

---

*Technical Report Series*

---

## **Radiation-related Small Head Sizes among Prenatally Exposed Atomic Bomb Survivors**

**Masanori Otake, Ph.D.; William J. Schull, Ph.D.**

---

**放影研** Radiation Effects Research Foundation  
**RERF** 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, in part or in toto, as the basis for publication in the open scientific literature. Although they may be quoted and cited, these reports are considered to be internal publications of the Foundation. Copies are available upon request from Publication and Documentation Center, 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.*

原爆胎内被爆者の放射線に関連する小頭囲<sup>§</sup>

## Radiation-related Small Head Sizes among Prenatally Exposed Atomic Bomb Survivors

大竹正徳<sup>a</sup> William J. Schull<sup>b</sup>

## 要約

広島・長崎胎内被爆者集団は胎内被爆臨床集団と呼ばれ、DS86線量が利用可能な1,566例(広島1,242例と長崎324例)から構成される。この研究対象者のうち、出生後9歳から19歳までの期間に少なくとも一度頭囲を測定したのは、1,473例であった。この1,473例中、62例が測定時の年齢別平均値より標準偏差の2倍以上小さい頭囲であった。既に確認された重度精神遅滞の30例中26例がこの対象集団に含まれている。この重度精神遅滞26例中、15例(58%)が小頭囲であった。ほとんどの小頭囲例(86%)は妊娠第一および第二3か月齢の被爆者であり、前者は55%を占め、後者は31%を占めている。

閾値の存在する場合と存在しない場合の種々の線量反応関係を、被爆時の妊娠3か月齢群または胎齢(排卵後の週齢)群別グループデータに適用した。異常な小頭囲者の頻度に対する放射線の有意な影響は、妊娠第一と第二3か月齢および排卵後0-7週齢と8-15週齢においてのみに認められる。排卵後0-7週齢の小頭囲のリスクは線量増加と共に有意に増加したが、この時期の重度精神遅滞のリスク増加は認められなかった。妊娠第三3か月齢または排卵後16週齢以上の被爆者には小頭囲の過剰リスクはなかった。

線形または線形-二次線量反応関係のいずれかに基づいた閾値の推定値はゼロかその近傍であった。閾値が明らかに欠如していること、また、障害を受けやすい期間が幾分異なることは、小頭の発生と精神遅滞の発生に関して発生学的な差異があることを示唆する。平均IQ(古賀テストによる)とその標準偏差(SD)は、小頭囲である重度精神遅滞例では63.8と

<sup>§</sup>本業績報告書は研究計画書RP 24-62に基づく。本報告の日本語版は別に発行する。本報告に基づく論文は Int J Radiat Biol 63:255-70, 1993に掲載された。承認1992年4月14日。印刷1993年3月。

<sup>a</sup>放影研統計部 <sup>b</sup>元放影研常務理事、現在 テキサス大学健康科学センター公衆衛生学部疫学研究センター。

8.5であり、小頭囲でない重度精神遅滞例では68.9と11.9である。小頭囲のみの症例のこれらの値は96.4と19.8である。全集団の平均IQ値とSDは、それぞれ107.8と16.4である。上述の最初の二つの平均IQ値間に有意差は存在しないが、この両IQ値は重度精神遅滞でない小頭囲例の平均IQ値より有意に低い。重度精神遅滞でない小頭囲例の平均IQ値と全集団の平均IQ値間には統計的有意差はなかった。小頭囲と身長、体重、座高および胸囲などの四つの人体計測値との関係も論じる。

## **Radiation-related Small Head Sizes among Prenatally Exposed Atomic Bomb Survivors<sup>§</sup>**

**Masanori Otake, Ph.D.<sup>a</sup>; William J. Schull, Ph.D.<sup>b</sup>**

### **Summary**

The population prenatally exposed to the atomic bombings of Hiroshima and Nagasaki, referred to as the In Utero Clinical Sample, on whom Dosimetry System 1986 doses are available consists of 1566 individuals (1242 in Hiroshima and 324 in Nagasaki). Of these study subjects, 1473 had the circumference of their heads measured at least once between ages 9 to 19. Among these 1473 individuals, 62 had small heads—the circumference of the head was two standard deviations or more below the observed specific age-at-measurement mean. Twenty-six of the 30 cases with severe mental retardation described elsewhere are included among these subjects. Of these 26 severely mentally retarded cases, 15 (58%) had small heads. Most (86%) of the individuals with small heads were exposed in the first or second trimester of pregnancy—55% in the former period and 31% in the latter.

Various dose-response relationships, with and without a threshold, have been fitted to the data grouped by the trimester or postovulatory age (weeks after ovulation) at which exposure occurred. A significant effect of radiation on the frequency of individuals with atypically small heads is observed only in the first and second trimesters and for the intervals postovulation of 0–7 weeks and 8–15 weeks. Although the risk of a small head at 0–7 weeks postovulation increases significantly with increasing dose, no increase in risk for severe mental retardation is noted in this period. No excess risk of a small head was seen in the third trimester or among individuals exposed at  $\geq 16$  weeks postovulation.

The estimated threshold, based either on a linear or a linear-quadratic dose-response relationship, is zero or thereabouts. This apparent absence of a threshold and the somewhat different periods of vulnerability suggest an embryological difference in the development of both a small head and mental retardation. Mean IQ (using the Koga test) and its standard deviation are 63.8

---

<sup>§</sup>*This technical report is based on Research Protocol 24-62. An article based on this report has been published in Int J Radiat Biol (63: 255–70, 1993). The full Japanese text will be available separately. Approved 14 April 1992; printed March 1993.*

<sup>a</sup>*Department of Statistics, RERF;* <sup>b</sup>*formerly permanent director, RERF, and presently Epidemiological Research Center, School of Public Health, University of Texas Health Science Center.*

and 8.5, respectively, for the severely mentally retarded cases with small heads and 68.9 and 11.9 for the severely mentally retarded cases without small heads. These values are 96.4 and 19.8 for cases with small heads only. The mean IQ and standard deviation for the overall sample are 107.8 and 16.4, respectively. No significant difference exists between the first two IQ means identified above, but both are significantly less than the mean for individuals with small heads but without severe mental retardation. The mean IQ of individuals with small heads but without severe mental retardation does not differ significantly from the mean for the entire sample. The relationship of small head size to four other anthropometric measurements (standing height, body weight, sitting height, and chest circumference) is described.

## Introduction

Various lines of evidence, epidemiological and experimental, attest to the harmful effects of exposure to ionizing radiation on the developing embryo and fetus. And the latter has generally been considered to be more sensitive than the adult to the detrimental effects of radiation exposure.<sup>1,2</sup> Recent reevaluations of the epidemiological data available on survivors exposed prenatally to the atomic bombings of Hiroshima and Nagasaki suggest that there may be greater sensitivity than heretofore recognized for the induction of mental retardation or a reduction in IQ when exposure occurs during corticogenesis, that is, in the period 8–15 weeks postovulation.<sup>3–7</sup>

Although ionizing radiation produces small heads and mental retardation, it is only one among many agents that can cause similar effects. Actually, the developmental time at which an agent responsible for such effects is applied is often more important than the nature of the agent itself.<sup>2</sup> Contrary to most teratological malformations, where the period of vulnerability is short, often a week or less in humans, the developing brain and calvarium are characterized by a relatively long period of vulnerability to injury, lasting weeks or months in humans and other slowly growing animals. It is not clear, however, whether an atypically small head is an independent teratogenic effect or merely secondary to the effect of radiation on the developing brain itself, since the bones forming the cranial vault are commonly thought to develop in close association with the development of the brain and dura. Nor is it clear what small head size may imply with respect to the nature of radiation-related brain damage.

The purpose of this study is threefold: first, to examine the relationship of small head size to dose in specific trimesters or at fixed postovulatory ages (weeks after fertilization); second, to evaluate the relationship of small head size to anthropometric measurements such as standing height, body weight, sitting height, and chest circumference; and, finally, to examine the correlation of small head size, with or without severe mental retardation, to IQ scores.

## Materials and Methods

The prenatally exposed population used in this report is the PE-86 In Utero Clinical Sample. The study population consists of the 1598 persons (Hiroshima 1250, Nagasaki 348) used by Otake et al<sup>3</sup> in an analysis of severe mental retardation—the 1613 cases of the original clinical study sample (PE-86)<sup>8</sup> of

prenatally exposed survivors and nonexposed subjects minus 10 subjects with unknown Tentative 1965 Dose Revised (T65DR) dose and 5 subjects born outside the birth date restriction of 6 August 1945 (Hiroshima) or 9 August 1945 (Nagasaki) to 31 May 1946. The Dosimetry System 1986 (DS86) doses are available for 1566 of these individuals (1242 in Hiroshima and 324 in Nagasaki). Among these 1566 individuals, 1473 had the circumference of their heads measured at least once between ages 9 to 19. The present study focuses on this group of 1473 subjects.

A small head is defined as one with a circumference smaller than 2 standard deviations (SD) below the mean observed at the specific age at measurement (see Appendix Table 1a for the criterion for small head at ages 9 to 19). It should be noted that these individuals have often been described as "microcephalic." This term seems inappropriate, however, since, first, microcephaly denotes a clinically recognizable smallness of the head (which is often misshapen as well), and, second, the clinical diagnosis generally is applied to an individual whose head is smaller (often 3 SD or more below the mean) than the size viewed as atypical here. Accordingly, we will use the expression "atypically small head" or merely "small head" to include all individuals satisfying the criterion described above.

Twenty-six of the 30 cases diagnosed as severely mentally retarded before age 17, that is, who were found to be "unable to perform simple calculations, to make simple conversation, to care for himself or herself, or if he or she was completely unmanageable or had been institutionalized,"<sup>3</sup> are included among the 1473 study subjects. Three of the four severely mentally retarded cases not included (Master File [MF] [REDACTED], and [REDACTED]) died before 1954, that is, before age 9. The one remaining case, a nonexposed individual (MF [REDACTED]), survives, but she did not have a physical examination between ages 9 to 19.

Review of all of the medical charts has led to some small corrections in the anthropometric measurements. Six individuals without mental retardation (MF [REDACTED], and [REDACTED]) have had their head-size measurements corrected from 24.5 to 54.5 cm (a male measured at age 12), from 45.8 to 55.8 (a male measured at age 12), from 38.4 to 48.4 (a female measured at age 12), from 39.8 to 49.8 (a female measured at age 11), from 53.7 to 47.7 (a female measured at age 11), and from 60.5 to 52.0 (a male measured at age 18). Seven other individuals (MF [REDACTED], and [REDACTED]) have had their standing-height measurements corrected from 166 to 157 cm at age 17, 151 to 161 at age 19, 190 to 170 at age 18, 170 to 146 at age 14, 147 to 167 at age 16, 170 to 146 at age 13, and 190 to 167 at age 16. Finally, three individuals (MF [REDACTED], and [REDACTED]) were excluded from this study because their medical charts recorded unbelievable height measurements. Among the 1473 individuals studied, 62 had small heads as defined previously. It should be noted that the criterion differs between males and females for the same chronological age, ranging from a difference of -0.98 to 1.34 cm (Appendix Table 1b). The correlation between small-head-size cases determined using age- and sex-specific criteria and cases determined using age-specific criteria with the sexes combined is described briefly in the Discussion.



### **DS86 dosimetry**

Maternal uterine absorbed doses, based on DS86 (Version 3),<sup>9</sup> are used in the present study since fetal doses are not available. The DS86 Version 3 dose estimates in Hiroshima and Nagasaki were computed in July 1989. These new estimates provide better doses for distal survivors in the open at the time of the bombings (ATB) of Hiroshima and Nagasaki and for survivors shielded by terrain or in factories. When detailed shielding histories are available, the DS86 dose estimates<sup>10</sup> are derived from a direct evaluation of the effects of body orientation, posture, and dispersion of energy occurring in the tissues or by structures between the burst point and the individual. For those survivors whose shielding histories were incomplete, free-in-air kerma was estimated using regression coefficients, and to obtain absorbed doses the free-in-air estimates were corrected using the mean building and body transmission factors derived from those individuals with detailed exposure information.

### **Gestational age and trimester of pregnancy**

The most important single factor in determining the nature of the insult to the developing cranium and brain from exposure to ionizing radiation is developmental age expressed either in trimester or postovulatory weeks. Days of pregnancy are based upon the inferred first day of the last menstrual period and have been calculated as follows:

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

where the mean duration of pregnancy is taken to be 280 days. The dates of birth are based on the dates obtained in interviews with the subjects or their mothers, not on the birth reports found in the household registers (*koseki*).<sup>11</sup> To obtain postovulatory age,  $G$ , 14 days were subtracted from the "days of pregnancy ATB,"  $Y$ , and age in days was converted to age in weeks by dividing by 7, ie,  $G = (Y - 14)/7$ ;  $G$  was presumed to be zero if it was negative. The trimesters of pregnancy ATB are defined as follows for Hiroshima, and, in parentheses, for Nagasaki:

1st trimester 7 (10) February 1946–31 May 1946  
(about <12 weeks postovulation)

2nd trimester 7 (10) November 1945–6 (9) February 1946  
(about 12–24 weeks postovulation)

3rd trimester 6 (9) August 1945–6 (9) November 1945  
(about 25 or more weeks postovulation)

### **Statistical Methods**

Two issues regarding the effect of ionizing radiation on the developing head and brain are considered here, namely, the demonstration of an increased risk with increasing dose, based on the observed frequency of occurrence of a response culminating in a measurably small head or severe mental retardation, and the demonstration of the existence of a threshold in the low-dose region (<20 cGy).



Whether a threshold should be expected clearly depends upon the nature of the biological events leading to an atypically small head and central nervous system defects or retardation of growth and development following exposure to ionizing radiation; these events are presently unknown. In our analysis, various statistical procedures or tests have been employed, including linear and linear-quadratic weighted regression analysis, to examine the relationship between the frequency of small head sizes (SHS) and DS86 uterine absorbed dose by trimester ATB and by postovulatory age.

The relationships between small and "normal" head sizes that could conceivably be related to the DS86 dose and measurements of standing height, weight, sitting height, and chest circumference were analyzed simultaneously by a multivariate analysis of covariance.<sup>12,13</sup> The multivariate model used is defined by

$$E(Y) = XB \text{ and } \Sigma \otimes I_n$$

for an expected matrix and a variance-covariance matrix, respectively, where  $Y$  is an  $n \times p$  matrix of dependent variables containing the physical characteristics observed in the  $n$  individuals;  $X$  is an  $n \times m$  matrix composed of a known unit coefficient that depends on a general mean and covariate measurements such as sex (male = 1; female = 2) and small head size (small heads = 1; others = 2) as categorical factors, radiation dose, radiation dose squared, or postovulatory age; and  $B$  is an  $m \times p$  matrix of parameters in which the  $p$  characteristics are each independently distributed in a  $p$ -dimensional normal distribution with the same covariance matrix. Furthermore, the rows of  $Y$  are assumed to be independently normally distributed with unknown covariance matrix  $\Sigma$ . If the notation of the regression analysis applied here is used in accordance with the method of the GLIM system,<sup>14</sup> the fitted model is

$$\text{set of physical measurements } (Y) = 1 + \text{Sex} + \text{SHS} + \text{Dose} + \text{Age}.$$

The hypothesis can be generalized to  $H_0: CB U = 0$ , where  $C(p \times m)$  and  $U(p \times u)$  are arbitrary matrices, to yield the appropriate hypothesis. For the hypothesis in Tables 4a and 4b, we used  $U$  as the  $4 \times 4$  matrix; ie,

$$U = \begin{bmatrix} 1000 \\ 0100 \\ 0010 \\ 0001 \end{bmatrix}.$$

For the contrast matrix  $C$ , we optionally chose the  $4 \times 5$  matrix in total, ie,

$$C = \begin{bmatrix} 01000 \\ 00100 \\ 00010 \\ 00001 \end{bmatrix},$$

and  $1 \times 5$  contrast vectors such as  $C = [0 \ 1 \ 0 \ 0 \ 0]$  for sex,  $C = [0 \ 0 \ 1 \ 0 \ 0]$  for SHS,  $C = [0 \ 0 \ 0 \ 1 \ 0]$  for dose, and  $C = [0 \ 0 \ 0 \ 0 \ 1]$  for gestational age. The multivariate test under an appropriate hypothesis is made by a likelihood ratio statistic, ie, an asymptotic chi-square statistic.<sup>12,13</sup>

## Results

### *DS86 uterine absorbed dose and small head size or severe mental retardation*

**Small head size and trimester of exposure.** The frequency of individuals with small heads, with and without severe mental retardation, is shown in Table 1 by trimester at exposure and DS86 uterine absorbed dose. Figure 1 gives the proportion of small heads and the 90% confidence limits of the proportion by trimester at exposure. As is evident from Figure 1, the proportion of individuals with small heads in the first trimester unquestionably increases with increasing dose and does so also in the second trimester, but to a lesser extent. Hardly any increase is observed in the third trimester (data not shown in Figure 1). Of the 26 mentally retarded cases, 15 (58%) had small heads (Table 1). About 24% of the 62 individuals with small heads (determined by age-specific criteria) among the 1473 clinical subjects were mentally retarded. This proportion increases to 29% (13/45) when only those subjects exposed to  $\geq 0.01$  Gy are considered. These figures, it will be noted, are larger than the 11% (8/71) previously reported by Wood and his colleagues.<sup>8</sup> However, these authors based their judgment on measurements obtained at age 17 and used as their criterion a head circumference that was  $\leq 1.75$  SD from the mean of the control (this corresponds to the lower 5% of a normal distribution).

Most (86%) of the individuals with small heads were exposed in the first or second trimester—55% in the former period and 31% in the latter. The risk of an atypically small head and severe mental retardation observed among individuals exposed to  $\geq 0.01$  Gy is 57% (8/14) in the second trimester but only 19% (5/27) in the first trimester. Of the 13 individuals with atypically small heads and severe mental retardation exposed to  $\geq 0.01$  Gy, 62% (8/13) were exposed in the second trimester and 38% (5/13) in the first trimester.

**Small head size and postovulatory age at exposure.** The proportion of individuals with small heads is shown in Table 2 for four postovulation periods, namely, 0–7 weeks, 8–15 weeks, 16–25 weeks, and  $\geq 26$  weeks. These intervals reflect different phases in the normal development of the human brain. The proportion of individuals with small heads increases with increasing dose only in the first two periods, and an especially sharply rising trend is seen in the 8–15 week interval (Figure 2).

Of the 17 persons with small heads in the 0–7 week period, 12 without severe mental retardation are in the  $\geq 0.01$  Gy group. One (50.0%) of the 2 individuals with small heads exposed to  $\geq 1.00$  Gy and 2 (50.0%) of the 4 exposed to 0.50–0.99 Gy were judged to be mentally normal. However, of the 29 individuals with small heads in the 8–15 week period, 26 received a dose of  $\geq 0.01$  Gy and 12 (46.2%) had severe mental retardation. Seven (87.5%) of the 8 individuals with small heads who were exposed to  $\geq 1.00$  Gy had severe mental retardation. Thus, 12 (80%) of the 15 individuals with atypically small heads and severe mental retardation occurred in the period 8–15 weeks postovulation. In the 16–25 week period, only

1 (33.3%) of the 3 individuals with small heads in the  $\geq 0.01$  Gy group had severe mental retardation, and he is in the  $\geq 1.00$  Gy group.

It warrants noting that these findings with respect to age at exposure accord well with those of Miller and Blot reported earlier when allowance is made for the difference in dosimetry (they used the T65 maternal kerma) and some subsequent small changes in the data. They observed that "a progressive increase with dose in the frequency of the abnormality (small head circumference) among persons whose mothers were exposed before the 18th week of pregnancy."<sup>15</sup>

#### ***Dose-response relationship and small head size***

Various dose-response models, with and without a threshold, have been fitted to the data by trimester and postovulatory age (Table 3). A significant radiation-related effect on the frequency of individuals with small heads is noted only in the first and second trimesters, and for the 0- to 7-week and 8- to 15-week post-ovulatory periods. When exposure occurred in the first trimester or during the 0-15 week period, the risk of an atypically small head suggests a possible linear-quadratic dose-response relationship (Table 3 and Figure 3). The linear term is significant and the quadratic term suggestive. No excess risk for small head is seen in the third trimester or among individuals exposed  $\geq 16$  weeks postovulation. The estimated threshold, based either on a linear or a linear-quadratic threshold dose-response model, is zero or thereabouts. This apparent absence of a threshold and the somewhat different periods of developmental vulnerability suggest an embryological difference in the events culminating in both a small head and severe mental retardation.

#### ***Relationship between small and "normal" head sizes and physical measurements of growth, DS86 dose, and postovulatory age at exposure***

The relationship of small head size to exposure to ionizing radiation and postovulatory age was evaluated using four physical measurements of growth and development—standing height, weight, sitting height, and chest circumference. These four variables are highly correlated. Accordingly, the four measurements were evaluated as a set using a multivariate analysis with DS86 dose and postovulatory age as covariates and sex and small head size as categorical factors. The means and standard deviations of the four physical measurements, the DS86 dose, and postovulatory age in weeks are given in Appendix Tables 2a and 2b by sex and small head size, with and without severe mental retardation, but only for two age groups, namely, ages 10 and 18. A retardation in growth, as judged by the physical measurements, is observed among individuals with small heads, with or without severe mental retardation, when their values are compared with those of individuals with "normal" heads. These findings are similar to those of Ishimaru et al,<sup>6</sup> who have reported that measurements of head circumference, height, and body weight at age 18 among members of the prenatally exposed sample in Hiroshima and Nagasaki suggest a linear and statistically significant diminution in these measurements with increasing dose.

In order to investigate the possibility of growth retardation using the four physical measurements simultaneously, a multivariate analysis of covariance was attempted using individuals 10-12 and 16-18 years old, for whom

comparatively large numbers of observations were available (see Appendix Table 1a). The results of this analysis are shown in Tables 4a and 4b for individuals with and without severe mental retardation. Growth retardation with increasing radiation dose is observed at almost all ages as judged by the negative estimates of the dose parameters associated with the four measurements. However, a statistically significant retardation, after adjusting for confounding factors based on sex, small head, and postovulatory age, is noted only at age 17 with or without inclusion of severe mental retardation and at age 18 with the severely mentally retarded cases included. At ages 10 and 16, there is a suggestively significant retardation of growth when the individuals with severe mental retardation are included, but not when these cases are excluded. At all other ages, no statistically significant retardation is observed although, as previously noted, at these ages, too, growth apparently diminishes as the radiation dose increases. Note, however, that where a statistically significant effect of radiation on growth is not seen, the pubertal growth spurt and its variability in age of onset could increase the generalized variance of the measurements, diminishing the sensitivity of the statistical tests. This conjecture is not supported, however, by a test of the homogeneity of the generalized variances since these cannot be shown to be significantly heterogeneous.

Postovulatory age is statistically significant and negative for all coefficients associated with the four physical measurements, except for chest circumference at age 10, with or without the inclusion of individuals with severe mental retardation in the analysis. As is evident from Tables 4a and 4b, individuals with small heads, with or without the inclusion of the cases with severe mental retardation, exhibit a highly significant retardation of growth and development with postovulatory age at exposure, as judged by the four physical measurements. Why this should be true is not obvious. But, the decrease in these four measurements as postovulatory age increases suggests that there may have been some selection for body size in the earlier ages; that is, individuals who survived exposure in the early stages of gestation may have represented healthier pregnancies, on average, and were consequently destined to be larger children or young adults. If this were true, it would be reasonable to assume that no postovulatory age effect would be observed if the comparisons were restricted to those sample members who were either not exposed or were exposed to doses  $<0.01$  Gy. When the data are so restricted, however, we continue to find a postovulatory age effect. Thus, the explanation for this finding remains elusive.

The sign of the estimated parameters associated with sex differs significantly with age at examination. Younger females, ages 11–12, tend to be slightly but significantly larger than males, but by ages 16–18 the males are definitely larger. The somewhat larger size of the females in the earlier years undoubtedly reflects the usually earlier onset in females of the adolescent growth spurt, commonly around ages 10–12.

## Discussion

The harmful effects of irradiation on the human embryonic and fetal brain have been documented in many studies of the survivors exposed prenatally to the atomic bombings of Hiroshima and Nagasaki. Evaluation of the data on severe

**Table 1.** Small head size in children exposed in utero to the atomic bombings by trimester and DS86 uterine absorbed dose

Dose group* (Gy)	Mean dose (Gy)	Total subjects	No. with small head size (%)	No. with small head size with SMR (%)	No. with normal head size with SMR (%)
All trimesters					
<0.01	0.000	1010	17 (1.68)	2 (0.20)	6 (0.59)
0.01-0.09	0.053	205	8 (3.90)	1 (0.49)	2 (0.98)
0.10-0.49	0.229	197	19 (9.64)	1 (0.51)	1 (0.51)
0.50-0.99	0.632	38	8 (21.05)	3 (7.89)	0 (0.00)
≥1.00	1.302	23	10 (43.48)	8 (34.78)	2 (8.70)
Total	-	1473	62 (4.21)	15 (1.02)	11 (0.75)
1st trimester					
<0.01	0.000	310	7 (2.26)	0 (0.00)	1 (0.32)
0.01-0.09	0.053	66	3 (4.55)	0 (0.00)	1 (1.52)
0.10-0.49	0.229	67	13 (19.40)	0 (0.00)	1 (1.49)
0.50-0.99	0.629	10	6 (60.00)	2 (20.00)	0 (0.00)
≥1.00	1.565	6	5 (83.33)	3 (50.00)	0 (0.00)
Total	-	459	34 (7.41)	5 (1.09)	3 (0.65)
2nd trimester					
<0.01	0.000	397	5 (1.26)	0 (0.00)	3 (0.76)
0.01-0.09	0.055	71	3 (4.23)	1 (1.37)	1 (1.37)
0.10-0.49	0.231	69	4 (5.80)	1 (1.15)	0 (0.00)
0.50-0.99	0.641	20	2 (10.00)	1 (5.00)	0 (0.00)
≥1.00	1.202	12	5 (41.67)	5 (41.67)	1 (8.33)
Total	-	569	19 (3.34)	8 (1.41)	5 (0.88)
3rd trimester					
<0.01	0.000	303	5 (1.65)	2 (1.32)	2 (0.66)
0.01-0.09	0.051	68	2 (2.94)	0 (0.00)	0 (0.00)
0.10-0.49	0.229	61	2 (2.94)	0 (0.00)	0 (0.00)
0.50-0.99	0.615	8	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
≥1.00	1.229	5	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (20.00)
Total	-	445	9 (2.02)	2 (0.45)	3 (0.67)

NOTE: SMR = severe mental retardation.

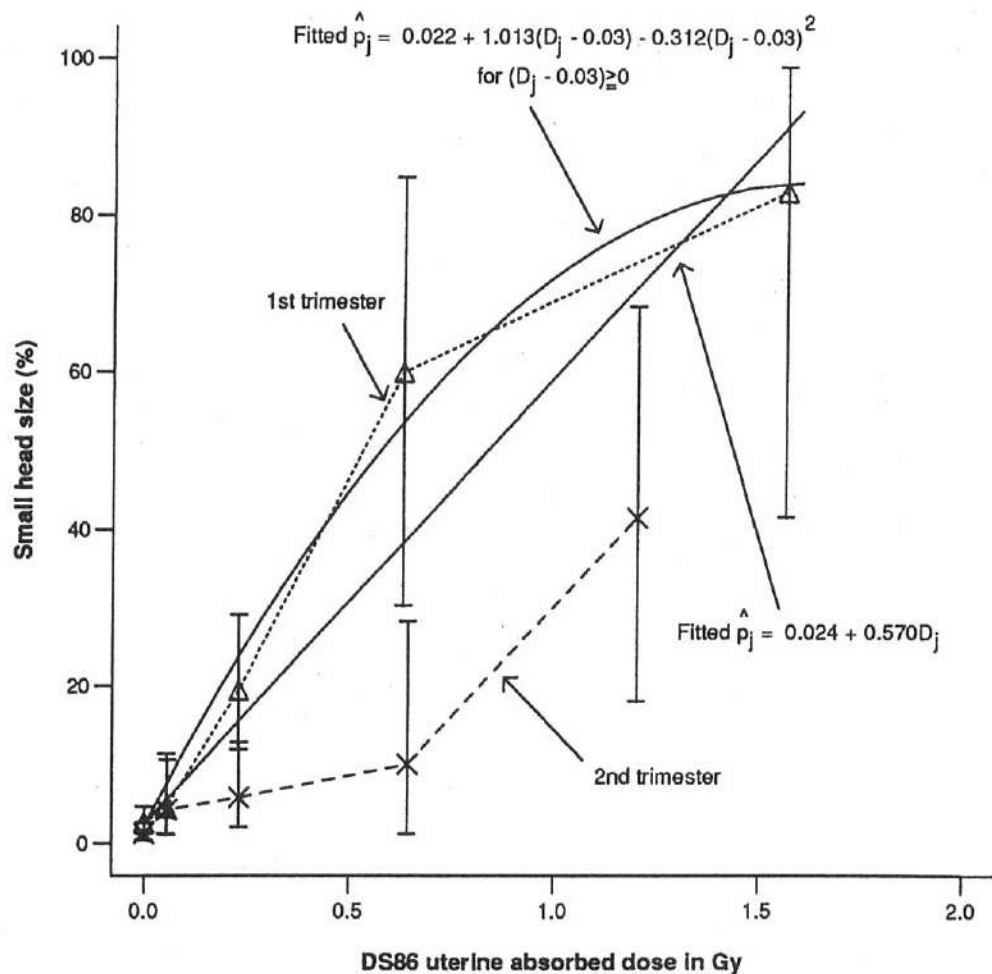
\*Doses have been rounded to the nearest centigray.

mental retardation with and without accompanying small head size, IQ score, and school performance among the prenatally exposed atomic bomb survivors has shown the most striking effects on the developing brain to occur among those individuals exposed in the 8- to 15-week and 16- to 25-week periods postovulation, that is, at a time when the definitive cytoarchitecture of the cortex is emerging and synaptogenesis occurs.<sup>3-5,7</sup> Studies of the frequency of individuals with seizures have also revealed a significant effect of radiation received in the



8–15 week postovulatory period. Collectively, these investigations suggest that radiation-related damage to the developing brain can manifest itself in various ways, but the picture is still incomplete.

The estimated threshold for the occurrence of small head size, based either on a linear or a linear-quadratic dose-response relationship, is zero or thereabouts. This apparent absence of a threshold and the somewhat differing periods of vulnerability suggest an embryological difference in the development of a small head, on the one hand, and mental retardation, on the other. A linear-quadratic dose-response relationship in the first trimester and 0–15 weeks postovulation provided a negative quadratic estimate. The maximum and minimum estimates of DS86 uterine doses of six individuals exposed to  $\geq 1.0$  Gy in the first trimester were 2.41 Gy and 1.02 Gy with an average value of 1.57 Gy. As is evident from Figure 1, the frequency of cases with small heads does not linearly increase with



**Figure 1.** Proportion of small head size cases and 90% confidence limits by DS86 dose and trimester.

**Table 2.** Small head size in children exposed in utero to the atomic bombings by gestational week and DS86 uterine absorbed dose

Dose group* (Gy)	Mean dose (Gy)	Total subjects	No. with small head size (%)	No. with small head size with SMR (%)	No. with normal head size with SMR (%)
0-7 wk					
<0.01	0.000	195	5 (2.56)	0 (0.00)	1 (0.51)
0.01-0.09	0.051	43	3 (6.97)	0 (0.00)	0 (0.00)
0.10-0.49	0.242	32	6 (18.75)	0 (0.00)	0 (0.00)
0.50-0.99	0.555	4	2 (50.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
≥1.00	1.818	2	1 (50.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
Total	-	276	17 (6.16)	0 (0.00)	1 (0.36)
8-15 wk					
<0.01	0.000	233	3 (0.14)	0 (0.00)	2 (0.86)
0.01-0.09	0.055	45	1 (2.22)	1 (2.22)	1 (2.22)
0.10-0.49	0.214	57	11 (19.30)	1 (1.75)	1 (1.75)
0.50-0.99	0.659	14	6 (42.86)	3 (21.43)	0 (0.00)
≥1.00	1.346	11	8 (72.73)	7 (63.64)	0 (0.00)
Total	-	360	29 (8.06)	12 (3.33)	4 (1.11)
16-25 wk					
<0.01	0.000	297	4 (1.35)	0 (0.00)	1 (0.34)
0.01-0.09	0.056	53	2 (3.77)	0 (0.00)	1 (1.89)
0.10-0.49	0.239	50	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
0.50-0.99	0.652	15	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
≥1.00	1.190	6	1 (16.67)	1 (16.67)	2 (33.33)
Total	-	421	7 (1.66)	1 (0.24)	4 (0.95)
≥26 wk					
<0.01	0.000	285	5 (1.75)	2 (0.70)	2 (0.70)
0.01-0.09	0.050	64	2 (3.13)	0 (0.00)	0 (0.00)
0.10-0.49	0.229	58	2 (3.45)	0 (0.00)	0 (0.00)
0.50-0.99	0.561	5	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
≥1.00	1.094	4	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
Total	-	416	9 (2.16)	2 (0.48)	2 (0.48)

NOTE: SMR = severe mental retardation.

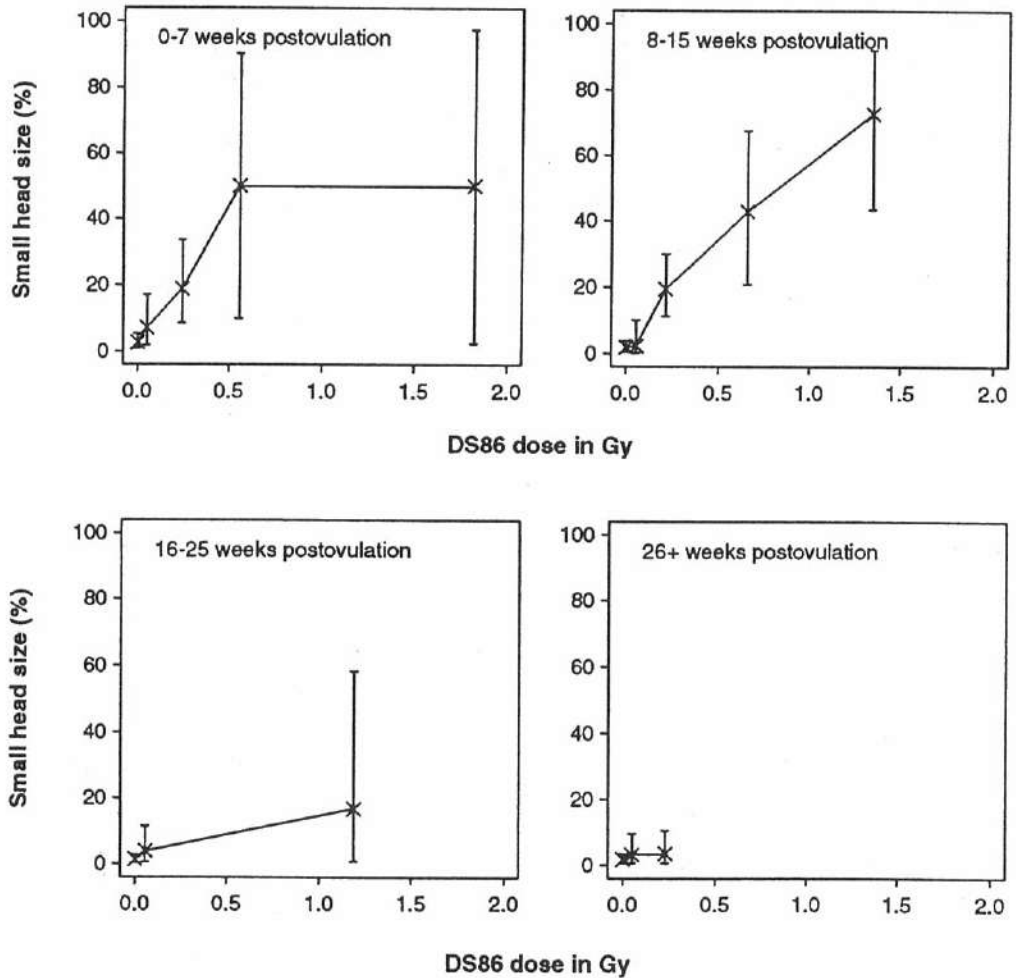
\*Doses have been rounded to the nearest centigray.

an increase of dose around 1.5 Gy in the high-dose category. No significant difference in quadratic terms was observed for any but two models in Table 3. The two linear-quadratic models of the first trimester and 0-15 weeks postovulation showed a suggestive difference for the negative quadratic term. Such a linear-quadratic dose-response relationship including a negative estimate is often observed among the atomic bomb survivors. This trend may be similar to a cell-killing model. A test statistic of negative quadratic term is suggestive, but



not significant, at the 5% level. The quadratic terms of the linear-quadratic dose-response relationship were not significant other than in the first trimester and 0-15 weeks postovulation. Two fitted lines of the linear dose-response and linear-quadratic dose-response relationships are given in Figures 1 and 3. As is evident from the two fitted lines in Figures 1 and 3, the linear-quadratic curve, with a threshold in Figure 3, are suggestively better than that of the straight line within the limited data, especially for a range of low doses. Apparent linear-quadratic curves for 0-7 weeks and 8-15 weeks postovulation are seen in Figure 2, but they were not statistically significant, which supports a linear dose-response relationship for the frequency of cases with small heads.

Mean IQ and its standard deviation of IQ scores reported by Schull<sup>4</sup> are 63.8 and 8.5 for the severely mentally retarded cases with small heads and 68.9 and 11.9 for the severely mentally retarded cases without small heads. These values



**Figure 2.** Proportion of small head size cases and 90% confidence limits by DS86 dose and gestational age (weeks).

**Table 3.** The relationship of small head size to DS86 uterine absorbed dose and the estimated threshold with 95% lower bound by trimester and gestational age

Item <sup>a</sup>	Estimate of parameters			Threshold (lower, upper)
	$\alpha$ ( $S_\alpha$ )	$\beta$ ( $S_\beta$ )	$\gamma$ ( $S_\gamma$ )	
All gestational ages				
L	0.021 (0.004)	0.329** (0.052)		0 (0, 0.06)
L-Q	0.017 (0.004)	0.351** (0.099)	-0.028 <sup>NS</sup> (0.107)	0 (0, 0.09)
1st trimester				
L	0.024 (0.008)	0.570** (0.066)		0 (0, 0.07)
L-Q	0.022 (0.008)	1.013** (0.242)	-0.312 <sup>Sugg</sup> (0.176)	0.03 (0, 0.18)
2nd trimester				
L	0.013 (0.007)	0.247** (0.074)		0 (0, 0.23)
L-Q	0.014 (0.006)	0.167 <sup>NS</sup> (0.136)	0.0010 <sup>NS</sup> (0.0016)	0 (0, 0.22)
3rd trimester				
L	0.019 (0.007)	0.017 <sup>NS</sup> (0.057)		
0-7 wk				
L	0.030 (0.012)	0.426** (0.091)		0 (0, 0.13)
8-15 wk				
L	0.013 (0.007)	0.579** (0.077)		0 (0, 0.10)
16-25 wk				
L	0.014 (0.006)	0.030 <sup>NS</sup> (0.041)		
≥26 wk				
L	0.021 (0.008)	0.031 <sup>NS</sup> (0.072)		
0-15 wk				
L	0.020 (0.006)	0.545** (0.067)		0 (0, 0.06)
L-Q	0.019 (0.006)	0.875** (0.193)	-0.282 <sup>Sugg</sup> (0.163)	0.02 (0, 0.14)
≥16 wk				
L	0.017 (0.005)	0.027 <sup>NS</sup> (0.036)		

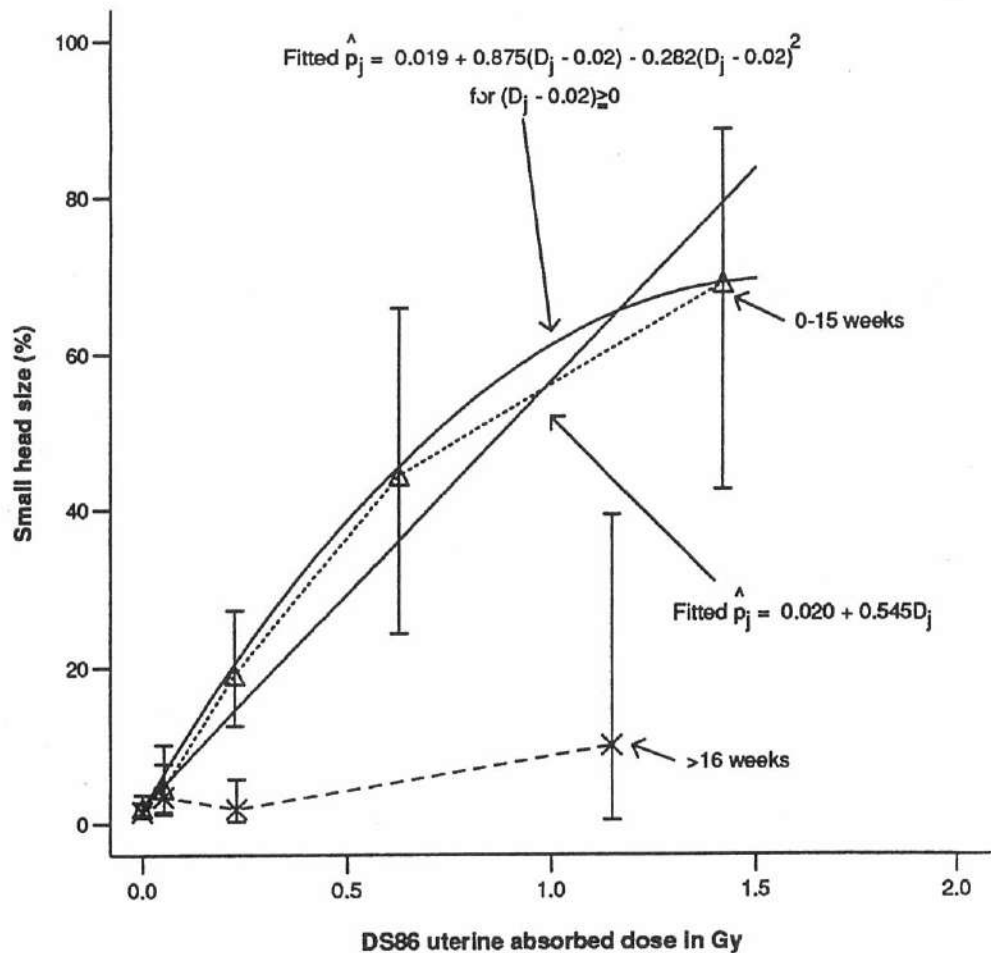
NOTE: Regression estimate  $\alpha$  is an intercept and regression estimates  $\beta$  and  $\gamma$  are the increase in the frequency of small head size with dose expressed in gray, respectively. The respective standard errors ( $S_\alpha$ ,  $S_\beta$ , and  $S_\gamma$ ) in gray are shown in parentheses. The threshold and its 95% lower and upper limits are expressed in gray.

<sup>a</sup>L = linear; L-Q = linear-quadratic.

<sup>NS</sup> $p > 0.10$ ; <sup>Sugg</sup> $p < 0.10$ ; \*  $p < 0.05$ ; and \*\*  $p < 0.01$ .

are 96.4 and 19.8 for cases with small heads only. The mean IQ and SD for the overall sample are 107.8 and 16.4, respectively. No significant difference exists between the first two IQ means identified above, but both are significantly smaller than the mean for the individuals with small heads without severe mental retardation. The mean IQ of individuals with small heads without severe mental retardation does not differ significantly from the mean for the entire sample.

Of 30 cases of severe mental retardation clinically identified before age 17, 18 (60%) had small heads, as defined previously.<sup>3</sup> The classification of small head size described in this 1987 paper by Otake and his colleagues was determined using a sex-specific criterion of at least 2 SD below the mean observed between ages 16 and 19. In the present study, age-specific criteria based on the sexes



**Figure 3.** Proportion of small head size cases and 90% confidence limits by DS86 dose and gestational age (weeks).

**Table 4a.** Results by age of multivariate analysis of covariance when severely mentally retarded cases were included

Item	Estimates of parameters				Asymptotic	
	SH (cm)	WT (kg)	ST (cm)	CC (cm)	$\chi^2$ (df)	p value
10 years of age						
Overall	122.76	23.09	68.50	57.99	281.5 (16)	<0.001
Sex	-0.09	-0.47	0.15	-2.07	164.9 (4)	<0.001
SHS	5.47	3.51	2.10	2.10	51.7 (4)	<0.001
Dose	-1.97	-1.04	-1.25	-0.74	8.12 (4)	0.087
Gestational age	-0.03	-0.04	-0.01	0.001	49.8 (4)	<0.001
11 years of age						
Overall	127.68	25.33	69.82	60.87	435.82 (16)	<0.001
Sex	1.04	0.50	0.91	-1.39	183.0 (4)	<0.001
SHS	5.72	3.71	3.07	2.61	39.9 (4)	<0.001
Dose	-1.99	-0.91	-0.98	-0.91	7.33 (4)	NS
Gestational age	-0.05	-0.06	-0.03	-0.13	203.0 (4)	<0.001
12 years of age						
Overall	133.21	28.14	72.13	63.25	136.0 (16)	<0.001
Sex	2.50	1.73	1.94	0.69	75.6 (4)	<0.001
SHS	5.07	4.12	2.88	2.63	24.0 (4)	<0.001
Dose	-1.96	-0.95	-0.68	-0.96	6.14 (4)	NS
Gestational age	-0.03	-0.06	-0.02	-0.06	23.9 (4)	<0.001
16 years of age						
Overall	155.98	44.53	84.44	73.50	732.6 (16)	<0.001
Sex	-9.66	-3.61	-3.61	-1.82	627.9 (4)	<0.001
SHS	8.42	8.83	4.53	4.66	86.2 (4)	<0.001
Dose	-2.01	-0.99	-0.39	-0.64	8.2 (4)	0.084
Gestational age	-0.07	-0.09	-0.03	-0.04	29.4 (4)	<0.001
17 years of age						
Overall	160.12	47.67	86.82	75.17	119.01 (16)	<0.001
Sex	-11.29	-5.15	-4.38	-4.19	1032.3 (4)	<0.001
SHS	6.11	8.19	3.23	5.48	96.9 (4)	<0.001
Dose	-2.88	-1.82	-0.63	-0.21	20.3 (4)	<0.001
Gestational age	-0.05	-0.10	-0.02	-0.10	67.5 (4)	<0.001
18 years of age						
Overall	160.22	48.84	87.65	76.19	1008.5 (16)	<0.001
Sex	-11.71	-5.97	-4.74	-3.98	911.1 (4)	<0.001
SHS	6.61	7.94	3.18	4.82	75.3 (4)	<0.001
Dose	-2.82	-1.97	-0.85	-0.53	14.7 (4)	0.006
Gestational age	-0.05	-0.10	-0.03	-0.08	34.8 (4)	<0.001

NOTE: SHS = small head size; SH = standing height; WT = weight; ST = sitting height; CC = chest circumference; NS = not significant; and df = degrees of freedom.

**Table 4b.** Results by age of multivariate analysis of covariance when severely mentally retarded cases were excluded

Item	Estimates of parameters				Asymptotic $\chi^2$ (df)	p value
	SH (cm)	WT (kg)	ST (cm)	CC (cm)		
10 years of age						
Overall	124.05	23.48	69.07	58.14	247.4 (16)	<0.001
Sex	-0.08	-0.49	0.15	-2.09	162.1 (4)	<0.001
SHS	4.17	3.12	1.53	1.95	34.5 (4)	<0.001
Dose	-0.62	-0.59	-0.53	-0.22	2.13 (4)	NS
Gestational age	-0.03	-0.04	-0.01	0.00007	50.4 (4)	<0.001
11 years of age						
Overall	129.24	25.64	70.17	60.93	404.6 (16)	<0.001
Sex	1.10	0.52	0.94	-1.39	182.8 (4)	<0.001
SHS	4.13	3.40	2.70	2.57	27.2 (4)	<0.001
Dose	-0.80	-0.72	-0.48	-0.82	2.49 (4)	NS
Gestational age	-0.06	-0.06	-0.03	-0.13	200.5 (4)	<0.001
12 years of age						
Overall	134.19	28.27	72.31	63.28	124.3 (16)	<0.001
Sex	2.55	1.76	1.99	0.72	78.3 (4)	<0.001
SHS	4.00	3.96	2.65	2.61	18.1 (4)	0.002
Dose	-1.34	-0.89	-0.51	-0.90	2.44 (4)	NS
Gestational age	-0.03	-0.06	-0.02	-0.06	25.5 (4)	<0.001
16 years of age						
Overall	157.71	45.66	85.03	74.58	697.6 (16)	<0.001
Sex	-9.64	-3.58	-3.60	-1.81	632.3 (4)	<0.001
SHS	6.60	7.64	3.91	3.53	48.8 (4)	<0.001
Dose	-1.19	-0.19	-0.13	-0.11	2.96 (4)	NS
Gestational age	-0.06	-0.09	-0.03	-0.04	28.7 (4)	<0.001
17 years of age						
Overall	161.38	48.42	87.24	75.67	1154.0 (16)	<0.001
Sex	-11.26	-5.12	-4.36	-4.20	1029.7 (4)	<0.001
SHS	4.72	7.35	2.76	4.96	65.5 (4)	<0.001
Dose	-1.81	-1.32	-0.20	-0.07	9.52 (4)	0.049
Gestational age	-0.05	-0.10	-0.01	-0.10	66.9 (4)	<0.001
18 years of age						
Overall	161.59	49.19	87.99	76.25	973.0 (16)	<0.001
Sex	-11.63	-5.93	-4.72	-3.99	899.6 (4)	<0.001
SHS	5.12	7.55	2.81	4.76	50.3 (4)	<0.001
Dose	-1.92	-1.27	-0.47	-0.12	6.39 (4)	NS
Gestational age	-0.05	-0.10	-0.03	-0.08	35.7 (4)	<0.001

NOTE: SHS = small head size; SH = standing height; WT = weight; ST = sitting height; CC = chest circumference; NS = not significant; and df = degrees of freedom.

combined were used for ages 9 to 19 yr. Consequently, two severely mentally retarded cases (MF [redacted] and [redacted]) were changed from "normal" head size to small head size, and one severely mentally retarded case (MF [redacted]) was changed from small head size to "normal" head size. Twenty-six cases of severe mental retardation are included in the present study. Of these, 15 (58%) had atypically small heads, and 12 (80%) of the 15 were exposed in the period 8–15 weeks postovulation. When criteria based on age and sex were used, 14 (54%) of the 26 individuals with severe mental retardation were classified as having atypically small heads. Using these same age- and sex-specific criteria, 2 severely mentally retarded cases (MF [redacted] and [redacted]) were changed from the small-head category to "normal," and 1 severely mentally retarded case (MF [redacted]) from "normal" to small head. The classification of the remaining 23 severely mentally retarded individuals is unchanged, whichever criteria are used (Appendix Table 3).

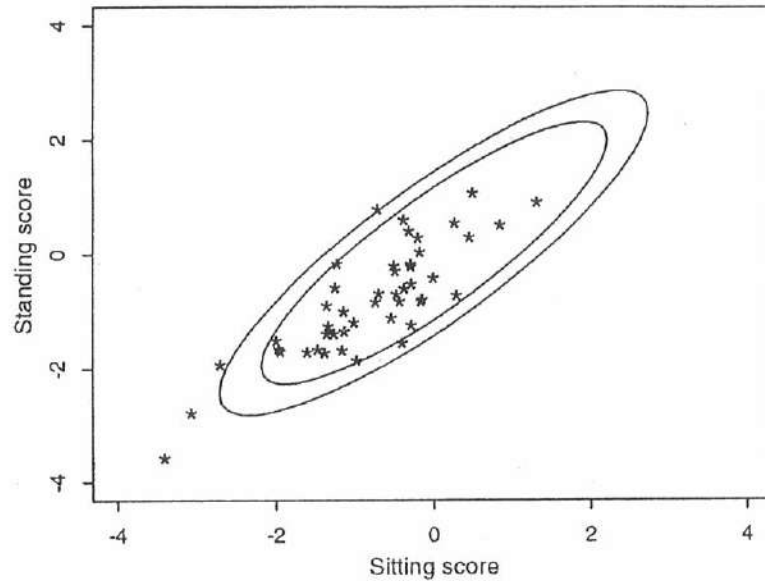
Overall, when age-specific criteria for the sexes combined are used to identify small head size, 62 individuals among the 1473 are so classified, whereas, when age- and sex-specific criteria are employed, there are 64 small head cases. Fifty-six individuals were classified as having a small head, whichever criteria were used; thus, the consistency is 90.3% (56/62 cases), using age-specific criteria with the sexes combined and 87.5% (56/64 cases) using age- and sex-specific values. In the first instance, the remaining 6 cases (1 male and 5 females) were judged to have small heads based on measurements obtained when they were age 17 or 18 (except for the male, for whom the classification rested on the measurement at age 13) and their head circumferences were smaller than the head sizes expected at maturity, whereas the 8 remaining cases (1 male and 7 females), using age- and sex-specific criteria, were classified as having small heads based on measurements at ages 11–13 except for the male, who was measured at age 16. Among the 7 females, their head sizes were somewhat larger than the "cut-point" based on a specific age criterion at maturity (Appendix Table 1b).

The rubric "small head size" may, indeed probably does, cover various developmental "abnormalities." Among the individuals with small heads and severe mental retardation, for example, some clearly invite the clinical diagnosis of

**Table 5.** The excess number of individuals with small heads expected by an assumed 2.5% of the "normal" distribution

Item	Postovulation weeks			
	0–7	8–15	16–25	≥26
Subjects	276	360	421	416
Normal developmental heads	269	351	410	406
Expected no. of small heads	7	9	11	10
Observed no. of small heads	17	29	7	9
No. of observed cases of small heads with SMR	0	12	1	2
No. of observed cases of small heads without SMR	17	17	6	7

NOTE: SMR = severe mental retardation.



**Figure 4.** Relationship of the standardized scores for standing and sitting heights among 47 cases with small heads only. The inner ellipse presents the 95% probability limits, and the outer ellipse the 99% limits of standardized scores based on the full sample of 1473 individuals. The standardized score was calculated individually for standing and sitting heights for subjects age 9 to 19 yr.

microcephaly, since the head is not only unusually small but misshapen. Still others, more commonly, have heads proportionate in all dimensions, albeit small. Moreover, since head size varies in all populations, it can be assumed that some of the individuals here designated as having small heads merely represent the lower extreme of normal variability. Indeed, based on the criterion for small head size used here, if head sizes are approximately normally distributed, some 2.5% of "normal" individuals would be so classified.

Since the mean IQ and its standard deviation among the 47 individuals having small heads without severe mental retardation approximate the values seen in the entire clinical sample, it is conceivable that a significant fraction of these individuals are the "normals" to whom we allude. Accordingly, we have attempted to estimate the excess number of individuals with small heads ostensibly attributable to exposure to ionizing radiation (see Table 5). As will be seen, among the 62 individuals with small heads, some 37 would be expected normally, and the observed and expected numbers agree reasonably well when exposure occurred in the 16th week or later. However, there is a striking excess before this time—where 16 are expected 46 were actually observed, an excess of 30 cases. If it is assumed that small heads among those individuals with severe mental retardation are secondary to brain damage, this leaves 18 cases (34 observed minus 16 expected) that might represent radiation-related instances of growth retardation without accompanying mental impairment.



Can these latter individuals be distinguished from those expected by chance? To explore this possibility we have indicated in Figure 4 the location of the 47 cases of small head size without mental retardation in a bivariate plot of standing height versus sitting height expressed as age- and sex-standardized deviates based upon the full sample of 1473 individuals. Note that the individuals with small heads but no apparent mental retardation do not cluster uniquely but are disproportionately represented among the lower values defined by either the 95% or 99% probability ellipse (37 of the 47 cases), suggesting that the small head size reflects a more-generalized growth retardation attributable either to radiation or other causes. Three individuals lie outside the 99% ellipse, but only one of these three received a dose of known biological consequence. Specifically, the DS86 doses absorbed by the mother's uterus are 0 Gy (MF [REDACTED]), 0.05 Gy (MF [REDACTED]), and 0.49 Gy (MF [REDACTED]). This fact, in concert with the other observations we have described, leads us to believe that small head size is not an unique teratogenic effect but is either secondary to mental retardation or to a more-generalized limitation of growth without clinically recognizable mental retardation.

It has been argued that the measurement of the head circumference of an individual exposed prenatally could be a simple, but useful, screening device in the event of accidents such as occurred at Chernobyl. Our numbers suggest, however, that although this strategy may be useful it would not be particularly sensitive. The frequency of false negatives (individuals with severe mental retardation but "normal" head circumferences) would be about 40%, and the frequency of false positives (individuals with small heads arising solely as a result of normal variation) would be almost 60%. As previously stated, the picture of the effects of prenatal exposure to ionizing radiation on physical and mental growth and development is not complete. However, the in utero studies at the Atomic Bomb Casualty Commission and its successor, the Radiation Effects Research Foundation, have played, and will undoubtedly continue to play, an important role in this still unfolding story of the effects of exposure to atomic bomb radiation on the developing human fetus.

### Acknowledgments

The authors wish to express their appreciation to Dr. Seymour Abrahamson, former RERF chief of research and presently with the Department of Zoology, University of Wisconsin, for his valuable suggestions.

### References

1. International Commission on Radiological Protection: *Developmental Effects of Irradiation on the Brain of the Embryo and Fetus* (ICRP Pub No. 49). Oxford, Pergamon Press, 1986
2. United Nations: *Genetic and Somatic Effects of Ionizing Radiation*. UN Sales Pub. No. E.86.IX.9. New York, United Nations, 1986
3. Otake M, Yoshimaru H, Schull WJ: Severe mental retardation among the prenatally exposed survivors of the atomic bombing of Hiroshima and Nagasaki: A comparison of the T65DR and DS86 dosimetry system. RERF TR 16-87

4. Schull WJ, Otake M, Yoshimaru H: Effects on intelligence test score of prenatal exposure to ionizing radiation in Hiroshima and Nagasaki: A comparison of the T65DR and DS86 dosimetry systems. RERF TR 3-88
5. Otake M, Yoshimaru H, Schull WJ: Prenatal exposure to atomic radiation and brain damage. *Congenital Anomalies* 29:309-20, 1989
6. Ishimaru T, Nakajima E, and Kawamoto S: Relationship of height, weight, head circumference, and chest circumference at age 18, to gamma and neutron doses among in utero exposed children, Hiroshima and Nagasaki. RERF TR 19-89
7. Otake M, Schull WJ, Fujikoshi Y, Yoshimaru H: Effect on school performance of prenatal exposure to ionizing radiation in Hiroshima: A comparison of the T65DR and DS86 dosimetry systems. RERF TR 2-88
8. Wood JW, Johnson KG, Omori Y, Kawamoto S, Keehn RJ: Mental retardation in children exposed in utero to the atomic bombs in Hiroshima and Nagasaki. *Am J Public Health* 57:1381-90, 1967 (ABCC TR 10-66)
9. Thiessen JW: Interoffice memorandum: Revision of DS86 working file, RERF Dosimetry Task Force to professional staff. Hiroshima, Radiation Effects Research Foundation, 3 July 1989
10. Roesch WC (Ed): *U.S.-Japan Joint Reassessment of Atomic Bomb Radiation Dosimetry in Hiroshima and Nagasaki. Final Report* (Vols 1 and 2). Hiroshima, Radiation Effects Research Foundation, 1987
11. Otake M, Schull WJ: Mental retardation in children exposed in utero to the atomic bombs: A reassessment. RERF TR 1-83
12. Seber GAF: *Multivariate Observations*. New York, John Wiley and Son, 1984
13. Starmer CF, Grizzle JE: *A Computer Program for Analysis of Data by General Linear Models*. Institute of Statistics Mimeo Series No. 560, 1968
14. McCullagh P, Nelder JA: *Generalized Linear Model*. New York, Chapman and Hill, 1983
15. Miller RW, Blot WJ: Small head size following in utero exposure to atomic radiation Hiroshima and Nagasaki. RERF TR 35-72

## Appendix

**Appendix Table 1a.** Age-specific criterion for small head sizes

Age ATE (yr)	No. of subjects	Mean (cm)	Variance	(SD)	Criterion* (cm)
9	430	50.46	2.56	1.60	47.26
10	964	50.98	2.26	1.50	47.98
11	906	51.47	2.39	1.55	48.37
12	919	51.93	2.82	1.68	48.57
13	306	52.61	2.92	1.71	49.19
14	286	53.29	2.91	1.71	49.88
15	760	53.91	2.64	1.63	50.65
16	1054	54.20	3.09	1.76	50.69
17	1207	54.50	2.79	1.67	51.16
18	1087	54.65	2.62	1.62	51.41
19	806	54.70	2.84	1.69	51.33

NOTE: ATE = at the time of examination.

\*The head circumference was 2 SD or more below the age-specific mean.

**Appendix Table 1b.** Age- and sex-specific criterion for small head sizes\*

Age ATE (yr)	No. of subjects	Mean (cm)	Variance	(SD)	Criterion* (cm)
9	235 (195)	50.74 (50.12)	2.81 (2.05)	1.68 (1.43)	47.38 (47.26)
10	515 (449)	51.22 (50.72)	2.50 (1.87)	1.58 (1.37)	48.05 (47.99)
11	485 (421)	51.61 (51.30)	2.66 (2.03)	1.63 (1.43)	48.35 (48.45)
12	496 (423)	51.89 (51.97)	3.49 (2.04)	1.87 (1.43)	48.15 (49.11)
13	166 (140)	52.45 (52.80)	3.59 (2.08)	1.90 (1.44)	48.66 (49.92)
14	160 (126)	53.07 (53.57)	3.21 (2.41)	1.79 (1.55)	49.49 (50.47)
15	417 (343)	54.03 (53.76)	2.95 (2.24)	1.72 (1.50)	50.59 (50.77)
16	563 (491)	54.44 (53.92)	2.80 (3.28)	1.67 (1.81)	51.10 (50.30)
17	631 (576)	54.91 (54.06)	2.44 (2.83)	1.56 (1.68)	51.79 (50.70)
18	569 (518)	55.15 (54.11)	2.32 (2.40)	1.52 (1.55)	52.10 (51.01)
19	396 (410)	55.33 (54.10)	2.38 (2.56)	1.54 (1.60)	52.24 (50.90)

NOTE: ATE = at the time of examination. Data for females are shown in parentheses.

\*The head circumference was 2 SD or more below the age-specific mean.

**Appendix Table 2a.** Means and standard deviations, by sex and small head, for four physical measurements taken at age 10 yr, DS86 dose, and gestational weeks

Item	Small head				Normal head			
	With SMR		Without SMR		With SMR		Without SMR	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Males								
No. of subjects	23		15		481		479	
Standing height (cm)	120.7	7.44	124.0	6.32	127.6	5.22	127.6	5.21
Weight (kg)	21.8	3.94	23.1	3.97	25.8	2.89	25.8	2.89
Sitting height (cm)	67.6	5.61	69.2	6.11	70.4	2.59	70.4	2.59
Chest circumference (cm)	57.5	3.71	58.3	4.23	60.1	2.76	60.1	2.76
Mean DS86 dose (Gy)	0.619	0.568	0.481	0.588	0.063	0.188	0.063	0.188
Gestational week	16.7	10.45	17.0	11.27	19.0	10.36	19.0	10.37
Females								
No. of subjects	16		15		428		423	
Standing height (cm)	122.7	4.47	122.8	4.60	127.5	5.52	127.6	5.42
Weight (kg)	21.9	2.77	21.7	2.80	25.3	3.11	25.3	3.11
Sitting height (cm)	68.5	2.07	68.5	2.15	70.5	2.97	70.6	2.93
Chest circumference (cm)	56.0	3.43	55.8	3.47	58.0	3.03	57.9	3.03
Mean DS86 dose (Gy)	0.067	0.131	0.072	0.134	0.069	0.185	0.066	0.167
Gestational week	16.7	11.86	15.7	11.60	19.6	10.68	19.6	10.68

NOTE: SMR = severe mental retardation.

**Appendix Table 2b.** Means and standard deviations, by sex and small head, for four physical measurements taken at age 18 yr, DS86 dose, and gestational weeks

Item	Small head				Normal head			
	With SMR		Without SMR		With SMR		Without SMR	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
<b>Males</b>								
No. of subjects	22		17		547		545	
Standing height (cm)	158.3	7.76	160.0	7.74	165.7	5.68	165.7	5.69
Weight (kg)	45.7	6.87	46.1	7.51	54.9	6.71	54.9	6.72
Sitting height (cm)	86.6	3.82	87.0	4.19	90.3	2.95	90.3	2.96
Chest circumference (cm)	74.5	3.99	74.5	4.28	79.5	5.37	79.5	5.38
Mean DS86 dose (Gy)	0.511	0.599	0.393	0.574	0.062	0.187	0.060	0.181
Gestational week	17.1	10.63	16.7	10.70	18.3	10.33	18.3	10.34
<b>Females</b>								
No. of subjects	21		16		496		493	
Standing height (cm)	146.5	6.10	149.0	4.12	154.0	5.11	154.0	5.06
Weight (kg)	41.5	8.36	42.8	6.65	48.9	5.69	48.9	5.68
Sitting height (cm)	82.5	2.56	83.3	1.67	85.6	2.69	85.6	2.68
Chest circumference (cm)	71.0	6.93	71.5	5.92	75.5	5.03	75.5	5.00
Mean DS86 dose (Gy)	0.276	0.445	0.151	0.179	0.064	0.171	0.061	0.154
Gestational week	14.2	10.34	13.3	11.02	18.6	10.66	18.6	10.67

NOTE: SMR = severe mental retardation.

**Appendix Table 3.** Seventy-three cases with small head size or severe mental retardation

No.	MF no.	Sex	Gestational age (wk)	Tri-mester	DS86 (Gy)	SHS	SMR	IQ	Cause of death (ICD)	Date of death
1		F	1	1	.000	0	1	-		
2		F	31	3	.000	0	1	79		
3		M	6	1	1.230	1	0	65		
4		F	25	3	1.770	0	1	60		
5		M	9	1	1.147	1	1	62		
6		M	16	2	.000	1	0	88		
7		F	22	2	.000	1	0	95		
8		M	12	2	1.179	1	1	-	(3209) <sup>a</sup>	14 Mar 1962
9		M	4	1	.489	1	0	85		
10		M	11	1	.715	1	0	120		
11		M	15	2	1.462	1	1	78		
12		M	8	1	2.228	1	0	83		
13		F	15	2	NIC	0	1	56		
14		M	13	2	NIC	0	1	76		
15		M	31	3	.126	1	0	88		
16		M	20	2	.000	0	1	-	(3459) <sup>b</sup>	19 Sep 1956
17		M	10	1	.316	1	0	90		
18		M	6	1	.572	1	0	115		
19		M	36	3	.045	1	0	88	(953) <sup>c</sup>	11 Feb 1968
20		F	36	3	NIC	1	0	103		
21		F	15	2	.062	1	1	-		
22		F	5	1	.110	1	0	83		
23		M	15	2	.611	1	1	-	(011) <sup>d</sup>	30 Aug 1958
24		M	8	1	.868	1	1	64		
25		F	7	1	.444	1	0	105		
26		F	5	1	.035	1	0	79		
27		F	6	1	.041	1	0	107		
28		M	12	2	.617	1	0	96		
29		M	30	3	.169	1	0	120		
30		F	31	3	.000	1	1	-	(3459) <sup>b</sup>	26 Mar 1966
31		M	9	1	1.358	1	1	-		
32		M	19	2	1.229	0	1	64		
33		F	13	2	1.642	1	1	56		
34		M	10	1	1.024	1	1	-		
35		M	36	3	NIC	1	1	-		
36		F	13	2	.294	1	1	-		
37		F	8	1	.557	1	0	-		
38		M	8	1	.135	0	1	-		

Appendix Table 3. Continued

No.	MF no.	Sex	Gestational age (wk)	Tri-mester	DS86 (Gy)	SHS	SMR	IQ	Cause of death (ICD)	Date of death
39		F	5	1	.136	1	0	-		
40		F	2	1	NIC	1	0	126		
41		F	2	1	NIC	1	0	111		
42		F	36	3	NIC	1	0	116		
43		M	32	3	NIC	1	0	97		
44		F	20	2	.027	0	1	88		
45		F	8	1	.243	1	0	89		
46		M	26	3	NIC	0	1	60		
47		F	21	2	NIC	1	0	76		
48		M	22	2	1.081	1	1	59		
49		F	12	2	1.391	1	1	-		
50		M	29	3	NIC	1	0	118		
51		F	25	2	NIC	1	0	61		
52		F	24	2	.025	1	0	140		
53		M	9	1	.689	1	1	-		
54		M	12	2	.285	1	0	113		
55		F	17	2	.027	1	0	51		
56		F	11	1	NIC	1	0	98		
57		F	8	1	.262	1	0	89		
58		M	8	1	.376	1	0	91		
59		F	15	2	.202	1	0	-		
60		M	14	2	.176	1	0	-		
61		F	8	1	.170	1	0	-		
62		F	7	1	.000	1	0	-		
63		F	4	1	.141	1	0	-		
64		F	10	1	.354	1	0	-		
65		M	2	1	.355	1	0	-		
66		F	11	1	.000	1	0	-		
67		F	6	1	.000	1	0	-	(953) <sup>c</sup>	12 Jan 1974
68		M	9	1	.305	1	0	-		
69		M	11	1	.052	0	1	-		
70		M	15	2	.000	1	0	-		
71		M	7	1	.550	1	0	-	(4319) <sup>e</sup>	8 Dec 1960
72		F	0	1	.038	1	0	-		
73		M	6	1	.000	1	0	-		

NOTE: ICD = International Classification of Diseases; MF = RERF Master File; NIC = not in city at the time of the bombings; SHS = small head size; SMR = severe mental retardation.

<sup>a</sup>Meningitis due to unspecified bacterium. <sup>b</sup>Epilepsy. <sup>c</sup>Suicide. <sup>d</sup>Pulmonary tuberculosis. <sup>e</sup>Cerebral hemorrhage.



---

業績報告書シリーズ  
**Technical Report Series**

---

原爆胎内被爆者の放射線に関連する小頭囲

Radiation-related Small Head Sizes among  
Prenatally Exposed Atomic Bomb Survivors

大竹正徳 William J Schull

---

**放影研** 財団法人放射線影響研究所  
**RERF** Radiation Effects Research Foundation  
日米共同研究機関

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、その一部また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。報告書は放影研出版・資料センター、〒732 広島市南区比治山公園5-2で入手できる。

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

原爆胎内被爆者の放射線に関連する小頭囲<sup>§</sup>

## Radiation-related Small Head Sizes among Prenatally Exposed Atomic Bomb Survivors

大竹正徳<sup>a</sup> William J Schull<sup>b</sup>

## 要約

広島・長崎胎内被爆者集団は胎内被爆臨床集団と呼ばれ、DS86線量が利用可能な1,566例(広島1,242例と長崎324例)から構成される。この研究対象者のうち、出生後9歳から19歳までの期間に少なくとも一度頭囲を測定したのは、1,473例であった。この1,473例中、62例が測定時の年齢別平均値より標準偏差の2倍以上小さい頭囲であった。既に確認された重度精神遅滞の30例中26例がこの対象集団に含まれている。この重度精神遅滞26例中、15例(58%)が小頭囲であった。ほとんどの小頭囲例(86%)は妊娠第一3か月齢および第二3か月齢の被爆者であり、前者は55%を占め、後者は31%を占めている。

閾値の存在する場合と存在しない場合の種々の線量反応関係を、被爆時の妊娠3か月齢群または胎齢(排卵後の週齢)群別グループデータに適用した。異常な小頭囲者の頻度に対する放射線の有意な影響は、妊娠第一3か月齢と第二3か月齢および排卵後0-7週齢と8-15週齢においてのみに認められる。排卵後0-7週齢の小頭囲のリスクは線量増加と共に有意に増加したが、この時期の重度精神遅滞のリスク増加は認められなかった。妊娠第三3か月齢または排卵後16週齢以上の被爆者には小頭囲の過剰リスクはなかった。

線形または線形-二次線量反応関係のいずれかに基づいた閾値の推定値はゼロかその近傍であった。閾値が明らかに欠如していること、また、障害を受けやすい期間が幾分異なることは、小頭の発生と精神遅滞の発生に関して発生学的な差異があることを示唆する。平均

<sup>§</sup>本業績報告書は研究計画書RP 24-62に基づく。本報告の英語版は別に発行した。本報告に基づく論文は Int J Radiat Biol 63:255-70, 1993に掲載された。承認1992年4月14日。印刷1993年8月。

<sup>a</sup>放影研統計部 <sup>b</sup>元放影研常務理事、現在 テキサス大学健康科学センター公衆衛生学部疫学研究センター。

IQ(古賀テストによる)とその標準偏差(SD)は、小頭囲である重度精神遅滞例では63.8と8.5であり、小頭囲でない重度精神遅滞例では68.9と11.9である。小頭囲のみの症例のこれらの値は96.4と19.8である。全集団の平均IQ値とSDは、それぞれ107.8と16.4である。上述の最初の二つの平均IQ値間に有意差は存在しないが、この両IQ値は重度精神遅滞でない小頭囲例の平均IQ値より有意に低い。重度精神遅滞でない小頭囲例の平均IQ値と全集団の平均IQ値間には統計的有意差はなかった。小頭囲と身長、体重、座高および胸囲などの四つの人体計測値との関係も論じる。

## 緒言

疫学的研究や実験研究から得られた様々な所見から、電離放射線被曝が胎芽および胎児の発達に悪影響を及ぼすことは実証されている。一般的に胎児は、成人よりも放射線被曝の悪影響を受けやすいと考えられている。<sup>1,2</sup> 最近の広島・長崎胎内被爆者の疫学データの再評価は、大脳皮質発生期、すなわち、排卵後8-15週齢で放射線に被曝した場合、精神遅滞の誘発またはIQ値の低下がこれまでよりも感受性がより高いことを示唆した。<sup>3-7</sup>

電離放射線は小頭囲および精神遅滞を誘発するが、誘発は、同様の影響を引き起こす多くの因子の一つにすぎない。実際、このような影響の誘発原因となる因子が胎児の発達のどの時期にかかわるかは、因子自体の性質よりもしばしば重要である。<sup>2</sup> 奇形児発生の危険性が高い時期は短く、ヒトでは1週間以内の場合が多いが、多くの奇形と対比して、発達中の脳および頭蓋冠は、障害を受けやすい期間が比較的長いのが特徴であり、ヒトや発育に時間のかかる他の動物ではその期間は数週間または数か月に及ぶ。しかし、通常、頭蓋骨は脳および脳硬膜の発達と深くかかわりながら発育すると考えられるので、異常な小頭囲は単独の催奇性効果によるのか、単に脳自身の発達に対して二次的に放射線の影響によるものかは明らかでない。また、放射線関連の脳障害の性質について、小頭囲がどのような意味を持つかも明瞭でない。

本研究の目的は三つある。第一に、小頭囲と、特定の妊娠3か月齢または胎齢(受胎後の週齢)と線量との関係を検討すること、第二に、小頭囲と身長、体重、座高および胸囲などの人体計測値との関係を評価すること、第三に、重度精神遅滞を伴う小頭囲とこれを伴わない小頭囲とIQ値との相関関係を調べることにあつた。

## 材料および方法

本報で用いた胎内被爆者集団はPE-86胎内被爆臨床集団である。この調査集団は、大竹ら<sup>3</sup>が重度精神遅滞の解析に用いた1,598例(広島1,250例、長崎348例)から成る。これは、胎内被爆と非被爆の最初の胎内被爆臨床集団(PE-86)<sup>8</sup>である1,613例から、T65DR線量が

不明な10例および生年月日の制限期間である1945年8月6日(広島)または9日(長崎)から1946年5月31日までの期間中に出生していない5例を除外した対象者である。このうち、1,566例(広島1,242例, 長崎324例)についてはDS86線量が得られている。この1,566例中、1,473例については、9歳から19歳までに少なくとも一度頭囲を測定している。今回は、この1,473例の集団を中心に研究した。

小頭囲は、特定の測定時年齢における平均値より標準偏差の2倍以上小さい頭囲を持つ者と定義される(9歳から19歳までの小頭囲の基準については付表1a参照)。これらの対象例をしばしば「小頭症」として記述してきた。この用語は不適切と考えられる。まず第一に、小頭症は臨床的に確認され得る小頭囲(頭が歪曲している場合も度々ある)を意味し、第二に、臨床診断は、一般的に頭囲がここで異常に小さいとみなされるものよりも小さい頭囲者(平均より標準偏差の3倍以上小さい場合が多い)に適用される。したがって、上記の基準を満たすすべての対象例を含めるために、「異常な小頭囲」または単に「小頭囲」の表現を用いる。

17歳までに重度精神遅滞、すなわち、「簡単な計算や会話ができない者、身の回りのことが自分でできない者、全く扱い難い者、あるいは施設に収容されていた者」<sup>3</sup>と診断された30例のうち26例は1,473例の調査対象者に含まれている。調査対象に含まれなかった重度精神遅滞4例のうち3例(MF番号 [REDACTED] および [REDACTED])は1954年以前、すなわち9歳以前に死亡した。残りの1例は、非被爆者(MF番号 [REDACTED])で生存しているが、9歳から19歳まで一度も受診していなかった。

医学記録をすべて検討して、人体計測値に若干の訂正を加えた。精神遅滞でない6例(MF番号 [REDACTED] および [REDACTED])の頭囲測定値が、24.5 cmから54.5 cm(測定時年齢12歳の男性)、45.8 cmから55.8 cm(測定時年齢12歳の男性)、38.4 cmから48.4 cm(測定時年齢12歳の女性)、39.8 cmから49.8 cm(測定時年齢11歳の女性)、53.7 cmから47.7 cm(測定時年齢11歳の女性)、60.5 cmから52.0 cm(測定時年齢18歳の男性)にそれぞれ訂正された。他の7例(MF番号 [REDACTED], [REDACTED] および [REDACTED])については、身長を訂正を行い、17歳時の166 cmを157 cm、19歳時の151 cmを161 cm、18歳時の190 cmを170 cm、14歳時の170 cmを146 cm、16歳時の147 cmを167 cm、13歳時の170 cmを146 cm、16歳時の190 cmを167 cmにそれぞれ訂正した。最後に、医学記録に異常な身長測定値を記録していた3例(MF番号 [REDACTED] および [REDACTED])を除外した。研究対象者1,473例中、62例が前に定義した小頭囲例である。判定基準は同一年齢の男女間でも異なり、-0.98 cmから1.34 cmの差があることに注意すべきである(付表1b参照)。年齢別および男女別判定基準を用いて決定した小頭囲例と、男女を合計した年齢別判定基準を用いて決定した小頭囲例との相関関

係については、「考察」で簡単に述べる。

#### DS86 線量推定方式

本報では、DS86 推定線量方式(第3回改訂)<sup>9</sup>に基づいた胎児線量は利用できないので母親の子宮吸収線量を用いる。広島・長崎 DS86 第3回改訂線量推定値は1989年7月に算出した。この新しい推定値は、広島・長崎原爆投下時に屋外にいた遠距離被爆者、ならびに地形または工場で遮蔽された被爆者についてより正確な線量を算出している。詳細な遮蔽歴が判明している場合には、被爆時の体位、姿勢、ならびに人体組織内、または原爆炸裂点と被爆者間に存在する構造物によって生じる放射エネルギーの散乱の影響を直接的評価することによって、DS86 線量推定値<sup>10</sup>を得ている。遮蔽歴が不完全な被爆者については、回帰係数を用いて空中カーマを推定し、吸収線量を求めるために、詳細な被曝情報のある被爆者から得られた平均構造物・身体透過係数を用いて空中カーマを修正した。

#### 胎齢および妊娠3か月齢

妊娠3か月齢または胎内週齢で表される胎齢は、電離放射線被曝が発達過程の頭蓋および脳に与える障害の特徴を知る上で最も重要な因子である。妊娠日数は最終月経の推定開始日に基づき、次の方式を用いて算出した。

$$\text{妊娠日数(被爆時)} = 280 - (\text{生年月日} - 1945\text{年}8\text{月}6\text{日または}9\text{日})$$

ここで、平均妊娠期間を280日とした。生年月日は、戸籍における出生届ではなく、子供または母親との面接によって得られたものに基づいている。<sup>11</sup>「被爆時の妊娠日数」Yから14日を引き、胎齢Gを得た。その日数を7で割り週齢を求めた。すなわち、 $G = (Y - 14) / 7$ であり、この値が負になる場合はGを0と仮定した。広島の被爆時妊娠3か月齢は以下のとおりである。ただし、括弧内は長崎である。

第一3か月齢 1946年2月7(10)日～5月31日

(排卵後12週未満)

第二3か月齢 1945年11月7(10)日～1946年2月6(9)日

(排卵後12～24週)

第三3か月齢 1945年8月6(9)日～11月6(9)日

(排卵後25週以上)

#### 統計的方法

発達中の頭脳および脳への電離放射線の影響に関連する二つの問題を検討する。すなわ

ち、計量的な小頭囲または重度精神遅滞に至る反応について観察される発現頻度に基づいて、線量の増加に伴ってリスクが増加するか否かを検討し、また、低線量域(20 cGy未満)の閾値の存在についても検討する。閾値が存在するか否かは、明らかに電離放射線被曝に起因する異常な小頭囲および中枢神経系欠損または成長・発育遅滞をもたらす生物学的事象の特質に依存するが、現在のところこれらの事象については不明である。今回の解析には、線形および線形-二次加重回帰分析を含む種々の統計学的手法または検定を用いて、小頭囲(SHS)頻度とDS86子宮吸収線量との関係を被爆時妊娠3か月齢および胎齢別に調べた。

DS86線量に関係すると考えられている小頭囲や「正常」頭囲と身長、体重、座高および胸囲の測定値との関係を多変量共分散解析で同時に解析した。<sup>12,13</sup> 利用した多変量モデルはそれぞれ期待値行列および分散-共分散行列として定義される。

$$E(Y) = XB \text{ および } \Sigma \otimes I_n$$

ただし、 $Y$ は $n$ 人に観察された身体的特性をもつ従属変数の $n \times p$ 行列； $X$ は、一般平均に依存する既知の単位係数とカテゴリー因子としての性(男性 = 1；女性 = 2)および小頭囲(小頭 = 1；その他 = 2)、放射線量、放射線量の二乗または胎齢などの共変量測定値から成る $n \times m$ 行列； $B$ は、特性 $p$ が同じ共分散行列をもつ $p$ 次元正規分布に各々独立に分布するパラメータの $m \times p$ 行列である。更に、 $Y$ の各行は未知の共分散行列 $\Sigma$ をもって独立に正規分布すると仮定する。ここに用いた回帰分析の記号はGLIM法<sup>14</sup>に従って示せば、この適合モデルは、

$$\text{身体計測値のセット}(Y) = 1 + \text{Sex} + \text{SHS} + \text{Dose} + \text{Age}$$

と表される。仮説は、 $H_0: CBU = 0$  と一般化できる。ただし、 $C(p \times m)$ および $U(p \times u)$ は適切な仮説を導く任意行列である。

表4aおよび表4bの仮説については、 $4 \times 4$ 行列として $U$ を用いた。すなわち、

$$U = \begin{bmatrix} 1000 \\ 0100 \\ 0010 \\ 0001 \end{bmatrix}$$

である。対比行列 $C$ については、全体として $4 \times 5$ 行列を任意に選択した。すなわち、



$$C = \begin{bmatrix} 01000 \\ 00100 \\ 00010 \\ 00001 \end{bmatrix}$$

である。また、性には  $C = [01000]$ 、小頭囲には  $C = [00100]$ 、線量には  $C = [00010]$ 、胎齢には  $C = [00001]$  のように  $1 \times 5$  対比ベクトルを任意に選択した。適切な仮説の下での多変量検定は、尤度比統計量、すなわち、漸近的カイ二乗統計量を用いた。<sup>12,13</sup>

## 結 果

### DS86子宮吸収線量と小頭囲または重度精神遅滞

小頭囲と被爆時妊娠3か月齢。重度精神遅滞を伴う小頭囲例と伴わない小頭囲例の頻度を、被爆時妊娠3か月齢とDS86子宮吸収線量別に表1に示した。図1は、被爆時妊娠3か月齢別の小頭囲例の比率とその90%信頼限界を示している。図1から明らかなように、妊娠第一3か月齢における小頭囲例の比率は線量の増加と共に確かに増加している。妊娠第二3か月齢においても同様の傾向が見られるが、その程度は小さい。妊娠第三3か月齢では増加はほとんど認められない(図1にはデータを示していない)。精神遅滞26例中、15例(58%)に小頭囲が認められた(表1)。臨床調査対象者1,473人のうちの小頭囲62例(年齢別判定基準により決定)の約24%に精神遅滞が認められた。0.01 Gy以上の被爆者のみを考慮した場合には、この比率は29%(13/45)に増加する。これらの数値は、Woodら<sup>8</sup>が以前報告した11%(8/71)よりも大きい。しかし、Woodらは、17歳時に得られた測定値に基づいて判断しており、対照者の平均値より標準偏差の1.75倍以下小さい頭囲(正規分布の低い方の5%に当たる)を基準として用いた。

小頭囲例の大部分(86%)は妊娠第一3か月齢(55%)または妊娠第二3か月齢(31%)で被爆した。0.01 Gy以上の被爆者に対する異常な小頭囲および重度精神遅滞のリスクは、妊娠第二3か月齢では57%(8/14)であるが、妊娠第一3か月齢では19%(5/27)にすぎない。異常な小頭囲および重度精神遅滞を示し、線量が0.01 Gy以上の被爆者13例のうち、62%(8/13)は妊娠第二3か月齢で被爆し、38%(5/13)は妊娠第一3か月齢で被爆している。

小頭囲と被爆時胎齢。排卵後の四つの期間、すなわち、0-7週、8-15週、16-25週および26週以上について、小頭囲例の割合を表2に示した。これらの期間は、ヒトの脳の正常な発達における異なる段階を示している。小頭囲例の割合は、最初の二つの期間のみに線量の増加に伴って増加し、特に顕著な増加傾向は8-15週に認められる(図2)。

0-7週の小頭囲17例のうち、非重度精神遅滞12例は0.01 Gy以上群である。1.00 Gy以

表 1. 原爆胎内被爆者における小頭囲, 妊娠3か月齢およびDS86子宮吸収線量別

線量群* (Gy)	平均線量 (Gy)	全対象例	小頭囲例 (%)	重度精神遅滞を 伴う小頭囲例 (%)	重度精神遅滞を 伴う正常頭囲例 (%)
全妊娠胎齢					
<0.01	0.000	1010	17(1.68)	2(0.20)	6(0.59)
0.01-0.09	0.053	205	8(3.90)	1(0.49)	2(0.98)
0.10-0.49	0.229	197	19(9.64)	1(0.51)	1(0.51)
0.50-0.99	0.632	38	8(21.05)	3(7.89)	0(0.00)
≥1.00	1.302	23	10(43.48)	8(34.78)	2(8.70)
合計	-	1473	62(4.21)	15(1.02)	11(0.75)
妊娠第一3か月齢					
<0.01	0.000	310	7(2.26)	0(0.00)	1(0.32)
0.01-0.09	0.053	66	3(4.55)	0(0.00)	1(1.52)
0.10-0.49	0.229	67	13(19.40)	0(0.00)	1(1.49)
0.50-0.99	0.629	10	6(60.00)	2(20.00)	0(0.00)
≥1.00	1.565	6	5(83.33)	3(50.00)	0(0.00)
合計	-	459	34(7.41)	5(1.09)	3(0.65)
妊娠第二3か月齢					
<0.01	0.000	397	5(1.26)	0(0.00)	3(0.76)
0.01-0.09	0.055	71	3(4.23)	1(1.37)	1(1.37)
0.10-0.49	0.231	69	4(5.80)	1(1.15)	0(0.00)
0.50-0.99	0.641	20	2(10.00)	1(5.00)	0(0.00)
≥1.00	1.202	12	5(41.67)	5(41.67)	1(8.33)
合計	-	569	19(3.34)	8(1.41)	5(0.88)
妊娠第三3か月齢					
<0.01	0.000	303	5(1.65)	2(1.32)	2(0.66)
0.01-0.09	0.051	68	2(2.94)	0(0.00)	0(0.00)
0.10-0.49	0.229	61	2(2.94)	0(0.00)	0(0.00)
0.50-0.99	0.615	8	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
≥1.00	1.229	5	0(0.00)	0(0.00)	1(20.00)
合計	-	445	9(2.02)	2(0.45)	3(0.67)

注: \*線量は最も近いセンチグレイにまるめた。

上群の小頭囲2例のうちの1例(50.0%)ならびに0.50-0.99 Gy群の同4例のうちの2例(50.0%)の精神は正常と判断された。しかし、8-15週の小頭囲例29例のうち、26例は0.01 Gy以上群であり、12例(46.2%)の重度精神遅滞が認められた。1.00 Gy以上群の小頭囲8例のうち7例(87.5%)は重度精神遅滞者であった。したがって、異常な小頭囲および重度精神遅滞を示す15例のうち12例(80%)は胎齢8-15週で発生した。16-25週におい

ては、0.01 Gy以上群の小頭囲3例のうち1例(33.3%)のみに重度精神遅滞が認められ、当該例は1.00 Gy以上群に属している。

被爆時年齢に関するこれらの所見は、線量推定方式による差(Millerらは母親のT65カメラを用いた)ならびにその後の若干のデータ変更について考慮すれば、以前報告したMillerおよびBlotの所見とよく一致する。Millerらは、「妊娠第18週以前に被爆した母親の子供にこの異常(小頭囲)の頻度が線量に伴って増加すること」<sup>15</sup>を認めた。

線量反応関係と小頭囲

閾値を持つ、あるいは持たない種々の線量反応モデルを妊娠3か月齢および胎齢別データに適用した(表3)。小頭囲例の頻度に対する有意な放射線の影響は、妊娠第一3か月齢および

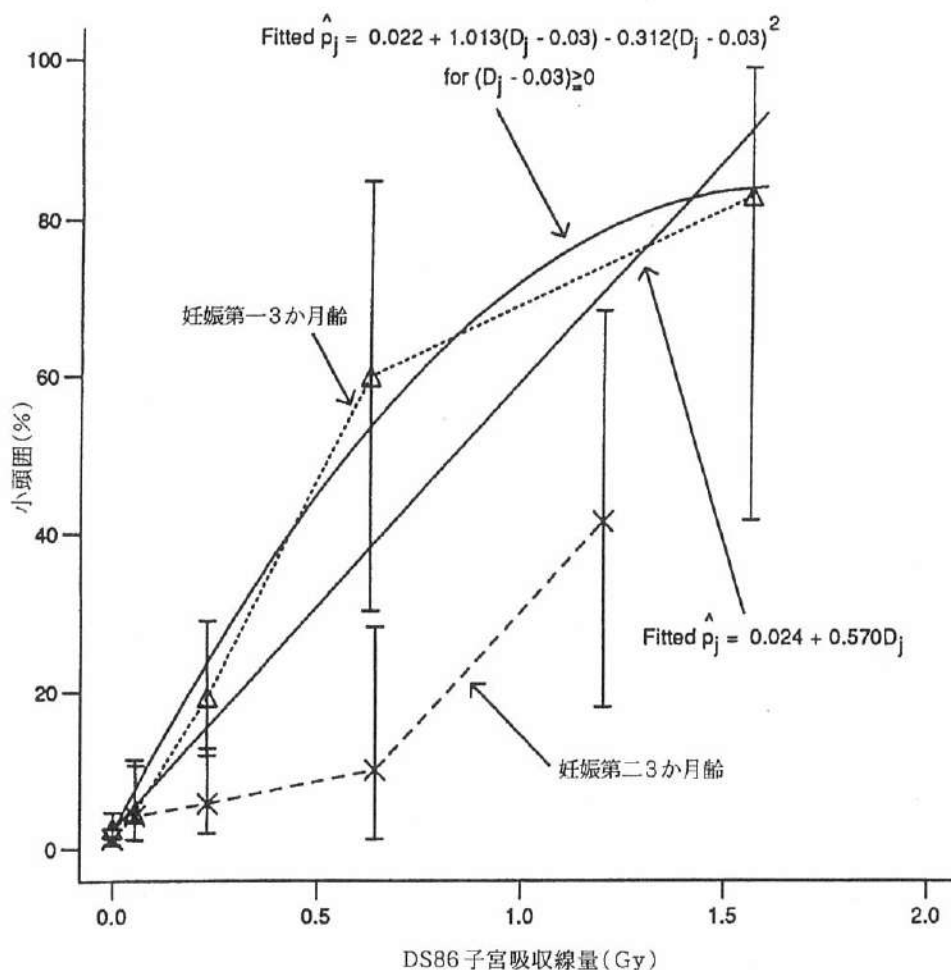


図1. 小頭囲例の比率および90%信頼限界, DS86線量および妊娠3か月齢別

表2. 原爆胎内被爆者における小頭囲, 胎内週齢およびDS86子宮吸収線量別

線量群* (Gy)	平均線量 (Gy)	全対象例	小頭囲例 (%)	重度精神遅滞を 伴う小頭囲例 (%)	重度精神遅滞を 伴う正常頭囲例 (%)
0-7週					
< 0.01	0.000	195	5(2.56)	0(0.00)	1(0.51)
0.01-0.09	0.051	43	3(6.97)	0(0.00)	0(0.00)
0.10-0.49	0.242	32	6(18.75)	0(0.00)	0(0.00)
0.50-0.99	0.555	4	2(50.00)	0(0.00)	0(0.00)
≥1.00	1.818	2	1(50.00)	0(0.00)	0(0.00)
合計	-	276	17(6.16)	0(0.00)	1(0.36)
8-15週					
< 0.01	0.000	233	3(0.14)	0(0.00)	2(0.86)
0.01-0.09	0.055	45	1(2.22)	1(2.22)	1(2.22)
0.10-0.49	0.214	57	11(19.30)	1(1.75)	1(1.75)
0.50-0.99	0.659	14	6(42.86)	3(21.43)	0(0.00)
≥1.00	1.346	11	8(72.73)	7(63.64)	0(0.00)
合計	-	360	29(8.06)	12(3.33)	4(1.11)
16-25週					
< 0.01	0.000	297	4(1.35)	0(0.00)	1(0.34)
0.01-0.09	0.056	53	2(3.77)	0(0.00)	1(1.89)
0.10-0.49	0.239	50	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
0.50-0.99	0.652	15	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
≥1.00	1.190	6	1(16.67)	1(16.67)	2(33.33)
合計	-	421	7(1.66)	1(0.24)	4(0.95)
26週以上					
< 0.01	0.000	285	5(1.75)	2(0.70)	2(0.70)
0.01-0.09	0.050	64	2(3.13)	0(0.00)	0(0.00)
0.10-0.49	0.229	58	2(3.45)	0(0.00)	0(0.00)
0.50-0.99	0.561	5	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
≥1.00	1.094	4	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
合計	-	416	9(2.16)	2(0.48)	2(0.48)

注: \*線量は最も近いセンチグレイにまるめた。

び第二3か月齢ならびに胎齢0-7週および胎齢8-15週のみに認められる。妊娠第一3か月齢または胎齢0-15週に被爆した場合には、異常な小頭囲のリスクは線形-二次線量反応関係を示唆する(表3および図3)。線形項は有意であり、二次項は示唆的であった。妊娠第三3か月齢または排卵後16週以上の被爆者には過剰リスクは認められない。線形または線形-二次閾値線量反応モデルに基づく推定閾値は、ゼロもしくはその近傍である。明らかに閾値

は認められないこと、また、発達の阻害期間が若干異なることは、小頭囲および重度精神遅滞に至る事象に発生学的差異があることを示唆する。

小頭囲および「正常」頭囲と発育の指標となる人体計測値、DS86線量および被曝時胎齢との関係

小頭囲と電離放射線被曝および胎齢との関係を、成長・発育の指標となる四つの人体計測値、すなわち、身長、体重、座高および胸囲を用いて評価した。これら四つの変数は互いに高い相関関係を示す。したがって、それらを1セットとして、DS86線量および胎齢を共変量、性および小頭囲をカテゴリー因子とする多変量解析を用いて評価した。四つの人体計測値の平均値および標準偏差、DS86線量ならびに胎内週齢を、10歳および18歳の二つの年齢群のみについて、性、小頭囲、重度精神遅滞の有無によって、付表 2aおよび付表 2bに示し

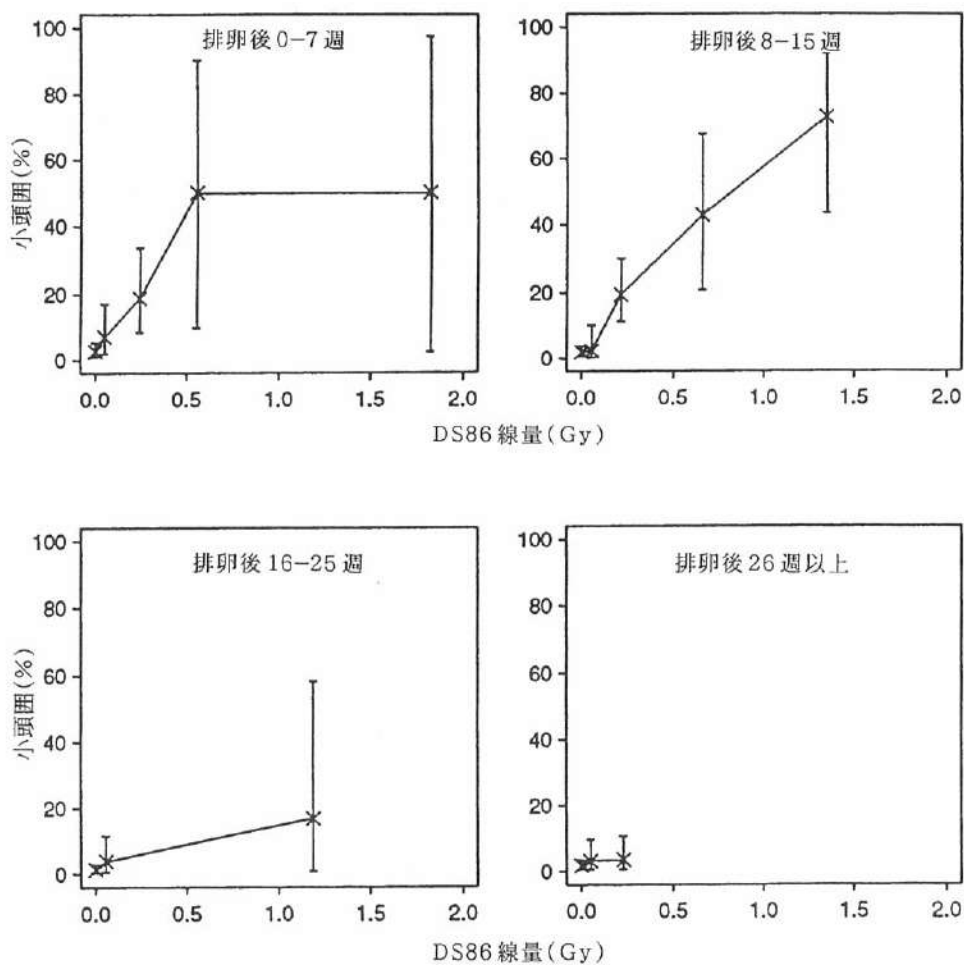


図2. 小頭囲例の比率および90%信頼限界, DS86線量および胎齢(週)別

表3. 小頭囲とDS86子宮吸収線量および95%下限を有する推定閾値との関係, 妊娠3か月齢および胎内週齢別

項目	パラメータ推定値			閾値(下限, 上限)
	$\alpha(S_\alpha)$	$\beta(S_\beta)$	$\gamma(S_\gamma)$	
妊娠胎齢				
線形	0.021 (0.004)	0.329** (0.052)		0 (0, 0.06)
線形二次	0.017 (0.004)	0.351** (0.099)	-0.028 <sup>NS</sup> (0.107)	0 (0, 0.09)
妊娠第一3か月齢				
線形	0.024 (0.008)	0.570** (0.066)		0 (0, 0.07)
線形二次	0.022 (0.008)	1.013** (0.242)	-0.312 <sup>Sugg</sup> (0.176)	0.03 (0, 0.18)
妊娠第二3か月齢				
線形	0.013 (0.007)	0.247** (0.074)		0 (0, 0.23)
線形二次	0.014 (0.006)	0.167 <sup>NS</sup> (0.136)	0.0010 <sup>NS</sup> (0.0016)	0 (0, 0.22)
妊娠第三3か月齢				
線形	0.019 (0.007)	0.017 <sup>NS</sup> (0.057)		
0-7週				
線形	0.030 (0.012)	0.426** (0.091)		0 (0, 0.13)
8-15週				
線形	0.013 (0.007)	0.579** (0.077)		0 (0, 0.10)
16-25週				
線形	0.014 (0.006)	0.030 <sup>NS</sup> (0.041)		
26週以上				
線形	0.021 (0.008)	0.031 <sup>NS</sup> (0.072)		
0-15週				
線形	0.020 (0.006)	0.545** (0.067)		0 (0, 0.06)
線形二次	0.019 (0.006)	0.875** (0.193)	-0.282 <sup>Sugg</sup> (0.163)	0.02 (0, 0.14)
16週以上				
線形	0.017 (0.005)	0.027 <sup>NS</sup> (0.036)		

注: 回帰推定値 $\alpha$ は切片であり, 回帰推定値 $\beta$ および $\gamma$ は, それぞれ, グレイで表される線量に伴う小頭囲頻度の増加を示す。グレイで表されるそれぞれの標準誤差( $S_\alpha$ ,  $S_\beta$ および $S_\gamma$ )を括弧内に示した。閾値およびその95%下限界および上限界をグレイで示した。

<sup>NS</sup>  $p > 0.10$ , <sup>Sugg</sup>  $p < 0.10$ , \*  $p < 0.05$ , および \*\*  $p < 0.01$  (NS = 有意ではない)

た。小頭囲例においては、「正常」頭囲例と比較して、重度精神遅滞の有無にかかわらず人体計測値から判断すると、成長の遅滞が認められる。これらの所見は、広島・長崎胎内被爆者の18歳時の頭囲、身長および体重の計測値が線量の増加と共に統計的に有意な線形減少を示唆したとする石丸ら<sup>6</sup>の所見と類似している。

四つの人体計測値を同時に用いて発育遅滞の可能性について検討するために、観察例が比較的多い10-12歳群および16-18歳群(付表1a参照)について多変量共分散解析を試みた。この解析結果は、重度精神遅滞を含めた者については表4aに、重度精神遅滞を除いた者については表4bに示した。四つの計測値に関連した線量パラメータの負の推定値から判断すると、ほとんどすべての年齢で放射線量の増加に伴う発育遅滞が認められる。しかし、性、小頭囲および胎齢に基づく交絡因子の調整後に、統計的に有意な発育遅滞は重度精神遅滞の有無にかかわらず、17歳のみ認められ、重度精神遅滞を含めた場合には18歳にも認めた。重

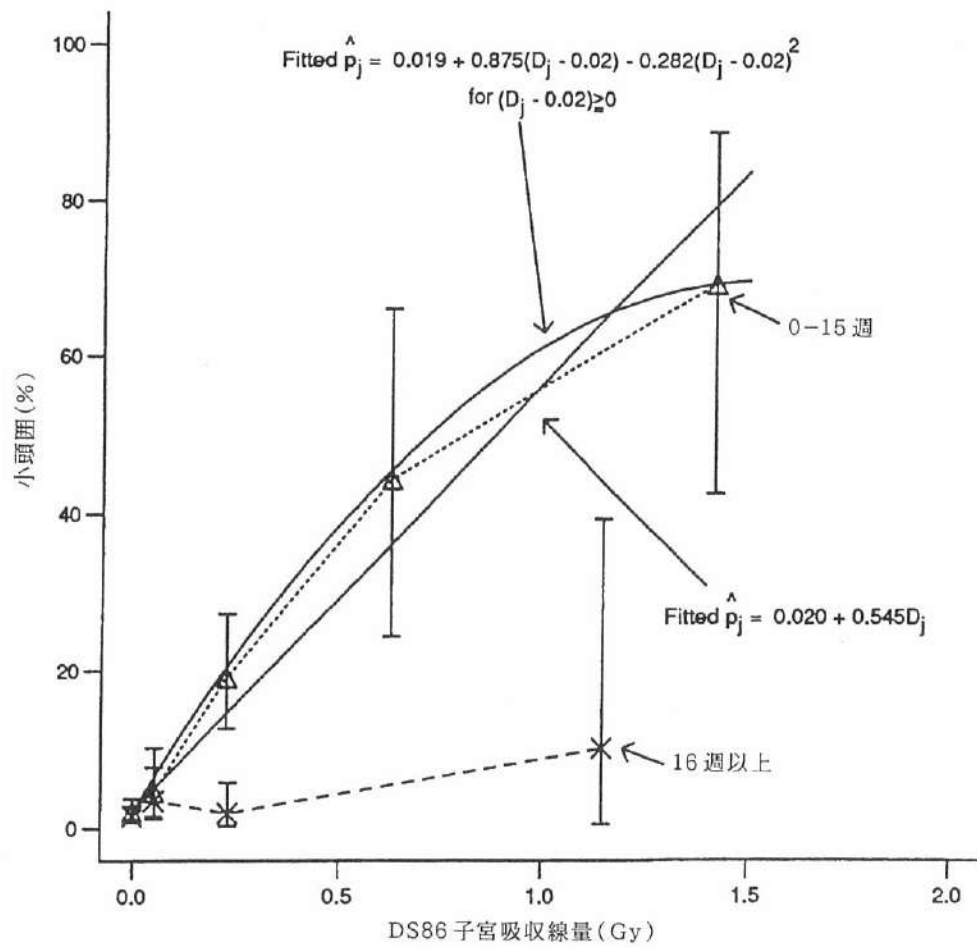


図3. 小頭囲例の比率および90%信頼限界, DS86線量および胎齢(週)別



表 4a. 重度精神遅滞を含めた場合の多変量共分散解析の年齢別結果

項目	パラメータ推定値				漸近的 $\chi^2$ (df)	p 値
	身長 (cm)	体重 (kg)	座高 (cm)	胸囲 (cm)		
10歳						
全体	122.76	23.09	68.50	57.99	281.5 (16)	<0.001
性	-0.09	-0.47	0.15	-2.07	164.9 (4)	<0.001
小頭囲	5.47	3.51	2.10	2.10	51.7 (4)	<0.001
線量	-1.97	-1.04	-1.25	-0.74	8.12 (4)	0.087
妊娠胎齡	-0.03	-0.04	-0.01	0.001	49.8 (4)	<0.001
11歳						
全体	127.68	25.33	69.82	60.87	435.82 (16)	<0.001
性	1.04	0.50	0.91	-1.39	183.0 (4)	<0.001
小頭囲	5.72	3.71	3.07	2.61	39.9 (4)	<0.001
線量	-1.99	-0.91	-0.98	-0.91	7.33 (4)	NS
妊娠胎齡	-0.05	-0.06	-0.03	-0.13	203.0 (4)	<0.001
12歳						
全体	133.21	28.14	72.13	63.25	136.0 (16)	<0.001
性	2.50	1.73	1.94	0.69	75.6 (4)	<0.001
小頭囲	5.07	4.12	2.88	2.63	24.0 (4)	<0.001
線量	-1.96	-0.95	-0.68	-0.96	6.14 (4)	NS
妊娠胎齡	-0.03	-0.06	-0.02	-0.06	23.9 (4)	<0.001
16歳						
全体	155.98	44.53	84.44	73.50	732.6 (16)	<0.001
性	-9.66	-3.61	-3.61	-1.82	627.9 (4)	<0.001
小頭囲	8.42	8.83	4.53	4.66	86.2 (4)	<0.001
線量	-2.01	-0.99	-0.39	-0.64	8.2 (4)	0.084
妊娠胎齡	-0.07	-0.09	-0.03	-0.04	29.4 (4)	<0.001
17歳						
全体	160.12	47.67	86.82	75.17	119.01 (16)	<0.001
性	-11.29	-5.15	-4.38	-4.19	1032.3 (4)	<0.001
小頭囲	6.11	8.19	3.23	5.48	96.9 (4)	<0.001
線量	-2.88	-1.82	-0.63	-0.21	20.3 (4)	<0.001
妊娠胎齡	-0.05	-0.10	-0.02	-0.10	67.5 (4)	<0.001
18歳						
全体	160.22	48.84	87.65	76.19	1008.5 (16)	<0.001
性	-11.71	-5.97	-4.74	-3.98	911.1 (4)	<0.001
小頭囲	6.61	7.94	3.18	4.82	75.3 (4)	<0.001
線量	-2.82	-1.97	-0.85	-0.53	14.7 (4)	0.006
妊娠胎齡	-0.05	-0.10	-0.03	-0.08	34.8 (4)	<0.001

注: NS = 有意ではない。df = 自由度

表 4b. 重度精神遅滞を除外した場合の多変量共分散解析の年齢別結果

項目	パラメータ推定値				漸近的 $\chi^2$ (df)	p 値
	身長 (cm)	体重 (kg)	座高 (cm)	胸囲 (cm)		
10歳						
全 体	124.05	23.48	69.07	58.14	247.4 (16)	<0.001
性	-0.08	-0.49	0.15	-2.09	162.1 (4)	<0.001
小 頭 囲	4.17	3.12	1.53	1.95	34.5 (4)	<0.001
線 量	-0.62	-0.59	-0.53	-0.22	2.13 (4)	NS
妊娠胎齡	-0.03	-0.04	-0.01	0.00007	50.4 (4)	<0.001
11歳						
全 体	129.24	25.64	70.17	60.93	404.6 (16)	<0.001
性	1.10	0.52	0.94	-1.39	182.8 (4)	<0.001
小 頭 囲	4.13	3.40	2.70	2.57	27.2 (4)	<0.001
線 量	-0.80	-0.72	-0.48	-0.82	2.49 (4)	NS
妊娠胎齡	-0.06	-0.06	-0.03	-0.13	200.5 (4)	<0.001
12歳						
全 体	134.19	28.27	72.31	63.28	124.3 (16)	<0.001
性	2.55	1.76	1.99	0.72	78.3 (4)	<0.001
小 頭 囲	4.00	3.96	2.65	2.61	18.1 (4)	0.002
線 量	-1.34	-0.89	-0.51	-0.90	2.44 (4)	NS
妊娠胎齡	-0.03	-0.06	-0.02	-0.06	25.5 (4)	<0.001
16歳						
全 体	157.71	45.66	85.03	74.58	697.6 (16)	<0.001
性	-9.64	-3.58	-3.60	-1.81	632.3 (4)	<0.001
小 頭 囲	6.80	7.64	3.91	3.53	48.8 (4)	<0.001
線 量	-1.19	-0.19	-0.13	-0.11	2.96 (4)	NS
妊娠胎齡	-0.06	-0.09	-0.03	-0.04	28.7 (4)	<0.001
17歳						
全 体	161.38	48.42	87.24	75.67	1154.0 (16)	<0.001
性	-11.26	-5.12	-4.36	-4.20	1029.7 (4)	<0.001
小 頭 囲	4.72	7.35	2.76	4.96	65.5 (4)	<0.001
線 量	-1.81	-1.32	-0.20	-0.07	9.52 (4)	0.049
妊娠胎齡	-0.05	-0.10	-0.01	-0.10	66.9 (4)	<0.001
18歳						
全 体	161.59	49.19	87.99	76.25	973.0 (16)	<0.001
性	-11.63	-5.93	-4.72	-3.99	899.6 (4)	<0.001
小 頭 囲	5.12	7.55	2.81	4.76	50.3 (4)	<0.001
線 量	-1.92	-1.27	-0.47	-0.12	6.39 (4)	NS
妊娠胎齡	-0.05	-0.10	-0.03	-0.08	35.7 (4)	<0.001

注: NS = 有意ではない。df = 自由度

度精神遅滞を含めた場合は、10歳と16歳に、示唆的に有意な発育遅滞を認めるが、これを除外した場合は認められない。他のすべての年齢は、統計的に有意な発育遅滞は認められないが、前述のように、放射線量の増加に伴い発育は明らかに鈍化している。しかし、統計的に放射線の発育への有意な影響が認められないのは、思春期の急激な成長とその開始年齢の変動が、計測値の一般分散を増加させ、統計検定の感度を減少させる可能性がある。しかし、有意に異質であるかを認めることができないが、一般分散の等質性検定によっても、この推測を証明することはできなかった。

解析に重度精神遅滞例を含めるか含めないかにかかわらず、10歳時の胸囲を除き、四つの人体計測値のすべての係数について、胎齢は統計的に有意で負である。表4aおよび表4bから明らかのように、重度精神遅滞例を含めるか含めないかにかかわらず、四つの人体計測値で判断すると、小頭囲例は被爆時胎齢に伴って著しく有意な成長・発育遅滞を示す。その理由は不明であるが、胎齢の増加に伴う四つの計測値の減少は、若年時に身体のサイズに関して何らかの淘汰が行われた可能性を示唆する。すなわち、妊娠の早期に被爆した者は概して妊娠時の状態は良好であり、その結果、小児期または青少年期の発育状態が良かったと考えられる。これが正しければ、非被爆者または被曝線量が0.01 Gy未満の者に限定して比較した場合、胎齢の影響は観察されないと仮定するのが妥当と思われる。しかし、このようなデータに限定した場合でも、胎齢の影響は依然として認められる。したがって、この所見については明瞭に説明できない。

性に関連するパラメータの推定値の符号は、診察時年齢とともに有意に異なる。11-12歳の若年女性は男性よりもわずかであるが、有意に大きい傾向にある。しかし、16-18歳では男性の方が明らかに大きい。通常、若年時に女性の方が幾分大きいのは青年期の女性、通例10-12歳の成長の加速は明らかに早く始まることを示している。

表5. 「正常」分布の2.5%を仮定して期待される過剰小頭囲数

項目	排卵後週齢			
	0-7	8-15	16-25	26以上
対象例	276	360	421	416
正常頭囲例	269	351	410	406
小頭囲例の期待値	7	9	11	10
小頭囲例の観察値	17	29	7	9
重度精神遅滞を伴う小頭囲例の観察値	0	12	1	2
重度精神遅滞を伴わない小頭囲例の観察値	17	17	6	7

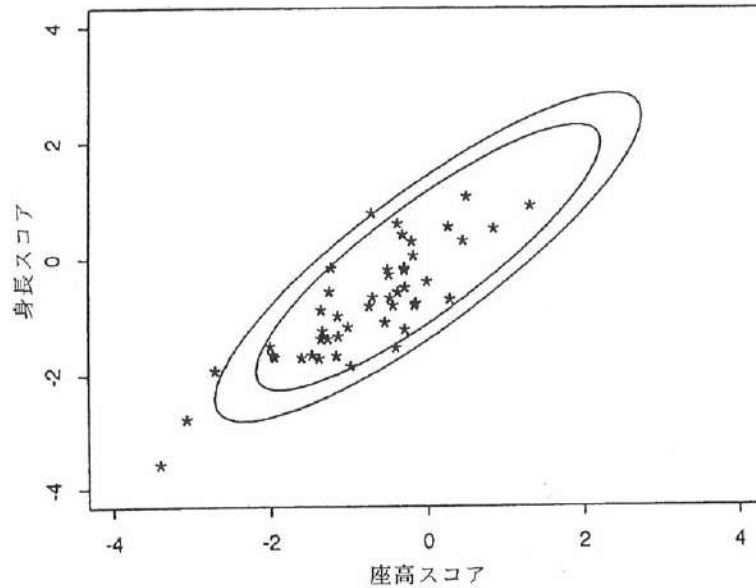


図4. 小頭囲47例の身長および座高の標準スコアの関係。調査対象者1,473人全員に基づいて、内側の楕円は標準スコアの95%確率限界を、外側の楕円は同じく99%限界を示している。標準スコアは、9歳から19歳までの身長および座高について個人別に求めた。

## 考 察

ヒトの胎芽および胎児の脳に対する放射線の悪影響については、広島・長崎胎内被爆者に関する多くの研究で実証されている。胎内被爆者の小頭囲を伴った、あるいは伴わない重度精神遅滞、IQ値および学業成績に関するデータを評価した結果、排卵後8-15週および16-25週、すなわち、大脳皮質の細胞構築が進み、シナプス形成が始まる時期の被爆者に、脳の発達に最も顕著な影響を認めた。<sup>3-5,7</sup> 発作例の頻度に関する調査においても、排卵後8-15週の放射線被曝者に有意な影響が認められている。全体的に、これらの調査は、放射線が発達中の脳に与える障害は様々な形で現れることを示唆しているが、その全体像は依然として不明である。

線形または線形-二次のいずれの線量反応関係に基づいても、小頭囲発生の推定閾値はゼロまたはそれに近い値である。このように明らかに閾値が存在しないこと、また、危険期間がやや異なることから、小頭囲と精神遅滞の発生に胎生学的な差があることが示唆される。妊娠第一3か月齢および排卵後0-15週齢における線形-二次線量反応関係では、負の二次推定値が得られた。妊娠第一3か月齢で1.0 Gy未満に被曝した6人のDS86子宮線量の最大および最小推定値は2.41 Gyと1.02 Gyで、平均値は1.57 Gyであった。図1から明瞭なように、小頭囲例の頻度は、高線量区分の1.5 Gy付近では、線量の増加と共に線形に増加しない。表3の二つのモデル以外は、二次項に有意差は認められなかった。妊娠第一3か月齢

および排卵後0-15週齢の二つの線形-二次モデルでは、負の二次項に差が示唆された。負の推定値を含むこのような線形-二次線量反応関係は原爆被爆者にしばしば認められる。この傾向は細胞死モデルと類似しているかもしれない。負の二次項の検定統計量は、5%水準では示唆的であるが、有意ではない。線形-二次線量反応関係の二次項は、妊娠第一-3か月齢および排卵後0-15週齢以外では有意ではなかった。線形線量反応モデルと線形-二次線量反応モデルの二つの反応曲線を図1および図3に示した。これから分かるように、図3の閾値を持つ線形-二次曲線は、特に低線量領域では、限定されたデータの中で直線よりも適合度が良いことが示唆される。排卵後0-7週齢および8-15週齢の見かけ上の線形-二次曲線を図2に示したが、統計的に有意ではなく、小頭囲例の頻度が線形の線量反応関係を示すことの根拠になっている。

Schullら<sup>4</sup>により報告された平均IQおよびIQスコアのSDは、小頭囲である重度精神遅滞例では63.8と8.5、小頭囲でない重度精神遅滞例では68.9と11.9である。小頭囲のみの症例では、これらの値は96.4と19.8である。集団全体の平均IQとSDは、それぞれ、107.8と16.4である。上記の最初の二つのIQ平均値には有意差は認められないが、両平均値共に、重度精神遅滞のない小頭囲例の平均よりも有意に小さい。重度精神遅滞のない小頭囲例の平均IQは集団全体の平均と有意に異なっていない。

17歳までに臨床的に確認された重度精神遅滞30例のうち、18例(60%)は、以前明記したように、<sup>3</sup>小頭囲例であった。大竹とその共同研究者らによる1987年の論文の小頭囲分類は、16歳から19歳までの、平均頭囲が標準偏差の2倍以上小さい性別基準を用いて決定した。本調査では、9歳から19歳までについて、男女合計の年齢別基準を用いた。その結果、重度精神遅滞2例(MF番号■■■■)および■■■■)が「正常」頭囲から小頭囲に変更され、1例(MF番号■■■■)が小頭囲から「正常」頭囲に変更された。重度精神遅滞26例は本調査に含まれている。このうち、15例(58%)は異常な小頭囲を認め、そのうちの12例(80%)は排卵後8-15週の被爆者である。年齢および性別基準を用いると、26例中14例(54%)が異常な小頭囲と分類された。同じ年齢別および性別基準を用いて、重度精神遅滞2例(MF番号■■■■)および■■■■)が小頭囲から「正常」に、1例(MF番号■■■■)が「正常」から小頭囲に変更された。残りの重度精神遅滞23例の分類は、いずれの基準を用いても変わらなかった(付表3)。

全体として、小頭囲を確認するために男女合計の年齢別基準を用いる場合には、1,473例中62例が小頭囲と分類されるが、年齢別および性別基準を用いた場合には、小頭囲は64例になる。いずれの基準を用いても、56例は小頭囲として分類される。したがって、男女合計した年齢別基準を用いた場合には一致率は90.3%(56/62例)であり、年齢別および性別基

準を用いた場合には一致率は87.5%(56/64例)である。前者の残りの6例(男性1例,女性5例)は,(13歳時の測定に基づいて分類された男性を除いて)17歳または18歳時の測定値に基づいて小頭囲と判断され,その頭囲は,成熟時に期待される頭囲よりも小さかった。一方の残りの8例(男性1例,女性7例)は,年齢別および性別基準を用いた場合,16歳時に測定した男性を除き,11-13歳時の測定値に基づいて小頭囲と分類された。女性7例の頭囲は,成熟時の特定の年齢別基準に基づく「基準点」よりも幾分大きかった(付表1b)。

「小頭囲」という分類は,恐らく実際には発達過程における様々な「異常」を含むと考えられる。例えば,小頭囲と重度精神遅滞例のうちの一部は,頭が異常に小さい上に,変形しているので,明白に小頭症と臨床診断されるが,他の大多数の頭囲は,小さく形は正常である。更に,頭囲は集団によって異なるので,ここで小頭囲と分類した小頭囲例のうちのある者は,正規変動の下限を表すにすぎないとも考えられる。実際,ここで用いた小頭囲の基準に基づき,頭囲がほぼ正規分布しているとすれば,「正規」個体の約2.5%は上記の範疇に入る。

重度精神遅滞でない小頭囲47例の平均IQおよびその標準偏差は臨床集団全体の値に近いので,その相当部分はここで言及する「正常」例である。そこで,これにしたがって電離放射線被曝による過剰小頭囲例を推定した(表5)。後述するように,小頭囲62例のうち,37例は正常期待数であり,16週以降に被曝した場合には観察数と期待数がかなり良く一致する。しかし,16週以前では著しい過剰が認められた。すなわち,期待数が16例であるのに反して,実際に観察されたのは46例であり,30例の過剰を認めた。重度精神遅滞例のうちの小頭囲例は脳障害に付随して生じた二次的障害であると仮定すれば,精神障害を伴わない放射線に関連する発育遅滞と考えられるのは18例(観察値34 - 期待値16)となる。

この18例は確率的に期待される値を区分できるのであろうか。これについて検討するために,全調査対象者1,473人に基づいて,年齢および性を標準化した偏差値で表した身長と座高の二変量分布について精神遅滞を伴わない小頭囲47例の位置を図4に示した。明白に精神遅滞でない小頭囲例は特に集積しておらず,95%または99%の確率楕円(47例中37例)のいずれかにより示される低い値の中に不均一に分布している。このことは,小頭囲が放射線かその他の原因のいずれかによるもっと一般的な成長遅滞であることを示唆している。3例が99%楕円外に位置しているが,そのうち1例のみは既知の生物学的結果をもたらした線量に被曝している。具体的には,これら3例の母親のDS86子宮吸収線量は,0 Gy (MF 番号 [REDACTED]), 0.05 Gy (MF 番号 [REDACTED]) および 0.49 Gy (MF 番号 [REDACTED]) である。この事実とこれまで述べてきた他の観察結果と合わせて考えると,小頭囲は特異な催奇形的効果ではなく,精神遅滞または臨床的に明瞭な精神遅滞を伴わないより一般的な発育阻害のいずれかによる二次的障害と考えられる。

胎内被爆者の頭囲測定は、チェルノブイリで発生したような事故の際の簡単で有益な調査手段であろうと論じられてきた。しかし、我々が得た数値から判断すれば、この方法は有益かもしれないが、特に感度が高いとも思えない。偽陰性(重度精神遅滞例であるが、「正常」頭囲者)の頻度は約40%であり、偽陽性(正規変動の結果で単に起こる小頭囲例)の頻度は約60%である。前述したように、電離放射線胎内被曝が身体的および精神的発達に及ぼす影響の全体像は不明である。しかし、原爆傷害調査委員会とその後身である放射線影響研究所が実施してきた胎内被爆者調査は、原爆放射線被曝がヒトの胎児の発達に及ぼす影響という、現在もなお調査継続中の問題究明に、今後とも重要な役割を果たすであろう。

#### 謝 辞

貴重な助言を頂いた、元放影研研究担当理事で、ウィスコンシン大学動物学教室教授(現在、放影研研究担当理事)であるSeymour Abrahamson博士に謝意を表する。

#### 参考文献

1. International Commission on Radiological Protection: *Developmental Effects of Irradiation on the Brain of the Embryo and Fetus* (ICRP Pub No. 49). Oxford, Pergamon Press, 1986
2. United Nations: *Genetic and Somatic Effects of Ionizing Radiation*. UN Sales Pub. No. E.86.IX.9. New York, United Nations, 1986
3. Otake M, Yoshimaru H, Schull WJ: Severe mental retardation among the prenatally exposed survivors of the atomic bombing of Hiroshima and Nagasaki: A comparison of the T65DR and DS86 dosimetry system. RERF TR 16-87
4. Schull WJ, Otake M, Yoshimaru H: Effects on intelligence test score of prenatal exposure to ionizing radiation in Hiroshima and Nagasaki: A comparison of the T65DR and DS86 dosimetry systems. RERF TR 3-88
5. Otake M, Yoshimaru H, Schull WJ: Prenatal exposure to atomic radiation and brain damage. *Congenital Anomalies* 29:309-20, 1989
6. Ishimaru T, Nakajima E, and Kawamoto S: Relationship of height, weight, head circumference, and chest circumference at age 18, to gamma and neutron doses among in utero exposed children, Hiroshima and Nagasaki. RERF TR 19-89
7. Otake M, Schull WJ, Fujikoshi Y, Yoshimaru H: Effect on school performance of prenatal exposure to ionizing radiation in Hiroshima: A comparison of the T65DR and DS86 dosimetry systems. RERF TR 2-88
8. Wood JW, Johnson KG, Omori Y, Kawamoto S, Keehn RJ: Mental retardation in children exposed in utero to the atomic bombs in Hiroshima and Nagasaki. *Am J Public Health* 57: 1381-90, 1967 (ABCC TR 10-66)
9. Thiessen JW: Interoffice memorandum: Revision of DS86 working file, RERF Dosimetry Task Force to professional staff. Hiroshima, Radiation Effects Research Foundation, 3 July 1989
10. Roesch WC (Ed): *US-Japan Joint Reassessment of Atomic Bomb Radiation Dosimetry in Hiroshima and Nagasaki. Final Report* (Vols 1 and 2). Hiroshima, Radiation Effects Research Foundation, 1987



11. Otake M, Schull WJ: Mental retardation in children exposed in utero to the atomic bombs: A reassessment. RERF TR 1-83
12. Seber GAF: *Multivariate Observations*. New York, John Wiley and Son, 1984
13. Starmer CF, Grizzle JE: *A Computer Program for Analysis of Data by General Linear Models*. Institute of Statistics Mimeo Series No. 560, 1968
14. McCullagh P, Nelder JA: *Generalized Linear Model*. New York, Chapman and Hall, 1983
15. Miller RW, Blot WJ: Small head size following in utero exposure to atomic radiation Hiroshima and Nagasaki. RERF TR 35-72

## 付 録

付表 1a. 小頭囲の年齢別基準

検査時年齢 (歳)	対象者数	平均 (cm)	分 散	SD	基準 *(cm)
9	430	50.46	2.56	1.60	47.26
10	964	50.98	2.26	1.50	47.98
11	906	51.47	2.39	1.55	48.37
12	919	51.93	2.82	1.68	48.57
13	306	52.61	2.92	1.71	49.19
14	286	53.29	2.91	1.71	49.88
15	760	53.91	2.64	1.63	50.65
16	1054	54.20	3.09	1.76	50.69
17	1207	54.50	2.79	1.67	51.16
18	1087	54.65	2.62	1.62	51.41
19	806	54.70	2.84	1.69	51.33

注: SD = 標準偏差

\*頭囲は, 年齢別平均よりSD2倍以上小さいもの。

付表 1b. 小頭囲の年齢別および性別基準\*

検査時年齢 (歳)	対象者数	平均 (cm)	分 散	SD	基準 *(cm)
9	235 (195)	50.74 (50.12)	2.81 (2.05)	1.68 (1.43)	47.38 (47.26)
10	515 (449)	51.22 (50.72)	2.50 (1.87)	1.58 (1.37)	48.05 (47.99)
11	485 (421)	51.61 (51.30)	2.66 (2.03)	1.63 (1.43)	48.35 (48.45)
12	496 (423)	51.89 (51.97)	3.49 (2.04)	1.87 (1.43)	48.15 (49.11)
13	166 (140)	52.45 (52.80)	3.59 (2.08)	1.90 (1.44)	48.66 (49.92)
14	160 (126)	53.07 (53.57)	3.21 (2.41)	1.79 (1.55)	49.49 (50.47)
15	417 (343)	54.03 (53.76)	2.95 (2.24)	1.72 (1.50)	50.59 (50.77)
16	563 (491)	54.44 (53.92)	2.80 (3.28)	1.67 (1.81)	51.10 (50.30)
17	631 (576)	54.91 (54.06)	2.44 (2.83)	1.56 (1.68)	51.79 (50.70)
18	569 (518)	55.15 (54.11)	2.32 (2.40)	1.52 (1.55)	52.10 (51.01)
19	396 (410)	55.33 (54.10)	2.38 (2.56)	1.54 (1.60)	52.24 (50.90)

注: 女性のデータを括弧内に示した。SD = 標準偏差

\*頭囲は, 年齢別平均よりSD2倍以上小さいもの。

付表 2a. 10 歳時における, 性および小頭囲別の四つの人体計測値の平均値と標準偏差, DS86 線量および胎内週齢

項目	小頭囲				正常頭囲			
	重度精神遅滯を伴う		重度精神遅滯を伴わない		重度精神遅滯を伴う		重度精神遅滯を伴わない	
	平均	SD	平均	SD	平均	SD	平均	SD
男 性								
対象者数	23		15		481		479	
身長 (cm)	120.7	7.44	124.0	6.32	127.6	5.22	127.6	5.21
体重 (kg)	21.8	3.94	23.1	3.97	25.8	2.89	25.8	2.89
座高 (cm)	67.6	5.61	69.2	6.11	70.4	2.59	70.4	2.59
胸囲 (cm)	57.5	3.71	58.3	4.23	60.1	2.76	60.1	2.76
平均 DS86 線量 (Gy)	0.619	0.568	0.481	0.588	0.063	0.188	0.063	0.188
胎内週齢	16.7	10.45	17.0	11.27	19.0	10.36	19.0	10.37
女 性								
対象者数	16		15		428		423	
身長 (cm)	122.7	4.47	122.8	4.60	127.5	5.52	127.6	5.42
体重 (kg)	21.9	2.77	21.7	2.80	25.3	3.11	25.3	3.11
座高 (cm)	68.5	2.07	68.5	2.15	70.5	2.97	70.6	2.93
胸囲 (cm)	56.0	3.43	55.8	3.47	58.0	3.03	57.9	3.03
平均 DS86 線量 (Gy)	0.067	0.131	0.072	0.134	0.069	0.185	0.066	0.167
胎内週齢	16.7	11.86	15.7	11.60	19.6	10.68	19.6	10.68

注: SD = 標準偏差

付表 2b. 18 歳時における, 性および小頭囲別の四つの人体計測値の平均値と標準偏差, DS86 線量および胎内週齢

項目	小頭囲				正常頭囲			
	重度精神遅滞を伴う		重度精神遅滞を伴わない		重度精神遅滞を伴う		重度精神遅滞を伴わない	
	平均	SD	平均	SD	平均	SD	平均	SD
男 性								
対象者数	22		17		547		545	
身長 (cm)	158.3	7.76	160.0	7.74	165.7	5.68	165.7	5.69
体重 (kg)	45.7	6.87	46.1	7.51	54.9	6.71	54.9	6.72
座高 (cm)	86.6	3.82	87.0	4.19	90.3	2.95	90.3	2.96
胸囲 (cm)	74.5	3.99	74.5	4.28	79.5	5.37	79.5	5.38
平均 DS86 線量 (Gy)	0.511	0.599	0.393	0.574	0.062	0.187	0.060	0.181
胎内週齢	17.1	10.63	16.7	10.70	18.3	10.33	18.3	10.34
女 性								
対象者数	21		16		496		493	
身長 (cm)	146.5	6.10	149.0	4.12	154.0	5.11	154.0	5.06
体重 (kg)	41.5	8.36	42.8	6.65	48.9	5.69	48.9	5.68
座高 (cm)	82.5	2.56	83.3	1.67	85.6	2.69	85.6	2.68
胸囲 (cm)	71.0	6.93	71.5	5.92	75.5	5.03	75.5	5.00
平均 DS86 線量 (Gy)	0.276	0.445	0.151	0.179	0.064	0.171	0.061	0.154
胎内週齢	14.2	10.34	13.3	11.02	18.6	10.66	18.6	10.67

注: SD = 標準偏差

付表3. 小頭囲または重度精神遅滞73例

番号	MF番号	性	胎内 週齢	3か月齢	DS86 (Gy)	小頭囲	重度精神 遅滞	IQ	死因 (ICD)	死亡年月日
1		F	1	1	.000	0	1	-		
2		F	31	3	.000	0	1	79		
3		M	6	1	1.230	1	0	65		
4		F	25	3	1.770	0	1	60		
5		M	9	1	1.147	1	1	62		
6		M	16	2	.000	1	0	88		
7		F	22	2	.000	1	0	95		
8		M	12	2	1.179	1	1	-	(3209) <sup>a</sup>	1962年3月14日
9		M	4	1	.489	1	0	85		
10		M	11	1	.715	1	0	120		
11		M	15	2	1.462	1	1	78		
12		M	8	1	2.228	1	0	83		
13		F	15	2	NIC	0	1	56		
14		M	13	2	NIC	0	1	76		
15		M	31	3	.126	1	0	88		
16		M	20	2	.000	0	1	-	(3459) <sup>b</sup>	1956年9月19日
17		M	10	1	.316	1	0	90		
18		M	6	1	.572	1	0	115		
19		M	36	3	.045	1	0	88	(953) <sup>c</sup>	1968年2月11日
20		F	36	3	NIC	1	0	103		
21		F	15	2	.062	1	1	-		
22		F	5	1	.110	1	0	83		
23		M	15	2	.611	1	1	-	(011) <sup>d</sup>	1958年8月30日
24		M	8	1	.868	1	1	64		
25		F	7	1	.444	1	0	105		
26		F	5	1	.035	1	0	79		
27		F	6	1	.041	1	0	107		
28		M	12	2	.617	1	0	96		
29		M	30	3	.169	1	0	120		
30		F	31	3	.000	1	1	-	(3459) <sup>b</sup>	1966年3月26日
31		M	9	1	1.358	1	1	-		
32		M	19	2	1.229	0	1	64		
33		F	13	2	1.642	1	1	56		
34		M	10	1	1.024	1	1	-		
35		M	36	3	NIC	1	1	-		
36		F	13	2	.294	1	1	-		
37		F	8	1	.557	1	0	-		
38		M	8	1	.135	0	1	-		

つづく

付表3. つづき

番号	MF 番号	性	胎内 週齢	3か月齢	DS86 (Gy)	小頭囲	重度精神 遅滞	IQ	死 因 (ICD)	死亡年月日
39		F	5	1	.136	1	0	-		
40		F	2	1	NIC	1	0	126		
41		F	2	1	NIC	1	0	111		
42		F	36	3	NIC	1	0	116		
43		M	32	3	NIC	1	0	97		
44		F	20	2	.027	0	1	88		
45		F	8	1	.243	1	0	89		
46		M	26	3	NIC	0	1	60		
47		F	21	2	NIC	1	0	76		
48		M	22	2	1.081	1	1	59		
49		F	12	2	1.391	1	1	-		
50		M	29	3	NIC	1	0	118		
51		F	25	2	NIC	1	0	61		
52		F	24	2	.025	1	0	140		
53		M	9	1	.689	1	1	-		
54		M	12	2	.285	1	0	113		
55		F	17	2	.027	1	0	51		
56		F	11	1	NIC	1	0	98		
57		F	8	1	.262	1	0	89		
58		M	8	1	.376	1	0	91		
59		F	15	2	.202	1	0	-		
60		M	14	2	.176	1	0	-		
61		F	8	1	.170	1	0	-		
62		F	7	1	.000	1	0	-		
63		F	4	1	.141	1	0	-		
64		F	10	1	.354	1	0	-		
65		M	2	1	.355	1	0	-		
66		F	11	1	.000	1	0	-		
67		F	6	1	.000	1	0	-	(953) <sup>c</sup>	1974年1月12日
68		M	9	1	.305	1	0	-		
69		M	11	1	.052	0	1	-		
70		M	15	2	.000	1	0	-		
71		M	7	1	.550	1	0	-	(4319) <sup>d</sup>	1960年12月8日
72		F	0	1	.038	1	0	-		
73		M	6	1	.000	1	0	-		

注: ICD = 国際疾病分類, MF = 基本名簿の略, NICは「市内不在者」を示す。

<sup>a</sup>詳細不明の細菌による髄膜炎, <sup>b</sup>癲癇, <sup>c</sup>自殺, <sup>d</sup>肺結核, <sup>e</sup>脳出血