

**Technical Report Series**

---

# Mortality among the Offspring (F<sub>1</sub>) of Atomic Bomb Survivors, 1946-85

**Yasuhiko Yoshimoto, Ph.D.; William J. Schull, Ph.D.;  
Hiroo Kato, M.D.; James V. Neel, Ph.D., M.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.

*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.*

## Errata

Yoshimoto Y, Schull WJ, Kato H, Neel JV: Mortality among the offspring ( $F_1$ ) of atomic bomb survivors, 1946–85. RERF TR 1-91

Please note corrections, which are set in **boldface** type.

Page 3, line 7 of second paragraph:

“... 41,069 children whose parents received  $<0.01$  **Sv** gonadal radiation. . . .”

Page 13, line 4 of the first full paragraph:

“... death on parental dose<sup>14</sup>. . . .”

Page 15, line 15 of the third paragraph:

“Furthermore, mortality in the  $\geq 2.5$  Sv dose group. . . .”

Page 24, line 1:

“Survival rates (due to deaths from all causes or all diseases) at age. . . .”

Page 26, line 6:

“... doubling **dose estimate**. . . .”

## 原爆被爆者の子供 ( $F_1$ ) における死亡率, 1946~85 年<sup>s</sup> Mortality among the Offspring ( $F_1$ ) of Atomic Bomb Survivors, 1946-85

吉本泰彦<sup>1</sup>, W.J. Schull<sup>2</sup>, 加藤寛夫<sup>3</sup>, J.V. Neel<sup>4</sup>

<sup>1</sup> 放影研疫学部, <sup>2</sup> 放影研常務理事, <sup>3</sup> 放影研顧問, 国立水俣病研究所所長; <sup>4</sup> 放影研名誉顧問,  
Michigan 大学医学部人類遺伝学教室

### 要 約

両親又はその一方が広島あるいは長崎で原爆に被爆し、親の合計生殖腺線量が0.01 Sv 以上であった子供31,159人の集団とその比較対照集団の41,069人について、1946~85年の間に認められた死亡の比較調査を行った。被爆した親の平均合計生殖腺線量当量は0.435 Svであった。生殖腺線量は、最近確立されたDS86システムを用いて算出したが、両親又はその一方のDS86線量が計算不可能であった子どもについては暫定的なシステムを適用した。1985年末に、1946年生まれの対象者は39歳になったが、1966年から1984年までに出生した者はまだ20歳に達していない。調査集団の生存者の平均年齢は28.8歳であった。

線形相対リスクモデルをデータにあてはめると、腫瘍を除く疾病の死亡リスクには親の被曝に伴う統計的に有意な増加は認められなかった。中性子のRBEを20と仮定すると、DS86線量が計算されている者の過剰相対リスクは1シーベルト当たり0.030 (± 0.046) であった。致死性癌についても、同じ集団における20歳未満の癌発生率に関する前回の報告と同様、親の放射線量の増加に伴う統計的

---

<sup>s</sup> 全文の日本語訳は別に発行する。



に有意な影響はやはり認められなかった。最後に、特に集団の加齢が進行するに伴って、ポアソン回帰分析及び死亡リスクに関する観察人年を用いた現在の方法がより適切と思われるが、F<sub>1</sub> 集団のこれまでの死亡率に関する解析は、親の線量に対する死亡頻度の単純な線形回帰に基づいて行われているので、従来と一貫性をもたせるため、今回相対リスク推定に用いたデータにこの単純な線形回帰モデルもあてはめた。その結果、切片は0.0420 ( $\pm 0.0015$ )、1シーベルト当たりの線形回帰係数は0.00169 ( $\pm 0.00157$ )であった。これを用いると、過剰相対リスクは0.040 (統計的に有意でない) となり、相対リスクモデルを用いて得られた過剰リスクとよく一致する。DS86集団だけでなく暫定線量を与えた群を含む全集団について解析を行なった場合でも、DS86集団に限定した解析とほぼ同じ結果が得られた。

Technical Report Series

---

# Mortality among the Offspring (F<sub>1</sub>) of Atomic Bomb Survivors, 1946–85<sup>§</sup>

Yasuhiko Yoshimoto, Ph.D.<sup>1</sup>; William J. Schull, Ph.D.<sup>2</sup>;  
Hiroo Kato, M.D.<sup>3</sup>; James V. Neel, Ph.D., M.D., Sc.D.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>REF Department of Epidemiology; <sup>2</sup>REF Permanent Director; <sup>3</sup>REF Consultant and Director-General, National Institute for Minamata Disease; <sup>4</sup>REF Consultant Emeritus and Department of Human Genetics, University of Michigan Medical School

## Summary

We compare deaths occurring in the years 1946–85 in a cohort of 31,159 children born to parents one or both of whom were exposed to the atomic bombing of Hiroshima or Nagasaki, and received a combined (i.e., joint) gonadal dose of 0.01 Sv or more, with deaths in a comparable control group, totaling 41,069 children. The average combined gonadal dose equivalent for the exposed parents was 0.435 Sv. Gonadal doses were calculated using the recently established DS86 system, supplemented by an ad hoc system for those children for whom a DS86 dose could not be computed for one or both parents. At the end of 1985, those members of the study groups born in 1946 had reached 39 years of age, whereas those born in the years 1966 through 1984 had not yet reached their 20th birthday. The mean age of living members of the cohorts was 28.8 years.

When a linear relative risk model is fitted to the data, no statistically significant increase in the risk of mortality attributable to diseases other than neoplasms is noted following parental exposure, the excess relative risk being 0.030 ( $\pm 0.046$ ) per sievert based on the subset of individuals with DS86 doses, assuming the RBE of neutrons to be 20. For fatal cancer, in confirmation of an earlier report on cancer incidence below the age of 20 in this same group, again no statistically significant effect was observed as parental radiation dose increased. Finally, although the present method of analysis using Poisson regression and person-years at risk of death seems more appropriate now, particularly as the cohort ages—since earlier analyses of mortality in the F<sub>1</sub> cohort have been based on a simple linear regression of the frequency of death on parental dose—this model was also fitted to the data used in the relative risk estimate to provide some continuity with the past. The results give an intercept of 0.0420 ( $\pm 0.0015$ ) and a linear regression coefficient of 0.00169 ( $\pm 0.00157$ ) per sievert. This leads to the calculation of a (statistically nonsignificant) excess relative risk of 0.040, in good agreement with the excess

---

<sup>§</sup>The complete text of this report will not be available in Japanese.

obtained by fitting the relative risk model. An analysis based on the full sample, using not only the DS86 dose group but also the ad hoc dose group, yields essentially the same result as the analysis restricted to the DS86 dose group.

## Introduction

An extensive literature on the genetic effects of exposure to ionizing radiation in experimental situations supports the belief that exposure of human germ cells to ionizing radiation will result in deleterious mutations that may lead to disease, disability, or premature death.<sup>1,2</sup> The collection of the epidemiological evidence which will permit a precise estimate of the extent and nature of the genetic effects to be anticipated in human populations has proceeded much more slowly than the experimental studies. The principal sources of such evidence are the cohorts of children born to survivors of the atomic bombings (A-bombings) of Hiroshima and Nagasaki, who for some 40 years have been the subjects of an investigation into the possible genetic effects attributable to the exposure of human populations to ionizing radiation.

These investigations began in 1948 and in the succeeding six years some 70,000 pregnancies occurring in Hiroshima and Nagasaki were studied with respect to congenital malformations, stillbirths, and deaths in the first 14 days following parturition.<sup>3,4</sup> In addition to these early clinical studies, this series of investigations later assessed the frequency of biochemical mutations,<sup>5,6</sup> cytogenetic abnormalities,<sup>7</sup> and survival<sup>8-10</sup> among the children of A-bomb survivors and of controls, collectively referred to as the F<sub>1</sub>. Recently the incidence of cancer with onset prior to age 20 among the children of survivors has also been investigated.<sup>11</sup> Each of these studies has failed to show a significant genetic effect of exposure to A-bomb radiation with the single exception of an early report<sup>12</sup> of changes in the sex ratio of the children of exposed survivors, a report not confirmed by later studies.<sup>13</sup> However, the interpretation of the biological significance of the early changes observed in the sex ratio among these children has been complicated by later discoveries of the Lyonization phenomenon (mosaic inactivation of one X-chromosome in females) and the occurrence of sex chromosomal aneuploidies.<sup>13,14</sup>

In 1990, Gardner et al.<sup>15</sup> reported an increased frequency of leukemia in children of fathers employed at the Sellafield nuclear reprocessing facility in England, an increase which had not been observed in an earlier Japanese study.<sup>16</sup> This report has prompted a renewed interest in the genetic effects of radiation, and in particular, in the risk of cancer among the F<sub>1</sub> children. In this paper, we focus on updating the earlier studies on mortality among liveborn infants, the data now encompassing the years 1946-1985. This is the first analysis of these data based on the revised estimates of the A-bomb survivors' radiation exposures which became available in 1986 (DS86). With particular reference to the Gardner report, this paper contains data on death from malignancies, including leukemia, not available in the earlier studies on A-bomb effects.<sup>11,16</sup>

## Design of the Study

The study of the survival of children born alive to survivors of the A-bombings uses as the basis for death ascertainment the obligatory family registries (*koseki*) that exist in Japan. Some characteristics of these children and their parents obtained during the early clinical study and pertinent to the present study will now be reviewed.

### The population

The Radiation Effects Research Foundation (previously the Atomic Bomb Casualty Commission [ABCC]) continually surveys the survival of a cohort of children born to the survivors of the A-bombings of Hiroshima and Nagasaki. The population to be examined in the present analysis consists of 72,228 children born alive from 1 May 1946 through December 1984, specifically 31,159 children one or both of whose parents received gonadal radiation  $\geq 0.01$  Sv and a control group of 41,069 children whose parents received  $< 0.01$  Gy gonadal radiation at the time of the bombing (ATB) (Table 1). Two criteria were used to select these individuals from the larger F<sub>1</sub> mortality sample, consisting of 76,817 persons. First, the current survival status of a sample member had to be established; this excluded 799 individuals because no *koseki* records existed (individuals of foreign nationality, such as Koreans, do not normally have such records), or because the survival status could not be determined. Second, sufficient information had to exist to assign a dose estimate for both parents of an individual; this excluded 3,790 subjects.

Originally, the F<sub>1</sub> mortality study consisted of three age-, sex-, and city-matched cohorts born between May 1946 and December 1958, namely, 1) all children born to survivors residing in Hiroshima or Nagasaki, one or both of whom were within 2,000 m of the hypocenter ATB (the so-called proximally exposed); 2) children born to parents from either city ATB both of whom had been  $> 2,500$  m from the hypocenter, or born to one parent who had been  $> 2,500$  m from the hypocenter with the other parent not in the city (NIC) ATB (the distally exposed); and 3) children born in either city to parents who were NIC ATB.<sup>8</sup> Collectively these three cohorts now consist of 50,529 individuals.

Through examining the pertinent family registers, the original study sample was subsequently enlarged to include births between 1959 and 1984 to parents in the three original groups—proximally exposed, distally exposed, or NIC—described above, and to parents who would have qualified for inclusion in these groups had they been old enough to have had children prior to 1959 (this addition is known as the F<sub>1</sub> mortality sample extension [F<sub>1</sub>-Ext], and consists of 21,699 subjects, see Table 1). The exposed parents of these individuals were 0–34 years old ATB. Of these individuals, 10,811 had parents one or both of whom were exposed ATB to a total kerma dose of 0.10 Gy or more based on the previously employed T65D<sup>17</sup> dose schedule. The remainder (10,888 individuals) were born to parents who were exposed to doses of 0.09 Gy or less based on T65D total kerma dose; no children of



parents both of whom were NIC ATB were included in this F<sub>1</sub>-Ext sample. Births to A-bomb survivors have decreased markedly with time and in 1984 only three such births occurred; thus, the original and extended samples embrace most, if not all, of the children to be born in these cities to the survivors proximally exposed to the A-bombings.

## Dosimetry

The estimated parental doses used in the present study are based on the revised dosimetry system known as the DS86.<sup>17</sup> At present, combined (i.e., joint) parental gonadal doses based on this system have been assigned for 67,586 (94%) of the 72,228 children (Table 1). Among the remaining 6%, the principal reasons for not directly assigning a parental DS86 gonadal dose are either a lack of detailed information on the individual's shielding ATB or the present inability of the DS86 system to cope with the complex shielding of some of the survivors. These individuals had, however, been assigned a gonadal dose under an earlier system known as T65D. Since a disproportionate number of these children were born in the early years of the study, it was felt to be important to include them in the analysis. Accordingly, for the present analysis they were assigned a gonadal dose on the basis of an empirical conversion factor derived from persons for whom both T65D and DS86 doses were available (the details are described elsewhere).<sup>4</sup> Individuals NIC ATB have, of course, been automatically assigned zero dose. All analyses reported in this paper are based on the combined (joint) gonadal doses of father and mother. Since, as will be shown, none of the findings approach statistical significance, separate analyses for maternal and paternal effects were not undertaken.

**Table 1.** Number of subjects by city, sex, sample class, and parental gonadal dose equivalent categories. The neutron component of the radiation has been assigned an RBE of 20.

Group	F <sub>1</sub> mortality sample		
	Sample of DS86 dose estimates		Full sample
	Total	67586	72228
Parental gonadal dose	0 Sv	= 40692	41069
	≥0.01 Sv	= 26894	31159
City	Hiroshima	= 43188	44852
	Nagasaki	= 24398	27376
Sex	Male	= 34684	37044
	Female	= 32902	35184
Major sample	Original	= 47330	50529
	F <sub>1</sub> -Ext	= 20256	21699

The unit of absorbed ionizing radiation is the gray, but because of the mixed gamma-neutron exposure, gonadal doses are expressed in sieverts. In calculating sieverts, the relatively small neutron component of the radiation exposure has been assigned an RBE of 20. The International Commission on Radiation Units and Measurements in its assessment of maximum RBE values at low doses, for fission neutrons versus gamma rays, has found a range of 10–45 for genetic endpoints in mammalian systems.<sup>18</sup> Likewise, the Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiation (BEIR-V) has suggested a value of about 5 for high dose rate comparisons and a range of 15–50 for low dose rate studies.<sup>2</sup> We believe an RBE of 20 to be reasonable considering the uncertainty in current estimates. As we will subsequently show, the exact RBE chosen exerts only a minor influence on the results of our analysis, because the DS86 gonadal neutron dose is very small.

The mean combined parental gonadal dose equivalents are shown in Table 2. In the  $\geq 0.01$  Sv dose group, the combined parental gonadal dose equivalent averages 0.405 Sv (0.047 Sv of neutron and 0.358 Sv of gamma) for the subset of children both of whose parents have been assigned DS86 doses. Of the 4,642 children whose parents lacked DS86 doses, there were 4,265 (91.9%) for whom parental combined gonadal doses were  $\geq 0.01$  Sv under the ad hoc dosage system. The average combined gonadal dose for the full sample (DS86 plus ad hoc doses) with doses of  $\geq 0.01$  Sv is 0.435 Sv, slightly higher than for the subset on whom formal DS86 doses exist.

### Characteristics of the study population

**1. Year of birth, parental age, and the sex of the sample subjects.** Year of birth is available on all of the sample subjects, since a known birth date was necessary for the inclusion of an individual in the study group. As a result of the early clinical study, maternal and paternal ages are available for 67.6% (48,838) and 54.8% (39,603) of the 72,228 children, respectively. Mean maternal age at the birth of these children was 28.2 years (range: 15–53), and mean paternal age was 32.6 years (range: 17–71). Mean parental age ATB in the F<sub>1</sub>-Ext sample of course differs from that in the F<sub>1</sub> original sample. In the F<sub>1</sub> original sample, the average ages ATB are 28.3 (range: 7–65) for the father and 22.1 years (range: 5–46) for the mother if he or she received 0.01 Sv or more. However, since the extension sample involves a disproportionate number of survivors who were too young to have had a child prior to 1959, the average ages ATB in this group are 10.2 years (range: 0–42) for the father and 7.7 (range: 0–31) for the mother.

Given the importance of the sex of an individual in determining mortality rates, particularly in the early years of life, we have examined the ratio of male births to female births among the F<sub>1</sub> children to determine whether a sex bias might exist as a result of the addition of the F<sub>1</sub>-Ext sample and the use of the DS86 doses.

Table 2. Distribution of combined parental gonadal dose equivalents and mean doses in dose categories.

City	Item	Total		0 <sup>a</sup>		0.01-0.09		0.10-0.49		0.50-0.99		1.00-2.49		≥2.50		≥0.01
		A <sup>b</sup>	B <sup>b</sup>	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	
Hiroshima	Number	43188	44852	25922	26007	6601	7001	7143	7835	1948	2002	1273	1467	401	540	17266 18845
	Neutron	0.001	0.001	0.0	0.0	0.000	0.000	0.001	0.001	0.004	0.004	0.013	0.013	0.049	0.050	0.003 0.003
	Gamma	0.132	0.147	0.0	0.0	0.041	0.041	0.214	0.212	0.604	0.605	1.283	1.288	2.847	2.871	0.329 0.350
	Total dose equivalent	0.155	0.175	0.0	0.0	0.041	0.041	0.233	0.231	0.690	0.692	1.546	1.554	3.824	3.866	0.388 0.417
Nagasaki	Number	24398	27376	14770	15062	4047	4641	2720	3701	1646	2362	1022	1300	193	310	9628 12314
	Neutron	0.001	0.001	0.0	0.0	0.000	0.000	0.0004	0.0004	0.002	0.002	0.005	0.005	0.018	0.016	0.001 0.001
	Gamma	0.161	0.196	0.0	0.0	0.030	0.031	0.243	0.249	0.691	0.678	1.327	1.320	3.425	3.181	0.409 0.436
	Total dose equivalent	0.172	0.209	0.0	0.0	0.030	0.031	0.250	0.257	0.729	0.714	1.423	1.416	3.793	3.510	0.435 0.464
Combined	Number	67586	72228	40692	41069	10648	11642	9863	11536	3494	4364	2295	2767	594	850	26894 31159
	Neutron	0.001	0.001	0.0	0.0	0.000	0.000	0.001	0.001	0.003	0.003	0.009	0.009	0.039	0.038	0.002 0.003
	Gamma	0.142	0.166	0.0	0.0	0.037	0.037	0.222	0.224	0.645	0.644	1.303	1.303	3.035	2.984	0.358 0.384
	Total dose equivalent	0.161	0.188	0.0	0.0	0.037	0.037	0.238	0.240	0.708	0.704	1.491	1.489	3.814	3.736	0.405 0.435

NOTE: Neutron and gamma doses are expressed in gray, but total mean dose is expressed in sieverts with the neutron component assigned an RBE of 20.

<sup>a</sup>We have assigned zero value as a parental dose for those parents who were not in the city at the time of the bombing. Parents whose joint gonadal doses were estimated to be less than 4 mSv have been assigned to the zero dose group.

<sup>b</sup>A is the subset of children both of whose parents have been assigned DS86 doses. B is the full sample.

Because of the procedure for the sample selection, for children born during 1946–58 the proportion of males among the F<sub>1</sub> children has to be examined in the children of proximally exposed parents whereas for the F<sub>1</sub>-Ext sample the data are for the group of children born to parents exposed to a dose of 0.10 Gy or more total kerma as calculated by the T65D dose schedule. In these samples there is no significant change in the proportion of males among the F<sub>1</sub> children in relation to parental dose (Table 3), and thus no evidence that the mortality surveillance sample is biased toward one sex or the other.

Parenthetically, it should be noted that the analysis presented in Table 3 using the DS86 dose schedule confirms the results of an earlier analysis based on the T65D dose schedule.<sup>13</sup> The least ambiguous sex ratio data are based on maternal exposure. In this case, the induction of sex-linked recessive mutations should decrease the proportion of male births. We note, however, that for the total data the regression term is (insignificantly) positive, i.e., opposite in direction from the negative value expected theoretically.

**2. Other factors.** Information is available on parity, duration of pregnancy, and birth weight for those 41,649 of the 72,228 (57.7%) children who were born between 1948 and 1958, since these data were routinely obtained at the time of the early clinical study.<sup>3</sup> Because of the correlation between duration of pregnancy and birth weight ( $r = 0.342$ ), only the relatively uncorrelated distributions of birth weight and parity ( $r = 0.117$ ) are shown in Figure 1. The chi-square statistics for tests of the homogeneity of the distributions of these variables among parental dose groups are 27.07 ( $df = 15$ ,  $p = .03$ ) for birth weight and 66.56 ( $df = 20$ ,  $p < .01$ ) for parity. Although there is no simple relationship between these two variables and parental dose, the statistical significance apparently results primarily from a higher frequency of immature infants (with birth weights of <2.5 kg) in the  $\geq 1.00$  Sv dose group than in the 0 Sv dose group.

A qualitative economic assessment of the parental home was made by the Japanese physician on a specified subset of pregnancy terminations at the time of the home visit examination in the years of the clinical program (1948–1954);<sup>3</sup> this assessment is available on approximately 6.0% (4,348) of the total of 72,228 individuals. The proportion of children with socioeconomic scores of “very poor” or “poor” in the  $\geq 0.01$  Sv dose categories is 12.7% (133/1,045), slightly higher than the 10.9% (359/3,303) noted in the 0 Sv dose group, but not significantly so. In 1964, a questionnaire was sent to the parents of about 10% of the living children in the original F<sub>1</sub> mortality sample to obtain socioeconomic information. Based on this survey, Kato et al.<sup>9</sup> noted that “In general, these differences in distribution of extraneous socioeconomic variables, . . . lead to an inflation of mortality rates in the children of the heavily exposed group. . . .”



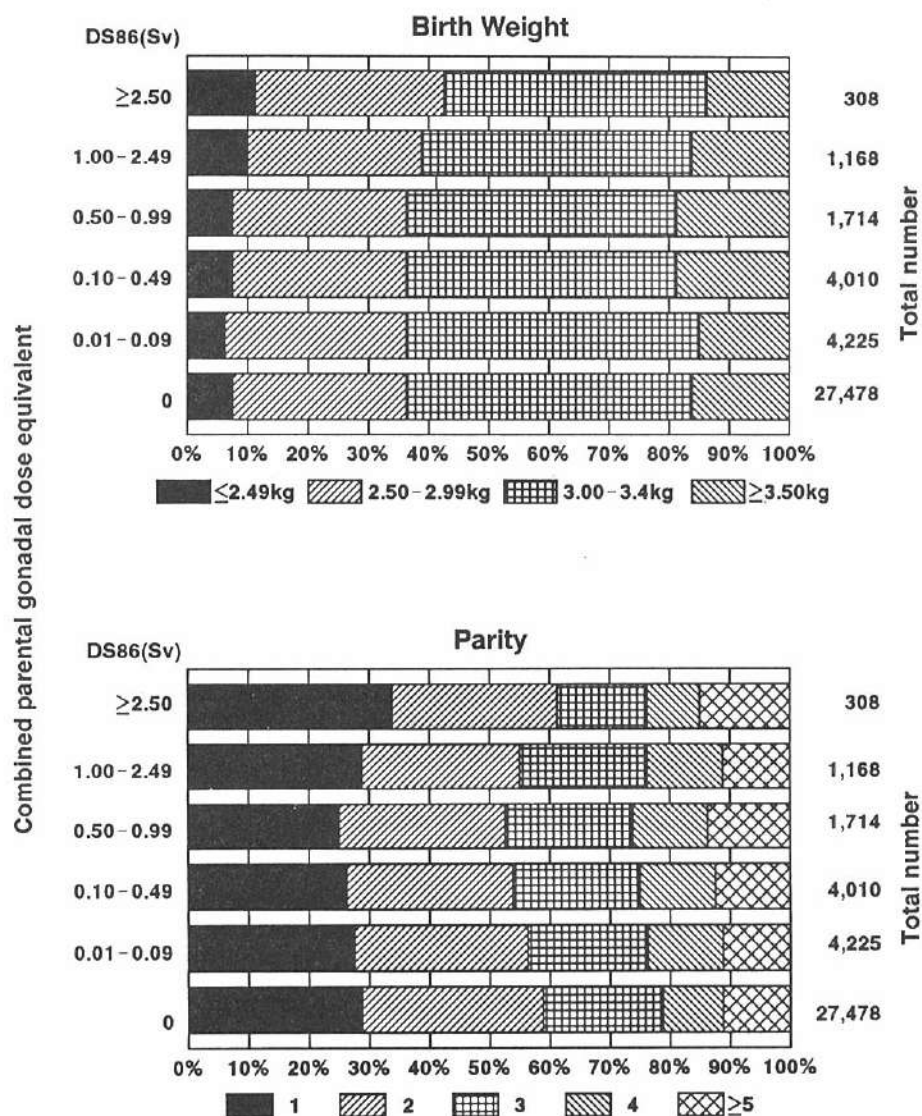
**Table 3.** Sex ratio by year of birth for the subset of children one or both of whose parents were exposed within 2 km from the hypocenter. Parental gonadal dose equivalents are based on DS86. The neutron component of the radiation has been assigned an RBE of 20.

Year of birth		Father only exposed (Sv)					Mother only exposed (Sv)				
		0.01– 0.09	0.10– 0.49	0.50– 0.99	1.00– 2.49	≥2.50	0.01– 0.09	0.10– 0.49	0.50– 0.99	1.00– 2.49	≥2.50
Original F <sub>1</sub> <sup>a</sup> 1946–47	Male/total	62/125	61/125	27/53	20/39	2/4	183/356	203/386	61/120	35/65	4/7
	% of Males	49.6	48.8	50.9	51.3	50.0	51.4	52.6	50.8	53.8	57.1
		$P = 0.4942 + 0.0068 d^c$ (0.0444)					$P = 0.5181 + 0.0068 d^c$ (0.0346)				
1948–53	Male/total	180/363	280/545	143/264	109/225	41/69	621/1152	850/1726	340/680	187/363	33/67
	% of Males	49.0	51.4	54.2	48.4	59.4	53.9	49.2	50.0	51.5	49.3
		$P = 0.5047 + 0.0138 d^c$ (0.0142)					$P = 0.5134 - 0.0096 d^c$ (0.0136)				
1954–58	Male/total	176/344	226/425	102/213	67/162	34/63	313/629	443/844	183/358	117/220	24/48
	% of Males	51.4	53.2	47.9	41.4	54.0	49.8	52.5	51.1	53.2	50.0
		$P = 0.5032 - 0.0032 d^c$ (0.0157)					$P = 0.5139 + 0.0013 d^c$ (0.0159)				
F <sub>1</sub> extension <sup>b</sup> 1959–69	Male/Total	343/657	764/1517	265/506	172/320	54/117	451/883	916/1780	270/517	164/310	36/58
	% of Males	52.2	50.4	52.4	53.8	46.2	51.1	51.5	52.2	52.9	62.1
		$P = 0.5171 - 0.0082 d^c$ (0.0104)					$P = 0.5141 + 0.0085 d^c$ (0.0142)				
1970–84	Male/Total	157/323	306/604	96/171	39/94	13/32	199/394	350/726	100/198	55/103	16/27
	% of Males	48.6	50.7	56.1	41.5	40.6	50.5	48.2	50.5	53.4	59.3
		$P = 0.5076 - 0.0196 d^c$ (0.0197)					$P = 0.4941 + 0.0075 d^c$ (0.0193)				
Total	Male/Total	918/1812	1637/3216	633/1207	407/840	144/285	1767/3414	2762/5462	954/1873	558/1061	113/207
	% of Males	50.7	50.9	52.4	48.5	50.5	51.8	50.6	50.9	52.6	54.6
		$P = 0.5096 - 0.0029 d^c$ (0.0068)					$P = 0.5116 + 0.0011 d^c$ (0.0075)				

<sup>a</sup>Either parent exposed to A-bombing within 2 km from the hypocenter.

<sup>b</sup>A linear model,  $P = \beta_0 + \beta_1 d$ , was applied in which the unit is the individual child,  $P$  is the probability of a male child being born alive, and  $d$  is a conjoint parental dose. The estimations were calculated by the maximum likelihood method for binary observations. Values within parentheses are standard errors for  $\beta_1$ .

<sup>c</sup>Either parent exposed to  $\geq 0.10$  Gy of T65D total dose (kerma).



**Figure 1.** Distribution of birth weight and parity for the subset of children both of whose parents have been assigned DS86 doses (38,903 individuals born during 1948–58). The neutron component of the radiation has been assigned a relative biological effectiveness of 20. For the homogeneity test of birth weight among parental gonadal dose groups,  $\chi^2 = 27.07$ ,  $df = 15$ ,  $p = .03$ . For the homogeneity test of parity among parental gonadal dose groups,  $\chi^2 = 66.56$ ,  $df = 20$ ,  $p < .01$ .

## Method of analysis

As previously stated,<sup>10</sup> deaths during the years 1946–85 of children in the cohort were ascertained by searching the family *koseki* in which the child's life status is recorded, and the cause of death is based on the death certificate information maintained in the health centers throughout Japan. Confirmation of the fact of death is more than 99% complete.

Using the actuarial life table method, we have calculated survival rates for all causes or all diseases at each year of age in four groups of birth years, namely, 1946–50, 1951–58, 1959–69, and 1970–84. Mantel-Haenszel statistics,<sup>19</sup> comparing mortality in the  $\geq 0.01$  Sv group with that in the 0 Sv dose group based on  $2 \times 2$  tables for each year of age, were employed. For convenience, survival rates at ages 1, 5, 10, 20, and 30 years are shown in Table 4. Except where specifically stated to the contrary, deaths from accidents or suicides are excluded from the analyses.

To provide a basis for the comparison of mortality in these cohorts of children with that among children in Japan generally, we have calculated the expected number of deaths at the attained ages (0, 1–4, 5–9, 10–19, 20–29, 30–39 years) based on the national vital statistics<sup>20</sup> for the same year.

Mortality rates (all ages and age <20 years) for all diseases except neoplasms and cancer by six parental dose categories were based on the person-years and were indirectly standardized to adjust for city, sex, year of birth, and attained age using the total sample as a standard.

Excess relative risk per sievert of combined parental gonadal dose was evaluated using an additive relative risk model in the Poisson regression analysis.<sup>21</sup> Deaths and person-years observed in the period 1946–85 were stratified by  $s$  strata of city (Hiroshima or Nagasaki), sex (male or female), year of birth (1946–50, 1951–58, 1959–69, 1970–84),  $k$  strata of combined parental dose (0, 0.01–0.09, 0.10–0.49, 0.50–0.99, 1.00–2.49,  $\geq 2.5$  Sv), and  $t$  strata of attained age (0, 1–4, 5–9, 10–19, 20–29, 30–39 years). Under the Poisson model, it is postulated that  $Y_{t,s,k}$ , the number of deaths from the causes of interest, follows the Poisson distribution with mean  $E(Y_{t,s,k})$ , where:

$$E(Y_{t,s,k}) = R_{t,s,k} g_{t,s} (1 + \beta D_{t,s,k})$$

Here  $R_{t,s,k}$  is the person-year,  $g_{t,s}$  is the background mortality rate per person-year, and  $D_{t,s,k}$  is the mean combined parental dose (in sieverts) of the dose group  $k$  for the stratum  $s$  at attained age  $t$ . The parameter  $\beta$  is the excess relative risk per sievert of combined parental gonadal dose, i.e., the relative risk in the dose group  $k$  is  $1 + \beta D_{t,s,k}$ , as contrasted with that for the 0 Sv dose group. To examine the influence of city, sex, and year of birth, the background mortality rate,  $g_{t,s}$ , can be parameterized as follows:

**Table 4.** Survival rate  $[S(t)]$  at age  $t$  (1, 5, 10, 20, or 30 years), due to all causes of death or all diseases (May 1946–December 1985) by combined parental dose and year of birth for the subset of children both of whose parents have been assigned DS86 doses. The neutron component of the radiation has been assigned an RBE of 20.

Year of birth	$S(t)$	0 Sv			$\geq 0.01$ Sv			Test statistics <sup>a</sup>		
		No. of births	All deaths	All diseases	No. of births	All deaths	All diseases		All deaths	All diseases
1946–1950		15,099	1458	1113	6541	585	470			
	S(1)		0.9546(0.0017)	0.9629(0.0015)		0.9577(0.0025)	0.9652(0.0023)	MH $\chi^2$	2.61	0.24
	S(5)		0.9266(0.0021)	0.9385(0.0020)		0.9320(0.0031)	0.9411(0.0029)		(df=1, p=1.06)	(df=1, p>.5)
	S(10)		0.9220(0.0022)	0.9354(0.0020)		0.9263(0.0032)	0.9371(0.0030)	RR	0.93[0.85-1.03]	0.99[0.88-1.10]
	S(20)		0.9174(0.0022)	0.9328(0.0020)		0.9222(0.0033)	0.9348(0.0031)	Homo $\chi^2$	26.01	24.90
	S(30)		0.9089(0.0023)	0.9288(0.0021)		0.9156(0.0034)	0.9309(0.0031)		(df=38, p>.5)	(df=38, p>.5)
1951–1958		18,262	993	708	7428	404	289			
	S(1)		0.9705(0.0013)	0.9765(0.0011)		0.9690(0.0020)	0.9765(0.0018)	MH $\chi^2$	<0.01	<0.01
	S(5)		0.9596(0.0015)	0.9681(0.0013)		0.9585(0.0023)	0.9685(0.0020)		(df=1, p>.5)	(df=1, p>.5)
	S(10)		0.9565(0.0015)	0.9663(0.0013)		0.9550(0.0024)	0.9659(0.0021)	RR	1.01[0.90-1.15]	1.02[0.89-1.18]
	S(20)		0.9521(0.0016)	0.9641(0.0014)		0.9510(0.0025)	0.9633(0.0022)	Homo $\chi^2$	17.42	18.86
	S(30)		0.9466(0.0017)	0.9618(0.0014)		0.9464(0.0026)	0.9613(0.0022)		(df=34, p>.5)	(df=34, p>.5)

(Continued)



Table 4. Continued

Year of birth	S(t)	0 Sv			$\geq 0.01$ Sv			Test statistics <sup>a</sup>		
		No. of births	All deaths	All diseases	No. of births	All deaths	All diseases	All deaths	All diseases	All diseases
1959-1969		5469	121	96	9239	209	164			
	S(1)		0.9857(0.0016)	0.9866(0.0016)		0.9861(0.0012)	0.9871(0.0012)			
	S(5)		0.9812(0.0018)	0.9837(0.0017)		0.9826(0.0014)	0.9842(0.0013)	0.03		<0.01
	S(10)		0.9799(0.0019)	0.9832(0.0017)		0.9814(0.0014)	0.9835(0.0013)	(df=1, p>.5)		(df=1, p>.5)
	S(20)		0.9785(0.0020)	0.9824(0.0018)		0.9785(0.0015)	0.9828(0.0014)	0.98[0.78-1.12]		0.96[0.75-1.25]
	S(30)		—	—		—	—	19.81		13.39
1970-1984		1862	27	24	3686	55	45			
	S(1)		0.9893(0.0024)	0.9903(0.0023)		0.9894(0.0017)	0.9897(0.0017)			
	S(5)		0.9876(0.0026)	0.9893(0.0024)		0.9870(0.0019)	0.9889(0.0017)	<0.01		<0.01
	S(10)		0.9860(0.0027)	0.9876(0.0026)		0.9853(0.0020)	0.9880(0.0018)	(df=25, p>.5)		(df=25, p>.5)
	S(20)		—	—		—	—	0.94[0.60-1.47]		0.87[0.54-1.41]
	S(30)		—	—		—	—	2.99		3.81
								(df=10, p>.5)		(df=7, p>.5)

NOTE: MH  $\chi^2$  = Mantel-Haenszel  $\chi^2$  statistics. RR = Weighted relative risk; the values in brackets are the 95% confidence limits. Homo  $\chi^2$  = Homogeneity  $\chi^2$  statistics for relative risk in each year interval of age at death. Values within parentheses in the "All deaths" and "All diseases" columns are standard errors.

<sup>a</sup>Test for relative risk of  $\geq 0.01$  Sv dose group compared with 0 Sv dose group.

$$g_{t,s} = g_t \exp(\beta_s Z_{t,s}) ,$$

where  $g_t$  is the background rate at attained age  $t$ ,  $Z_{t,s}$  is a covariate vector of variables for city, sex, and the mean number of years between the bombings and birth, and  $\beta_s$  is the corresponding regression vector. Hypothesis tests for  $H_0: \beta = 0$  were based on likelihood ratio statistics. A chi-square statistic, using the Freeman-Tukey residual,<sup>22</sup> was employed to test the goodness-of-fit of a model.

Finally, although the present method of analysis using Poisson regression and person-years at risk of death seems more appropriate, particularly as the cohort ages—since earlier analyses of mortality in the F1 cohort have been based on a simple linear regression of the frequency of death on parental dose<sup>13</sup>—we have undertaken a similar analysis here to provide continuity with the past and insight into the dependence of the results on the method of analysis chosen.

## Results

### All causes of death and survival rates

In Table 4, we have shown the survival rates at 1, 5, 10, 20, and 30 years of age by different birth years: 1946–50, 1951–58, 1959–69, and 1970–84. The survival rates were calculated for all causes and all diseases. Clearly, mortality has diminished in the more recent birth years. For example, in the 0 Sv dose group, the survival rates for all causes at age 10 years are 0.9220, 0.9565, 0.9799, and 0.9860 for the birth years 1946–50, 1951–58, 1959–69, and 1970–84, respectively. Within the four birth year groups, there is no statistically significant difference in mortality from all causes or all diseases between the 0 Sv and the  $\geq 0.01$  Sv dose groups. It should be noted here that in the  $\geq 0.01$  Sv dose group, 27.0% (7,255 individuals in the birth years 1966–84) had not as yet reached 20 years of age prior to 1985.

In the  $\geq 0.01$  Sv dose group from 1946–85, 1,253 deaths were observed in the subset of children both of whose parents have been assigned DS86 doses (Table 5). Among these deaths, 4.3% (40 cancers and 14 unspecified neoplasms) were attributed to neoplasms, 72.9% (914 deaths) to all diseases except neoplasms, 14.3% (179 deaths) to accidents or suicide, and the remainder, 8.5% (106 deaths), to unknown causes. Among 2,599 deaths in the 0 Sv dose group, these proportions were about the same (3.4% or 75 cancers and 14 unspecified neoplasms, 71.3% or 1,852 deaths from all diseases except neoplasms, 15.6% or 405 deaths from accidents or suicide, and 9.7% or 253 deaths from unknown causes). Since there is a difference in the structure of the denominators between the original F1 sample and the F1-Ext sample, the proportional mortality in the  $\geq 0.01$  Sv dose group should be compared with that in the 0 Sv dose group within the two samples. The chi-square statistics for tests of the equivalence of the proportional mortality in the two samples are 4.56 ( $df = 3$ ,  $p = .21$ ) for the F1 original sample and 1.62 ( $df = 3$ ,  $p = .66$ ) for the F1-Ext sample.



As shown in Table 5, most of the 359 deaths (89.7%, or 322 deaths) from unknown causes occurred before one year of age. Among the 106 deaths from unknown causes in the  $\geq 0.01$  Sv dose group, 70.8% (75 deaths) were identified in the course of the early clinical study as neonatal deaths occurring within the first 14 days after birth. Of 253 deaths from unknown causes in the 0 Sv dose group, 66.8% (149 deaths) were neonatal deaths occurring at  $<14$  days after birth. The difference observed between these two groups is not statistically significant (Yates's corrected chi-square is 0.37 [ $df = 1$ ],  $p = .54$ ).

The observed numbers of all deaths and fatal cancers, by age at death, among the children of the A-bomb survivors and the expected numbers based on the national vital statistics for the same years are shown in Table 6. Of all of the 3,852 deaths observed in 1946–85, 76.2% occurred at ages between 0 and 4 years, and thus the data presented here largely overlap with those presented in reports issued prior to the advent of the revised (DS86) dose schedule.<sup>8–10</sup> The ratios of the numbers of observed to expected deaths are about 0.7 for all deaths and 0.8 for fatal cancers. The mortality observed among the children of A-bomb survivors is never higher than that expected on the basis of the Japanese population as a whole in the same years.

#### Excess relative risk for mortality

Table 7 shows the mortality rates observed in the subset of children whose parents have been assigned DS86 doses for all diseases except neoplasms, and for cancer. The average number of person-years from 1946 to 1985 in the  $\geq 0.01$  Sv dose group is 25.5. In this dose group, 95.1% (869 deaths) of the 914 deaths from all diseases except neoplasms and 47.5% (19 deaths) of the 40 deaths from cancer occurred before the age of 20. The relative risk of death from all diseases except neoplasms is close to or less than unity in all of the dose groups except the  $\geq 2.5$  Sv dose group. The relative risk of death from cancer in the  $\geq 0.01$  Sv dose group varies around unity. The relative risk of 1.51 for all diseases except neoplasms at age  $<20$  years in the  $\geq 2.5$  Sv dose group is barely statistically significant ( $p = .046$ ). However, as noted in the description of study population characteristics, this group of 308 infants (Figure 1) is characterized by higher maternal parity and lower birthweight, and the statistical significance of this higher mortality disappears when birth weight and parity, in addition to combined parental dose, are included in the risk model (the data are not shown but see Table 8). Furthermore, mortality in the  $\geq 2.50$  Sv dose group is never higher than that expected on the basis of national vital statistics for the same year (the expected number of deaths from all diseases except neoplasms is 31.6 whereas the observed number is 29 in the  $\geq 2.5$  Sv dose group). Based on an additive relative risk model in the Poisson regression analysis, the excess relative risks per sievert of combined parental gonadal dose for all diseases except neoplasms and for cancer are shown in Table 9. The excess relative risk for mortality from all diseases except neoplasms is positive but not significant ( $0.030 \pm 0.046$  per sievert, assuming a neutron RBE of 20 and using the subsample





Table 7. Mortality rate from cancer and all diseases except neoplasms by combined parental dose equivalent categories for the subset of children both of whose parents have been assigned DS86 doses. The neutron component of the radiation has been assigned an RBE of 20.

Item	Combined parental gonadal dose categories (Sv)							
	0	0.01– 0.09	0.10– 0.49	0.50– 0.99	1.00– 2.49	≥2.50	≥0.01	Total
Mean dose	0	0.037	0.238	0.708	1.491	3.814	0.405	0.161
No. at risk	40692	10648	9863	3494	2295	594	26894	67586
py <sup>a</sup>								
All ages	1199866	265811	250227	92850	62177	15251	686317	1886182
	[29.5] <sup>b</sup>	[25.0]	[25.4]	[26.6]	[27.1]	[25.7]	[25.5]	[27.9]
Age < 20	756717	190444	177643	63807	42234	10705	484833	1241550
	[18.6]	[17.9]	[18.0]	[18.3]	[18.4]	[18.0]	[18.0]	[18.4]
Deaths from all diseases except neoplasms								
All ages								
Obs.	1852	349	335	120	81	29	914	2766
Exp.	1840.2	351.1	335.8	130.4	88.4	20.1	925.8	2766.0
Age < 20								
Obs.	1740	332	318	114	76	29	869	2609
Exp.	1731.4	332.7	318.4	123.7	83.8	19.1	877.6	2609.6
Adjusted rate <sup>c</sup> and relative risk								
All ages								
Rate	147.6	145.8	146.3	135.0	134.4	211.1	144.8	146.7
RR	1.00	0.99	0.99	0.91	0.92	1.43	0.98	
Age < 20								
Rate	211.2	209.7	209.9	193.7	190.7	318.7	208.1	210.1
RR	1.00	0.99	0.99	0.92	0.90	1.51*	0.99	

(Continued)

Table 7. Continued

Item	Combined parental gonadal dose categories (Sv)							
	0	0.01– 0.09	0.10– 0.49	0.50– 0.99	1.00– 2.49	≥2.50	≥0.01	Total
Cancer deaths								
All ages								
Obs.	75(27) <sup>d</sup>	17(7)	14(5)	5(4)	4(1)	0(0)	40(17)	115(44)
Exp.	76.4	15.0	13.6	5.4	3.6	0.9	38.6	115.0
Age < 20								
Obs.	30(17)	10(6)	5(3)	3(3)	1(1)	0(0)	19(13)	49(30)
Exp.	30.8	7.4	6.3	2.5	1.6	0.4	18.2	49.0
Adjusted rate and relative risk								
All ages								
Rate	6.0	6.9	6.3	5.6	6.7	0.0	6.3	6.1
RR	1.00	1.15	1.05	0.94	1.12	0.00	1.06	
Age < 20								
Rate	3.8	5.3	3.1	4.8	2.4	0.0	4.1	3.9
RR	1.00	1.39	0.82	1.26	0.64	0.00	1.07	

NOTE: Obs. = the observed number of deaths; Exp. = the expected number of deaths based on the internal comparison with the assumption that there is no parental dose effect on mortality.

<sup>a</sup>Person-years.

<sup>b</sup>The values within brackets are averages of the person-years.

<sup>c</sup>The adjusted rate is calculated by the indirect method, using the total mortality rate as a standard per 100,000 person-years.

<sup>d</sup>The values within parentheses are the numbers of leukemia cases.

\* $p = .046$  for the test of  $H_0$ :  $RR = 1.0$  compared with the 0 Sv dose group.

**Table 8.** Comparison of results of a Poisson regression analysis for mortality (1948–85) from all diseases except neoplasms which includes birth weight and parity in the model with the results of a model which excludes these two factors. The analysis is based on 1,872 deaths among the 38,903 individuals live born between 1948–58 for whom birth weight and parity are available, DS86 doses only.

Type of analysis	Multiplicative factors in background rate				Birth weight (kg)		ERR (Sv) for conjoint parental dose equivalent	Deviance [df=4439]
	Birth year (years since bombing)	Hiroshima	Male	Parity	Linear term	Quadratic term		
Background parameters only	-0.091* (0.008)	-0.210* (0.049)	0.128* (0.047)					2778.94 [df=4439]
Background parameters and dose effect	-0.091* (0.008)	-0.210* (0.049)	0.127* (0.047)				0.048 (0.058)	2778.13 [df=4438]
Background parameters, parity, birthweight, and dose effect	-0.086* (0.009)	-0.190* (0.049)	0.197* (0.048)	0.064* (0.015)	-0.843* (0.054)		0.009 (0.050)	2499.34 [df=4436]
As above, plus quadratic component	-0.088* (0.009)	-0.201* (0.049)	0.230* (0.048)	0.082* (0.019)	-2.035* (0.152)	2.679* (0.254)	-0.010 (0.064)	2241.66 [df=4435]

NOTE: ERR is excess relative risk per sievert. A model for mortality,  $\lambda_A \cdot \exp(\gamma_0 Z_0)(1 + \beta d + \gamma' Z_1)$ , is used.  $\lambda_A$  = Mortality at attained age;  $Z_0$  is a covariate vector for birthyear, city, and sex;  $Z_1$  is a covariate vector of parity and birthweight;  $\gamma_0$ ,  $\gamma_1$  are vectors of parameters corresponding to  $Z_0$  and  $Z_1$ , respectively;  $d$  is conjoint dose; and  $\beta$  is excess relative risk per sievert. Estimates are calculated after subtraction of the sample mean from birthyear, parity, and birthweight. The sample means are 6.8 years and 2.6 and 3.06 kg, respectively. Values within parentheses are standard errors.

\* $p < .01$ .

**Table 9.** Results of a Poisson regression analysis of the mortality (1946–85) from all diseases except neoplasms using stratification for attained age, birth years, city, and sex. The neutron component of the radiation has been assigned an RBE of 20.

Cause of death		DS86 doses only (67,586 children)			
		No. of deaths	ERR (Sv) for combined parental gonadal dose		Test <i>p</i> value
All diseases except neoplasms					
	All ages	2,766	0.030	(0.046)	.485
	Age < 20	2,609	0.038	(0.048)	.379
Infectious, 9th ICD 001-139					
	All ages	459	-0.066	(0.100)	.470
	Age < 20	451	-0.062	(0.102)	.504
Respiratory, 9th ICD 460-519					
	All ages	515	0.153	(0.121)	.119
	Age < 20	502	0.166	(0.124)	.098
Digestive, 9th ICD 520-579					
	All ages	359	0.152	(0.152)	.294
	Age < 20	344	0.167	(0.158)	.266
Newborn, 9th ICD 760-779					
	All ages	685	0.030	(0.090)	.711
	Age < 20	685	0.030	(0.090)	.711
Others except ill-defined diseases					
	All ages	601	-0.019	(0.092)	.841
	Age < 20	491	0.006	(0.105)	.956
All cancer					
	All ages	115	-0.195	[~ 0.271]	.432
	Age < 20	49	-0.233	[~ 0.328]	.341
All cancer except leukemia					
	All ages	71	-0.220	[~ 0.340]	.441
	Age < 20	19	-0.224	[~ 0.310]	.281
Leukemia					
	All ages	44	-0.117	[~ 0.934]	.801
	Age < 20	30	0.021	[~ 1.516]	.945

NOTE: The test *p*-value is calculated by likelihood ratio statistics for  $H_0$ : ERR = 0, where ERR is excess relative risk per sievert. The values within parentheses are standard errors; the values within brackets are 95% upper bounds.

with assigned DS86 doses). However, the excess relative risk for cancer tends to be negative. The 95% upper bound of the excess relative risk for cancer is shown in Table 9 instead of the standard error, since the distribution of the parameter estimates is skewed. There is no significant increase in the relative risk of mortality from all diseases except neoplasms or from cancer as combined parental gonadal dose increases. Parenthetically, fitting the simple linear model to which we have previously alluded to these data yields an intercept of 0.0420 ( $\pm 0.0015$ ) and a linear regression coefficient of 0.00169 ( $\pm 0.00157$ ) per sievert. These values imply a slightly higher excess relative risk, specifically 0.040, than resulted from the previous analysis, but the two values are really in very good agreement.

Excess relative risk was also evaluated for four major disease categories (based on the International Classification of Diseases [9th ICD] rubrics<sup>23</sup>): infectious and parasitic diseases (9th ICD 001-139), diseases of the respiratory system (9th ICD 460-519), diseases of the digestive system (9th ICD 520-579), and certain conditions originating in the perinatal period (9th ICD 760-779). There is no significant increase in the relative risk of mortality in any of these four categories as combined parental gonadal dose increases. At face value, the estimate of the excess relative risk varies slightly depending upon the cut point for attained ages, but no significant increase was observed with any of the alternative cut points.

In Table 10, the estimated parameters for birth year (years between bombing and birth), city, and sex are shown, to demonstrate the influence of these factors on the background mortality rate. The latter rate, for all diseases except neoplasms, in children born in Hiroshima is lower than that in Nagasaki; the Hiroshima value is about 0.86 times ( $\exp[-0.15]$ ) that in Nagasaki. The background mortality for all diseases except neoplasms for male children is slightly higher than that for female children by about 1.1 times ( $\exp[0.09]$ ), and the background mortality rate for all diseases in children born in 1946 is higher than that in children born in 1955 by about 2.2 times ( $\exp[-0.088 \times -9]$ ). However, only the difference between the sexes in the background mortality rate from cancer at ages of <20 years is statistically significant.

The findings in Table 10 allow us to compare the results of a Poisson regression analysis assuming the RBE of neutrons to be 20 with an analysis assuming an RBE of 1. At face value, the excess relative risk for all diseases except neoplasms in the former instance is slightly higher than that in the latter. Yet it is clear that the choice of any RBE between 1 and 20 will have little effect on the estimated excess relative risk itself.



**Table 10.** Comparison of estimated excess relative risk (ERR) per sievert and coefficients for birth year, city, and sex on the Poisson regression analysis assuming an RBE of 20 with those assuming an RBE of 1 (67,586 children, DS86 dose only).

RBE	Cause of death	Age at death	Multiplicative factors in background rate <sup>a</sup>			ERR (Sv) for combined parental gonadal dose equivalents
			Birth year (years since bombings)	Hiroshima	Male	
RBE = 1	All diseases except neoplasms	All ages	-0.088** (0.004)	-0.148** (0.040)	0.090* (0.038)	0.026 (0.053)
		Age < 20	-0.088** (0.004)	-0.164** (0.041)	0.077* (0.039)	0.039 (0.055)
	All cancer	All ages	-0.011 (0.019)	-0.103 (0.196)	0.263 (0.189)	-0.164 [~ 0.366]
		Age < 20	-0.001 (0.020)	-0.184 (0.293)	0.619* (0.302)	-0.242 [~ 0.437]
	All diseases except neoplasms	All ages	-0.088** (0.004)	-0.146** (0.039)	0.091* (0.038)	0.036 (0.047)
		Age < 20	-0.088** (0.004)	-0.167** (0.041)	0.075 (0.039)	0.044 (0.048)
RBE = 20	All cancer	All ages	-0.010 (0.019)	-0.102 (0.196)	0.262 (0.189)	-0.206 [~ 0.250]
		Age < 20	-0.002 (0.020)	-0.168 (0.294)	0.634* (0.302)	-0.224 [~ 0.284]

<sup>a</sup>A model for mortality,  $\lambda_a \cdot \exp(\gamma Z)(1 + \beta d)$ , is used, where:  $\lambda_a$  = mortality at attained age;  $Z$  is a covariate vector for birth year, city, and sex;  $d$  is conjoint dose;  $\gamma$  is a vector parameter corresponding to  $Z$ ; and  $\beta$  is excess relative risk per sievert. Estimates are calculated after subtraction of the sample mean from the birth year (years since the bombings). The sample mean = 10.5 years. The values within parentheses are standard errors; the values within brackets are the 95% upper bounds.  
\* $.01 < p < .05$ ; \*\* $p < .01$ .

As earlier stated, 91.9% (4,265) of the 4,642 children one or both of whose parents have been assigned an ad hoc dose among the full sample of 72,228 children are believed to have been exposed to  $\geq 0.01$  Sv of conjoint parental gonadal dose. In Table 11 we compare the results of a Poisson regression analysis for the subset of children assigned only DS86 doses with the results (DS86 plus ad hoc doses) for the full sample. The excess relative risk for all diseases except neoplasms in the full sample is a little higher, and the standard error a bit smaller, than in the subset of children whose parents have assigned DS86 doses, but these differences are not significant.

**Table 11.** Comparison of results of the Poisson regression analysis using stratifications for attained age, birth year, city, and sex of the mortality (1946–85) of all diseases except neoplasms in the children assigned only DS86 doses with those for the full sample. The neutron component of the radiation has been assigned an RBE of 20.

Cause of death	DS86 doses only			Full sample		
	Number	ERR (Sv) for combined parental gonadal dose		Number	ERR (Sv) for combined parental gonadal dose	
At risk	67,586			72,228		
All diseases except neoplasms						
All ages	2766	0.030	(0.046)	2958	0.046	(0.041)
Age < 20	2609	0.038	(0.048)	2789	0.043	(0.042)
All cancer						
All ages	115	-0.195	[~ 0.271]	120	-0.223	[~ 0.106]
Age < 20	49	-0.223	[~ 0.328]	53	-0.223	[~ 0.293]

NOTE: ERR = excess relative risk. No coefficients of ERR for conjoint parental dose are statistically significant. The values in parentheses are standard errors; the values in brackets are 95% upper bounds.

## Discussion

Continued surveillance of mortality among the liveborn children of A-bomb survivors has not revealed a significant increase in the relative risk of mortality from all diseases except neoplasms, nor from neoplasms, following parental exposure to A-bomb radiation. Although a significantly increased mortality cannot be shown, this does not permit one to assume that deleterious, indeed lethal, mutations did not occur. Accordingly, we accept the data at their face value, and on the assumption that the genetic effect due to A-bomb radiation increases linearly with dose, estimate the excess relative risk of death from all causes except neoplasms to be 0.030 ( $\pm 0.046$ ) per sievert, based on the DS86 gonadal doses using a neutron RBE of 20 (Table 9 or 11).

Survival rates (due to deaths from all causes or all diseases at age 1, 5, 10, 20, and 30 years for the different birth year cohorts have been computed to provide a simple but appropriate way to observe mortality at a glance (Table 4). As these rates show, mortality in the earlier years of life has declined markedly with time in this sample. This is in keeping with a Japan-wide trend: For males, mortality from all causes at an age of <1 year decreased between 1947 and 1955 from 8.8% to 4.3%; for females during the same period the decrease was from 7.7% to 3.7%.

The proportions of deaths due to neoplasms (cancer as well as unspecified neoplasms), all diseases except neoplasms, accidents or suicide, and deaths from unknown causes among all deaths do not differ significantly between the 0 Sv and the  $\geq 0.01$  Sv dose groups. Most of the 359 deaths from unknown causes (68%, or 244 deaths) exhibited in Table 5 involved neonatal deaths in the first 2 weeks after birth identified by the early clinical study.<sup>3,4</sup> We note that the present analysis of cancer differs from that reported elsewhere<sup>11</sup> in that it includes only cancer deaths, not incident cases, and that death could have occurred at any age during the surveillance period, not only before the age of 20.

Generally, the number of deaths observed among the children of the A-bomb survivors is never higher than the expected number based on the Japanese national vital statistics for the same years (Table 6). The ratio of observed to expected deaths is about 0.7 for all deaths and 0.8 for fatal cancer. A variety of explanations can be advanced for this discrepancy from an expected ratio of 1. Arguably the most important of these centers on the appropriateness of the national statistics as the basis for determining the expectations. These statistics are derived from all of Japan including rural areas, which generally have different death rates than those seen in urban areas, and the pooling of information obscures the regional variability in mortality common to all countries.

The small increase in mortality observed in the children of survivors, even if it were statistically significant, could not be assigned unequivocally to parental exposure to A-bomb radiation, since it is difficult, if not impossible, to account adequately for the risk due to environmental factors. Specifically, socioeconomic factors during the first 20 years of life could have affected survivorship among these children, since it is not unreasonable to assume that the aftermath of the bombings worsened the socioeconomic status of many of the survivors. To assess the role of factors other than parental exposure, we have examined the influence of birth weight and parity on mortality (see Table 8). These two factors may be related to socioeconomic status or the age of A-bomb survivors, and an infant's birth weight could be a more important factor in early mortality than parental gonadal dose. This possibility was borne out by the analysis of Table 8: The apparent radiation effect disappeared when parity of mother and infants' birth weights were included in the analysis.

Ideally an assessment of the relationship between A-bomb exposure and cancer occurrence should be based on tumor registry data involving histological verification and medical information. This would minimize the number of nonfatal cancers lost to follow-up. In the first RERF study of cancer in the F<sub>1</sub>, 36 leukemia incidence cases (all ages) were identified during 1946–79 by Ishimaru et al.<sup>16</sup> No significant excess risk for leukemia among the children of exposed parents was observed. In subsequent reports we have described the risk of all cancer (1946–82) including leukemia in the first two decades of life, based on cancer incidence and the use of tumor registry data, and no statistically significant increase in cancer risk was observed as parental gonadal dose increased.<sup>11</sup> In a cancer incidence study it is impossible to systematically identify cancers occurring in people who have left the tumor registry reporting areas. Outmigration does not, however, influence the mortality study since the fact of death can be determined wherever in Japan an individual may have resided prior to death, but the death certificate is a less reliable means of identifying the occurrence of cancer than the tumor registries. At present, as shown in Tables 7, 9, and 10, there is no clear evidence of an increase in fatal cancer (either before the age of 20 or for all ages) with parental dose among the children of A-bomb survivors.

Generally, postspematogonial cells (spermatocytes and spermatids) are more sensitive to radiation exposure than spermatogonia.<sup>2</sup> From the beginning of puberty, proliferation of spermatogonia continues throughout the lifetime of the human male, and the full cycle of spermatogenesis is normally about 64 days.<sup>24</sup> Gardner and his coworkers<sup>15</sup> suggest that the increased risk of leukemia observed in the Sellafield study is primarily due to radiation-related mutations in postspematogonial cells. The RERF data pertinent to this issue are limited; the number of leukemia cases and of children born from May 1946 to December 1946 is small (i.e., children presumed to have been conceived during the 6 months after the bombing amount to about 2% of the total sample). The RERF studies are more pertinent, therefore, to the possible genetic effects due to radiation-induced mutations in the spermatogonia or oocytes of the A-bomb survivors. Since, however, mutations induced in spermatogonia may accumulate and be copied many-fold in descendant sperm cells—in fact, the bulk of the radiation experienced in the Sellafield study was to spermatogonia—it would require sensitivities of postspematogonial cells far in excess of those established experimentally to bridge the gap between the present observations and the Sellafield findings (see also Little<sup>25</sup>).

Radiation is not selective in its spectrum of germinal mutational damage. The components of the spectrum of mutation types from spontaneous germinal mutation may show differing frequencies and each component may have a different radiosensitivity. Because we have failed to show a significant genetic effect among the children of the A-bomb survivors, we cannot present further speculation at this point. However, one would expect in Sellafield an increase in other mutational diseases that could scarcely have gone unnoticed if the excess risk of leukemia was due to radiation-induced germinal mutations.

As mentioned in the Introduction, a variety of other genetic studies have been performed on the children of A-bomb survivors, and recently all these data, combined with the data of the present study, have been used to generate an estimate of the genetic doubling dose of radiation for humans, on the basis of the DS86 dose schedule.<sup>26</sup> To prevent confusion, we note that the regression term for F1 mortality employed in that doubling dose-ultimate is somewhat smaller than that developed in the present paper. This results from the fact that to avoid overlap between a previous study on stillbirths, congenital defects, and neonatal deaths<sup>4</sup> and the present study of all deaths among liveborn children, neonatal deaths scored in the course of the previous study have been subtracted from the present data sets and a new regression term derived for the purpose of obtaining a regression to be used in a doubling dose estimate.

## References

1. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation: *Sources, Effects and Risks of Ionizing Radiation*. New York, United Nations, 1988.
2. National Academy of Sciences-National Research Council: *The Effects on Populations of Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation*. Washington, D.C., National Academy Press, 1990.
3. Neel JV, Schull WJ: *The Effect of Exposure to the Atomic Bombs on Pregnancy Termination in Hiroshima and Nagasaki*. Washington, D.C., National Academy of Sciences-National Research Council, Pub. No. 461, 1956.
4. Otake M, Schull WJ, Neel JV: Congenital malformations, stillbirths and early mortality among the children of atomic bomb survivors: A reanalysis. *Radiat Res* 122:1-11, 1990.
5. Satoh C, Neel JV: Biochemical mutations in the children of atomic bomb survivors. *Gann Monogr Cancer Res* 35:191-208, 1988.
6. Neel JV, Satoh C, Goriki K, Asakawa J, Fujita M, Takahashi N, Kageoka T: 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.
7. Awa AA, Honda T, Neriishi S, Sofuni T, Shimba H, Ohtaki K, Nakano M, Kodama Y, Itoh M, Hamilton HB: Cytogenetic study of the offspring of atomic bomb survivors, Hiroshima and Nagasaki. In *Cytogenetics*. Ed. by G. Obe and A. Basler. Berlin, Springer-Verlag, 1987. pp. 166-83.
8. Kato H, Schull WJ: Joint JNIIH-ABCC life-span study of children born to atomic bomb survivors, research plan. ABCC TR 4-60
9. 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* 1:339-73, 1966.
10. Neel JV, Kato H, Schull WJ: Mortality in the children of atomic bomb survivors and controls. *Genetics* 76:311-26, 1974.
11. Yoshimoto Y, Neel JV, Schull WJ, Kato H, Soda M, Eto R, Mabuchi K: The frequency of malignant tumors during the first two decades of life in the offspring of atomic bomb survivors. *Am J Hum Genet* 46:1041-52, 1990.

12. Schull WJ, Neel JV: Radiation and the sex ratio in man. *Science* 128:343-8, 1958.
13. Schull WJ, Neel JV, Hashizume A: Some further observations on the sex ratio among infants born to survivors of the atomic bombings of Hiroshima and Nagasaki. *Am J Hum Genet* 18:328-38, 1966.
14. Schull WJ, Otake M, Neel JV: Genetic effects of the atomic bombs: A reappraisal. *Science* 213:1220-7, 1981.
15. Gardner MJ, Snee MP, Hall AJ, Powell CA, Downes S, Terrell JD: Results of case-control study of leukaemia and lymphoma among young people near Sellafield nuclear plant in West Cumbria. *Br Med J* 300:423-9, 1990.
16. Ishimaru T, Ichimaru M, Mikami M: Leukemia incidence among individuals exposed in utero, children of atomic bomb survivors, and their controls. Hiroshima and Nagasaki, 1945-79. RERF TR 11-81, 1981.
17. Roesch WC (ed.): *US-Japan Joint Reassessment of Atomic Bomb Radiation Dosimetry in Hiroshima and Nagasaki*. Hiroshima, Radiation Effects Research Foundation, 1987.
18. International Commission on Radiation Units and Measurements: *The Quality Factor in Radiation Protection* (Report 40). Bethesda, Md., ICRUM, 1986.
19. Kleinbaum DG, Kupper LL, Morgenstern H: *Epidemiologic Research: Principles and Quantitative Methods*. Belmont, Calif., Lifetime Learning Publications, 1982.
20. Ministry of Health and Welfare: *Vital Statistics Japan*, 1947 (part II) and 1951-1985 (vol. I). Tokyo, Division of Health and Welfare Statistics, Welfare Minister's Secretariat.
21. Preston DL, Kato H, Kopecky KJ, Fujita S: Studies of the mortality of A-bomb survivors. 8. Cancer mortality, 1950-82. *Radiat Res* 111:151-78, 1987.
22. Frome EL: The analysis of rates using Poisson regression models. *Biometrics* 39:665-74, 1983.
23. World Health Organization: *International Classification of Diseases* (1975 revision, vol. 1). Geneva, WHO, 1977.
24. McKusick VA: *Human Genetics*. Englewood Cliffs, N.J., Prentice-Hall, 1964.
25. Little, MP: A comparison between the risks of childhood leukemia from parental exposure to radiation in the Sellafield work force and those displayed among the Japanese bomb survivors. *J Radiol Prot* 10:185-98, 1990.
26. Neel JV, Schull WJ, Awa AA, Satoh C, Kato H, Otake M, Yoshimoto Y: The children of parents exposed to atomic bombs: Estimates of the genetic doubling dose of radiation for humans. *Am J Hum Genet* 46:1053-72, 1990.



---

業績報告書シリーズ  
*Technical Report Series*

---

原爆被爆者の子供( $F_1$ )における死亡率,  
1946—85年

Mortality among the Offspring ( $F_1$ ) of Atomic  
Bomb Survivors, 1946—85

吉本泰彦, W.J. Schull, 加藤寛夫, J.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 放影研出版・資料センターあてにお申し込み下さい。

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。

---

業績報告書シリーズ

---

## 原爆被爆者の子供( $F_1$ )における死亡率, 1946-85年<sup>§</sup>

### Mortality among the Offspring ( $F_1$ ) of Atomic Bomb Survivors, 1946-85

吉本泰彦<sup>1</sup>, W.J. Schull<sup>2</sup>, 加藤寛夫<sup>3</sup>, J.V. Neel<sup>4</sup>

#### 要 約

両親またはその一方が広島あるいは長崎で原爆に被爆し、親の合計生殖腺線量が 0.01 Sv 以上であった子供 31,159 人の集団とその比較対照集団の 41,069 人について、1946-85 年の間に認められた死亡の比較調査を行った。被爆した親の平均合計生殖腺線量当量は 0.435 Sv であった。生殖腺線量は、最近確立された DS86 システムを用いて算出したが、両親またはその一方の DS86 線量が計算不可能であった子供については暫定的なシステムを適用した。1985 年末までには、1946 年生まれの対象者は 39 歳になっていたが、1966 年から 1984 年までに出生した者はまだ 20 歳に達していなかった。調査集団の生存者の平均年齢は 28.8 歳であった。

線形相対リスクモデルをデータにあてはめると、腫瘍を除く疾病の死亡リスクには親の被曝に伴う統計的に有意な増加は認められなかった。中性子の RBE を 20 と仮定すると、DS86 線量が計算されている者の過剰相対リスクは 1 Sv 当たり 0.030 ( $\pm 0.046$ ) であった。致死性癌についても、同じ集団における 20 歳未満の癌発生率に関する前回の報告と同様、親の放射線の増加に伴う統計的に有意な影響はやはり認められなかった。最後に、特に集団の加齢が進行するに伴って、ポアソン回帰分析および死亡リスクに関する観察人年を用いた現在の

---

<sup>§</sup>本報告の英語版は別に発行した。承認 1991 年 1 月 28 日。印刷 1992 年 2 月。

<sup>1</sup>放影研疫学部。 <sup>2</sup>放影研常務理事。 <sup>3</sup>放影研顧問、国立水俣病研究所所長。 <sup>4</sup>放影研名誉顧問、ミシガン大学医学部人類遺伝学教室。

方法がより適切と思われるが、F<sub>1</sub> 集団のこれまでの死亡率に関する解析は、親の線量に対する死亡頻度の単純な線形回帰に基づいて行われているので、従来と一貫性をもたせるため、今回相対リスク推定に用いたデータにこの単純な線形回帰モデルもあてはめた。その結果、切片は0.0420 (± 0.0015)、1 Sv 当たりの線形回帰係数は0.00169 (± 0.00157)であった。これを用いると、過剰相対リスクは0.040 (統計的に有意でない)となり、相対リスクモデルを用いて得られた過剰リスクとよく一致する。DS86線量群だけでなく暫定線量を与えた群を含む全集団について解析を行った場合でも、DS86線量群に限定した解析とほぼ同じ結果が得られた。

## 緒 言

電離放射線がヒト生殖細胞に有害な突然変異を引き起こし、結果として疾病、廃疾、早期死亡をもたらすという考えは電離放射線の遺伝学的影響に関する実験での膨大な文献によって支持されている。<sup>1,2</sup> 予想されるヒトの遺伝学的影響の程度および性質の正確な推定に不可欠な疫学的資料の蓄積は実験的研究に比べると極めておそい。このような資料の主要な出所は、約40年間電離放射線被曝によるヒトの遺伝学的影響の調査対象者となっている広島・長崎の原爆被爆者の子供の集団である。

調査は1948年に開始され、それ以後6年間は広島・長崎の妊婦約7万人を対象として先天性奇形、死産および分娩後14日の死亡<sup>3,4</sup> について研究が行われた。これらの初期の臨床学的調査に加えて、一連の後続の調査では、原爆被爆者および対照者の、一括してF<sub>1</sub> と呼ばれている子供たちにおける生化学的突然変異、<sup>5,6</sup> 細胞遺伝学的異常<sup>7</sup> および生存<sup>8-10</sup> の頻度を推定した。最近、被爆者の子供において20歳未満までに発生した癌の発生率が調査された。<sup>11</sup> これらいずれの調査でも原爆放射線被曝の有意な遺伝学的影響を立証することはできなかった。唯一の例外として被爆者の子供の性比の変化に関する初期の報告<sup>12</sup> があるが、その後の調査<sup>13</sup> では確認されていない。しかし、これらの子供の性比で観察された初期の変化の生物学的意義を説明することは、その後 Lyonization 現象(女性X染色体のモザイク不活性化)および性染色体異数体例<sup>13,14</sup> が発見されたため複雑になってしまった。

1990年、Gardner ら<sup>15</sup> は、英国の Sellafield 核再処理施設に勤務している父親の子供に、前回の日本の調査<sup>16</sup> では観察されなかった白血病の頻度の増加が認められることを報告した。この報告は放射線の遺伝学的影響、特にF<sub>1</sub> の子供における癌リスクへの関心を再び喚起した。本報は、これまでの生産児の死亡率調査を、1946-1985年にわたる現在のデータによって更新することを主眼にしている。今回は、1986年使用可能になった原爆被爆者の放射線被曝線量の改訂推定値(DS86)に基づきこれらのデータを初めて解析したものであ

る。特に Gardner の報告に関連して、この論文には、原爆の影響に関する前回の調査<sup>11,16</sup>では入手されなかった白血病を含む悪性腫瘍死亡に関するデータが載っている。

## 調査意図

原爆被爆者の生産児の生存調査では死亡確認の根拠として日本の義務的な家族登録制度(戸籍)を使用している。初期の臨床学的調査で入手されかつ今回の調査に関係しているこれらの子供ならびに親の幾つの特徴についてここで再検討する。

## 調査母集団

放射線影響研究所(元原爆傷害調査委員会 [ABCC])は、広島・長崎の原爆被爆者の子供の集団の生存を継続調査している。本解析の調査対象集団は、1946年5月1日から1984年12月までに生まれた子供72,228人、具体的には両親またはその一方の生殖腺線量が0.01 Sv以上であった者31,159人と原爆時(ATB)に両親の生殖腺線量が0.01 Sv未満であった対照群41,069人から構成されている(表1)。76,817人から構成されるより大きなF<sub>1</sub>死亡率調査標本からこれらの対象者を選ぶために二つの規準を使用した。まず、標本構成員の現在の生死を明確にしなければならなかった。これにより戸籍の記録がない(朝鮮人などの外国国籍の人には通常このような記録はない)、あるいは生死が確定できないという理由で799人が除外された。次に、対象者の両親の線量推定値を付与するために十分な情報が必要であった。この点で対象者3,790人が除外された。

表1. 都市別、性別、標本種類別および親の生殖腺線量当量別対象者数。放射線の中性子線成分のRBEを20とした。

群	F <sub>1</sub> 死亡率調査標本		全集団
	DS86 推定線量が計算されている集団		
	合 計	67586	72228
両親の生殖腺線	0 Sv	40692	41069
	≥0.01 Sv	26894	31159
都 市	広 島	43188	44852
	長 崎	24398	27376
性	男 性	34684	37044
	女 性	32902	35184
主要標本	当初の標本	47330	50529
	F <sub>1</sub> 拡大標本	20256	21699

当初、F<sub>1</sub> 死亡率調査は、1946年5月から1958年までに出生し、年齢、性および都市を一致させた三つの集団すなわち、1)両親またはその一方が原爆時に爆心地から2,000 m 以内で被爆し、広島または長崎に居住していた者の子供全員(近距離被爆群)、2)両親が原爆時に爆心地から2,500 m 以遠で被爆したかあるいは両親のうち一方が原爆時に2,500 m 以遠で被爆し、片方が原爆時市内にいなかった者(市内不在者)の子供(遠距離被爆群)および3)両親が原爆時に市内にいないで、広島か長崎のいずれかで生まれた者から構成される。<sup>8</sup> これらの三つの集団を合わせるとその構成員は現在50,529人である。

関係戸籍を調査することによって、当初の調査集団はその後拡大され、1959年から1984年までの出生者も含まれるようになった。彼らの親には上述した当初の三つのグループ(近距離被爆群、遠距離被爆群または市内不在群)に属する者、および1959年以前には子供を生める年齢に達せずこれらのグループに含まれなかった者が含まれる。この追加集団はF<sub>1</sub> 拡大死亡率調査標本(F<sub>1</sub>-Ext)として知られ、21,699人の対象者から構成されている(表1参照)。これらの対象者の被爆した親は原爆時に0-34歳であった。これらの対象者のうち、10,811人は両親またはその一方が以前採用されていたT65D線量方式<sup>17</sup>に基づく0.10 Gy以上の総カーマ線量に被曝した者である。残り(10,888人)は親がT65D総カーマ線量に基づく0.09 Gy以下の線量に被曝した者であるが、両親とも原爆時に市内にいなかった者はこのF<sub>1</sub> 拡大標本に含まれなかった。原爆被爆者の子供の出生の減少は経時的に顕著になり、1984年には3件の出生しかなかったため、当初の標本および拡大標本は、親が近距離被爆者で、広島・長崎に出生した子供の全員とはいわないまでも大部分を包含している。

#### 線量推定方式

今回の調査に用いた親の推定線量はDS86として知られている改訂線量推定方式に基づいている。<sup>17</sup> 今回、72,228人の子供のうち67,586人(94%)について本方式に基づき両親の合計生殖腺線量を用いた(表1)。残り6%について、両親のDS86生殖腺線量が直接用いられなかった主な理由は、原爆時の個々の遮蔽に関する詳細な情報の不足からDS86線量推定方式では何人かの被爆者の複雑な遮蔽に現在のところ対応できないためである。しかし、これらの対象者にはT65Dとして知られている以前の方式に基づく生殖腺線量を付与している。これらの子供のうち、調査の初期に出生したものは他に比べて不釣合いに多いので、これらの子供を解析に含めることは重要であるように思われた。したがって、今回の解析のため、T65D線量およびDS86線量が利用可能な人における経験的変換因子に基づいて生殖腺線量を計算しこれらの子供に付与した(詳細は別報に記載する)。<sup>4</sup> 原爆時市内不在者の線量は0とした。本報で報告した解析はすべて、父母の合計生殖腺線量に基づいている。後で示すとおり、いずれの所見も統計的に有意とはいえないので、父親と母親の影響の解析は別々に行わなかった。



吸収電離放射線の単位はグレイであるが、ガンマ線にも中性子線にも被曝しているので生殖腺線量はシーベルトで表す。シーベルトを算出する際、放射線のうち比較的少量である中性子線成分の RBE を 20 とした。「放射線単位ならびに測定に関する国際委員会」は、核分裂中性子線とガンマ線の低線量における最大 RBE 値を評価する際、ほ乳類系の遺伝学上の指標に対しては 10-45 の範囲であるとした。<sup>18</sup> 同じく、「電離放射線の生物学的影響に関する委員会 (BEIR-V)」は、高線量率での比較では約 5、低線量率調査では 15-50 とすることを示唆した。<sup>2</sup> 現在の推定値の不確定要素を考慮すると RBE を 20 とすることは妥当であると思われる。後で示すとおり、DS86 生殖腺中性子線線量はごく少量なので、選んだ RBE 値が我々の解析結果に及ぼす影響は微々たるものである。

親の合計生殖腺線量当量平均を表 2 に示す。0.01 Sv 以上の線量群において、両親ともに DS86 線量が付与された子供の部分集団の親の合計生殖腺線量当量の平均は 0.405 Sv (中性子線 0.047 Sv, ガンマ線 0.358 Sv) である。親に DS86 線量が付与されなかった者 4,642 人のうち、暫定線量方式で親の合計生殖腺線量が 0.01 Sv 以上であった者が 4,265 人 (91.9%) いた。全集団では 0.01 Sv 以上の合計生殖腺線量平均 (DS86 線量プラス暫定線量) は 0.435 Sv で、正規の DS86 線量が存在する部分集団の平均よりも多少大きい。

#### 調査集団の特徴

1. 標本対象者の出生年、親の年齢および性。対象者を調査集団に含むには出生年月日が既知である必要があり、標本対象者全員の出生年は用いることができる。初期の臨床学的調査の結果、子供 72,228 人の 67.6% (48,838 人) と 54.8% (39,603 人) についてそれぞれの母親と父親の年齢が判明した。これらの子供が生まれたときの母親の平均年齢は 28.2 歳 (範囲 15-53 歳)、父親の平均年齢は 32.6 歳 (範囲 17-71 歳) であった。F<sub>1</sub> 拡大標本の親の平均原爆時年齢はもちろん当初の F<sub>1</sub> 標本のそれとは異なっている。当初の F<sub>1</sub> 標本では、被曝線量が 0.01 Sv 以上の場合、原爆時の平均年齢は父親が 28.3 歳 (範囲 7-65 歳)、母親が 22.1 歳 (範囲 5-46 歳) であった。しかし、拡大標本には 1959 年以前では若すぎて子供のなかった被爆者が相対的に非常に多く含まれているので、このグループの原爆時の平均年齢は父親が 10.2 歳 (範囲 0-42 歳)、母親が 7.7 歳 (範囲 0-31 歳) であった。

死亡率を求める際、特に幼年期では、対象者の性別が重要であるので、F<sub>1</sub> 拡大標本を加え、かつ DS86 線量を使用した結果、性の偏りがあるかどうかを F<sub>1</sub> の女子に対する男子の出生比によって調べた。標本抽出の際の手順を考えて、1946-58 年に生まれた子供では親が近距離被爆者である F<sub>1</sub> の子供集団、F<sub>1</sub> 拡大標本では親が T65D 線量方式で算出された総カーマ線量 0.10 Gy 以上の被曝群の子供集団について男子の割合を検討した。これらの標本では

表2. 線量区分別親の合計生殖腺線量当量の分布および平均線量

都 市	項 目	合 計		0 <sup>a</sup>		0.01-0.09		0.10-0.49		0.50-0.99		1.00-2.49		≥2.50		≥0.01	
		A <sup>b</sup>	B <sup>b</sup>	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
広 島	人 数	43188	44852	25922	26007	6601	7001	7143	7835	1848	2002	1273	1467	401	540	17266	18845
	中性子線	0.001	0.001	0.0	0.0	0.000	0.000	0.001	0.001	0.004	0.004	0.013	0.013	0.049	0.050	0.003	0.003
	ガンマ線	0.132	0.147	0.0	0.0	0.041	0.041	0.214	0.212	0.604	0.605	1.283	1.288	2.847	2.871	0.329	0.350
	合計線量当量	0.155	0.175	0.0	0.0	0.041	0.041	0.233	0.231	0.690	0.692	1.546	1.554	3.824	3.866	0.388	0.417
長 崎	人 数	24398	27376	14770	15062	4047	4641	2720	3701	1646	2362	1022	1300	193	310	9628	12314
	中性子線	0.001	0.001	0.0	0.0	0.000	0.000	0.0004	0.0004	0.002	0.002	0.005	0.005	0.018	0.016	0.001	0.001
	ガンマ線	0.161	0.196	0.0	0.0	0.030	0.031	0.243	0.249	0.691	0.678	1.327	1.320	3.425	3.181	0.409	0.436
	合計線量当量	0.172	0.209	0.0	0.0	0.030	0.031	0.250	0.257	0.729	0.714	1.423	1.416	3.793	3.510	0.435	0.464
合 計	人 数	67586	72228	40692	41069	10648	11642	9863	11536	3494	4364	2295	2767	594	850	26894	31159
	中性子線	0.001	0.001	0.0	0.0	0.000	0.000	0.001	0.001	0.003	0.003	0.009	0.009	0.039	0.038	0.002	0.003
	ガンマ線	0.142	0.166	0.0	0.0	0.037	0.037	0.222	0.224	0.645	0.644	1.303	1.303	3.035	2.984	0.358	0.384
	合計線量当量	0.161	0.188	0.0	0.0	0.037	0.037	0.238	0.240	0.708	0.704	1.491	1.489	3.814	3.736	0.405	0.435

注：中性子線およびガンマ線の線量はグレイで表すが、総平均線量は中性子線成分のRBEを20としてシールドで表す。

a 親が原爆時に市内にいなかった者については親の線量を0とした。合計生殖腺線量が4 mSv 以下と推定された親は0線量群に入れた。

b Aは両親ともにDS86線量が付与された子供の部分集団である。Bは全集団である。

F<sub>1</sub> の子供集団の男子の割合が親の線量と関連する有意な変化はなく(表3), 死亡率調査標本がどちらかの性に偏っているという証拠はない。

ちなみに, 表3のDS86線量方式を用いた解析によってもT65D線量方式に基づく初期の解析の結果<sup>13</sup>は確認されることに注目すべきである。母親側の被曝に基づいた性比資料がもっとも不明瞭さが少ない。この場合, 性染色体連鎖劣性突然変異の誘発によって男子出生の割合は減少するはずであるが, 全データについての回帰係数は(わずかに)正值であり, 理論的に予想される負値とは反対方向である。

2. 他の因子. 1948年から1958年までに生まれた子供72,228人のうち41,649人(57.7%)のパーティ, 妊娠期間および出生時体重に関する情報は初期の臨床学的調査時<sup>3</sup>に定期的に得られたのでそれを利用できる。妊娠期間と出生時体重は相関関係( $\gamma = 0.342$ )があるので, 比較的相関関係のない出生時体重とパーティの分布( $\gamma = 0.117$ )のみを図1に示した。親の線量群間でのこれら変数の分布の均一性検定のカイ二乗統計量は, 出生時体重 27.07 ( $df = 15, p = .03$ ), パティ 66.56 ( $df = 20, p < .01$ )である。これら二つの変数と親の線量との間には単純な関係はないが, 統計的有意性があるのは主として 0 Sv 線量群よりも1.00 Sv 以上の線量群のほうが未熟児(体重 2.5 kg 未満)の頻度が高いためであると思われる。

臨床学的調査プログラム実施中(1948-1954年)の家庭訪問調査時に妊娠結果について特定の部分集団を対象に日本人医師が親の家庭経済の質的評価を行った。<sup>3</sup> この評価は合計72,228人のうち約6.0%(4,348人)について利用できる。0.01 Sv 以上の線量群において社会経済評点が「きわめて良くない」あるいは「良くない」子供の割合は12.7%(133/1,045人)で, 0 Sv 線量群の10.9%(359/3,303人)より若干多いが, 有意ではなかった。1964年, 社会経済情報を得るために当初のF<sub>1</sub> 死亡率調査標本の生存者の約10%の親にアンケートを送付した。この調査に基づき, 加藤ら<sup>9</sup>は, 「一般的に, 外的社会経済変数の分布の差は...高線量被曝群の子供の死亡率の上昇につながる...」と言及している。

## 解析方法

以前述べたとおり,<sup>10</sup> 子供の生死が記録されている家族の戸籍の調査によって対象集団の子供の1946-85年間の死亡を確認したが, 死因は日本全国の保健所に保管されている死亡診断書の情報に基づいている。死亡事実は99%以上確認できる。

保険統計の生命表分析を用いて, 四つの出生年群, すなわち1946-50年群, 1951-58年

表3. 爆心地から2 km 以内で両親またはその一方が被爆した子供の部分集団の出生年別性別、親の生殖線線量当量はDS86に基づく、放射線の中性子線成分はRBEを2.0とした

出生年	父親のみ被爆 (Sv)				母親のみ被爆 (Sv)			
	0.01- 0.09	0.10- 0.49	0.50- 0.99	1.00- 2.49	0.01- 0.09	0.10- 0.49	0.50- 0.99	1.00- 2.49
当初のF <sub>1</sub> 標本 <sup>a</sup> 1946-47	男子/合計				183/356			
	男子の割合				51.4			
1948-53	男子/合計				621/1152			
	男子の割合				53.9			
1954-58	男子/合計				313/629			
	男子の割合				49.8			
当初のF <sub>1</sub> 標本 <sup>b</sup> 1959-69	男子/合計				451/883			
	男子の割合				51.1			
1970-84	男子/合計				196/394			
	男子の割合				50.5			
合 計	男子/合計				1767/3414			
	男子の割合				51.8			

<sup>a</sup>どちらかの親が爆心地から2 km 以内で被爆。

<sup>b</sup>線形モデル  $P = \beta_0 + \beta_1$  を適用した。この場合分析単位は個々の子供、 $P$ は男児の生まれる確率、 $d$ は親の合計線量である。二重変数についての最大尤度法から推定値を算出した。括弧内の数値は $\beta_1$ の標準誤差である。

<sup>c</sup>どちらかの親がT65D総線量（カーマ）0.10 Gy 以上に被爆。

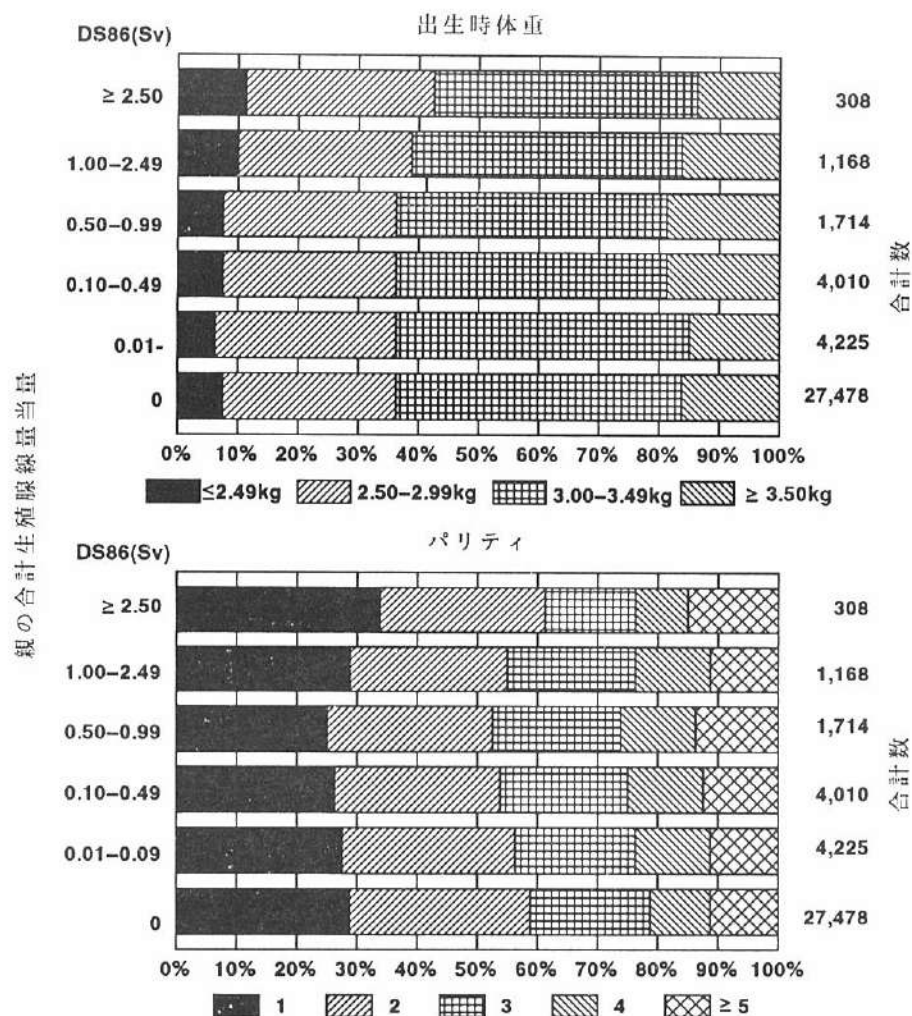


図1. 両親にDS86線量が付与された子供の部分集団(1948-58年に生まれた38,903人)の出生時体重およびパリティの分布. 放射線の中性子線成分の生物学的効果比を20とした. 親の生殖腺線量群間の出生時体重の均一性検定では,  $\chi^2 = 27.07$ ,  $df = 15$ ,  $p = .03$ であった. 親の生殖腺線量群間のパリティの均一性検定では,  $\chi^2 = 65.56$ ,  $df = 20$ ,  $p < .01$ であった.

群, 1959-69年群, 1970-84年群における各年齢における全死因あるいは全疾病の生存率を算出した. Mantel-Haenszel 統計量<sup>19</sup>を用いて各年齢について $2 \times 2$ 表に基づき 0.01 Sv 以上群の死亡率と 0 Sv 群の死亡率を比較した. 便宜上, 1歳, 5歳, 10歳, 20歳および30歳の生存率を表4に示した. 例外として特別の記述がある場合を除いて, 事故死または自殺は解析から除外した.

これらの子供の集団の死亡率と日本全国の子供の死亡率を比較する基準として, 到達年齢(0歳, 1-4歳, 5-9歳, 10-19歳, 20-29歳, 30-39歳)での期待死亡数を同一年次の日本人口動態統計<sup>20</sup>に基づき算出した.

親の6線量区分別の腫瘍および癌を除く全疾病の死亡率(全年齢および20歳未満)を人年に基づいて求め, 全集団を都市, 性, 出生年および到達年齢について訂正するため間接法により標準化した.

ポアソン回帰解析<sup>21</sup>における相加的相対リスクモデルを用いて親の合計生殖腺線量 1 Sv 当たり過剰相対リスクを推定した. 1946-85年に観察された死亡および人年を, 都市(広島または長崎), 性(男性または女性), 出生年(1946-50年, 1951-58年, 1959-69年, 1970-84年)による階層  $s$ , 親の合計線量階層  $k$  (0 Sv, 0.01-0.09 Sv, 0.10-0.49 Sv, 0.50-0.99 Sv, 1.00-2.49 Sv, 2.5 Sv 以上)ならびに到達年齢階層  $t$  (0歳, 1-4歳, 5-9歳, 10-19歳, 20-29歳, 30-39歳)で層化した. ポアソンモデルによると, 該当死因による死亡数  $Y_{t,s,k}$  は平均値  $E(Y_{t,s,k})$  でポアソン分布に従うと仮定され, 次の式が成立する.

$$E(Y_{t,s,k}) = R_{t,s,k} g_{t,s} (1 + \beta D_{t,s,k})$$

この場合,  $R(Y_{t,s,k})$  は人年,  $g_{t,s}$  は人年当たり自然死亡率,  $D_{t,s,k}$  は到達年齢  $t$  における階層  $s$  の線量群  $k$  の親の合計線量平均(シーベルト)である. パラメータ  $\beta$  は親の合計生殖腺線量の 1 Sv 当たり過剰相対リスクである. すなわち 0 Sv 群と比較すると線量群  $k$  の相対リスクは  $1 + \beta D_{t,s,k}$  である. 都市, 性および出生年の影響を調べるために, 自然死亡率  $g_{t,s}$  を次のようにパラメータで表示できる.

$$g_{t,s} = g_t \exp(\beta_s Z_{t,s})$$



表4. 親の合計線量および出生年別, 全死因または全疾病 (1946年5月~1985年12月) の年齢 $t$  (1歳, 5歳, 10歳, 20歳または30歳) の生存率 $S(t)$ . 両親ともにDS86線量が付与された子供の部分集団.  
放射線の中性子線成分はRBEを20とした.

出生年 S(t)	0 Sv				≥0.01 Sv				検定統計量 <sup>a</sup>	
	出生件数	全死因	全疾病	出生件数	全死因	全疾病	出生件数	全死因	全死因	全疾病
1946-1950	15,099	1458	1113	6541	585	470				
S(1)		0.9546(0.0017)	0.9629(0.0015)		0.9577(0.0025)	0.9652(0.0023)	MH $\chi^2$	2.61	(df=1, p=1.06)	0.24
S(5)		0.9266(0.0021)	0.9385(0.0020)		0.9320(0.0031)	0.9411(0.0029)	RR	0.93[0.85-1.03]	0.99[0.88-1.10]	
S(10)		0.9220(0.0022)	0.9354(0.0020)		0.9263(0.0032)	0.9371(0.0030)	Homo $\chi^2$	26.01		24.90
S(20)		0.9174(0.0022)	0.9328(0.0020)		0.9222(0.0033)	0.9346(0.0031)		(df=38, p>.5)		(df=38, p>.5)
S(30)		0.9089(0.0023)	0.9288(0.0021)		0.9156(0.0034)	0.9309(0.0031)				
1951-1958	18,262	993	708	7428	404	289				
S(1)		0.9705(0.0013)	0.9765(0.0011)		0.9690(0.0020)	0.9765(0.0018)	MH $\chi^2$	<0.01		<0.01
S(5)		0.9596(0.0015)	0.9681(0.0013)		0.9585(0.0023)	0.9685(0.0020)		(df=1, p>.5)	(df=1, p>.5)	
S(10)		0.9565(0.0015)	0.9663(0.0013)		0.9550(0.0024)	0.9659(0.0021)	RR	1.01[0.90-1.15]	1.02[0.89-1.18]	
S(20)		0.9521(0.0016)	0.9641(0.0014)		0.9510(0.0025)	0.9633(0.0022)	Homo $\chi^2$	17.42		18.86
S(30)		0.9466(0.0017)	0.9618(0.0014)		0.9464(0.0026)	0.9613(0.0022)		(df=34, p>.5)	(df=34, p>.5)	

(つづく)

表 4. (つづき)

出生年 S(t)	0 Sv				≥0.01 Sv				検定統計量 <sup>a</sup>	
	出生件数	全死因	全疾病	出生件数	全死因	全疾病	全死因	全疾病	全死因	全疾病
1959-1969	5469	121	96	9239	209	164				
S(1)		0.9857(0.0016)	0.9866(0.0016)		0.9861(0.0012)	0.9871(0.0012)		MH $\chi^2$	0.03	<0.01
S(5)		0.9812(0.0018)	0.9837(0.0017)		0.9826(0.0014)	0.9842(0.0013)			(df=1, p>.5)	(df=1, p>.5)
S(10)		0.9799(0.0019)	0.9832(0.0017)		0.9814(0.0014)	0.9835(0.0013)		RR	0.98[0.78-1.12]	0.96[0.75-1.25]
S(20)		0.9785(0.0020)	0.9824(0.0018)		0.9785(0.0015)	0.9828(0.0014)		Homo $\chi^2$	19.81	13.39
S(30)		—	—		—	—			(df=25, p>.5)	(df=25, p>.5)
1970-1984	1862	27	24	3686	55	45				
S(1)		0.9893(0.0024)	0.9903(0.0023)		0.9894(0.0017)	0.9897(0.0017)		MH $\chi^2$	<0.01	<0.01
S(5)		0.9876(0.0026)	0.9893(0.0024)		0.9870(0.0019)	0.9889(0.0017)			(df=25, p>.5)	(df=25, p>.5)
S(10)		0.9860(0.0027)	0.9878(0.0026)		0.9853(0.0020)	0.9880(0.0018)		RR	0.94[0.60-1.47]	0.87[0.54-1.41]
S(20)		—	—		—	—		Homo $\chi^2$	2.99	3.81
S(30)		—	—		—	—			(df=10, p>.5)	(df=7, p>.5)

注: MH  $\chi^2$  = Mantel-Haenszel  $\chi^2$  統計量. RR = 加重相対リスク; 括弧内の値は95%信頼区間. Homo  $\chi^2$  = 死亡時年齢の各年区間の相対リスクに対する Homogeneity  $\chi^2$  統計量. 「全死因」および「全疾病」欄の括弧内の値は標準誤差である.

<sup>a</sup>0 Sv 線量群と比較した 0.01 Sv 以上線量群の相対リスクに対する検定

この場合、 $g_t$  は到達年齢  $t$  の自然死亡率、 $Z_{ts}$  は都市、性および被爆から出生までの平均経過年数の変数からなる共変量ベクトル、 $\beta_s$  は対応する回帰係数ベクトルである。 $H_0: \beta = 0$  の仮説検定は尤度比統計量に基づく、Freeman-Tukey 残差に基づいたカイ二乗統計量<sup>22</sup> を用いてモデルの適合度を調べた。

最後に、これまでの  $F_1$  集団の死亡率解析は親の線量に関して死亡頻度の単純な線形回帰に基づいて行っているため、<sup>14</sup> 特に集団の高齢化に伴ってポアソン回帰および死亡観察年数を用いた現在の解析方法がより適切であるように思われるが、過去の解析と一貫性をもたせるためにも、また解析結果は選択した解析法に左右されることを洞察するためにも今回も同様の解析を行った。

## 結 果

### 全死因および生存率

表4に、1歳、5歳、10歳、20歳および30歳時の生存率を1946–50年、1951–58年、1959–69年および1970–84年の異なる出生年別に示した。全死因および全疾病について生存率を算出した。最近の出生年ほど死亡率が減少していることは明白である。例えば、0 Sv 線量群では、10歳時の全死因の生存率は出生年1946–50年、1951–58年、1959–69年、1970–84年で各々0.9220、0.9565、0.9799および0.9860であった。これら出生年別4群内では、0 Sv 線量群と0.01 Sv 以上線量群の全死因または全疾病の死亡率には統計的に有意な差はなかった。0.01 Sv 以上線量群の27.0% (出生年1966–84年の7,255人) は1985年にはまだ20歳に達していなかったことを言及しておく。

1946–85年の0.01 Sv 以上線量群では、両親にDS86線量が付与された子供の部分集団に1,253例の死亡が観察された(表5)。これらの死亡のうち、4.3% (癌40例と性質の特定できない新生物14例) は新生物、72.9% (914例) は新生物以外の全疾病、14.3% (179例) は事故または自殺によるものであり、残り8.5% (106例) は死因不明であった。0 Sv 線量群の死亡2,599例のうち、これらの割合はほぼ同じであった(3.4%は癌75例と性質の特定できない新生物14例、71.3%は新生物以外の全疾病による死亡1,852例、15.6%は事故または自殺による死亡405例および9.7%は死因不明の253例)。当初の  $F_1$  標本と  $F_1$  拡大標本とでは分母の構成に違いがあるので、この二つの標本内で0.01 Sv 以上線量群の死亡割合を0 Sv 線量群の死亡割合と比較すべきである。2標本間の死亡割合の均一性検定におけるカイ二乗統計量は当初の  $F_1$  標本で4.56 ( $df = 3, p = .21$ )、 $F_1$  拡大標本で1.62 ( $df = 3, p = .66$ )であった。

表5に示したように、死因不明者の359例の大部分(89.7%すなわち322例)は1歳未満で死亡している。0.01 Sv 以上線量群の死亡原因不明者の106例のうち、70.8% (75例)は

表5. 両親にDS86線量が付与された子供の部分集団の死因別および親の生殖腺線量当量区分別死亡数  
(1946年5月-1985年12月). 放射線の中性子線成分はRBEを20とした.

死 因	当初のF <sub>1</sub> 標本		F <sub>1</sub> 拡大標本		合 計	
	出生児, 1946-58年		出生児, 1959-84年		出生児, 1946-84年	
	両親の合計線量 (Sv)		両親の合計線量 (Sv)		両親の合計線量 (Sv)	
	0	>0.01	0	>0.01	0	>0.01
観察者数	33,361	13,969	7331	12,925	40,692	26,894
新生物		47,330		20,256		67,586
白血病	25	12	2	5	27	17
その他の癌	47	18	1	5	48	23
小 計	72	30	3	10	75	40
U.N. 新生物 <sup>a</sup>	11	10	3	4	14	28
新生物を除く全疾病 <sup>b</sup>						
感染症	319	120	6	14	325	134
呼吸器系疾患	316	132	30	37	346	169
消化器系疾患	235	114	0	10	235	124
新生児死亡	398	149	53	85	451	234
その他	369	161	23	48	392	209
診断不明確	101	43	2	1	103	44
小 計	1738	719	114	195	1852	914
傷害および中毒						
事故	279	102	26	47	305	149
自殺	98	24	2	6	100	30
小 計	377	126	28	53	405	179
不明	253	104	0	2	253	106
不明	(223) <sup>c</sup>	(98)	(0)	(1)	(223)	(99)
全死亡	2451	989	148	264	2599	1253
						3852

<sup>a</sup>U.N.新生物 = 良性および性質が特定できない新生物.

<sup>b</sup>新生物を除く全疾病は、感染症 = ICD 第9回改訂版 001-139, 呼吸器系疾患 = ICD 第9回改訂版 460-519, 消化器系疾患 = ICD 第9回改訂版 520-579, 新生児死亡 = ICD 第9回改訂版 760-779, あるいはその他の疾病 = 診断が不明確な疾病以外の疾患である.

<sup>c</sup>括弧内の値は死亡原因不明者のうち1歳未満の死亡者数.

初期の臨床学的調査で、生後14日以内の新生児死亡であることが確認された。0 Sv 線量群の死亡原因不明者の253例のうち、66.8% (149例)は生後14日未満の新生児死亡であった。これら2線量群間に観察された差は統計的に有意ではない(Yates の訂正カイ二乗統計量は0.37 [ $df = 1$ ],  $p = .54$ である)。

原爆被爆者の子供における全死亡および致死性の癌の死亡年齢別観察数と同じ年の国勢調査に基づく期待数を表6に示している。1946-85年に観察された全死亡者3,852例の76.2%は0歳から4歳の間に発生したので、本報に記述されたデータは改訂(DS86)線量方式の出現以前に出された報告書のデータと大部分重複している。<sup>8-10</sup> 期待死亡数に対する観察死亡数の比は全死因で約0.7、致死性の癌で0.8であった。原爆被爆者の子供に観察された死亡率は同じ年に日本の全人口から得られる期待死亡率より高くない。

#### 死亡率の過剰相対リスク

表7は、腫瘍を除く全疾病および癌の、親にDS86線量が付与された子供の部分集団に観察された死亡率を示している。0.01 Sv 以上線量群の1946年から1985年までの平均人年数は25.5である。この線量群では、腫瘍以外の全疾病による死亡914例の95.1% (869例)と癌死亡40例の47.5% (19例)は20歳以前に発生した。腫瘍を除く全疾病による死亡の相対リスクは2.5 Sv 以上線量群を除いたどの線量群も1に近い1以下である。0.01 Sv 以上線量群の癌死亡の相対リスクは1付近で変動する。2.5 Sv 以上線量群における20歳未満の腫瘍を除く全疾病の相対リスク1.51はかろうじて統計的に有意である( $p = .046$ )が、調査集団の特徴の記述で言及したように、幼児308人のこのグループ(図1)の特徴は、母親のパリティが高く、出生時体重が低いことであり、この高い死亡率の統計的有意性は、親の合計線量のほかに出生時体重とパリティをリスクモデルに加えた場合消滅する(データを示していないが、表8を参照)。更に、2.5 Sv 以上線量群の死亡率は同じ年の日本人口動態統計から期待される死亡率より高くない(2.5 Sv 以上線量群の観察死亡数29に対して腫瘍を除く全疾病の期待死亡数は31.6である)。ポアソン回帰解析の相対リスクモデルに基づき、親の合計生殖腺線量の1 Sv 当たりの過剰相対リスクを腫瘍を除く全疾病および癌について表9に示した。腫瘍を除く全疾病による死亡の過剰相対リスクは正であるが有意ではない(中性子線のRBEを20と仮定し、DS86線量が付与された部分集団で、1 Sv 当たり0.030  $\pm$  0.046)。しかし、癌の過剰相対リスクは負になる傾向がある。癌の過剰相対リスクのパラメータ推定値の分布は歪みがあるので標準誤差の代わりに95%信頼区間上限値を表9に示した。腫瘍以外の全疾患または癌の死亡率の相対リスクに、親の合計生殖腺線量の増加に伴う有意な増加は認められない。ちなみに、先に言及した単純な線形モデルをこれらのデータに適合させると、切片は0.0420 ( $\pm$  0.0015)、1 Sv 当たり線形回帰係数は0.00169 ( $\pm$  0.00157)

表 6. 両親に DS86 線量当量が付与された子供の部分集団の全死亡 (Ad) と癌死亡 (Ca) の観察死亡数と全日本統計に基づく期待死亡数との比較. 相対リスクは, 0.01 Sv 以上線量群の O/E と 0 Sv 線量群の O/E の比から算出したが, O/E は全日本統計との比較から得た.

両親の DS86 線量群 (Sv)		死亡時年齢												合 計	
		0		1-4		5-9		10-19		20-29		30-39			
		Ad	Ca	Ad	Ca	Ad	Ca	Ad	Ca	Ad	Ca	Ad	Ca	Ad	Ca
合 計	Obs. 2011	2	923	16	215	13	240	18	320	36	143	30	3852	115	
	Exp. 3162.3	3.3	1100.3	16.7	257.6	13.8	304.2	30.5	360.4	41.5	147.9	36.3	5328.3	142.2	
	O/E	0.64	0.61	0.84	0.96	0.83	0.94	0.79	0.89	0.87	0.97	0.83	0.72	0.81	
0	Obs. 1733	0	639	12	135	8	158	10	231	21	103	24	2599	75	
	Exp. 2017.8	1.9	739.8	9.8	167.7	8.1	197.0	19.1	247.4	28.6	103.1	25.4	3472.8	92.9	
	O/E	0.66	0.00	0.86	1.22	0.81	0.99	0.80	0.93	0.73	1.00	0.94	0.75	0.81	
≥0.01	Obs. 678	2	284	4	80	5	82	8	89	15	40	6	1253	40	
	Exp. 1037.3	1.4	360.5	7.0	89.9	5.7	107.2	11.4	112.9	12.9	44.8	11.0	1752.6	49.4	
	O/E	0.65	1.43	0.79	0.57	0.89	0.88	0.77	0.79	1.16	0.89	0.55	0.71	0.81	
RR		1.00	—	0.91	0.47 <sup>Sug.</sup>	1.10	0.89	0.95	1.34	0.84	1.58	0.89	0.58	0.96	1.00

注: Obs = 観察死亡数; Exp = 全日本統計に基づく期待死亡数. Sug. = .05 < p < .10, H<sub>0</sub>: RR = 1 に対する検定.

表7. 両親にDS86線量が付与された子供の部分集団の親の合計線量当量区分別癌および  
腫瘍以外の全疾病についての死亡率. 放射線の中性子線成分はRBEを20とした.

項 目	親の合計生殖線量区分 (Sv)							
	0	0.01— 0.09	0.10— 0.49	0.50— 0.99	1.00— 2.49	≥2.50	≥0.01	合 計
平均線量	0	0.037	0.238	0.708	1.491	3.814	0.405	0.161
観察数	40692	10648	9863	3494	2295	594	26894	67586
PY <sup>a</sup>	1199866	265811	250227	92850	62177	15251	686317	1886182
全年齢	[29.5] <sup>b</sup>	[25.0]	[25.4]	[26.6]	[27.1]	[25.7]	[25.5]	[27.9]
20歳未満	756717	190444	177643	63807	42234	10705	484833	1241550
	[18.6]	[17.9]	[18.0]	[18.3]	[18.4]	[18.0]	[18.0]	[18.4]
腫瘍を除く全疾病による死								
全年齢	Obs. 1852	349	335	120	81	29	914	2766
	Exp. 1840.2	351.1	335.8	130.4	88.4	20.1	925.8	2766.0
20歳未満	Obs. 1740	332	318	114	76	29	869	2609
	Exp. 1731.4	332.7	318.4	123.7	83.8	19.1	877.6	2609.6
訂正死亡率および相対リスク								
全年齢	死亡率 147.6	145.8	146.3	135.0	134.4	211.1	144.8	146.7
	相対リスク 1.00	0.99	0.99	0.91	0.92	1.43	0.98	
20歳未満	死亡率 211.2	209.7	209.9	193.7	190.7	318.7	208.1	210.1
	相対リスク 1.00	0.99	0.99	0.92	0.90	1.51*	0.99	

(つづく)



表7. (つづき)

項 目	親の合計生殖腺線量区分 (Sv)							
	0	0.01- 0.09	0.10- 0.49	0.50- 0.99	1.00- 2.49	≥2.50	≥0.01	合 計
全 癌								
全年齢	Obs. 76.4	75(27) <sup>d</sup> 15.0	14(5) 13.6	5(4) 5.4	4(1) 3.6	0(0) 0.9	40(17) 38.6	115(44) 115.0
20歳未満	Obs. 30.8	30(17) 10(6)	5(3) 6.3	3(3) 2.5	1(1) 1.6	0(0) 0.4	19(13) 18.2	49(30) 49.0
訂正死亡率および相対リスク								
全年齢	死亡率 相対リスク	6.0 1.00	6.3 1.15	5.6 0.94	6.7 1.12	0.0 0.00	6.3 1.06	6.1 3.9
20歳未満	死亡率 相対リスク	3.8 1.00	5.3 1.39	4.8 0.82	2.4 0.64	0.0 0.00	4.1 1.07	

注: Obs. = 観察死亡数; Exp. = 親の線量は死亡率に影響を及ぼさないと仮定して内部比較に基づき求めた期待死亡数.

<sup>a</sup> 人年.<sup>b</sup> 角括弧内の値は人年平均である.<sup>c</sup> 標準死亡率に全対象者死亡率を用い、間接法で100,000人年当たりの訂正死亡率を算出する.<sup>d</sup> 丸括弧内の値は白血病症例数である.<sup>e</sup> 0 Sv 線量群と比較したときの  $H_0$ :  $RR = 1$  に対する検定の  $p = .046$

表8. 腫瘍を除く全疾病による死亡率 (1948-85年) の出生時体重とパリティをモデルに加えたポアソン帰帰解析結果とこれら二つの因子を除外したモデルの結果の比較. 解析は, 出生時体重とパリティが判明している1948-58年の出生者38,903人中の死亡1,872例に基づく. DS86線量のみ.

解析の種類	自然死亡率における相乗的因子				出生時体重 (kg)		親の合計 線量当量の ERR (Sv)	Deviance
	出生年 (被爆後 経過年)	パリティ		線形項	二次項			
		広島	男子					
自然パラメータのみ	-0.091* (0.008)	-0.210* (0.049)	0.128* (0.047)				2778.94 [df=4439]	
自然パラメータおよび線量 効果	-0.091* (0.008)	-0.210* (0.049)	0.127* (0.047)			0.048 (0.058)	2778.13 [df=4438]	
自然パラメータ, パリティ, 出生時体重および線量効果	-0.086* (0.009)	-0.190* (0.049)	0.197* (0.048)	0.064* (0.015)	-0.843* (0.054)	0.009 (0.050)	2499.34 [df=4436]	
上記に二次の項を 加えたもの	-0.088* (0.009)	-0.201* (0.049)	0.230* (0.048)	0.082* (0.019)	-2.035* (0.152)	2.679* (0.254)	2241.66 [df=4435]	

注: ERRは1 Sv当たりの過剰相対リスクである. 死亡率についてモデル  $\lambda_A \cdot \exp(\gamma_0 Z_0)(1 + \beta d + \gamma_1 Z_1)$  を用いる.  $\lambda_A$  は到達年齢時の死亡率;  $Z_0$  は出生年, 都市および性の共変量ベクトル;  $Z_1$  はパリティおよび出生時体重の共変量ベクトル;  $\gamma_0$ ,  $\gamma_1$  は  $Z_0, Z_1$  各々に対応するパラメータのベクトル;  $d$  は合計線量;  $\beta$  は1 Sv当たりの過剰相対リスクである. 出生年, パリティおよび出生時体重ではその標本平均を引いた後推定値を算出する. 集団平均は各々6.8年, 2.6および3.06 kgである. 丸括弧内の値は標準誤差である.

\* $p < .01$ .

表9. 腫瘍を除く全疾病による死亡率（1946-85年）の到達年齢, 出生年, 都市および性については層化したポアソン回帰解析結果.  
放射線の中性子線成分はRBEを20とした.

死 因	DS86線量のみ (67,586人)			
	死亡数	親の合計生殖腺線量の ERR (Sv)		検定p値
腫瘍を除く全疾病				
全年齢	2,766	0.030	(0.046)	.485
20歳未満	2,609	0.038	(0.048)	.379
感染症, ICD9版 001-139				
全年齢	459	-0.066	(0.100)	.470
20歳未満	451	-0.062	(0.102)	.504
呼吸器系疾患, ICD9版 460-519				
全年齢	515	0.153	(0.121)	.119
20歳未満	502	0.166	(0.124)	.098
消化器系疾患, ICD9版 520-579				
全年齢	359	0.152	(0.152)	.294
20歳未満	344	0.167	(0.158)	.266
新生児死亡, ICD9版 760-779				
全年齢	685	0.030	(0.090)	.711
20歳未満	685	0.030	(0.090)	.711
診断不明確な疾病を除くその他の疾患				
全年齢	601	-0.019	(0.092)	.841
20歳未満	491	0.006	(0.105)	.956
全 癌				
全年齢	115	-0.195	[~ 0.271]	.432
20歳未満	49	-0.233	[~ 0.328]	.341
白血病を除く全癌				
全年齢	71	-0.220	[~ 0.340]	.441
20歳未満	19	-0.224	[~ 0.310]	.281
白血病				
全年齢	44	-0.117	[~ 0.934]	.801
20歳未満	30	0.021	[~ 1.516]	.945

注:  $H_0$ : ERR = 0 に対する検定p値は尤度比統計量で算出する. この場合, ERRは1 Sv 当たり過剰相対リスクである. 丸括弧内の値は標準誤差, 角括弧内の値は95%上限である.

となる。これらの値は、過剰相対リスクが前回の解析結果よりも若干高いことを意味し、具体的には0.040であるが、これら二つの値は実際にはきわめて良く一致している。

国際疾病分類〔第9回改訂版〕規程<sup>23</sup>に基づいて、感染症および寄生虫症(ICD第9回改訂版001-139)、呼吸器系疾患(ICD第9回改訂版460-519)、消化器系疾患(ICD第9回改訂版520-579)および周産期に発生した主要病態(ICD第9回改訂版760-779)の四つの主要な疾病区分別の過剰相対リスクも評価した。これら四つのいずれの区分においても親の合計生殖腺線量の増加に伴う死亡率の相対リスクの有意な増加は認められなかった。表面的には過剰相対リスクの推定値は到達年齢のカットポイントにより若干変動するが、選んだどのカットポイントについても有意な増加は認められなかった。

表10に、出生年(被爆から誕生までの経過年)、都市および性に対応したパラメータ推定値を示し、これらの因子が自然死亡率に及ぼす影響を明らかにした。腫瘍を除く全疾病の自然死亡率は長崎で生まれた子供よりも広島で生まれた子供のほうが低く、広島の値は長崎の値の約0.86倍( $\exp[-0.15]$ )であった。男子の腫瘍を除く全疾病の自然死亡率は女子の約1.1倍( $\exp[0.09]$ )高く、全疾病の自然死亡率は、1955年に生まれた子供よりも1946年に生まれた子供のほうが約2.2倍( $\exp[-0.088 \times -9]$ )高かった。しかし、癌の自然死亡率では統計的に有意な男女差があったのは20歳未満だけである。

表10の所見から、中性子線のRBEを20と仮定するポアソン回帰解析の結果とRBEを1と仮定する解析結果との比較が可能である。表面的には腫瘍を除く全疾病の過剰相対リスクは後者よりも前者のほうがわずかに大きい。しかし、1から20の間のRBEを選べば過剰相対リスク推定値そのものにはほとんど影響を及ぼさないことは明白である。

表10. RBEを20と仮定した場合とRBEを1とした場合のポアソン回帰解析による推定過剰相対リスク (ERR) ならびに出生年、都市および性の回帰係数の比較 (対象者67,586人, DS86線量のみ)

RBE	死 因	死亡時 年 齢	自然死亡率における相乗的因子 <sup>a</sup>			親の合計生殖腺 線量当量のERR (Sv)
			出生年 (被爆後経過年)	広 島	男 子	
RBE = 1	肺癌以外の 全疾病	全年齢	-0.088** (0.004)	-0.148** (0.040)	0.090* (0.038)	0.026 (0.053)
		20歳未満	-0.088** (0.004)	-0.164** (0.041)	0.077* (0.039)	0.039 (0.055)
	全 癌	全年齢	-0.011 (0.019)	-0.103 (0.196)	0.263 (0.189)	-0.164 [- 0.366]
		20歳未満	-0.001 (0.020)	-0.184 (0.293)	0.619* (0.302)	-0.242 [- 0.437]
	肺癌以外の 全疾病	全年齢	-0.088** (0.004)	-0.146** (0.039)	0.091* (0.038)	0.036 (0.047)
		20歳未満	-0.088** (0.004)	-0.167** (0.041)	0.075 (0.039)	0.044 (0.048)
RBE = 20	全 癌	全年齢	-0.010 (0.019)	-0.102 (0.196)	0.262 (0.189)	-0.206 [- 0.250]
		20歳未満	-0.002 (0.020)	-0.168 (0.294)	0.634* (0.302)	-0.224 [- 0.284]

<sup>a</sup>死亡率にはモデル  $\lambda_A \cdot \exp(\gamma Z) (1 + \beta d)$  を用いる。この場合、 $\lambda_A$  は到達年齢時の死亡率； $Z$  は 出生年、都市および性の共変量ベクトル； $d$  は合計線量； $\gamma$  は  $Z$  に対応するベクトルパラメータ； $\beta$  は 1 Sv 当たりの過剰相対リスクである。出生年（被爆後経過年）では標本平均を引いた後推定値を計算する。標本平均は 10.5 年である。丸括弧内の値は標準誤差。角括弧内の値は 95% 上限である。

\* .01 <  $p$  < .05 ; \*\*  $p$  < .01.

先述したように、72,228人の全集団において両親あるいはその一方に暫定線量が付与された子供4,642人の91.9%(4,265人)は、親の合計生殖腺線量が0.01 Sv以上であったと考えられている。表11において、DS86線量のみを付与された子供の集団のポアソン回帰解析結果を全集団についての結果(DS86線量プラス暫定線量)と比較した。親にDS86線量が付与された子供の部分集団と比較して全集団のほうが腫瘍を除く全疾病の過剰相対リスクが多少大きく、標準誤差が多少小さかったが、これらの差は有意ではなかった。

表11. 腫瘍を除く全疾病による死亡率(1946-85年)の到達年齢、出生年、都市および性については層化したポアソン回帰解析結果について  
DS86線量を付与された子供集団と全集団の比較。放射線の  
中性子線成分はRBEを20とした。

死 因	DS86線量のみ			全集団		
	人 数	親の合計生殖腺線量 の ERR (Sv)		人 数	親の合計生殖腺線量 の ERR (Sv)	
観察数	67,586			72,228		
腫瘍を除く全疾病						
全年齢	2766	0.030	(0.046)	2958	0.046	(0.041)
20歳未満	2609	0.038	(0.048)	2789	0.043	(0.042)
全 癌						
全年齢	115	-0.195	[-0.271]	120	-0.223	[-0.106]
20歳未満	49	-0.223	[-0.328]	53	-0.223	[-0.293]

注：ERRは過剰相対リスクである。親の合計線量のどのERR係数も統計的に有意ではない。丸括弧内の値は標準誤差、角括弧内の値は95%上限である。

## 考 察

原爆被爆者の子供における死亡率調査が継続して行われたが、親が原爆放射線に被曝した後、腫瘍を除く全疾病および腫瘍による死亡でも相対リスクの有意な増加は認められなかった。死亡率の有意な増加を実証できないからといって有害な、致死性突然変異が起こらなかったと想定することはできない。したがって、われわれはデータをそっくりそのまま認め、原爆放射線による遺伝学的影響は線量と線形に増加するという仮定のもとに、腫瘍を除く全死因による死亡の過剰相対リスクは、中性子線のRBEを20としたDS86生殖腺線量(表9または11) Sv 当たり0.030(±0.046)であると推定する。

全死因または全疾病の死亡による出生年別集団の1歳、5歳、10歳、20歳および30歳時の生存率を、死亡率が一目でわかる単純だが適切な方法で算出した(表4)。これらの生存率が

示すとおり、この集団においては乳幼児期の死亡率は経時的に著しく低下した。これは日本全国の動向と肩を並べるものである。男性については、1歳未満の全死因による死亡率は1947年から1955年までの間に8.8%から4.3%に低下し、同一時期の女性では7.7%から3.7%に低下した。

全死亡の中で腫瘍(癌および性質が特定できない腫瘍)、腫瘍を除く全疾病、事故あるいは自殺による死亡および原因不明の死亡が占める割合は、0 Sv 線量群と 0.01 Sv 以上線量群とでは有意な差はない。表5に示された死亡原因不明者の359例の大部分(68%すなわち244例)は初期の臨床学的調査<sup>3,4</sup>によって確認された生後2週間までの新生児死亡であった。今回の癌についての解析は癌死亡のみを対象とし、発症例は対象とせず、また20歳未満のみならず調査期間中全年齢についての死亡例であったという点で別報<sup>11</sup>で報告した解析と異なることを特記する。

概して、原爆被爆者の子供の観察死亡数は同じ年の日本人口動態統計に基づく期待数よりも多くはない(表6)。観察死亡数と期待死亡数の比は全死亡では約0.7、致命的癌では0.8である。このように予想比1と食い違う理由はいろいろ挙げることができる。これらのうち最も重要であると言えるものは期待数の算出基準とした全国統計の妥当性である。これらの統計は農村を含む日本全国の統計から得られるが、概してその死亡率は都市部で見られる死亡率とは異なり、情報をプールすると全国一般に見られる死亡率の地域別変動性が不明確になる。

環境因子によるリスクを適切に説明をすることは不可能でないにしても困難であり、たとえ統計的に有意であったとしても、被爆者の子供に観察された死亡率のわずかな増加を親の原爆放射線被曝線量に無条件に起因させることはできない。具体的に言えば、被爆の結果多数の被爆者の社会経済状況が悪化したと仮定することは必ずしも間違っているとはいえず、社会経済因子は生後20年間これらの子供の生存に影響を及ぼしたかもしれない。親の被曝線量以外の因子の役割を評価するために、出生時体重とパリティが死亡率に及ぼす影響を調べた(表8参照)。これら二つの因子は原爆被爆者の社会経済状態あるいは年齢と関連があるかもしれないし、早期死亡の場合、幼児の出生時体重は親の生殖腺線量よりも重要な因子となりうる。この可能性は表8の解析から導き出された。母親のパリティと幼児の出生時体重を解析に含めると外見上の放射線影響はなくなった。

理想的には、組織学的確認および医療情報を含む腫瘍登録データに基づいて原爆被爆と癌発生との関係の評価すべきである。そうすれば非致命的癌の追跡喪失数を最小限に食い止められよう。石丸らによる最初の放影研 F<sub>I</sub> 癌調査において、1946-79年に白血病発症患者36症例(全年齢)が確認された。<sup>16</sup> 被爆した親の子供に白血病の有意な過剰リスクは観察されな



かった。その後の報告で、腫瘍登録に基づいた癌発生率による白血病を含む全癌の生後の20年間(1946-82年)のリスクを記述したが、親の生殖腺線量の増加に伴う統計的に有意な癌リスクの増加は観察されなかった。<sup>11</sup> 癌発生率調査では、腫瘍登録報告区域を出た人に発生した癌を系統的に確認することは不可能である。しかし、対象者が生前に日本のどこに住んでいたようと死亡事実は確定できるので、転出は死亡率調査に影響を及ぼさない。また死亡診断書は腫瘍登録ほど確かな癌発生の確認手段ではない。現在、表7、9および10に示すように、親の線量に伴い原爆被爆者の子供の(20歳未満か全年齢の)致死性癌が増加するという証拠はない。

一般的に、後精原細胞(精母細胞および精子細胞)は精原細胞よりも放射線被曝に対する感受性が高い。<sup>2</sup> 思春期の初めから、精原細胞の増殖はヒト男性の生涯を通じて継続し、精子形成の全周期は通常約64日である。<sup>24</sup> Gardner および共同研究者<sup>15</sup> は、Sellafield 調査で観察された白血病のリスクの増加は主として後精原細胞の放射線と関連した突然変異によるものであることを示唆している。この問題に関する放影研データは限られていて、1946年5月から1946年12月までに生まれた子供およびその白血病症例数は少ない(すなわち、被爆後6か月以内に授精したと考えられる子供は全集団の約2%である)。したがって、放影研調査では、原爆被爆者に想定される遺伝学的影響は精原細胞または卵母細胞上の放射線誘発突然変異とより密接に関連している。しかし、精原細胞に誘発された突然変異は蓄積され、後代の精母細胞に何倍もコピーされるかもしれないので一実際、Sellafield で経験した放射線の大部分は精原細胞であり一今回の観察結果と Sellafield 調査の所見の相違を埋めるには後精原細胞の感受性が実験で認められるものよりもはるかに高いと考える必要があろう(Little<sup>25</sup> も参照)。

放射線は選択的に特定の生殖細胞突然変異による損傷を惹起しない。自然誘発突然変異の種類別範囲では各成分は異なる頻度を示し、また各成分の放射線感受性は異なるであろう。原爆被爆者の子供に有意な遺伝学的影響はみられなかったので、現段階で更に推測をすることはできない。しかし、白血病の過剰リスクが放射線誘発生殖細胞突然変異によってもたらされたものであれば、ほとんど見過ごされることはない他の突然変異性の疾病が Sellafield で増加することが予想される。

緒言で言及したように、原爆被爆者の子供を対象にしたその他様々な遺伝学的調査が行われているが、これらのデータと今回の調査のデータを組み合わせて用い、DS86線量方式によりヒトの遺伝学的倍加線量の推定値が最近求められている。<sup>26</sup> 混乱を避けるため、その倍加線量推定値に用いられた  $F_1$  の死亡率の回帰係数は本報で示した係数より幾分小さいことを特記する。死産、先天性奇形および新生児死亡に関する先の調査<sup>4</sup> と生きて生まれた子供

の全死亡についての今回の調査との重複をさけるために、先の調査で評価された新生児死亡を今回のデータセットから除外し、倍加線量推定値に用いるために新しい回帰係数を算出したことにこれは帰因している。

## 参考文献

1. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation: *Sources, Effects and Risks of Ionizing Radiation*. New York, United Nations, 1988.
2. National Academy of Sciences-National Research Council: *The Effects on Populations of Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation*. Washington, D.C., National Academy Press, 1990.
3. Neel JV, Schull WJ: *The Effect of Exposure to the Atomic Bombs on Pregnancy Termination in Hiroshima and Nagasaki*. Washington, D.C., National Academy of Sciences-National Research Council, Pub. No. 461, 1956.
4. Otake M, Schull WJ, Neel JV: Congenital malformations, stillbirths and early mortality among the children of atomic bomb survivors: A reanalysis. *Radiat Res* 122:1-11, 1990.
5. Satoh C, Neel JV: Biochemical mutations in the children of atomic bomb survivors. *Gann Monogr Cancer Res* 35:191-208, 1988.
6. Neel JV, Satoh C, Goriki K, Asakawa J, Fujita M, Takahashi N, Kageoka T: 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.
7. Awa AA, Honda T, Neriishi S, Sofuni T, Shimba H, Ohtaki K, Nakano M, Kodama Y, Itoh M, Hamilton HB: Cytogenetic study of the offspring of atomic bomb survivors, Hiroshima and Nagasaki. In *Cytogenetics*. Ed. by G. Obe and A. Basler. Berlin, Springer-Verlag, 1987. pp. 166-83.
8. Kato H, Schull WJ: Joint JNIIH-ABCC life-span study of children born to atomic bomb survivors, research plan. ABCC TR 4-60
9. 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* 1:339-73, 1966.
10. Neel JV, Kato H, Schull WJ: Mortality in the children of atomic bomb survivors and controls. *Genetics* 76:311-26, 1974.
11. Yoshimoto Y, Neel JV, Schull WJ, Kato H, Soda M, Eto R, Mabuchi K: The frequency of malignant tumors during the first two decades of life in the offspring of atomic bomb survivors. *Am J Hum Genet* 46:1041-52, 1990.
12. Schull WJ, Neel JV: Radiation and the sex ratio in man. *Science* 128:343-8, 1958.
13. Schull WJ, Neel JV, Hashizume A: Some further observations on the sex ratio among infants born to survivors of the atomic bombings of Hiroshima and Nagasaki. *Am J Hum Genet* 18:328-38, 1966.
14. Schull WJ, Otake M, Neel JV: Genetic effects of the atomic bombs: A reappraisal. *Science* 213:1220-7, 1981.

15. Gardner MJ, Snee MP, Hall AJ, Powell CA, Downes S, Terrell JD: Results of case-control study of leukaemia and lymphoma among young people near Sellafield nuclear plant in West Cumbria. *Br Med J* 300:423-9, 1990.
16. Ishimaru T, Ichimaru M, Mikami M: Leukemia incidence among individuals exposed in utero, children of atomic bomb survivors, and their controls. Hiroshima and Nagasaki, 1945-79. RERF TR 11-81, 1981.
17. Roesch WC (ed.): *US-Japan Joint Reassessment of Atomic Bomb Radiation Dosimetry in Hiroshima and Nagasaki*. Hiroshima, Radiation Effects Research Foundation, 1987.
18. International Commission on Radiation Units and Measurements: *The Quality Factor in Radiation Protection* (Report 40). Bethesda, Md., ICRUM, 1986.
19. Kleinbaum DG, Kupper LL, Morgenstern H: *Epidemiologic Research: Principles and Quantitative Methods*. Belmont, Calif., Lifetime Learning Publications, 1982.
20. Ministry of Health and Welfare: *Vital Statistics Japan, 1947* (part II) and 1951-1985 (vol. I). Tokyo, Division of Health and Welfare Statistics, Welfare Minister's Secretariat.
21. Preston DL, Kato H, Kopecky KJ, Fujita S: Studies of the mortality of A-bomb survivors. 8. Cancer mortality, 1950-82. *Radiat Res* 111:151-78, 1987.
22. Frome EL: The analysis of rates using Poisson regression models. *Biometrics* 39:665-74, 1983.
23. World Health Organization: *International Classification of Diseases* (1975 revision, vol. 1). Geneva, WHO, 1977.
24. McKusick VA: *Human Genetics*. Englewood Cliffs, N.J., Prentice-Hall, 1964.
25. Little, MP: A comparison between the risks of childhood leukemia from parental exposure to radiation in the Sellafield work force and those displayed among the Japanese bomb survivors. *J Radiol Prot* 10:185-98, 1990.
26. Neel JV, Schull WJ, Awa AA, Satoh C, Kato H, Otake M, Yoshimoto Y: The children of parents exposed to atomic bombs: Estimates of the genetic doubling dose of radiation for humans. *Am J Hum Genet* 46:1053-72, 1990.