00047	0.00052
Year of birth	0.00074 ^{Sug}	0.00044

Significance levels: ^{Sug}($P < 0.10$), * ($P < 0.05$), ** ($P < 0.01$)

As noted, none of the models we have used revealed an effect of combined parental exposure which is statistically significant, although all showed that the risk of an untoward pregnancy increases with increasing dose. Previous analyses have also failed to disclose a significant effect.^{1,2} We note once again, however, that in associating errors with these regressions we do not imply a test of the null hypothesis. Radiation has resulted in an increased frequency of mutation in every well-studied organism, and it is inconceivable that humans are an exception. Next, we will discuss the appropriate uses of these data.

Uncertainties

As in most, if not all, epidemiological studies of similar scope, a number of uncertainties attend this one and the analyses we have presented. Two of these warrant particular comment, viz., errors in the estimation of the organ-absorbed doses, and the completeness of the ascertainment of death and defect.

Errors in the estimation of the gonadal doses. All estimates of the doses to A-bomb survivors are subject to at least three sources of error, i.e., those that stem from a) the FIA dose curves themselves, b) the estimation of the attenuation of energy through tissues, materials, and the like, and c) the recollections of the survivors as to their locations. There is, however, no particular reason to believe that in the present instance these errors are any larger, or smaller for that matter, than those obtained in any other study based on the A-bomb survivors of these cities, where it has been estimated that individual doses could be in error by as much as 30%.²⁴ Be this as it may, these errors can affect inferences on the overall shape of the dose-response relationship as well as parameter values defining that shape.²⁴⁻²⁶

Completeness in ascertaining death and defect. As we have previously stated, ascertainment of the pregnancies whose outcomes we report occurred at or shortly after the fifth lunar month of gestation, and generally well before the pregnancy itself terminated. Thus, the design was inherently prospective, and from a variety of lines of evidence, including examination of the births officially recorded in these cities, we estimated that more than 95% of qualifying pregnancies were identified. Many of those pregnancies which were not registered did subsequently come to our attention through the attending physician or midwife. Most involved either children conceived out-of-wedlock or born to women who had applied for rations elsewhere or were unaware of the provisions of the rationing system. There is no evidence that pregnancies persisting for 20 weeks or more and terminating untowardly went unregistered more frequently if one or both parents were exposed to the bombing.

Discussion

In principle, an increase in untoward outcomes in the pregnancies of women exposed to the A-bombs could reflect an altered maternal physiology and/or depressed socioeconomic status and/or genetic events, i.e., an increased mutation rate in the woman and/or her husband. The average child entering into this

study was conceived about five years following the bombings, by which time any acute effects of the bombings had certainly disappeared. The intensive studies sponsored by RERF have revealed an increase in a variety of malignant tumors as a late sequela of the bombings,²⁷ but except from leukemia, these had not yet made their appearance at the time of the study. We will therefore argue that an altered maternal physiology was unlikely to have affected the indicator (but would only inflate any observed effect). With respect to socioeconomic status, we have reported that the parents who were nonexposed to the effects of the bombs (who came to Hiroshima and Nagasaki following the bombings, as released service men, repatriates, spouses, or immigrants) were slightly younger and had a little more education and somewhat higher occupational ratings than the exposed.¹⁻⁴ In principle, this might result in a higher indicator frequency in the children of exposed (and might also lead to an overestimate of radiation effects).

It is important to note that the estimate of genetic damage following exposure to ionizing radiation derived here rests on mutational events manifesting themselves as a UPO recognizable between 20 weeks after fertilization and 14 days following birth. Clearly, this does not represent all of the mutational damage that could be expressed throughout life nor even all of that which might occur from fertilization to 14 days postpartum. Pregnancies terminating before the 20th week were not ascertained in this study, and to the extent that such occurrences were dose-related, reflecting mutational damage, our data would underestimate the risk. The magnitude of this possible underestimation is uncertain—indeed impossible to estimate—since pregnancies terminating within four weeks of fertilization, before a menses is missed or before other symptoms of pregnancy become apparent, are often unrecognized by the prospective mother. Although the proportion of pregnancies terminating this early in gestation is not precisely known, it appears relatively large. However, from the societal standpoint, these early losses are much less traumatic than the UPOs of this study.

Since radiation has caused genetic damage in every species properly studied in an experimental setting, we assume that some genetic damage resulted from the Hiroshima–Nagasaki experience. We must then also accept that the data from these children, despite their limitations, provide the best available basis for estimating the confidence limits to be placed on the computed genetic risk involved in exposure to ionizing radiation.

In brief, under a linear dose-response function, the excess relative risk for genetic effects can be defined as the ratio of the slope to the intercept. When concomitant sources of variability are taken into account (Tables 5 and 9), this ratio at an RBE of 20 is 0.0986, based on the restricted sample. The 95% lower confidence limit on this doubling dose estimate is approximately 0.15 Sv. The comparable values for the extended sample are 0.0685, and 0.19 Sv, respectively. In order to use these estimates to derive a doubling dose applicable to the genetic component, however, it is necessary to postulate what fraction of the indicator may be attributed to spontaneous mutation in the preceding generation.

Elsewhere, we shall provide an estimate of this fraction based upon current information, and combine the findings of this study with other genetic endpoints that have been measured in the children of survivors to derive estimates of both the minimal and most likely doubling dose.¹¹

References

1. Neel JV, Schull WJ: The effect of exposure to the atomic bombs on pregnancy termination in Hiroshima and Nagasaki. National Academy of Sciences-National Research Council, Publ. No. 461, Washington, 1956
2. Schull WJ, Otake M, Neel JV: Genetic effects of the atomic bombs: A reappraisal. *Science* 213:1220-7, 1981 (RERF TR 7-81)
3. Neel JV, Kato H, Schull WJ: Mortality in the children of atomic bomb survivors and controls. *Genetics* 76:311-26, 1974 (ABCC TR 9-73)
4. Kato H, Schull WJ, Neel JV: A cohort-type study of survival in the children of parents exposed to atomic bombings. *Am J Hum Genet* 18:339-73, 1966 (ABCC TR 4-65)
5. Schull WJ, Neel JV: Maternal radiation and mongolism. Letter to the Editor. *Lancet* 1:537-8, 1962
6. Schull WJ, Neel JV, Otake M, Awa AA, Satoh C, Hamilton HB: Hiroshima and Nagasaki: Three and a half decades of genetic screening. In *Environmental Mutagens and Carcinogens*. Ed by T. Sugimura, S. Kondo, S. Takebe. Tokyo, University of Tokyo Press, 1982. pp 687-700
7. Awa AA, Bloom AD, Yoshida MC, Neriishi S, Archer PG: A cytogenetic survey of the offspring of atomic bomb survivors. *Nature* 218:367-8, 1968 (ABCC TR 6-68)
8. Awa AA, Honda T, Neriishi S, Sofuni T, Shimba H, Ohtaki K, Nakano M, Kodama Y, Ito M, Hamilton HB: Cytogenetic studies of the offspring of atomic bomb survivors. In *Cytogenetics: Basic and Applied Aspects*. Ed by B. Obe, A. Basler. Berlin, Springer Verlag, 1987. pp 166-83
9. Satoh C, Awa AA, Neel JV, Schull WJ, Kato H, Hamilton HB, Otake M, Goriki K: Genetic effects of atomic bombs. In *Human Genetics. Part A: The unfolding genome*. Ed by B. Bonne-Tamir. New York, Alan R. Liss, 1982. pp 267-76
10. Neel JV, Satoh C, Goriki K, Asakawa J, Fujita M, Takahashi N, Kageoka T, Hazama R: Search for mutations altering protein charge and/or function in children of atomic bomb survivors: Final report. *Am J Hum Genet* 42:663-76, 1988 (RERF TR 10-87)
11. Neel JV, Schull WJ, Awa AA, Satoh C, Kato H, Otake M, Yoshimoto Y: The children of parents exposed to atomic bombs: Thoughts on the genetic doubling dose of radiation for humans. (In manuscript)
12. Grahn D, Lee CH, Farrington BF: Interpretation of cytogenetic damage induced in the germ line of male mice exposed for over 1 year to ²³⁹Pu alpha particles, fission neutrons, in ⁶⁰Co gamma rays. *Radiat Res* 95:566-83, 1983 (See also Grahn D, Farrington BA, Lee CH: Genetic injury in hybrid male mice exposed to low doses of ⁶⁰Co gamma-rays of fission neutrons. I. Response to single doses. *Mutat Res* 129:215-29, 1984)

13. Auxier JA: Ichiban—Radiation Dosimetry for the Survivors of the Bombings of Hiroshima and Nagasaki. REDA Critical Review Series, TID-27080, NTIS 1977 (See also J. T. Cheka, F. W. Sanders et al: Distribution of weapons radiation in Japanese residential structures. USAEC Report CEX-62, 11, 1965)
14. Milton RC, Shohoji T: Tentative 1965 radiation dose estimation for atomic bomb survivors, Hiroshima and Nagasaki. ABCC TR 1-68
15. Kerr GD: Organ dose estimates for Japanese atomic bomb survivors. *Health Phys* 37:487–508, 1979
16. Loewe WE, Mendelsohn E: Revised dose estimates at Hiroshima and Nagasaki. *Health Phys* 41:663–5, 1981 (See also W. E. Loewe, E. Mendelsohn: Neutron and gamma doses at Hiroshima and Nagasaki. *Nucl Sci Eng* 81:1982)
17. Kerr GD: Findings of a recent Oak Ridge National Laboratory review of dosimetry for Japanese atomic bomb survivors. In *Reevaluation of dosimetric factors: Hiroshima and Nagasaki*. Ed by V. P. Bond and J. W. Thiessen. DOE Symposium Series 55, CONF-820928, 1982
18. Kerr GD, Hashizume T, Edington CW: Historical Review. In *Final Report of US–Japan Reassessment of Atomic Bomb Dosimetry in Hiroshima and Nagasaki*. Ed by W. C. Roesch. Radiation Effects Research Foundation, Hiroshima, 1987. pp 1–13
19. Roesch WC: *Final Report of US–Japan Reassessment of Atomic Bomb Radiation Dosimetry in Hiroshima and Nagasaki*. Radiation Effects Research Foundation, Hiroshima, 1987
20. Preston DL, Pierce DA: The effect of changes in dosimetry on cancer mortality risks in the atomic bomb survivors. *Radiat Res* 114, 437–66, 1988 (RERF TR 9-87)
21. Schull WJ, Neel JV: Atomic bomb exposure and the pregnancies of biologically related parents. *Am J Public Health* 49:1621–9, 1959
22. Neel JV: A study of major congenital defects in Japanese infants. *Am J Hum Genet* 10:398–445, 1958
23. Schull WJ: Empirical risks in consanguineous marriages: Sex ratio, malformation, and viability. *Am J Hum Genet* 10:294–343, 1958
24. Jablon S: Atomic bomb radiation dose estimation at ABCC. ABCC TR 23-71
25. 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)
26. 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)
27. Shigematsu I, Kagan A: *Cancer in Atomic Bomb Survivors*. New York/London, Plenum Press, 1986. pp 1–196

原爆被爆者の子供における先天性奇形，
死産，及び早期死亡：再解析

Congenital Malformations, Stillbirths, and Early Mortality
among the Children of Atomic Bomb Survivors:
A Reanalysis

大竹正徳, William J. Schull, James V. Neel

放影研業績報告書シリーズ

RERF Technical Report Series

業績報告書は、放射線影響研究所で行われたオリジナルな研究を報告するためのものである。このシリーズに含まれる報告書は、研究所内外の専門家による検討を受けたものであり、その一部又は全文は学術雑誌への投稿原稿としても用いられる。本報告書を引用したり、参考文献として言及しても差し支えないが、本報告書自体は当研究所の内部出版物である。報告書の入手を希望される場合は、〒732 広島市南区比治山公園5-2 放影研編集課あてにお申し込み下さい。

1989年から、放射線影響研究所の業績報告書は、従来の日英両文を併記した方式では発行しない。主要な報告書については、今後も日英両文で印刷するが、それぞれ別に発行する。内容が高度に専門的であり、一般の関心が少ないと思われる報告書については英文のみとし、日本文の要約を添付する。

これにより、広島・長崎の原爆電離放射線被曝の人体に及ぼす晩発性生物学的影響に関する最近の知見を今までよりも速やかにお知らせできることと思う。

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

原爆被爆者の子供における先天性奇形， 死産，及び早期死亡：再解析[§]

Congenital Malformations, Stillbirths, and Early Mortality among the Children of Atomic Bomb Survivors: A Reanalysis

大竹正徳¹，William J. Schull^{2*}，James V. Neel^{**}

¹放影研統計部及び²常務理事

要 約

電離放射線被曝後のヒトにおける遺伝リスクを推定する際に用いられるデータセットの中で，被爆者の子供集団は潜在的に最も豊富な情報を提供する．本報告書では，最新の改訂線量，いわゆる DS86で親の被曝線量を推定し，これを最大限に利用して，被爆者の子供集団における親の被曝状況と“妊娠終結異常（UPO）”の関係を解析する．調査対象となる妊娠終結件数は70,073例で，このうち DS86線量が計算されていないもの，又は計算することができないものが14,770例あった．重度の先天性奇形による妊娠終結，死産，あるいは生後14日以内の新生児死亡を妊娠終結異常と定義した．妊娠終結異常の発生は，有意ではないが親の線量合計（総計）と共に増加する．

DS86 新線量が利用できる親から生まれた子供（ $n=55,303$ ）の観察集団に限定し，随伴変数を考慮せず RBE を20と仮定すると，標準線形モデルによれば，シーベルト当たりの妊娠終結異常発生の増加推定値は， $0.00345 (\pm 0.00343)$ である．中性子線の RBE を20とし，随伴変数を補正した後の推定値は， $0.00422 (\pm 0.00343)$ である．随伴変数補正後の1ヒットモデルによれば， $0.00412 (\pm 0.00364)$ でほぼ同じ推定値である．

[§]本報告の英語版は別に発行した．

*テキサス大学保健科学センター生物医学大学院遺伝学センター．**放影研顧問，ミシガン大学医学部人類遺伝学教室．

本報告に基づく論文は Radiation Research に受理された．

DS86線量計算に必要な線量パラメータが十分でないが、従来の T65DR 線量方式から DS86 に相当する仮線量への経験的変換が可能である親を含めて対象集団を拡大すると、線形モデルによる妊娠終結異常のシーベルト当たりの推定値の増加は、RBE が20で、随伴変数補正後で、 $0.00264 (\pm 0.00277)$ である（ここで、 $n=69,706$ である。70,073例のうち、367例は、DS86線量と仮線量のいずれも計算できなかった）。これに相当する1ヒットモデルによる推定値は、 $0.00262 (\pm 0.00294)$ である。前者は、過去に発表された値より31%高い。

緒 言

電離放射線被曝後のヒトにおける遺伝リスク推定は、放射線生物学者にとって、非常に重要であると同時に困難な課題である。リスク推定の基礎として利用できる経験事象並びにデータは多様である。例えば、1) 診断及び治療に用いるX線やラジウム、コバルト60などの放射性物質による被曝、2) ウラン採掘、原子力炉保守などによる職業被曝、3) 自然、又は人工的な環境放射線の高い地域、4) 広島及び長崎における原爆投下などがある。これらの放射線源による被曝状態は、質的かつ量的に大いに異なる。急性又は慢性、単一又は多元的、全身又は身体の一部、あるいは疾病により起因する健康状態と交絡する可能性のあるものなど多様である。被曝状態及び症例確認方法がそれぞれ全く異なるので、これらのデータを一括して調べることは不可能である。

これら利用可能なデータセットの中でも最も豊富な情報を提供するの、被爆者の子供の集団であろう。このような認識から、ABCC は第二次世界大戦直後、日米共同の研究プログラムを開始し、現在放影研がこれを継続している。このプログラムを通じて集められたデータは、他の同様のすべての研究を合わせたものより大きい。しかしながら、標本規模は従来の疫学的研究より大きい、平均生殖腺線量は、実験的研究で使われるものをかなり下回っていることに留意しなければならない。一方、本調査は“自然集団”を対象にしている。すなわち、扱うデータは医用電離放射線の指標と電離放射線の影響を混同していない。また被爆者には男女とも含まれており、その年齢、社会経済状態、職業など様々である。最後に、各個人についてより良い線量推定値が得られる線量推定方式が最近採用された。新しい推定値は過去の多くの集団について得られた推定値より間違いなく信頼性が高く、従来の1965年改訂暫定線量 (T65DR) を大きく改良したものである。

これまでヒトの集団を対象とする突然変異調査に用いた方法のほとんどすべてを、この被爆第二世代の調査にも用いた。例えば、a) 重度の先天性障害や未熟児死亡発生などの集団特性、¹⁻⁴ b) センチネル表現型、^{5, 8} c) 染色体異常、^{7, 8} d) 構造的又は動的性質をもつ生化学変異体^{9, 10} などである。このように研究方法の選択肢は多岐にわたるが、目的は一つである。すなわち、電離放射線被曝単位当たりの突然変異の確率を推定することと、測定された突然変異頻度の増加が一般の健康へもたらす影響を確認することである。

本報告書の目的は、広島と長崎の原爆被爆第二世代に関するこれまでの調査の一面、すなわち1948-53年の間に観察された妊娠終結異常に関する臨床データを再調査することである。これは、最近になって改訂線量推定値が利用できるようになったことで促進された。再解析の結果はそれ自体でも興味深いが、近い将来、これを前記の子供集団について現在あるすべてのデータを解析した結果と合わせ、各世代で自然発生する突然変異と同程度の突然変異を引き起こす最低放射線量(95%の確率レベル)、すなわち最小倍加線量を推定し、さらにデータ解析から得られる実際の倍加推定値¹⁾を求める。

材料と方法

調査対象集団

1948年から1953年の間に確認された妊娠5か月以上の調査対象の70,073例は、出生届を基盤としている。届出の手続き、その完全性及び収集情報については、別報で詳細に述べている。¹⁻⁴⁾ 要約すると、1948年に、原爆投下後広島及び長崎で出生した子供に関する継続的な遺伝学的調査が相当な規模で開始された。本報で注目するこの最初の調査では、戦後の配給制度を利用して症例の発見に努めた。この配給制度では、妊娠5か月以上の妊婦が届出をすれば、食料の特別配給を得られるようになっていた。戦後の困難な経済状態のため、妊娠女性のほとんどが妊娠を届け出たので、20週以上の妊娠例の95%以上を確認でき、妊娠終結の際には、医者がその結果をすべて検診することができた。¹⁾ これらの観察は通常家庭で行われたが、新生児死亡剖検プログラムと、ABCCの臨床施設で行われた生後8か月から10か月以上の新生児約30%に対する第1次検診によって補完された(この調査に対する詳細な報告は、Neel and Schull¹⁾を参照のこと)。

上記の新生児検診プログラムから得られた性別、出生時体重、出生時の生死別、奇形の有無、生後1週間以内の生死などの遺伝的要素のある指標はすべて、外的因子と絡み合っている可能性がある。データが存在する外的因子の中で最も重要な因子は、出生年、出生都市、性別、出生順位及び出生時の親の年齢であった。

本解析では、重度の先天性奇形児の出産、死産、及び出生後2週間以内の死亡の三つの異常出産に注目した。(注: 重度の先天性奇形児とは、生存不能、生存困難、または所属する社会で正常に機能するのに必要な能力に重大な欠如が認められる新生児とする)。このような放射線障害を示唆する指標を一つ以上示す新生児を出産した妊娠を、“妊娠終結異常(untoward pregnancy outcome [UPO])”とした。このような妊娠終結異常のうちの程度が、前世代に生じた突然変異に直接起因するののかということについての考察は、別の報告書で行う。¹¹⁾

線量推定方式

被曝状態や線量を表現する方法は多様なので、以下の記述に曖昧さをさけるため、本報で使用する空中(free-in-air [FIA])カーマ(kerma [kinetic energy released in material])、遮蔽

区域カーマ、臓器吸収線量、臓器線量当量の四語をここで定義する。空中カーマとは、遮蔽のない地面上の空中の1点における(建物の中や付近ではない)組織カーマ、遮蔽区域カーマとは、構造的遮蔽を考慮に入れた個人のカーマ、臓器吸収線量とは、問題とする臓器又は組織によって吸収された放射線量(ガンマ線、中性子線)、臓器線量当量とは、質的係数(RBE)で乗じた種々の吸収線量の総計である。本調査では、従来どおりガンマ線のRBEを1とし、被爆者が受けた概して低い生殖腺中性子線量において、中性子線の遺伝的影響のRBEを20とした。RBEを20とした理由は別報で説明している。¹² カーマと臓器吸収線量は、グレイ(gray)単位(1 Gy = 100 rad)、臓器線量当量は、シーベルト(sievert)単位(1 Sv = 100 rem)で表す。

被爆第二世代の放射線関連リスクに関する過去の解析は、両親の T65DR 線量推定値を基にしている。これらの推定値は米国 Oak Ridge National Laboratory の Auxier らの努力の結果得られたものである。¹³ この線量方式により、放影研寿命調査(LSS)集団(近距離被爆の親はほとんどこの集団に含まれる)の大部分(98%)について、必要の場合は遮蔽状況を考慮し、空中カーマが推定された。¹⁴ 放射線は、問題とする臓器又は組織に到達する際、その上層臓器や組織を通過することにより減衰する。これを表す一定の係数を用いて臓器吸収線量が決定された。¹⁵ 中性子線及びガンマ線のカーマと臓器吸収線量は別々に推定された。

1976年に、Los Alamos National Laboratory の Preeg は、広島・長崎の原子爆弾のガンマ線及び中性子線のスペクトルを再検討し、T65DRのカーマ計算で用いたスペクトルとかなりの相違があることを発見した(Fatman 及び Little Boy の中性子線及びガンマ線の出力に関する研究開発員 L.P. Knowles への書簡, New Mexico.)。このスペクトルを基に行った簡単な計算も、広島での T65DR 中性子線空中カーマが、著しく過大に推定されていたことを示唆した。これを受けて、Loewe と Mendelsohn¹⁶ 及び Kerr¹⁷ がそれぞれ独自に広島・長崎の空中線量を計算し、中性子線及びガンマ線の空中カーマが、T65DR の推定値と大幅に違うことを報告した。これらの所見により、日米共同の原爆放射線量再評価作業が始められた。(この再評価への経過に関する詳細な説明は、Kerr et al¹⁸ を参照。)この再評価作業の結果、新線量方式が生まれた。これが1986年線量体系(DS86)である。¹⁹

原爆の遺伝的影響評価には、関係のある個人(ここでは調査集団の子供の親)の放射線被曝に関し、可能な限りの正確な知識が必要とされる。したがって、本報では線量がどのように推定されたかを正確かつ詳細に報告する。まず、二組の線量の区別から始める。その一つは DS86 線量方式によるものであり、もう一つは著者が考案した仮線量方式によるものである。DS86とは、Science Applications International Corporation 社によって開発され、放影研で採用された線量計算方法に基づいて計算された線量である。この計算基礎並びに方法については、Roesch¹⁹ 及び Preston と Pierce²⁰ に報告されている。報告書19及び20に加え、この線量方式は最近拡大され、それによって長崎の被爆者で地形による遮蔽のあった人、又は工場内

で被爆した人たちの線量が直接計算された。寿命調査集団の約1,000人がこれに該当する。さらに、2,000 m以遠で被爆したさらに多くの被爆者の線量を間接的に計算する方法が編み出された。具体的に言えば、遮蔽のない場所で被爆した人や遮蔽情報のない人がこれに該当する。

このような最近の進展により、DS86を決められない被爆者数は相当減少したが、それでも今なお線量が決定できない対象者がいる。この人たちの多くは、2,000 m以内で被爆しており、したがって高い線量に被曝したとみなすことができる。仮線量の対象となるのは主としてこの人たちであり、これには約14,000の妊娠終結例の片親あるいは両親が含まれている。この集団の被爆データは、現在の詳細な被爆資料のコード化が行われる10年前の1948年から1954年にかけて収集されている。¹ これらのデータについては、普通 T65DR 線量方式による線量は計算できるが、DS86 線量方式を計算するほどには詳細なデータとは言えない。

多大な調査努力を注ぎ、また DS86集団を26%拡大する要因となったこれらの子供たちを、できるだけ調査の対象から落とさないようにし、そして同様の問題をもつ他の調査集団にも適用できる情報を提供するために、今回の調査では最初の調査集団のテープを利用した。このテープ上の親の基本原簿番号を公式の DS86 線量を有する被爆者の名簿と照合し、親を2群に分類した。すなわち、a) 両親共に DS86 線量を計算できる群と、b) 両親のいずれにも DS86 線量がない群の2群である。各群について、調査過程で記録された親の遮蔽状況に関する分類データを表にした。その結果を表1に示す。表の数値は、“DS86 線量なし”群の12,207人、及び“DS86 線量あり”群の17,010人の親のうち、特定の遮蔽状況を報告した人の割合である。まず、注意すべきことは、日本の木造家屋による遮蔽が両群を通じ圧倒的に多いことである。次に、DS86が得られない場合、“その他”に分類されている親が比較的多いが、この分類は必ずしもコンクリート建造物や防空壕による遮蔽を意味するのではなく、塀や木の陰、又は屋根のひさしなどによって遮蔽されたと述べた親も含んでいる。木造建造物内で被爆し DS86 線量が得られていない人たちの大部分と、“その他”に分類されている幾人かについても、詳細な遮蔽情報があれば、おそらく DS86 線量を計算することが可能であったであろう。

表1 親の遮蔽状態の比較、DS86 線量の有無別

遮蔽区分	DS86 線量あり		DS86 線量なし	
	母親	父親	母親	父親
屋外	3.4	5.9	4.1	6.1
日本家屋内	86.4	81.7	71.2	65.2
その他	10.2	12.4	24.7	28.7

T65DR 線量計算値を有する広島及び長崎両都市の親を合わせ、DS86 線量あり・なしの両群を、i) 2,000 m 以内の被爆者、ii) 2,000 m 以遠の被爆者という完全に独立した二つの部分集団に分類した。さらにこの部分集団を、無症状の者と有症状の者、すなわち急性放射線障害のうち、脱毛、皮下出血、喉頭病変の三つの重要な症状のうち一つ以上の症状を報告した者に分類した。こうして分類した8群をさらに線量別に5段階に区分し、各区分ごとにT65DR 線量の平均値を計算した。その結果を表2に示す。

表2 DS86 線量あり・なし別集団の T65DR 線量の比較、距離別及び症状の有無別
(詳しい説明は本文にある)

距離	症状	T65DR 線量 (rad)							
		1-600	1-9	10-19	20-49	50-99	≥100	0	
T65DR あり, DS86 なし									
< 2,000 m	症状あり	No.	2471	217	240	374	319	1321	15
		Dose	165.1	5.8	14.7	31.1	75.0	278.3	0.0
	症状なし	No.	10235	2034	2555	2448	1612	1586	6276
		Dose	55.7	5.7	14.6	31.5	70.2	208.7	0.0
	計	No.	12706	2251	2795	2822	1931	2907	6291
		Dose	77.0	5.7	14.6	31.5	71.0	240.3	0.0
≥ 2,000 m	症状あり	No.	225	168	57				295
		Dose	5.3	2.1	14.7				0.1
	症状なし	No.	4180	3632	547	1			19297
		Dose	3.3	1.6	14.3	19.6			0.0
	計	No.	4405	3800	604	1			19592
		Dose	3.4	1.6	14.3	19.6			0.0
T65DR あり, DS86 なし									
< 2,000 m	症状あり	No.	470	19	28	37	68	318	22
		Dose	204.2	4.5	15.7	34.7	74.7	280.2	0.0
	症状なし	No.	1408	213	229	297	260	409	95
		Dose	90.2	5.4	15.5	32.1	70.8	230.6	0.0
	計	No.	1878	232	257	334	328	727	117
		Dose	118.7	5.3	15.5	32.4	71.6	252.3	0.0
≥ 2,000 m	症状あり	No.	15	9	6				2
		Dose	7.3	3.9	12.5				0.2
	症状なし	No.	269	206	63				65
		Dose	5.4	2.7	13.9				0.2
	計	No.	284	215	69				67
		Dose	5.5	2.8	13.8				0.2

ここで注目したいのは、各線量区分における T65DR 平均値は、DS86 線量あり・なし両群でほぼ等しいことである。これは、2,000 m 以内の被爆者、2,000 m 以遠の被爆者、また症状がある被爆者についても同じことが言える。さらに、T65DR 線量群における症状のある個人の割合は、DS86 線量あり・なし両群のいずれの群においてもほぼ等しいことを認めた。これらの事実が示唆することは、対象となる被爆者の T65DR 線量分布は、DS86 線量の計算が可能であるか否かに左右されないということである。このことが真実とすれば、DS86 線量のない部分集団についての総カーマの仮推定に、両方の線量を有する部分集団の DS86 線量分布を利用できるはずである。

仮線量決定については、いろいろな方法が考えられる。仮カーマを求める作業には、表 2 に示す九つの線量区分 (0.01—0.19, ..., ≥ 4.0 Gy) におけるある個人の T65DR 線量に、T65DR 平均総カーマに対する DS86 の比率を乗じることができるという原則を用いた。したがって、DS86 線量あり群ではガンマ線と中性子線成分だけでなく平均総カーマも、10 の線量区分について都市別に計算した (データは本報には記載しない)。これらのデータから、DS86 総カーマと T65DR 総カーマの平均値の比を計算した。こうして求めた比率を線量変換因子と呼ぶことにした。T65DR 線量によれば、二つの原爆が爆発した際に生じた中性子線成分には違いがあるので、予測どおりこの因子は両都市間で著しく相違した。さらに、広島 の線量変換因子は線量区分に関数的に依存するが、長崎のそれは依存するとしてもその度合は非常に低い。ここでも、長崎では、DS86 方式によるカーマの変動をよく反映していた。¹⁹

総カーマの仮推定値を求めるために、一つの線量区分における DS86 線量なし群 (10 段階の線量区分について) の各親の T65DR カーマ推定値に、その人が被爆した都市におけるその線量区分の線量変換因子を乗じた。推定総カーマを中性子線及びガンマ線成分に分けるため、総仮カーマに、線量区分における DS86 線量の中性子線の割合を乗じた。最後に、これらの割合を用いて、総仮カーマを中性子線量とガンマ線量に分けた。T65DR 線量が 0 の場合、DS86 線量も同値であると仮定し、これを仮推定値とした。

生殖腺の線量を推定するために、寿命調査集団を基にした卵巣及び精巣における中性子線及びガンマ線の DS86 平均透過因子を、仮カーマ推定値に乗じた。こうして得た値は、卵巣ではガンマ線が 0.74、中性子線が 0.16、精巣ではそれぞれ 0.78 と 0.32 であった。中性子線-ガンマ線捕獲因子については、中性子線捕獲ガンマ線の総カーマにおける適正な比率を示そうとしても、その根拠が余りにも薄弱に思えるので、これを考慮に入れなかった。被爆時 (ATB) 2,000 m 以内にいた DS86 線量なし群において、一つ以上の放射線被曝症状を示す場合が DS86 線量あり群よりも多い (DS86 線量あり群の 19% に比べて 25%) という事実に違わず、上述した方式によれば、DS86 線量なし群の平均カーマ線量は、0.75 Gy となり、2,000 m 以内で被爆した DS86 線量あり群の計算値 0.53 Gy と著しい対照をなしていることが判明した。

明らかに、この方式から得られるものは近似値である。およその調整係数を得るために用いる DS86 線量はカーマ推定値なので、この方式は、DS86 あり・なしの両群の遮蔽状況の分布は同じか、もしくは近似しているという暗黙の仮定を、一番重要なよりどころしていると言える。前述のように、この仮定は項目別に明確に定義された遮蔽データと大体一致しているようである。これに関連して、生物学的線量測定法が物理的線量測定法をよく補強しているという印象を受けた。

両親共に公式の DS86 線量値を有する場合、あるいは片親又は両親が被爆時に広島・長崎の両都市にいなかった場合の妊娠終結を基にして、中性子線の RBE を 20 と仮定し、0, 0.01-0.09, 0.10-0.49, 0.50-0.99, 1.00-2.49, 2.50 Gy 以上の六つの線量区分別、都市別の確認妊娠数、親の生殖腺吸収線量合計（総計）の平均及び線量当量を求め、これを表 3 に示す。表 7 には、仮線量が計算された親を含めた場合に、比較できる値を示す。合計線量が最も低いグループ、すなわち 0.01 Gy 以下で被曝したグループは、被爆時に市内にいて、この線量以下の放射線に被曝した親だけでなく、片親は被爆時に市内にいたが、その配偶者は市内にいなかった者（いわゆる市内不在者群 [NIC]）も含んでいる。表 3（及び表 7）に示す平均生殖腺吸収線量と平均線量当量の比較からわかるように、中性子線 RBE 値が変わっても後に述べる結果は実質的には変わらない。これは、DS86 線量方式では中性子線の寄与が少なく、線量反応関係勾配を決定する場合に、中性子線の RBE 値がそれほどの重要性をもたないためである。

表 3 妊娠終結異常調査対象子供集団における親の DS86 生殖腺線量当量合計の分布。
中性子線の RBE を 20 と仮定したときの都市別及び線量区分別

都市		計	線量区分 (Sv)					
			0	0.01-0.09	0.10-0.49	0.50-0.99	1.00-2.49	≥ 2.50
広島	対象者	31283	24449	3761	1958	586	416	113
	N 平均 (Sv) ^a	0.01	0.00	0.00	0.02	0.08	0.23	0.87
	G 平均 (Gy)	0.06	0.00	0.04	0.22	0.61	1.29	2.84
	T 平均 (Sv)	0.07	0.00	0.04	0.24	0.69	1.52	3.71
長崎	対象者	24020	20760	1724	711	488	286	51
	N 平均 (Sv)	0.00	0.00	0.00	0.01	0.03	0.09	0.32
	G 平均 (Gy)	0.05	0.00	0.03	0.25	0.69	1.36	3.34
	T 平均 (Sv)	0.05	0.00	0.03	0.25	0.73	1.46	3.66
両市	対象者	55303	45209	5485	2669	1074	702	164
	N 平均 (Sv)	0.01	0.00	0.00	0.01	0.06	0.18	0.70
	G 平均 (Gy)	0.05	0.00	0.03	0.23	0.65	1.32	3.00
	T 平均 (Sv)	0.06	0.00	0.03	0.24	0.70	1.49	3.70

^aN = 20 × 中性子線量, G = ガンマ線量, T = 総 (ガンマ線 + 20 × 中性子線) 線量

統計的方法

妊娠終結異常の解析では、重複する二つの観察集団を用いて放射線の影響を推定した。第 1 の集団 (n = 55,303) は、両親共に公式の DS86 線量を有しているか、もしくは被爆時市内不在

群に属することがわかっている妊娠終結に限定した。第2の集団 ($n=69,706$) は、従来の T65DR 線量推定値に基づいて仮線量計算が行われた妊娠終結を第1集団に加えた集団である。こうして、76,626人の新生児に関するデータを収集したが、妊娠の届出をしていなかったもの、又は何らかの点でその生物医学的データや被爆データに不備のあるものを除外したので、¹ 解析に用いた妊娠終結異常数は、69,706例であった。最初の解析¹ においては、血縁関係にある両親の子供は集団に異質性をもたらす可能性があるので除外したが、その後の解析²¹ で、放射線反応が異なるという所見は得られなかったので、今回の解析にはこの子供たちも含めることにした。

対象とした全新生児について、重大な先天性障害の診断、死産、あるいは生後14日以内の死亡に関する情報を利用することができた。死亡の場合、データを生後14日以内の死亡に限定したのは以下の理由による。1948-53年間の全妊娠終結の90%は、病院や産院ではなく家庭で出産し、またこの場合、大部分の母親は新生児が数週間経過するまでは外に連れ出したがらなかった。したがって必然的に、新生児の生後最初の検診は生後2週間以内に家庭で行われるのが一般的であった。ゆえに、本調査で利用できる死亡情報は、生後14日以内の死亡についてのみ完全であると仮定できる(2週間以後の死亡については別のプログラムがあり、それに関する所見は別報に記載する)。

種々の線量反応モデルをデータに適合させたが、本報ではこのうちの二つについてのみ結果を詳細に説明する。一つは、2値反応変数として処理した様々な放射線関連障害の指標の発現(事象がある場合を1、事象がない場合を0とする)に線形線量反応モデルを適合させる。親の総線量に加え、対象とする事象発現に影響を与え得る六つのバックグラウンド変数又は随伴変数、すなわち都市(広島及び長崎の別、広島が1で長崎が0)、性(男女、男性が1で女性が0)、母親の年齢(年数)、父親の年齢(年数)、被爆後の出生年、及び出生状態に関するデータを利用した。適合モデルは下記のとおりである。

$$P_i = \text{Constant} + \sum_{j=1}^6 b_j x_{ij} (\text{Background}) + b_D \text{Dose}_i$$

ここで、 P_i は、バックグラウンド特性 x_{ij} ($j=1, 2, \dots, 6$) と線量 i を有する i 番目 ($i=1, 2, \dots, n$ であり、 n はここでは対象とする個人の総数) の個人において対象とする事象の期待発現頻度である。定数 b_j 及び b_D は推定されるパラメータである。バックグラウンド特性による影響は、被爆によるリスクとの比較基準の見地から有用である。これらの変数をバックグラウンドの部分ではなく、推定するリスク因子として処理する場合、上記のモデルは表6に示すようにわずかに異なる形となる。

第2の線量反応モデルは、過去のデータ解析² に採用されており、1ヒットモデルと呼ばれる指数曲線の適合を含む。次にこのモデルを示す。

$$P_i = 1 - \exp(-\text{Constant} + \sum_{j=1}^6 b_j x_{ij} (\text{Background}) + b_D \text{Dose}_i) ,$$

P_i , x_{ij} , Dose_i についてはすでに定義した。これに関連し、留意すべきことがある。第一は、このモデルを用いた過去の解析²においては、25の線量区分(母親と父親にそれぞれ5群)が用いられ、バックグラウンド変数を若干異なる方法で処理したことである。第二は、上記の単純線形モデルは指数関数の第1近似であり、この二つのモデルの適合結果に大きな差異はないと考えられることである。本報では、このモデルを用いた過去の解析との連続性をもたせるために、指数関数の結果だけを提示する。いずれの場合にも、別報²に記載した方法でモデルのパラメータを推定した。

結 果

DS86 線量のみを用いた解析

解析した妊娠終結の55,303例のうち、妊娠終結異常は2,760例であった(表3及び4)。これらの妊娠終結異常のうち、重度の先天性障害をもった新生児が770例、死産が894例、死産ではなかったが生後15日未満で死亡した者が1,230例あった。対象例の中にはこの各分類が重複するものもあり、2,760例のうち134例がこれに該当した。親の線量区分と妊娠終結異常の関係を示す表3によれば、自然発生率又は対照率は4.99%であった。

表4 親の生殖腺線量当量シーベルト(DS86)当たりの妊娠終結異常例及び対象例の分布。
DS86 線量集団のみ。男女及び両都市合計。中性子線のRBEを20と仮定。

母親の生殖腺線量 シーベルト (DS86)	父親の生殖腺線量シーベルト (DS86)										平均線量
	<0.01		0.01-0.09		0.10-0.49		0.50-0.99		≥1.00		
	Subj	UPO	Subj	UPO	Subj	UPO	Subj	UPO	Subj	UPO	
≥1.00	388	19	21	2	9	0	9	1	15	1	1.66
0.50-0.99	651	44	19	0	24	1	47	4	17	1	0.70
0.10-0.49	1655	81	124	9	209	13	41	2	20	0	0.24
0.01-0.09	3790	179	700	27	138	5	27	2	45	2	0.04
<0.01	45234	2257	1104	60	510	21	238	12	268	17	0.00
平均線量	0.00		0.03		0.25		0.17		2.08		

Subj-対象例数, UPO-妊娠終結異常例数

表5は、これらのデータに見られる随伴変数を考慮に入れたデータ解析の結果を示している。都市別、性別、母親又は父親の年齢による影響は有意ではなかった。表面的には、妊娠終結異常は長崎よりも広島、被爆女性よりも被爆男性に関係してやや多く発生しており、父親の年齢上昇と共にわずかに減少し、母親の年齢と共に増加している。これらの所見は、すべて同集団の過去の調査^{1, 2, 22, 23}と一致する。放射線は突然変異を生じさせるという仮定に基づいて予測したとおりに、親の放射線被曝は正の回帰である。しかし、統計的には有意水準をかなり下回った。1ヒットモデルを適合した結果は、上述の値と異なるがほとんど無視できる程度の違いである(表5参照)。

表5 最初の出生集団における親の生殖腺線量当量合計シーベルト当たりの
妊娠終結異常発生頻度の増減，DS86線量集団のみ，
中性子線の RBE を20と仮定．

因子	回帰係数	標準誤差
$\text{回帰モデル: } P_i = \text{Constant} + \sum_{j=1}^6 b_j x_{ij} (\text{Background}) + b_D \text{Dose}_i$		
バックグラウンドの影響		
定数	0.04282	0.00662
市	0.00110	0.00189
性	0.00262	0.00184
父親の平均年齢	-0.00039 ^{Sug}	0.00022
母親の平均年齢	0.00034	0.00031
子供の出生順位	0.00039	0.00075
出生年	0.00173**	0.00061
過剰リスク		
親の合計線量	0.00422	0.00342
Cov(Constant, Dose) = -0.2980 × 10 ⁻⁹		
Corr(Constant, Dose) = 0.0128		
$\text{回帰モデル: } P_i = 1 - \exp(-\text{Constant} + \sum_{j=1}^6 b_j x_{ij} (\text{Background}) + b_D \text{Dose}_i)$		
バックグラウンドの影響		
定数	0.04324	0.00714
市	0.00110	0.00203
性	0.00262	0.00198
父親の平均年齢	-0.00040 ^{Sug}	0.00024
母親の平均年齢	0.00034	0.00034
子供の出生順位	0.00046	0.00080
出生年	0.00172**	0.00066
過剰リスク		
親の合計線量	0.00412	0.00364
Cov(Constant, Dose) = -0.3515 × 10 ⁻⁹		
Corr(Constant, Dose) = -0.0135		

有意水準: ^{Sug}(P < 0.10), * (P < 0.05), ** (P < 0.01)

奇形，死産，新生児死亡の総回帰係数の範囲内で，そのうちのどれか一つに特に強い放射線影響のあることが示唆されるかどうかを調べるために，上記二つの統計的方法を用いてこの三つの指標それぞれについて解析し，その結果を表6に示した．実際には，データの統計的限界内では，三つの指標はすべて同様の傾向を示す．

表6 最初の出生集団における親の生殖腺線量当量合計シーベルト当たりの
先天性奇形，死産，新生児死亡の各発生頻度の増減。
DS86線量集団のみ，中性子線のRBEを20と仮定，

因子	回帰係数	標準誤差
$\text{回帰モデル: } P_i = \text{Constant} + \sum_{j=1}^6 b_j x_{ij}(\text{Background}) + b_D \text{Dose}_i$		
奇形		
親の合計線量	0.00099	0.00184
子供の出生順位	0.00087*	0.00042
出生年	0.00120**	0.00032
死産		
親の合計線量	0.00151	0.00199
子供の出生順位	-0.00054	0.00042
出生年	-0.00048	0.00035
新生児死亡		
親の合計線量	0.00237	0.00233
子供の出生順位	0.00011	0.00049
出生年	0.00094**	0.00041
$\text{回帰モデル: } P_i = 1 - \exp(-\text{Constant} + \sum_{j=1}^6 b_j x_{ij}(\text{Background}) + b_D \text{Dose}_i)$		
奇形		
親の合計線量	0.00106	0.00233
子供の出生順位	0.00091 ^{Sug}	0.00054
出生年	0.00116**	0.00042
死産		
親の合計線量	0.00138	0.00244
子供の出生順位	-0.00064	0.00054
出生年	-0.00050	0.00044
新生児死亡		
親の合計線量	0.00233	0.00272
子供の出生順位	0.00028	0.00059
出生年	0.00101*	0.00049

有意水準: ^{Sug}($P < 0.10$), * ($P < 0.05$), ** ($P < 0.01$)

変動をもたらす外的要因がどのように作用するかを調べることは困難な作業である。不完全であるにしても、それらが遺伝リスク推定へ与える影響を調査するために、随伴変数をまったく考慮に入れずに、表5に示すデータに単純線形モデルを適合させた。このとき、表の欄外に読むことができる各対象例の親の平均総線量を、25区分のそれぞれの線量とした（データは本報では示さない）。さらにこの解析には切片と勾配を推定するとき、線量区分の仕方がこれに与える影響を調べるという目的があった。RBEを20とした限定集団における切片と勾配という二つのパラメータの推定値は、最大尤度法によって求めた。この値は、それぞれ0.0497

と0.00354 (±0.00343)であった。表5の値とこの推定値の比較からわかるように、線量を区分し、外的変数を無視したとき、いずれの推定値にも重大な影響を与えないようである。バックグラウンド因子を含めた線形モデルと比較すると、推定値の変動は約16%であるので、外的変数の分布は線量について一定ではないことがわかる。

DS86 線量と仮線量を用いた解析

仮線量の利用により、妊娠終結の14,403例を調査集団に加えることができた。この拡大集団の妊娠終結の69,706例のうち、妊娠終結異常は3,498例に達した(表7及び8)。これらの妊娠終結異常のうち、重度の先天性障害があったのは、950例、死産は1,148例、生後14日以内に死亡した新生児は1,565例であった。これらの異常が重複していたのは、妊娠終結異常3,498例のうち165例であった。表8には両親の線量に関連する妊娠終結異常の分布を示しており、自然発生率は5.02%であった。

表7 1948-53年間の出生児の親の生殖腺吸収線量合計分布。都市別及び線量別。
拡大集団(DS86+仮線量)。中性子線 RBEを20と仮定。

都市		線量区分 (Gy)							
		合計	0	0.01-0.09	0.10-0.49	0.50-0.99	1.00-2.49	≥2.50	≥0.01
広島	対象例数	34113	26300	4229	2230	667	507	180	7813
	N 平均 (Sv) ^a	0.01	0.00	0.00	0.02	0.08	0.24	0.93	0.05
	G 平均 (Gy)	0.07	0.00	0.04	0.22	0.61	1.29	2.89	0.28
	T 平均 (Sv)	0.08	0.00	0.04	0.23	0.69	1.53	3.82	0.33
長崎	対象例数	35593	30997	2257	1088	737	409	105	4596
	N 平均 (Sv)	0.00	0.00	0.00	0.01	0.03	0.09	0.29	0.02
	G 平均 (Gy)	0.05	0.00	0.03	0.26	0.68	1.35	3.07	0.37
	T 平均 (Sv)	0.05	0.00	0.03	0.27	0.71	1.44	3.36	0.40
両市	対象例数	69706	57297	6486	3318	1404	916	285	12409
	N 平均 (Sv)	0.01	0.00	0.00	0.01	0.06	0.18	0.69	0.04
	G 平均 (Gy)	0.06	0.00	0.03	0.23	0.65	1.31	2.96	0.32
	T 平均 (Sv)	0.06	0.00	0.03	0.24	0.70	1.49	3.65	0.36

^aN=20×中性子線量, G=ガンマ線量, T=総(ガンマ線+20×中性子線)線量

表8 親の生殖腺線量当量シーベルト(DS86)当たりの妊娠終結異常及び対象全例の分布。
男女及び両都市合計の拡大集団(DS86+仮線量)。中性子線の RBEを20と仮定。

父親の生殖腺線量シーベルト (DS86)											
母親の生殖腺線量 シーベルト (DS86)	<0.01		0.01-0.09		0.10-0.49		0.50-0.99		≥1.00		平均線量
	Subj	UPO	Subj	UPO	Subj	UPO	Subj	UPO	Subj	UPO	
≥1.00	528	24	36	3	13	0	12	1	19	1	1.78
0.50-0.99	834	58	25	0	27	2	53	4	24	1	0.69
0.10-0.49	1984	95	151	10	235	15	53	2	30	1	0.23
0.01-0.09	4428	207	755	28	179	7	54	2	71	3	0.03
<0.01	57322	2880	1428	79	726	36	339	16	380	23	0.00
平均線量	0.00		0.03		0.25		0.70		2.12		

Subj-対象例数, UPO-妊娠終結異常例数

表9には拡大集団の解析結果を示す。この表には、より限定した集団で観察した所見をすべて再提示している。ここでも、被爆が有害な優性突然変異を誘導したとすると、親の放射線被曝における妊娠終結異常の回帰は予測どおり正である。しかしその回帰は統計的に有意でなく、DS86線量だけを考慮した集団から得た回帰と比べると有意ではないが低くなっている。さらに、妊娠終結異常をもたらす要因のうち、ある特定のものが、親の放射線被曝に特に強く反応する所見はみられない(表10)。二組のデータセットには有意な異質性はみられない。様々な回帰項の標準誤差は、予測どおり拡大したデータセットにおいて減少した。

表9 最初の出生集団における親の生殖線量当量合計シーベルト当たりの
妊娠終結異常発生頻度の増減。拡大集団(DS86+仮線量)。
中性子線のRBEを20と仮定。

因子	回帰係数	標準誤差
$\text{回帰モデル: } P_i = \text{Constant} + \sum_{j=1}^6 b_j x_{ij}(\text{Background}) + b_D \text{Dose}_i$		
バックグラウンドの影響		
定数	0.03856	0.00582
市	0.00100	0.00167
性	0.00238	0.00165
父親の平均年齢	-0.00023	0.00020
母親の平均年齢	0.00034	0.00028
子供の出生順位	0.00019	0.00066
出生年	0.00179**	0.00055
過剰リスク		
両親の被曝	0.00264	0.00277
$\text{Cov}(\text{Constant}, \text{Dose}) = -0.2827 \times 10^{-9}$ $\text{Corr}(\text{Constant}, \text{Dose}) = -0.0175$		
$\text{回帰モデル: } P_i = 1 - \exp(-(\text{Constant} + \sum_{j=1}^6 b_j x_{ij}(\text{Background}) + b_D \text{Dose}_i))$		
バックグラウンドの影響		
定数	0.03868	0.00627
市	0.00101	0.00180
性	0.00237	0.00177
父親の平均年齢	-0.00024	0.00022
母親の平均年齢	0.00035	0.00030
子供の出生順位	0.00022	0.00071
出生年	0.00179**	0.00059
過剰リスク		
両親の被曝	0.00262	0.00294
$\text{Cov}(\text{Constant}, \text{Dose}) = -0.3299 \times 10^{-9}$ $\text{Corr}(\text{Constant}, \text{Dose}) = -0.0179$		

有意水準: Sug ($P < 0.10$), * ($P < 0.05$), ** ($P < 0.01$)

表10 最初の出生集団における親の生殖腺線量当量合計シーベルト当たりの
先天性奇形，死産，新生児死亡の各発生頻度の増減。
拡大集団 (DS86+仮線量)，中性子線の
RBE を20と仮定。

因子	回帰係数	標準誤差
回帰モデル: $P_i = \text{Constant} + \sum_{j=1}^6 b_j x_{ij}(\text{Background}) + b_D \text{Dose}_i$		
奇形		
親の合計線量	0.00101	0.00154
子供の出生順位	0.00064 ^{Sug}	0.00036
出生年	0.00131**	0.00028
死産		
親の合計線量	0.00092	0.00163
子供の出生順位	-0.00059	0.00038
出生年	-0.00028	0.00032
新生児死亡		
親の合計線量	0.00128	0.00185
子供の出生順位	0.00026	0.00043
出生年	0.00068 ^{Sug}	0.00037
回帰モデル: $P_i = 1 - \exp(-\text{Constant} + \sum_{j=1}^6 b_j x_{ij}(\text{Background}) + b_D \text{Dose}_i)$		
奇形		
親の合計線量	0.00120	0.00194
子供の出生順位	0.00064	0.00047
出生年	0.00130**	0.00038
死産		
親の合計線量	0.00091	0.00200
子供の出生順位	-0.00075	0.00048
出生年	-0.00029	0.00040
新生児死亡		
親の合計線量	0.00128	0.00218
子供の出生順位	0.00047	0.00052
出生年	0.00074 ^{Sug}	0.00044

有意水準: ^{Sug}($P < 0.10$), * ($P < 0.05$), ** ($P < 0.01$)

過去の解析との比較

1 ヒットモデル，T65DR 線量，及び多少異なるコンピュータ技法を用いて，これらのデータに実施した以前の解析では，シーベルト当たりの親の総線量に対する回帰が 0.001824 ± 0.003232 であった。² 今回の解析 (1 ヒットモデル，全データセット，RBE 20) で，これに最も近い回帰は 0.00264 ± 0.00277 である。本解析で認められる回帰のこのような増加は，DS86 線量方式の

推定により生じた生殖腺線量の減少と統計的方法のわずかな違いによるものである。生殖腺推定線量の減少は非常に複雑な現象であるが、特に広島に投下された爆弾の中性子線成分の大幅減少（RBEを5から20に変えざるを得なかった）と日本家屋の放射線透過の減少のほか、ガンマ線の放射線組織透過推定値の増加などが大きな要因である。正確な生殖腺線量の減少幅は、爆心地からの距離によって異なるが、0.01 Sv以上の線量を受けた親すべてについて約30%であった。

適用したすべてのモデルにおいて、線量の増加と共に妊娠終結異常のリスクが増大することを示したが、いずれのモデルにおいても両親合計の被曝線量の影響は統計的に有意ではなかった。過去の解析においても有意な影響は認められなかった。^{1,2} しかし、誤差がこれらの回帰と関連しているという理由で帰無仮説の検定を提案しているのではない。詳しい調査が行われたすべての生物体において、放射線による突然変異の増加が認められる。人類だけがこの例外だということは有り得ない。次に、このデータの適正な使用について考察する。

不確定要素

多くの類似する疫学的研究と同様に、本調査や今まで示してきた解析には不確定要素が数多く存在する。このうち臓器吸収線量推定における誤差と、死亡及び欠損の確認の完全性の2点については、特に注釈が必要である。

生殖腺線量推定における誤差。被爆者の線量推定にはすべて、誤差を生じさせる要因が少なくとも三つある。すなわち、a) 空中カーマ曲線自体、b) 組織、物質などを通過することによるエネルギーの減衰推定、c) 被爆場所に関する被爆者の記憶である。しかし、両都市の原爆被爆者を対象とした他の調査で、個人線量には30%にも達する誤差が推定されているのであるから、²⁴ それらに比較して、今回の誤差が特に大きい、又は小さいと信じるに足る理由はない。いずれにしても、これらの誤差は線量反応関係の全体の形だけでなく、その形を決定するパラメータ推定値にも影響を与え得る。²⁴⁻²⁶

死亡及び障害確認の完全性。前述したように、本報で報告した妊娠終結にかかわる妊娠の確認は、妊娠5か月又はその直後、一般に妊娠終結のかなり以前に行われた。したがって、この調査はもともと将来に向けた研究構想であった。両都市に正式に届け出られた出生の検査などの様々な証拠から、調査対象となる妊娠の95%以上は確認できたとみている。届出のなかった妊娠については、その後かかりつけの医者や助産婦を通じて知らされることが多かった。その多くは、非嫡出児や、配給を他所で受けていたり配給制度の内容を知らなかった女性に生まれた子供である。20週間以上妊娠が継続した後に異常終結した場合に、片親もしくは両親が被爆しているために、この妊娠登録をしないことが多かったという証拠はなかった。

考 察

原爆に被爆した女性において妊娠終結異常が増加するのは、概して、母体生理の変調、劣悪な社会経済状態、あるいは女性又はその夫における突然変異率の増加という遺伝的事象によると考えられる。本調査で対象とした子供は被爆後約5年の間に受胎されており、その時までには被爆の急性影響は消失していた。放影研が実施した強力な調査では、被爆の遅発的後遺症として様々な悪性腫瘍の発生が増加したことを明らかにしているが、²⁷ 最初の調査時には白血病以外はまだ発現していなかった。したがって、我々は母体生理の変調が指標に影響を与えていないとみなすことにする(影響を与えたとすれば、観察される影響を増大させるだけであろう)。社会経済状態に関しては、被爆していない親(原爆投下後、広島・長崎に入市した除隊兵、復員兵、配偶者、転居者)は、被爆した親よりもやや若く、少し学歴が高く、職業的地位が幾分か高いという報告をしたことがある。¹⁻⁴ このため、被爆者の子供における指標の発生頻度が、そうでない者より高くなるかもしれない(また、これが放射線影響の過大推定を導き得るかもしれない)。

本調査から得た電離放射線被曝の遺伝的障害に関する推定の根拠とするのは、受胎後20週間から生後14日の間に認められる妊娠終結異常という形で発現した突然変異事象であることを忘れてはならない。この事象とは、一生を通じて顕現する突然変異障害や、受胎から生後14日までに生じ得るすべての突然変異障害を代表するものではない。本調査では、受胎後第20週以前に生じた妊娠終結の確認を行わなかった。この第20週以前の妊娠終結が線量関連の突然変異障害であるとすれば、今回のデータはリスクを過小推定した結果を示していることになる。月経の消失や他の妊娠兆候が明瞭になる前の受胎から4週間以内の妊娠終結の場合、母親となる女性がそれに気づかないことが多いので、この過小評価の程度は不確実であり、推定不可能である。このように早期に終結する妊娠の割合について正確なデータはないが、かなり多いようである。しかし、社会的視点から見れば、早期妊娠終結は本調査の対象とした妊娠終結異常より、精神的傷害はるかに軽い。

適正に設定された実験的研究では、放射線はどの種にも遺伝障害を引き起こしているの、広島・長崎の被曝により何らかの遺伝障害が生じたと考えられる。さらに、本調査で対象とした子供たちから得たデータは、その制約にもかかわらず、電離放射線被曝の計算された遺伝リスクの信頼区間を推定する場合に、利用できる最良の基盤を提供することも認めなければならない。

簡単に言えば、遺伝的影響の過剰相対リスクは、線形線量反応関数の切片と勾配の比率で表すことができる。随伴変数を考慮し(表5-9)、限定した集団を基盤とすると、この比率はRBEが20のとき、0.0986である。これの倍加線量推定値における95%信頼区間の下限は、約0.15 Svである。拡大集団においてこれに相当する値は、それぞれ0.0685と0.19 Svである。

しかし、遺伝的要素へ適用できる倍加線量を計算するためにこれらの推定値を用いるのであれば、前世代の自然発生突然変異が指標のどの部分に影響を与えるのか仮定する必要がある。別報¹¹では、現在の情報に基づき、指標のこの部分を推定し、これを本調査における所見と被爆者の子供の調査から得た他の遺伝的指標と合わせて、最小及び最大尤度の倍加線量を推定する。

参考文献

1. Neel JV, Schull WJ: The effect of exposure to the atomic bombs on pregnancy termination in Hiroshima and Nagasaki. National Academy of Sciences-National Research Council, Publ. No. 461, Washington, 1956
2. Schull WJ, Otake M, Neel JV: Genetic effects of the atomic bombs: A reappraisal. *Science* 213:1220-7, 1981 (RERF TR 7-81)
3. Neel JV, Kato H, Schull WJ: Mortality in the children of atomic bomb survivors and controls. *Genetics* 76:311-26, 1974 (ABCC TR 9-73)
4. Kato H, Schull WJ, Neel JV: A cohort-type study of survival in the children of parents exposed to atomic bombings. *Am J Hum Genet* 18:339-73, 1966 (ABCC TR 4-65)
5. Schull WJ, Neel JV: Maternal radiation and mongolism. Letter to the Editor. *Lancet* 1:537-8, 1962
6. Schull WJ, Neel JV, Otake M, Awa AA, Satoh C, Hamilton HB: Hiroshima and Nagasaki: Three and a half decades of genetic screening. In *Environmental Mutagens and Carcinogens*. Ed by T. Sugimura, S. Kondo, S. Takebe. Tokyo, University of Tokyo Press, 1982. pp 687-700
7. Awa AA, Bloom AD, Yoshida MC, Neriishi S, Archer PG: A cytogenetic survey of the offspring of atomic bomb survivors. *Nature* 218:367-8, 1968 (ABCC TR 6-68)
8. Awa AA, Honda T, Neriishi S, Sofuni T, Shimba H, Ohtaki K, Nakano M, Kodama Y, Ito M, Hamilton HB: Cytogenetic studies of the offspring of atomic bomb survivors. In *Cytogenetics: Basic and Applied Aspects*. Ed by B. Obe, A. Basler. Berlin, Springer Verlag, 1987. pp 166-83
9. Satoh C, Awa AA, Neel JV, Schull WJ, Kato H, Hamilton HB, Otake M, Goriki K: Genetic effects of atomic bombs. In *Human Genetics. Part A: The unfolding genome*. Ed by B. Bonne-Tamir. New York, Alan R. Liss, 1982. pp 267-76
10. Neel JV, Satoh C, Goriki K, Asakawa J, Fujita M, Takahashi N, Kageoka T, Hazama R: Search for mutations altering protein charge and/or function in children of atomic bomb survivors: Final report. *Am J Hum Genet* 42:663-76, 1988 (RERF TR 10-87)
11. Neel JV, Schull WJ, Awa AA, Satoh C, Kato H, Otake M, Yoshimoto Y: The children of parents exposed to atomic bombs: Thoughts on the genetic doubling dose of radiation for humans. (In manuscript)
12. Grahm D, Lee CH, Farrington BF: Interpretation of cytogenetic damage induced in the germ line of male mice exposed for over 1 year to ²³⁹Pu alpha particles, fission neutrons, in ⁶⁰Co gamma rays. *Radiat Res* 95:566-83, 1983 (See also Grahm D, Farrington BA, Lee CH: Genetic injury in hybrid male mice exposed to low doses of ⁶⁰Co gamma-rays of fission neutrons. I. Response to single doses. *Mutat Res* 129:215-29, 1984)

13. Auxier JA: Ichiban—Radiation Dosimetry for the Survivors of the Bombings of Hiroshima and Nagasaki. REDA Critical Review Series, TID-27080, NTIS 1977 (See also J. T. Cheka, F. W. Sanders et al: Distribution of weapons radiation in Japanese residential structures. USAEC Report CEX-62, 11, 1965)
14. Milton RC, Shohoji T: Tentative 1965 radiation dose estimation for atomic bomb survivors, Hiroshima and Nagasaki. ABCC TR 1-68
15. Kerr GD: Organ dose estimates for Japanese atomic bomb survivors. *Health Phys* 37:487–508, 1979
16. Loewe WE, Mendelsohn E: Revised dose estimates at Hiroshima and Nagasaki. *Health Phys* 41:663–5, 1981 (See also W. E. Loewe, E. Mendelsohn: Neutron and gamma doses at Hiroshima and Nagasaki. *Nucl Sci Eng* 81:1982)
17. Kerr GD: Findings of a recent Oak Ridge National Laboratory review of dosimetry for Japanese atomic bomb survivors. In *Reevaluation of dosimetric factors: Hiroshima and Nagasaki*. Ed by V. P. Bond and J. W. Thiessen. DOE Symposium Series 55, CONF-820928, 1982
18. Kerr GD, Hashizume T, Edington CW: Historical Review. In *Final Report of US–Japan Reassessment of Atomic Bomb Dosimetry in Hiroshima and Nagasaki*. Ed by W. C. Roesch. Radiation Effects Research Foundation, Hiroshima, 1987. pp 1–13
19. Roesch WC: *Final Report of US–Japan Reassessment of Atomic Bomb Radiation Dosimetry in Hiroshima and Nagasaki*. Radiation Effects Research Foundation, Hiroshima, 1987
20. Preston DL, Pierce DA: The effect of changes in dosimetry on cancer mortality risks in the atomic bomb survivors. *Radiat Res* 114, 437–66, 1988 (RERF TR 9-87)
21. Schull WJ, Neel JV: Atomic bomb exposure and the pregnancies of biologically related parents. *Am J Public Health* 49:1621–9, 1959
22. Neel JV: A study of major congenital defects in Japanese infants. *Am J Hum Genet* 10:398–445, 1958
23. Schull WJ: Empirical risks in consanguineous marriages: Sex ratio, malformation, and viability. *Am J Hum Genet* 10:294–343, 1958
24. Jablon S: Atomic bomb radiation dose estimation at ABCC. ABCC TR 23-71
25. 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)
26. 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)
27. Shigematsu I, Kagan A: *Cancer in Atomic Bomb Survivors*. New York/London, Plenum Press, 1986. pp 1–196