

---

*Technical Report Series*

---

# **A Longitudinal Study of Growth and Development among Prenatally Exposed Atomic-bomb Survivors**

**Masanori Otake, Yasunori Fujikoshi, William J Schull,  
Shizue Izumi**

---

**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.*

原爆胎内被爆者の身長の發育に関する縦断的研究<sup>§</sup>A Longitudinal Study of Growth and Development  
among Prenatally Exposed Atomic-bomb Survivors大竹正徳<sup>a</sup> 藤越康祝<sup>b</sup> William J Schull<sup>c</sup> 和泉志津恵<sup>a</sup>

## 要 約

成長曲線分析を利用して、10歳から18歳まで繰り返し測定した身長の9変量、およびDS86子宮吸収推定線量と受胎年齢(週齡)の2共変量、あるいはDS86子宮推定線量、DS86子宮推定線量の2乗と受胎年齢の3共変量のいずれかを用いて、455人について原爆被爆による發育遅滞を検討した。市、性、DS86線量および受胎年齢別に種々の比較を行った結果、最も大きな有意差は男女間に見られた。しかし、線形-二次(L-Q)線量反応に基づいた分析では、被爆時期が全妊娠期間群と妊娠前期群の男性を除いて、広島と長崎の男性間あるいは女性間に有意差はなかった。全妊娠期間群および妊娠前期・中期群に、DS86子宮吸収推定線量(Gy)による有意に高い發育遅滞を認めた。妊娠期間前期において、線形(L)またはL-Q線量反応に基づいたパラメータの推定値は、DS86子宮吸収推定線量(Gy)に関してすべて負であった。妊娠中期群のパラメータの推定値は、定数項に対して負で、L項またはL-Q項に対して正であったが、身長の發育成長はDS86子宮線量(Gy)に依存して明らかに減少傾向を示した。この正の推定値は線量の増加と共にわずかに対照群レベルに接近する傾向にある。有意差は、LまたはL-Q線量反応関係に関連した定数項を含む2または3パラメータの推定値の一つのセットが、有意にゼロから異なっているかどうかを調べる多変量検定統計量で決定される。放射線に関連した發育遅滞は、10歳から18歳まで繰り返し測定した身長の縦断的结果により明らかである。妊娠後期群への放射線の影響は、L反応モデルまたはL-Q反応モデルのいずれも有意でなかった。

<sup>§</sup>本業績報告書は研究計画書RP 10-80に基づく。本報告の日本語版は別に発行する。承認1992年7月16日。印刷1994年5月。

放影研 <sup>a</sup>統計部 <sup>b</sup>統計部顧問および広島大学理学部数学科 <sup>c</sup>元放影研常務理事、現在ヒューストン、テキサス大学保健科学センター公衆衛生学部疫学研究センター

---

男子の第二次発育成長の始まる最初の兆候(青年の急成長期)は、平均年齢で14歳のようである。この点から、10歳から13歳の704人および15歳から18歳の838人を繰り返し測定した身長の変量について、線形線量反応関係に基づいた成長分析をそれぞれ行った。成熟期前と成熟期とに分けた試みは、対象者数が増加することによって統計的検出力を増加させる。この発育遅滞の影響が10歳から13歳において明らかに認められ、また15歳から18歳でも持続している所見は明白である。前者の発育遅滞は全妊娠期間群では高い有意差を認めたが、妊娠前期群では示唆的であった。他方、後者の年齢群では、妊娠前期群と妊娠中期群の両方に有意に高い発育遅滞を認めた。思春期において繰り返し測定した身長と出生体重との関係を、成長曲線分析で得られた結果に基づいて考察した。

# A Longitudinal Study of Growth and Development among Prenatally Exposed Atomic-bomb Survivors<sup>§</sup>

Masanori Otake,<sup>a</sup> Yasunori Fujikoshi,<sup>b</sup> William J Schull,<sup>c</sup>  
Shizue Izumi<sup>a</sup>

## Summary

Growth retardation due to atomic-bomb exposure has been evaluated for 455 individuals with nine repeated measurements of stature at age 10–18 yr using growth curve analysis and either two covariates, Dosimetry System 1986 (DS86) uterine absorbed dose and postovulatory age (weeks), or three covariates, DS86 uterine dose, DS86 uterine dose squared, and postovulatory age. Of the several comparisons made by city, sex, DS86 dose, and postovulatory age, the largest significant difference was between males and females. However, on the basis of a linear-quadratic (L-Q) dose response, no significant difference was found between Hiroshima and Nagasaki males or females except for all trimesters (of pregnancy) combined and for males only exposed in the first trimester. A highly significant growth retardation due to DS86 uterine absorbed dose (in gray) was observed for all trimesters combined and for the first and second trimesters. In the first trimester, all parameter estimates based on a linear (L) or L-Q dose-response relationship were negative in relation to DS86 uterine absorbed dose. The parameter estimates in the second trimester were negative for a constant term and positive for an L or L-Q term, but growth and development (stature) evidently showed a declining trend dependent on DS86 uterine dose. The positive estimate tends slightly to be close to a control level with an increase of dose. A significant difference is determined by a multivariate test statistic to examine whether a set of two or three parameter estimates including a constant term related to an L or L-Q dose-response relationship is significantly different from zero. The longitudinal repeated measurements of stature for individuals age 10–18 yr demonstrated radiation-related growth retardation. The dose effect in the third trimester was not significant with either the L or the L-Q model.

---

<sup>§</sup>*This technical report is based on Research Protocol 10-80. Approved 16 July 1992; printed May 1994. Full Japanese text will be available separately.*

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

The first outward sign of the beginning of the secondary development of boys (the adolescent growth spurt) appears at age 14 yr on the average. Accordingly, a growth analysis, based on an L dose-response relationship, was made for 704 and 838 children with four repeated measurements of stature from ages 10–13 and 15–18 yr, respectively. An analysis by prematurity and maturity was made by increasing the number of individuals, which in turn increases the statistical power. The retardation effect is clearly evident at age 10–13 and continues unabated through age 15–18. Growth retardation in the group age 10–13 was highly significant for all trimesters combined but suggestive only for the first trimester. However, the group age 15–18 revealed a highly significant growth retardation for both the first and second trimesters. The relationship between birth weights and repeated measurements of stature in adolescence was discussed on the basis of the results obtained by a growth curve analysis.

## Introduction

Studies of growth and development have revealed that individuals exposed during pregnancy or childhood to more than 1 Gy of ionizing radiation are significantly shorter than their controls.<sup>1,2</sup> This effect is generally greater the younger the individual at the time of exposure. The harmful effects of irradiation on the developing human embryo and fetus have been reviewed by the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation<sup>2</sup> and have been documented through many studies of the survivors exposed prenatally to atomic-bomb (A-bomb) radiation. Wood et al<sup>3</sup> reported that head circumference, stature, and weight are significantly decreased among the prenatally exposed survivors in both Hiroshima and Nagasaki. The level of the radiation effect they observed did not vary by trimester of pregnancy. Ishimaru et al,<sup>4</sup> evaluated the relationship of A-bomb radiation to physical development among the prenatally exposed survivors at maturity (18 yr old), but this analysis does not illuminate the effect of exposure on the process of growth itself, since it focused on final stature. In fact, all studies of growth and development data by earlier investigators<sup>1,3,4</sup> used cross-sectional techniques.

Analysis of longitudinal data from repeated measurements at various times on each of many subjects is often termed a trend or growth curve analysis. Some methods of growth curve analysis have been considered by several authors.<sup>5–11</sup> One such method is based on a general covariance structure, whereas the others assumed a less general covariance structure such as random effects or autoregressive covariance structures. Multivariate models with general covariance structure are often difficult to apply to incomplete or unbalanced data, although two-stage random-effects models can be applied.<sup>8,9</sup> As an analysis we herein fitted a growth curve model with a general covariance structure, in the presence of covariates, based on complete repeated growth measurements. This method will be applied to longitudinal data from repeated measurements of stature, using, as covariates, radiation dose and gestational weeks after ovulation (age postovulation). In this study we seek, first, to investigate changes in stature in the prenatally exposed survivors using data from repeated measurements at age 10–18 yr in 1955–63, both before and after the onset of secondary growth, that is, at age 10–13 yr and at

15–18 yr, respectively, and second, to determine the temporal pattern of changes in stature by city, sex, Dosimetry System 1986 (DS86) dose, and trimester of pregnancy at the time of exposure.

### Materials and Methods

The prenatally exposed population used in this report is the so-called PE86 In Utero Clinical Sample. More specifically, the study sample consists of the 1598 individuals (Hiroshima 1250, Nagasaki 348) studied by Otake et al<sup>12</sup> in an analysis of severe mental retardation. Of these 1598 individuals, DS86 doses are available on 1566 (1242 in Hiroshima and 324 in Nagasaki).

Review of the subjects' medical charts led to some small corrections in the stature measurements. Seven individuals (MF [REDACTED], [REDACTED], and [REDACTED]) had their stature corrected: from 166 cm to 157 cm at age 17 yr, 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. Also, three individuals (MF [REDACTED], and [REDACTED]) were excluded from this study because their medical charts recorded highly improbable stature. Of these study subjects, 455 (Hiroshima = 284 and Nagasaki = 171), including 9 severely mentally retarded cases, were measured every year from age 10–18, whereas 704 (Hiroshima = 438 and Nagasaki = 266), including 12 severely mentally retarded cases, were measured every year from age 10–13, and 838 (Hiroshima = 627 and Nagasaki = 211), including 14 severely mentally retarded cases, were measured every year from age 15–18. The repeated measurements of stature from age 10–18 were examined by the staff of the Department of Medicine at the Atomic Bomb Casualty Commission during 1955–1963.

### Dosimetry System 1986

DS86<sup>14</sup> allows calculation of the maternal uterine dose for those survivors exposed within 1600 m of the hypocenter in Hiroshima or within 2000 m in Nagasaki for whom the requisite shielding information is available by modeling the particular physical circumstances involved in an individual's exposure. Since the dose is low and detailed shielding information generally is lacking for those survivors exposed beyond these distances, the uterine absorbed doses of these subjects have been estimated by regression methods that employ average transmission factors derived from those exposed individuals whose doses can be directly computed.

The estimates of maternal uterine absorbed dose used in the present study are based on Version 3 of DS86. These estimates were computed in July 1989. Fetal absorbed doses have not yet been calculated. When detailed shielding histories are available, the DS86 dose estimates are derived from a direct evaluation of the effects of body orientation, posture, and dispersion of radiated energy in the tissues. For those survivors whose shielding histories were incomplete, free-in-air kerma was estimated using regression coefficients, and the estimates were corrected using the mean transmission factors for buildings and the body derived from those individuals with complete histories.

### Trimesters of pregnancy

The dates of birth of this prenatally exposed population are based on the dates obtained in interviews with the subjects or their mothers and not on the birth reports (*koseki*).<sup>15</sup> The trimesters of pregnancy are defined as follows for Hiroshima and (in parentheses) for Nagasaki:

- 1st trimester: 7 (10) February 1946 to 31 May 1946  
( <12 weeks after ovulation )
- 2nd trimester: 7 (10) November 1945 to 6 (9) February 1946  
( about 12 to 24 weeks after ovulation )
- 3rd trimester: 6 (9) August 1945 to 6 (9) November 1945  
( about 25 or more weeks after ovulation )

### Statistical methods

A growth curve model with a covariance structure was considered as a method of analysis of longitudinal data from repeated measurements of stature and covariates such as radiation dose, radiation dose squared, or postovulatory age. The growth curve model with covariates is given by

$$E(Y) = A \Xi B + Z \zeta B \text{ and } \Sigma \otimes I_N$$

for an expected matrix and a variance-covariance matrix, respectively, where  $Y = (y_1, \dots, y_N)'$  is an  $N \times p$  ( $455 \times 9$ ) matrix of nine repeated measurements of stature when, for example,  $N = 455$ ;  $A$  is an  $N \times k$  ( $455 \times 4$ ) design matrix of rank  $k$  determined by city (Hiroshima and Nagasaki) and sex (male and female);  $B$  is a  $q \times p$  known design matrix within individuals of rank  $q$ , ( $2 \times 9$ ) for a linear (L) relationship or ( $3 \times 9$ ) for a linear-quadratic (L-Q) relationship (see below for a concrete specification);  $Z$  is an  $N \times m$  covariate matrix, ( $455 \times 2$ ) or ( $45 \times 3$ ) composed of dose, gestational age, or dose squared;  $\Xi$  is a  $k \times q$  matrix of unknown parameters, ( $4 \times 2$ ) for an L relationship or ( $4 \times 3$ ) for an L-Q relationship;  $\zeta$  is an  $m \times q$  matrix of unknown parameters,  $m =$  the number of covariates = 2 or 3, ( $m \times 2$ ) for an L relationship or ( $m \times 3$ ) for an L-Q relationship; and  $\Sigma$  is a  $p \times p$  matrix of positive definite, ( $9 \times 9$ ) for nine repeated measurements. The rows of  $Y$  are assumed to be independently normally distributed. In the longitudinal data,  $p$  is the number of repeated observations for each of the  $N$  subjects, ( $q - 1$ ) is the polynomial degree, and  $k$  is the number of groups (see the Appendix for a detailed description). In this model we assume that the L or L-Q dose-response relationship has a common risk, regardless of differences of city, sex, or gestational age as a covariate.

The growth curve patterns before and after the onset of the adolescent growth spurt differ. This pattern appears to be not a monotonous sigmoid curve. A growth analysis for 704 and 838 individuals before and after maturity increases the statistical power with an increase of subjects for modeling. In many applications of growth curve models,  $p$  is as small as 4 or 5; that is, the longitudinal data usually consist of a short series of observations on each subject. We have attempted two analyses: (1) setting  $p = 9$  for the data on stature from age 10–18 yr, and (2)  $p = 4$  for the data before onset of the growth spurt, from age 10–13 yr, and for the data from age 15–18 yr, after the onset of secondary growth.



The  $(2 \times 9)$  matrix of an L relationship or  $(3 \times 9)$  matrix of an L-Q relationship for  $N = 455$  individuals of orthogonal polynomials and the  $(2 \times 4)$  or  $(3 \times 4)$  matrix for  $N = 704$  and  $838$  individuals, respectively, as applied in this paper, are given by

$$B_{2 \times 4} = \begin{bmatrix} 1 & 1 & 1 & 1 \\ -3 & -1 & 1 & 3 \end{bmatrix} \text{ or } B_{3 \times 4} = \begin{bmatrix} 1 & 1 & 1 & 1 \\ -3 & -1 & 1 & 3 \\ 1 & -1 & -1 & 1 \end{bmatrix}, \text{ and}$$

$$B_{2 \times 9} = \begin{bmatrix} 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 \\ -4 & -3 & -2 & -1 & 0 & 1 & 2 & 3 & 4 \end{bmatrix} \text{ or } B_{3 \times 9} = \begin{bmatrix} 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 \\ -4 & -3 & -2 & -1 & 0 & 1 & 2 & 3 & 4 \\ 28 & 7 & -8 & -17 & -20 & -17 & -8 & 7 & 28 \end{bmatrix}.$$

The relationship between complete and incomplete repeated measurements and the effect of the loss of subjects exposed at 1.0 Gy or more are stated in the "Discussion."

## Results

Table 1 gives the basic distribution of the number of subjects with nine repeated measurements of stature from age 10–18 yr and four measures of stature from age 10–13 yr and age 15–18 yr by city, sex, DS86 uterine absorbed dose, and trimester of pregnancy. Clearly, few individuals were exposed to 1.0 Gy or more, but their mean longitudinal height measurements, corresponding to sex and age at the time of examination (ATE) and DS86 dose group, are somewhat lower than those of the other two dose groups (Figure 1). The observed stature from age 10–18 yr for 455 individuals by sex and DS86 dose shows a definite trend for both cities combined (see Figure 1). Naturally there is a large difference between males and females. In Figure 2, the observed mean values of stature have been plotted by sex, age ATE, and DS86 uterine dose group for the 704 individuals measured before the onset of secondary growth (age 10–13 yr) and for the 838 individuals measured after secondary growth had begun (age 15–18 yr). The observed mean values of stature of the few children exposed to 1.0 Gy or more is lower than those of the comparison group.

### *Dose-response relationship as judged by the longitudinal measurements*

The estimates of the L and L-Q coefficients and the test statistics for each contrast vector are given by trimester of pregnancy in Tables 2 and 3, respectively. Normally, as in many other comparisons, the most significant difference is between boys and girls. No significant difference in repeated measures of stature was observed between Hiroshima and Nagasaki males or between Hiroshima and Nagasaki females other than when all trimesters were combined or for the first trimester for males only on the basis of an L-Q orthogonal growth curve model. DS86 radiation exposure resulted in a highly significant retardation of growth and development in relation to longitudinal height measurements, especially for the first and second trimesters. For the first trimester, all estimates based either on an L or an L-Q dose-response relationship were negative in relation to DS86 uterine dose. The parameter estimates for the second trimester were negative for a constant term and positive for an L or L-Q term, but there is a declining trend dependent on DS86 dose, as is evident from

**Table 1.** Number of subjects by city, sex, DS86 dose, and trimester of exposure with nine repeated measurements of stature from age 10–18 yr ATE and four repeated measurements from age 10–13 and 15–18 yr ATE

Trimester	Grand total	Hiroshima male radiation dose (Gy)				Hiroshima female radiation dose (Gy)				Nagasaki male radiation dose (Gy)				Nagasaki female radiation dose (Gy)			
		Total	<0.01	0.01–0.99	≥1.00	Total	<0.01	0.01–0.99	≥1.00	Total	<0.01	0.01–0.99	≥1.00	Total	<0.01	0.01–0.99	≥1.00
Age 10–18 yr																	
First	148(3)	51(1)	35	15(1)	1	28	18	10	0	44(1)	34	7	3(1)	25	19	6	0
Second	191(4)	75(1)	48	24	3(1)	51(1)	36	13	2(1)	43(1)	34	8	1(1)	22(1)	19(1)	3	0
Third	116(2)	45(1)	28(1)	16	1	34	25	9	0	18	12	6	0	19(2)	12(1)	5	2(1)
All	455(9)	171(3)	111(1)	55(1)	5(1)	113(1)	79	32	2(1)	105(2)	80	21	4(2)	66(3)	50(2)	14	2(1)
Age 10–13 yr																	
First	209(1)	66	45	20	1	46	30	16	0	51(1)	45	11	3(1)	38	27	11	0
Second	284(7)	102(2)	67	32(1)	3(1)	88(2)	63	23(1)	2(1)	59(2)	45(1)	13	1(1)	35(1)	27(1)	8	0
Third	211(4)	66(1)	40(1)	25	1	70(1)	48(1)	22	0	33	20	13	0	42(2)	30(1)	9	3(1)
All	704(12)	234(3)	152(1)	77(1)	5(1)	204(3)	141(1)	61(1)	2(1)	151(3)	110(1)	37	4(2)	115(3)	84(2)	28	3(1)
Age 15–18 yr																	
First	272(2)	102(1)	70	31(1)	1	91	60	31	0	48(1)	37	8	3(1)	31	24	7	0
Second	334(8)	144(2)	96	43	5(1)	123(4)	84	35(2)	4(2)	44(1)	35	8	1(1)	23(1)	20(1)	3	0
Third	232(4)	93(2)	59(2)	33	1	74	46	28	0	25	19	6	0	40(2)	30(1)	7	3(1)
All	838(14)	339(5)	225(2)	107(1)	7(1)	288(4)	190	94(2)	4(2)	117(2)	91	22	4(2)	94(3)	74(2)	17	3(1)

Note: Numbers in parentheses indicate the number of severely mentally retarded cases. Mean doses of 0.01–0.99 and 1.00 Gy or more for 455 individuals are 0.19 and 1.35 Gy in Hiroshima and 0.20 and 1.48 Gy in Nagasaki. DS86 = Dosimetry System 1986. ATE = at the time of examination.

Figure 3. A multivariate test statistic is an approximate  $\chi^2$  value to determine whether a set of two or three parameter estimates including a constant term related to an L or L-Q dose-response relationship is significantly different from zero. The positive estimate due to radiation exposure tends slightly to be close to a control level with an increase of dose. The longitudinal repeated measurements of stature for the individuals from age 10–18 yr demonstrated radiation-related growth retardation. The dose effect for the third trimester was not significant with either the L or the L-Q model. Figure 3 gives, by sex and DS86 uterine-dose group, the observed and expected stature from age 10–18 yr on the basis of the L-Q dose-response relationship. The expected values from the L-Q dose-response relationship fit the measured values better than those from the L dose-response relationship. However, the sex-specific growth curves appear to be slightly different. The growth curve in females shows a comparatively good fit in comparison with the observed pattern of growth from age 10–18 yr, but the expected growth pattern in males differs somewhat from the measured values.

#### ***Radiation effects in relation to prematurity and maturity***

The first outward sign of the beginning of secondary development in boys, ie, the onset of the adolescent growth spurt, appears at age 14 yr on the average. Accordingly, an analysis of growth before and after the onset of this spurt was attempted using the measurements of stature obtained in the period from age 10–13 yr and from age 15–18 yr. The observed mean statures of the 0.01–0.99 Gy and <0.01 Gy groups at age 10–13 yr do not seem to differ (Figure 2), but a difference does appear to exist between these two dose groups at age 15–18 yr (Figure 4). The results, based on an L dose-response relationship, are given in Tables 4 and 5. A highly significant growth retardation due to ionizing radiation

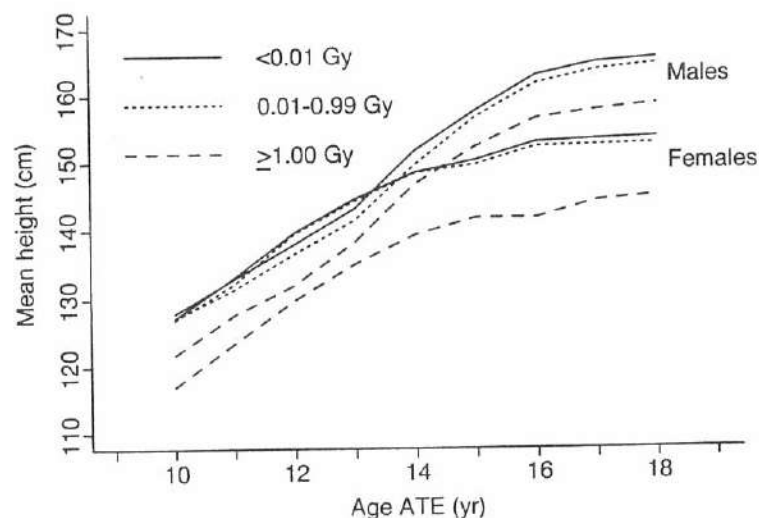


Figure 1. Observed mean values of stature from age 10–18 yr by sex, age at the time of examination (ATE) and Dosimetry System 1986 uterine absorbed dose in gray. Observed mean values of stature indicate severely mentally retarded cases.

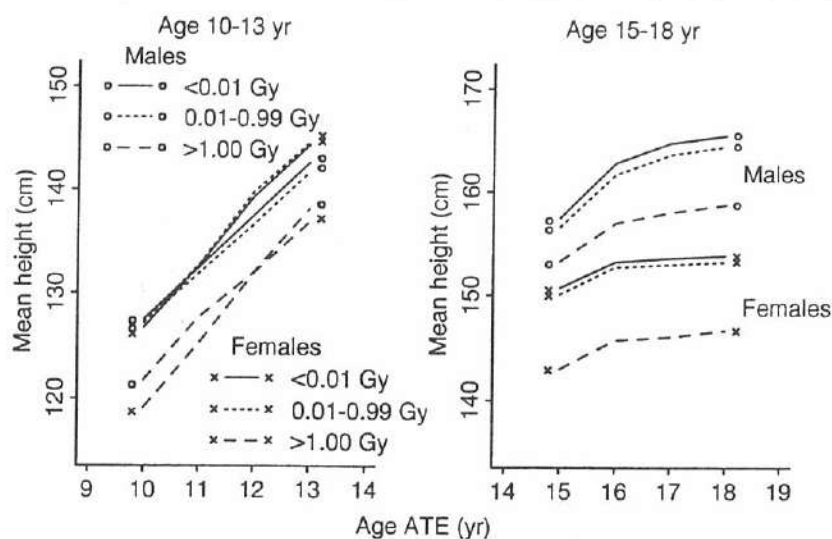


Figure 2. Observed mean values of stature between age 10–13 and 15–18 yr at the time of examination (ATE). Observed mean values of stature indicate severely mentally retarded cases.

was noted for all trimesters combined at age 10–13 and age 15–18 yr, whereas a significant growth retardation was noted only for the first and second trimesters after the onset of secondary growth but was suggestive for the first trimester before age 14. The relationship between measured and expected stature is given in Figure 4 by trimester of pregnancy at exposure.

## Discussion

Documentation of the harmful effects of radiation exposure rests largely, although not exclusively, on the many studies of the survivors exposed prenatally to the atomic bombings of Hiroshima and Nagasaki.<sup>2-4,12,13,15-21</sup> The early studies revealed an increase in severe mental retardation and small head size with increasing dose and collectively identified the specific types of biological risk that follow exposure in utero.<sup>13,16,17</sup> The human embryo and fetus have been generally considered to be more sensitive than the adult to the detrimental effects of ionizing radiation. Recent reevaluations of the Hiroshima and Nagasaki data, based on estimates of DS86 uterine absorbed dose,<sup>14</sup> suggest that this sensitivity may be greater than heretofore recognized. Especially noteworthy is the induction of severe mental retardation or a reduction in intelligence quotient (IQ) when exposure occurs during cerebral corticogenesis, that is, in the period 8–15 weeks after ovulation.<sup>12,18,19</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,

**Table 2.** Estimates of parameters for a growth curve model based on longitudinal height measurements from ages 10–18 yr ATE by trimester of exposure

Item	All trimesters			First trimester			Second trimester			Third trimester		
	Constant	Linear	Quadratic	Constant	Linear	Quadratic	Constant	Linear	Quadratic	Constant	Linear	Quadratic
Parameter estimates based on L orthogonal coefficients												
Hiroshima male	145.81	4.028		148.06	3.770		146.66	4.311		143.13	3.924	
Hiroshima female	138.71	3.047		138.80	2.747		140.51	3.377		135.79	2.954	
Nagasaki male	145.25	3.992		147.05	3.874		146.60	4.206		142.88	3.830	
Nagasaki female	138.49	3.142		140.55	3.012		140.06	3.341		134.41	3.154	
DS86 dose (Gy)	-4.639	-0.01632		-4.808	-0.1312		-4.433	0.1126		-4.071	-0.163	
Gestational weeks	-0.0556	0.00016		-0.2159	-0.00645		-0.0278	-0.00464		-0.0482	0.00150	
Parameter estimates based on L-Q orthogonal coefficients												
Hiroshima male	153.19	4.266	-0.1684	155.25	4.285	-0.2011	150.95	4.292	-0.1559	154.29	4.268	-0.1508
Hiroshima female	145.95	3.281	-0.1652	144.54	3.158	-0.1605	145.07	3.358	-0.1658	147.85	3.325	-0.1630
Nagasaki male	152.29	4.220	-0.1607	153.48	4.324	-0.1798	150.57	4.189	-0.1443	153.84	4.167	-0.1481
Nagasaki female	145.25	3.364	-0.1568	146.20	3.416	-0.1578	143.93	3.325	-0.1409	146.28	3.519	-0.1604
DS86 dose (Gy)	-4.684	-0.01775	0.001013	-4.608	-0.1168	-0.00560	-4.573	0.1132	0.005081	-5.135	-0.1962	0.01437
Gestational weeks	-0.0772	-0.00054	0.00049	-0.2447	-0.00851	0.00081	-0.0158	-0.00469	0.000435	-0.1041	-0.00022	0.00075

Note: DS86 = Dosimetry System 1986. ATE = at the time of examination. L = linear; L-Q = linear-quadratic.

**Table 3.** Test statistics of parameter estimates by trimester of exposure for longitudinal height measurements from ages 10–18 years ATE based on L or L-Q orthogonal coefficients

Item	Contrast vector							Contrast vector						
Hiroshima male	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	0	1	0	0
Hiroshima female	1	-1	0	1	-1	0	0	1	-1	0	1	-1	0	0
Nagasaki male	-1	1	-1	0	-1	0	0	-1	1	-1	0	-1	0	0
Nagasaki female	-1	-1	0	-1	1	0	0	-1	-1	0	-1	1	0	0
DS86 dose (Gy)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0
Gestational weeks	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
	Tests based on L orthogonal coefficients							Tests based on L-Q orthogonal coefficients						
								All trimesters						
$\chi^2$ (df = 2 or 3)	0.23	577.6	3.40	0.77	3.40	25.69	4.84	9.98	598.0	10.09	4.56	3.41	25.71	11.72
Probability	0.893	<0.001	0.183	0.680	0.183	<0.001	0.089	0.019	<0.001	0.018	0.206	0.333	<0.001	0.008
								First trimesters						
$\chi^2$ (df = 2 or 3)	1.29	202.7	1.54	2.15	2.59	14.67	4.22	7.96	208.1	8.37	3.86	2.87	15.04	5.24
Probability	0.524	<0.001	0.463	0.341	0.273	<0.001	0.121	0.050	<0.001	0.039	0.277	0.413	0.002	0.155
								Second trimesters						
$\chi^2$ (df = 2 or 3)	1.14	229.8	4.10	0.458	2.40	9.77	0.39	1.42	232.4	4.12	0.75	2.52	10.01	0.75
Probability	0.564	<0.001	0.129	0.79	0.301	0.008	0.824	0.700	<0.001	0.248	0.862	0.472	0.018	0.862
								Third trimesters						
$\chi^2$ (df=2 or3)	0.65	116.8	0.03	1.51	1.01	4.32	0.14	6.31	133.4	3.10	4.19	1.01	4.88	5.92
Probability	0.723	<0.001	0.984	0.470	0.603	0.115	0.932	0.097	<0.001	0.376	0.242	0.798	0.181	0.898

Note: DS86 = Dosimetry system1986; ATE = at the time of examination; L = linear; L-Q = linear-quadratic.

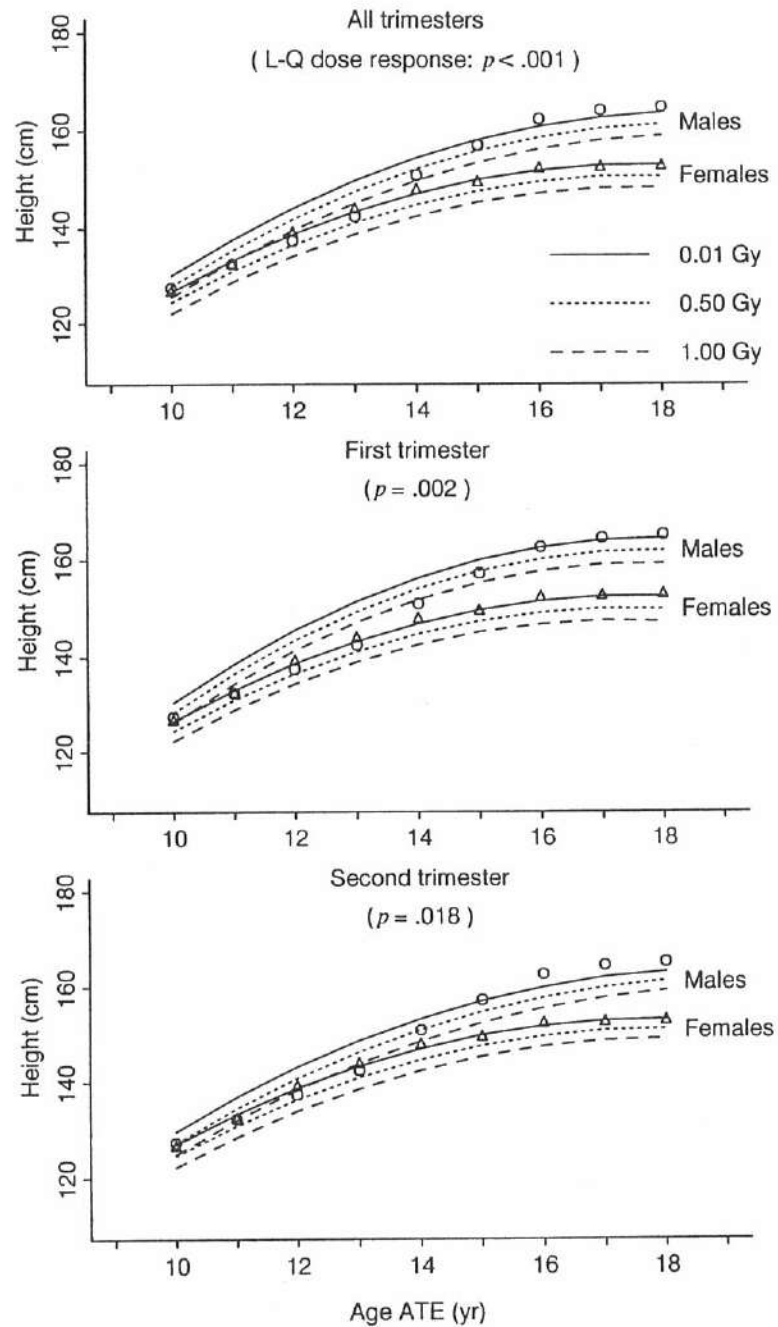


Figure 3. Observed and expected values of stature based on linear-quadratic (L-Q) dose relationship from age 10–18 yr at the time of examination (ATE). Observed total means of stature by sex and age ATE have been plotted as circles and triangles.

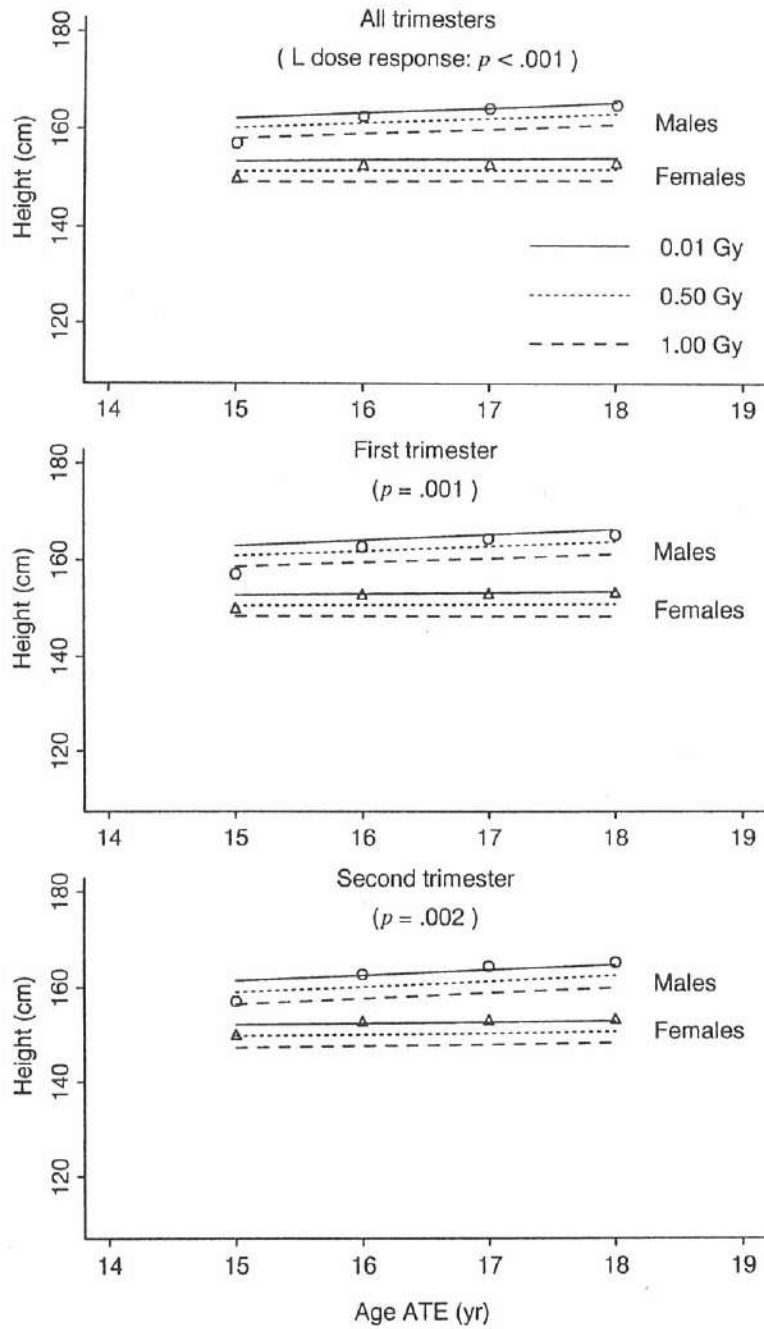


Figure 4. Observed and expected values of stature based on linear (L) dose relationship from age 15–18 yr at the time of examination (ATE). Observed total means of stature by sex and age ATE have been plotted as circles and triangles.



**Table 4.** Estimates of parameters for a growth curve model based on longitudinal height measurements for age 10–13 and 15–18 yr ATE by trimester of exposure

Item	All trimesters		First trimester		Second trimester		Third trimester	
	Constant	Linear	Constant	Linear	Constant	Linear	Constant	Linear
Parameter estimates for age 10–13 yr data based on L orthogonal coefficients								
Hiroshima male	135.87	2.483	137.10	2.618	134.18	2.423	133.60	2.607
Hiroshima female	136.97	2.965	135.26	2.901	135.72	3.056	135.98	2.998
Nagasaki male	135.65	2.525	136.04	2.694	134.84	2.483	132.23	2.489
Nagasaki female	136.46	3.015	138.03	3.226	135.09	2.900	133.45	3.075
DS86 dose (Gy)	-3.651	-0.0449	-3.900	-0.0931	-3.034	0.2021	-3.909	-0.3963
Gestational weeks	-0.0392	-0.000059	-0.0836	-0.0176	0.3102	-0.000318	0.03468	-0.00120
Parameter estimates for age 15–18 yr data based on L orthogonal coefficients								
Hiroshima male	164.51	0.5659	165.47	0.5579	163.53	0.5528	164.35	0.6300
Hiroshima female	153.93	0.1306	152.85	0.1283	153.25	0.1254	155.34	0.2144
Nagasaki male	163.68	0.5638	164.29	0.6021	162.70	0.5931	163.57	0.6024
Nagasaki female	154.17	0.1647	153.86	0.1643	152.02	0.1811	155.66	0.1770
DS86 dose (Gy)	-4.394	-0.0592	-4.773	-0.1424	-4.878	0.0134	-4.825	0.0631
Gestational weeks	-0.0545	0.00101	-0.1259	-0.00661	0.0446	-0.00550	-0.0754	0.00304

Note: DS86 = Dosimetry System 1986; ATE = at the time of examination; L = linear.

**Table 5.** Test statistics of parameter estimates by trimester of exposure for longitudinal height measurements for age10–13 and15–18 yr ATE based on L orthogonal coefficients

Item	Contrast vector							Contrast vector						
	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	0	1	0	0
Hiroshima male	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	0	1	0	0
Hiroshima female	1	-1	0	1	-1	0	0	1	-1	0	1	-1	0	0
Nagasaki male	-1	1	-1	0	-1	0	0	-1	1	-1	0	-1	0	0
Nagasaki female	-1	-1	0	-1	1	0	0	-1	-1	0	-1	1	0	0
DS86 dose (Gy)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0
Gestational weeks	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1

	Tests based on age 10–13 yr ATE							Tests based on age 15–18 yr ATE						
								All trimesters						
$\chi^2$ (df = 2)	5.66	106.0	2.58	3.18	0.12	11.80	1.86	8.65	636.0	8.18	2.75	1.75	31.98	8.32
Probability	0.059	<0.001	0.276	0.204	0.941	0.003	0.395	0.013	<0.001	0.017	0.253	0.417	<0.001	0.016
								First trimester						
$\chi^2$ (df = 2)	8.00	25.20	4.88	7.59	4.95	5.1	1.02	4.76	246.6	7.59	1.35	3.16	13.79	3.04
Probability	0.018	<0.001	0.087	0.023	0.0849	0.075	0.602	0.093	<0.001	0.023	0.509	0.206	0.001	0.219
								Second trimester						
$\chi^2$ (df = 2)	0.03	38.93	1.050	0.94	1.94	2.22	0.12	2.54	205.2	0.80	1.99	0.55	12.58	0.09
Probability	0.987	<0.001	0.592	0.626	0.379	0.329	0.941	0.281	<0.001	0.672	0.370	0.758	0.002	0.954
								Third trimester						
$\chi^2$ (df = 2)	5.45	37.96	1.31	7.92	3.43	4.49	0.09	4.70	171.4	4.09	1.21	0.95	4.59	0.35
Probability	0.066	<0.001	0.520	0.019	0.180	0.106	0.958	0.095	<0.001	0.129	0.546	0.621	0.101	0.841

Note: DS86 = Dosimetry System 1986; ATE = at the time of examination; L = linear.

lasting weeks or months in the human 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 estimated threshold of the small-head data, based either on an L or an L-Q dose-response relationship, is zero or thereabouts.<sup>21</sup> This apparent absence of a threshold and the somewhat different period of vulnerability suggest an embryological difference in the development of both a small head and mental retardation. Mean IQ studied (using the Koga test) by Schull and his colleagues<sup>18</sup> and its standard deviation (SD) 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 with normal heads. These values 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 individuals with small heads without severe mental retardation.<sup>21</sup> A significant effect of radiation on the frequency of atypically small heads is observed only in the first and second trimesters and for the intervals after ovulation of 0-7 weeks and 8-15 weeks. Although the risk of a small head at 0-7 weeks after ovulation increases significantly with increasing dose, no increase in risk is noted for severe mental retardation in this period. No excess risk of small heads was seen in the third trimester or among individuals exposed 16 weeks or more after ovulation. A significantly longitudinal growth retardation due to radiation exposure for the repeated measurements of stature was similarly noted only for all trimesters combined and for the first and second trimesters, as for the risk of the small heads. The longitudinal results derived from the growth curve analysis indicated a manifest growth retardation produced by the exposure to ionizing radiation for all ages of individuals from age 10-18 yr. The retardation effect is apparent at age 10-13 and continues unabated through age 15-18. Growth retardation in the 10-13 group was highly significant for all trimesters combined but only suggestive for the first trimester. However, the 15-18 group revealed a highly significant growth retardation for all trimesters combined and for both the first and second trimesters.

Of 30 cases of severe mental retardation clinically identified before age 17 yr, 18 cases (60%) had small heads based on the classification of small head sizes described in the 1987 paper.<sup>12</sup> They were determined using a sex-specific criterion of at least 2 SD below the mean observed between age 16-19 yr. Of these 18 cases with both small head size and severe mental retardation, 14 (78%) were exposed in the period 8-15 weeks after ovulation. In the 1992 report<sup>21</sup> based on age-specific criteria used for ages 9-19 yr, 15 (58%) of the 26 individuals with severe mental retardation had an atypically small head. Most (86%) of the individuals with small head size were exposed in the first and second trimesters—55% in the first trimester and 31% in the second. Excluding these severe mentally retarded cases from a longitudinal growth curve analysis, the growth retardation due to radiation exposure was suggestive for all ages of 446 individu-

als ( $p < .098$ ) but significant for the first trimester of 146 individuals ( $p < .038$ ). Other results of the second and third trimesters were not significant. A temporal pattern of growth and development from repeated measurements at age 10–13 yr and 15–18 yr was examined for the 692 and 824 individuals, respectively, without severely mentally retarded cases. No significant retardation was noted for the prematurity period in the former, whereas a significantly longitudinal growth retardation for the maturity period of the latter was observed only in all trimesters combined ( $p < .016$ ) and the first trimester ( $p < .023$ ). The findings suggest a close relationship, in terms of growth and development, between mental retardation and stature and small head size.

In this growth study the major problem of interest is whether the radiation-related growth retardation of stature in adolescence in children exposed prenatally to A-bomb radiation is influenced by birth weight. The information on birth weights is available from the In Utero Mortality Sample (Data Design Tape No. 1037). There were 174 individuals with known birth weights out of 455 whose ages were 10–18 yr. The relationship between birth weights and stature in adolescence, from repeated measurements, was investigated by a growth curve model, adding birth weights to the covariates.

A multivariate test statistic is for examining whether a set of three parameter estimates including a constant term related to an L-Q dose-response relationship is significantly different from zero. A significantly positive effect of the test statistic ( $\chi^2 = 12.44$  with 3 df and  $p = .006$ ) for three estimated parameters (constant = 3.298, L = 0.0238, and Q = -0.0148) of birth weights (in kilograms) based on orthogonal coefficients was noted for 174 individuals. The growth curve model is considered a common L-Q growth pattern regarding birth weights. The mean birth weight was 3.04 kg for 104 males and 2.85 kg for 70 females, but the difference between the two groups was not significant. A growth curve model with different L-Q growth patterns for males and females was applied to the same growth data. The results showed significant reduction in growth and development for three estimated parameters of constant = 3.227, L = -0.083, and Q = -0.019 ( $\chi^2 = 10.02$  with 3 df and  $p = .018$ ) for males and constant = 3.399, L = -0.179, and Q = -0.0084 ( $\chi^2 = 7.60$  with 3 df and  $p = .055$ ) for females. For four subjects, birth weight less than 2.0 kg (MF [REDACTED], and [REDACTED]) may be ascribable to premature birth caused by a maternal shock due to A-bomb exposure or maternal physical condition during pregnancy and socioeconomic factors. The low birth weights were 1.31 kg for a female exposed to 0 Gy in the first trimester, 1.50 kg for a female exposed to 1.64 Gy in the second trimester, 1.50 kg for a male exposed to 1.09 Gy in the third trimester, and 1.87 kg for a male exposed to 1.08 Gy in the second trimester. Also their maturity heights at age 18 yr were 140 cm, 139 cm, 170 cm, and 160 cm, respectively. Of the three individuals exposed to 1.0 Gy or more, two (MF [REDACTED] and [REDACTED]) were mentally retarded cases with small heads. A negative L or Q term tends slightly to be close to an average birth weight with a small value for a low birth weight and a large value for a high birth weight, but the expected values of birth weights for the repeated measurements of stature were positively close to the observed control mean values of stature with an increase of age, as is evident from Figure 5. This suggests that the growth and development of prenatally exposed A-bomb survivors will not be effectively determined by low birth weights

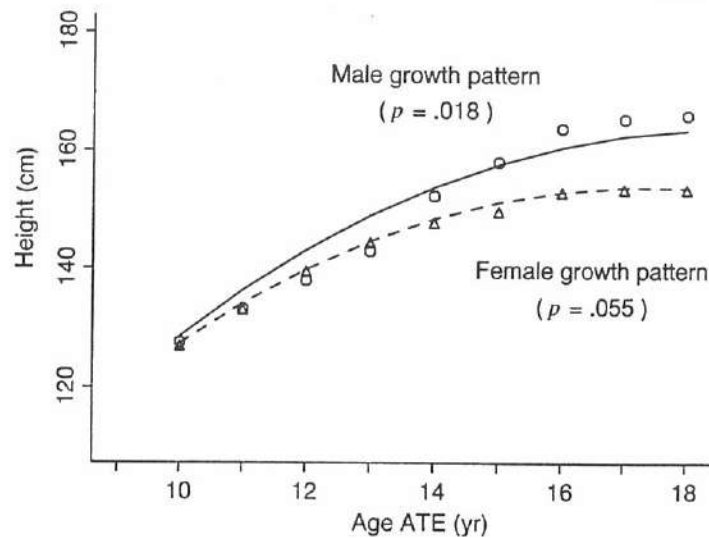


Figure 5. Observed and expected values of stature based on linear-quadratic birth weight relationship from age 10–18 yr at the time of examination (ATE). Observed control means of stature by sex and age ATE have been plotted as circles and triangles. Respective growth patterns are based on a mean birth weight of males (3.04 kg) and females (2.85 kg).

excepting genetic effects and socioeconomic status.

The data on head circumference, height, and body weight observed at age 18 yr in the clinical sample suggest a linear and statistically significant diminution in these measurements with increasing dose.<sup>4</sup> To investigate the possibility of growth retardation with respect to standing height, weight, sitting height, and chest circumference at age of menarche, a multivariate analysis of covariance was attempted by Izumi et al. The results were presented at the 1990 annual meeting of the Japanese Society of Public Health.<sup>20</sup> Their results showed a highly significant retardation of growth and development in relation to the four physical characteristics for DS86 uterine absorbed dose and age at menarche, and also for postovulatory weeks at exposure. Recently Otake and Schull<sup>21</sup> reported a significant effect of radiation on the frequency of atypically small heads only in the first and second trimesters of pregnancy and for the postovulatory ages at exposure of 0–7 weeks and 8–15 weeks. Although the risk of a small head at 0–7 postovulatory weeks was found to increase significantly with increasing dose, no increase in risk was noted for severe mental retardation in these same weeks. No excess risk of a small head size was seen in the third trimester or among individuals exposed 16 or more weeks after ovulation. Growth retardation was also evaluated among individuals age 10–12 and 16–18 yr, and a retardation with increasing dose was observed at almost all ages as judged by the negative estimates of the dose parameters associated with the four measurements. However, only the findings at the ages of 17 and 18 yr were statistically significant on the basis of cross-sectional analysis. However, the radiation-related growth retardation in the first and second trimesters of pregnancy as determined from longitudinal

data from repeated measurements of stature in this paper is the same as the significant result obtained for small heads, but a longitudinal growth retardation derived from age 10–18 yr differs from a cross-sectional result at a given age. A highly significant retardation of growth and development in relation to longitudinal data was noted in the first trimester of pregnancy in particular, and all estimates based either on an L response or an L-Q response relationship were negative in relation to DS86 uterine dose. This implies a demonstrable growth retardation due to radiation exposure based on longitudinal repeated measurements of stature.

Although there seems to be a clear relationship between exposure to atomic radiation and disturbances of growth and development, the possible contributions of such factors as poor nutrition and disruption of normal family life in the years immediately following the war have been difficult to evaluate. However, it is questionable whether poor nutrition, if indeed such existed, affects the dose dependence other than additively. Given the uncertainty of nutrition's role, the prudent course in the estimation of growth retardation seems to be one that assumes that the dose-response relationship is not materially altered by malnutrition. In our analysis of longitudinal height measurements obtained at age 10–18 yr, therefore, we have assumed that such concomitant factors as nutrition and socioeconomic status equally affected all individuals studied, regardless of radiation dose. If this assumption is justified, then a highly significant retardation of growth and development has been observed for these children at age 10–18 yr, typically at age 15–18 yr.

In the analysis of growth as reflected in longitudinal height measurements from ages 10 to 18 yr, we have considered another growth curve model with covariates in addition to the one described in the section on statistical methods:  $E(Y) = A\Xi B + Z\zeta B$ . The second model is  $E(Y) = A\Xi B + Z\Gamma$ , the notations of which are almost the same, but  $\Gamma$  is an  $m \times p$  matrix of unknown parameters. The number of estimated parameters in the first model, based on four city-sex categories and nine repeated measurements of stature, is 12 for the L orthogonal coefficients and 18 for the L-Q orthogonal coefficients, but in the second model they are 26 and 30, respectively. When Akaike's Information Criterion (AIC)<sup>22</sup> is used as a measure of goodness of fit, the AIC values are 19,934.63 and 19,013.40, respectively, for the first model, whereas they are 19,394.85 and 18,778.10, respectively, for the second (Appendix). AIC values from the first to third trimesters of pregnancy based on L-Q orthogonal coefficients are 6164.57, 7936.66, and 4821.75 in the first model, and 6049.65, 7786.33, and 4751.55 in the second. In every case, the first model fits more poorly than the second. However, we used the first model because there is no large discrepancy of AIC values between the two models, in consideration of the large sample size. Furthermore, several parameters estimated by age with two covariates (dose and gestational age) or with three covariates (dose, dose squared, and gestational age) produce positive or negative signs, but a multivariate test statistic also leads to a radiobiological interpretation as a set of parameter estimates related to radiation exposure. When DS86 uterine-absorbed-dose equivalents, assuming a neutron relative biological effectiveness of 10, were used, the results of the growth curve analysis were almost the same but with slightly declining parameter estimates. The estimates of the L-Q coefficients fell from  $-4.684$ ,  $-0.01775$ , and  $0.001013$

(Table 2) to  $-4.346$ ,  $-0.01702$ , and  $0.000833$ , respectively (data not shown in a table) for the L-Q orthogonal coefficients. The  $\chi^2$  statistic for the dose effect under the contrast vector was changed trivially, from 25.71 to 25.38 with 3 degrees of freedom.

Growth curve analysis using an L or an L-Q dose-response model with three covariates—DS86 uterine dose, DS86 uterine-dose squared, and gestational age after fertilization—revealed a highly significant effect of the linear DS86 dose term when all trimesters were combined, but not a significant effect for DS86 dose squared. The results of using a log-transformation on the repeated measures of stature were not different from those based on the L or L-Q orthogonal coefficients when the transformation was not employed. Furthermore, when the 14 severely mentally retarded cases given in Table 1 were excluded from the 838 individuals with four longitudinal height observations at age 15–18 yr, the results based on the L dose-response model still revealed a significant growth retardation with a tail probability of  $p = .016$ . Growth retardation in the first-trimester individuals, after excluding two severely mentally retarded cases, was also significant ( $p = .023$ ). However, the radiation effect seen among individuals exposed in the second trimester was not significant when the eight severely mentally retarded cases were excluded because 5 of the 10 children who were exposed to 1.0 Gy or more were mentally retarded.

Finally, the relationship between complete and incomplete repeated measurements is discussed. Of 1566 individuals with DS86 doses, there are 1347 (or 1264) individuals with 3 (or 4) or more repeated measurements. Of these 1347 individuals, 21 were exposed to 1.0 Gy or more. Most of the 21 individuals exposed to 1.0 Gy or more have been used in our analysis. The fact that 13 (62%) were included in the 455 individuals measured at all ages from 10–18 yr, 14 (67%) in the 704 individuals measured at the first 4 ages from 10–13 yr, and 18 (86%) in the 838 individuals measured in the last 4 ages from 15–18 yr seems to give not so large a loss for estimation to growth retardation. The 1347 individuals include 83 with 3 observations from 10–18 yr, 118 with 4 observations, 253 with 5 observations, 103 with 6 observations, 138 with 7 observations, 197 with 8 observations, and 455 with 9 observations. As a method of using incomplete data for 1347 or 1264 individuals, there is a two-stage random-effects model with an L relationship or an L-Q relationship, respectively. We are currently analyzing the incomplete and complete data together using the methods of Vonesh and Carter.<sup>9</sup> These methods require stricter assumptions regarding the covariance structure but allow use of more data. Thus, it will be interesting to compare the results of this alternative analysis with those presented in the current paper.

## References

1. Belsky JL, Blot WJ: Adult stature in relation to childhood exposure to the atomic bombs of Hiroshima and Nagasaki. *Am J Public Health* 65:489–94, 1975 (ABCC TR 35-71)
2. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation: Genetic and Somatic Effects of Ionizing Radiation (UN Sales Pub. No. E.86. IX.9). New York, UN, 1986

3. Wood JW, Keehn RS, Kawamoto S, Johnson KG: The growth and development of children exposed in utero to the atomic bombs in Hiroshima and Nagasaki. *Am J Public Health* 57:1374-80, 1967 (ABCC TR 11-66)
4. Ishimaru T, Nakashima E, 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
5. Potthoff RF, Roy SN: A generalized multivariate analysis of variance model useful especially for growth curve problems. *Biometrika* 51:313-26, 1964
6. Rao CR: The theory least squares when the parameters are stochastic and its application to the analysis of growth curves. *Biometrika* 52:447-58, 1965
7. Grizzle JE, Allen DM: Analysis of growth and dose response curves. *Biometrics* 25:357-81, 1969
8. Laird NM, Ware JH: Random-effects models for longitudinal data. *Biometrics* 38:963-74, 1982
9. Vonesh EF, Carter RL: Efficient inference for random-coefficient growth curve models with unbalanced data. *Biometrics* 43:617-28, 1987
10. Crowder MJ, Hand DJ: *Analysis of Repeated Measures*. London, Chapman and Hall, 1990
11. Fujikoshi Y, Kanda T, Tanimura N: The growth curve model with an autoregressive covariance structure. *Ann Inst Statist Math* 32(3):533-42, 1990
12. 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 systems. RERF TR 16-87
13. 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)
14. 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
15. Otake M, Schull WJ: Mental retardation in children exposed in utero to the atomic bombs: A reassessment. RERF TR 1-83
16. Miller RW, Blot WJ: Small head size after in utero exposure to atomic radiation. *Lancet* 2:784-7, 1972 (ABCC TR 35-72)
17. Blot WJ: Review of thirty year study of Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivors. II. Biological effect. C. Growth and development following prenatal and childhood exposure to atomic radiation. *J Radiat Res* 16(Suppl):82-8, 1975
18. 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
19. Otake M, Yoshimaru H, Schull WJ: Prenatal exposure to atomic radiation and brain damage. *Cong Anom* 29:309-20, 1989



- 
20. Izumi S, Souda M, Ochi Y, Otake M, Moriyama M: Menarcheal age of the prenatally exposed survivors in Hiroshima and Nagasaki, in Proc 49th Annual Meeting of the Japanese Public Health Association. Tokyo, Japanese Public Health Association, 1990. p 352
  21. Otake M, Schull WJ: Radiation-related small head sizes among the prenatally exposed A-bomb survivors. *Int J Radiat Biol* 63:255-70, 1993 (RERF TR 6-92)
  22. Akaike H: Information theory and an extension of the maximum likelihood principal, in Proc 2nd Int Symp on Information Theory. Ed by Petrov BF, Csáki F. Budapest, Akadémiai Kiado, 1973. pp 267-81
  23. Chinchilli VM, Elswick RK: A mixture of the MANOVA and GMANOVA models. *Comm Statist Theor Meth* 1412, 3075-89, 1985

## Appendix: A Growth Curve Model with Covariates

The growth curve model with covariates is given by

$$\begin{aligned} E(\mathbf{Y}) &= \mathbf{A} \Xi \mathbf{B} + \mathbf{Z} \zeta \mathbf{B} , \\ V[\text{vec}(\mathbf{Y})] &= \Sigma \otimes \mathbf{I}_N , \end{aligned} \quad (1)$$

where  $\mathbf{Y}$  is an  $N \times p$  matrix of stature measurements,  $\mathbf{A}$  is an  $N \times k$  design matrix of rank  $k$ ,  $\mathbf{B}$  is a  $q \times p$  known matrix of rank  $q$ ,  $\mathbf{Z}$  is an  $N \times m$  matrix of covariate measurements,  $\Xi$  is a  $k \times q$  matrix of unknown parameters,  $\zeta$  is an  $m \times q$  matrix of unknown parameters, and  $\Sigma$  is a  $p \times p$  positive definite matrix. Here,  $\text{vec}(\mathbf{Y})$  denotes the column vector defined by arranging the column vectors of  $\mathbf{Y}$  in a column. Further, it is assumed that the rows of  $\mathbf{Y}$  are independently normally distributed with unknown covariance matrix  $\Sigma$ . For the growth curve model without covariates, see, eg, Potthoff and Roy<sup>5</sup> and Grizzle and Allen.<sup>7</sup> In the longitudinal data,  $p$  is the number of repeated observations for each of the  $N$  subjects,  $(q - 1)$  is the degree of a polynomial,  $k$  is the number of groups, and  $m$  is the number of covariates. The elements of a  $q \times p$  matrix  $\mathbf{B}$  are the values of orthogonal polynomials at  $t_1, \dots, t_p$ , ie,

$$\mathbf{B} = \begin{bmatrix} 1 & 1 & \dots & 1 \\ b_1(t_1) & b_1(t_2) & \dots & b_1(t_p) \\ \vdots & \vdots & \dots & \vdots \\ b_{q-1}(t_1) & b_{q-1}(t_2) & \dots & b_{q-1}(t_p) \end{bmatrix} ,$$

where  $b_j(t)$  is a  $j$ th degree polynomial and the rows of  $\mathbf{B}$  are mutually orthogonal. The MLEs of  $\Xi$  and  $\zeta$  are given explicitly by

$$\begin{bmatrix} \hat{\Xi} \\ \hat{\zeta} \end{bmatrix} = \mathbf{T}^{-1} [\mathbf{A} \mathbf{Z}]' \mathbf{Y} \mathbf{S}^{-1} \mathbf{B}' (\mathbf{B} \mathbf{S}^{-1} \mathbf{B}')^{-1} ,$$

where  $\mathbf{T} = [\mathbf{A} \mathbf{Z}]' [\mathbf{A} \mathbf{Z}]$ ,  $\mathbf{S} = \mathbf{W}_{yyz} = \mathbf{W}_{yy} - \mathbf{W}_{yz} \mathbf{W}_{zz}^{-1} \mathbf{W}_{zy}$ ,  $\mathbf{W}_{yy} = \mathbf{Y}' [\mathbf{I}_N - \mathbf{A}(\mathbf{A}'\mathbf{A})^{-1}\mathbf{A}'] \mathbf{Y}$ ,  $\mathbf{W}_{zz} = \mathbf{Z}' [\mathbf{I}_N - \mathbf{A}(\mathbf{A}'\mathbf{A})^{-1}\mathbf{A}'] \mathbf{Z}$ , and  $\mathbf{W}_{yz} = \mathbf{W}'_{zy} = \mathbf{Y}' [\mathbf{I}_N - \mathbf{A}(\mathbf{A}'\mathbf{A})^{-1}\mathbf{A}'] \mathbf{Z}$ . We use the notations  $\mathbf{T}_{aa} = \mathbf{A}'\mathbf{A}$ ,  $\mathbf{T}_{zz} = \mathbf{Z}'\mathbf{Z}$ ,  $\mathbf{T}_{az} = \mathbf{T}_{za} = \mathbf{A}'\mathbf{Z}$  and  $\mathbf{T}_{zy} = \mathbf{Z}'\mathbf{Y}$ . The variance-covariance matrix of the elements of  $\hat{\Xi}$  and  $\hat{\zeta}$  is given by

$$V[\text{vec}(\hat{\Xi}' \hat{\zeta}')] = \tilde{\mathbf{G}} \otimes (\mathbf{B} \Sigma^{-1} \mathbf{B}')^{-1} ,$$

where  $\tilde{\mathbf{G}} = [(N - k - m - 1)/(N - k - m - (p - q) - 1)] \mathbf{G}$  and  $\mathbf{G} = \mathbf{T}^{-1}$ . An estimator for  $V[\text{vec}(\hat{\Xi}' \hat{\zeta}')]$  is obtained by replacing  $\Sigma$  by its unbiased estimator  $\tilde{\Sigma}$ :

$$\begin{aligned} \mathbf{n} \tilde{\Sigma} &= [\mathbf{Y} - (\mathbf{A} \mathbf{Z}) \begin{bmatrix} \hat{\Xi} \\ \hat{\zeta} \end{bmatrix}] \mathbf{B}' [\mathbf{Y} - (\mathbf{A} \mathbf{Z}) \begin{bmatrix} \hat{\Xi} \\ \hat{\zeta} \end{bmatrix}] \mathbf{B} \\ &= \mathbf{S} + [\mathbf{I}_p - \mathbf{S}^{-1} \mathbf{B}' (\mathbf{B} \mathbf{S}^{-1} \mathbf{B}')^{-1} \mathbf{B}]' \mathbf{T}'_{y(az)} \mathbf{G} \mathbf{T}'_{y(az)} [\mathbf{I}_p - \mathbf{S}^{-1} \mathbf{B}' (\mathbf{B} \mathbf{S}^{-1} \mathbf{B}')^{-1} \mathbf{B}] , \end{aligned}$$

where  $n^* = N - k - m$  and  $T_{y(a z)} = [T_{y_a} \ T_{y_z}]$ . The MLE of  $\Sigma$  is  $\hat{\Sigma} = (n^*/N)\tilde{\Sigma}$ . The hypothesis in which we are interested can be expressed as

$$H_0 : C \begin{bmatrix} \Xi \\ \zeta \end{bmatrix} D = 0 ,$$

where  $C$  is a  $c \times (k + m)$  known matrix of rank  $c$  and  $D$  is a  $q \times d$  known matrix of rank  $d$ . We can choose optionally  $C$  (or  $D$ ) as the identity or contrast matrix. For the tests in Tables 3 and 5, we used  $D$  as  $D = I_2$  for an L relationship and  $D = I_3$  for an L-Q relationship. For the matrix  $C$ , we optionally chose the  $1 \times 6$  contrast vectors as shown in the tables. The likelihood-ratio statistic

$$-n^* \log \frac{|S_e|}{|S_e + S_h|}$$

has an approximately  $\chi^2$  distribution with  $cd$  degrees of freedom, where  $S_e = D'(BS^{-1}B')^{-1}D$ ,

$$S_h = (C \begin{bmatrix} \hat{\Xi} \\ \hat{\zeta} \end{bmatrix} D)' (C R C')^{-1} (C \begin{bmatrix} \hat{\Xi} \\ \hat{\zeta} \end{bmatrix} D)$$

and

$$R = G + G T_{y(a z)} [S^{-1} - S^{-1}B' (BS^{-1}B')^{-1} BS^{-1}] T_{y(a z)}' G$$

with  $T_{y(a z)}' = [T_{y_a}' \ T_{y_z}']$ .

The AIC of the Appendix model (1) as a measure of goodness of fit is easily derived:

$$\text{AIC} = N \log |\hat{\Sigma}| + pN [\log(2\pi) + 1] + 2[p(p+1)/2 + (k+m)q] .$$

As an alternative of model (1) we may consider the model

$$\begin{aligned} E(Y) &= A\Xi B + Z\Gamma , \\ V[\text{vec}(Y)] &+ \Sigma \otimes I_N , \end{aligned} \quad (2)$$

where  $\Gamma$  is an  $m \times p$  matrix of unknown parameters. Model (2) is a mixture of MANOVA and GMANOVA models (Chinchilli and Elswick<sup>23</sup>). AIC of the model (2) is given by

$$\text{AIC} = N \log |\hat{\Sigma}^*| + pN(\log(2\pi) + 1) + 2[p(p+1)/2 + kq + mp] ,$$

where

$$N\hat{\Sigma}^* = S + [I_p - S^{-1}B' (B S^{-1}B')^{-1}B'] [T_{y(a z)} G T_{y(a z)}' - T_{yz} T_{zz}^{-1} T_{zy}] [I_p - S^{-1}B' (B S^{-1}B')^{-1}B] .$$

---

業績報告書シリーズ  
*Technical Report Series*

---

原爆胎内被爆者の身長の成長・発育に関する  
縦断的研究

A Longitudinal Study of Growth and Development  
among Prenatally Exposed Atomic-bomb Survivors

大竹正徳 藤越康祝 William J Schull 和泉志津恵

---

**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から入手できる。

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が平等に分担し、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が充てられている。

原爆胎内被爆者の身長・成長・発育に関する縦断的研究<sup>§</sup>A Longitudinal Study of Growth and Development  
among Prenatally Exposed Atomic-bomb Survivors大竹正徳<sup>a</sup> 藤越康祝<sup>b</sup> William J Schull<sup>c</sup> 和泉志津恵<sup>a</sup>

## 要 約

成長曲線分析を利用して、10歳から18歳まで繰り返し測定した身長の9変量、およびDS86子宮吸収推定線量と受胎年齢(週齢)の2共変量、あるいはDS86子宮推定線量、DS86子宮推定線量の2乗と受胎年齢の3共変量のいずれかを用いて、455人について原爆被爆による発育遅滞を検討した。市、性、DS86線量および受胎年齢別に種々の比較を行った結果、最も大きな有意差は男女間に見られた。しかし、線形-二次線量反応に基づいた分析では、被爆時期が全妊娠3か月期(全妊娠期間と呼ぶ)と妊娠前期の男性を除いて、広島と長崎の男性間あるいは女性間に有意差はなかった。全妊娠期間および妊娠前期・中期に、DS86子宮吸収推定線量(グレイ)による有意に高い発育遅滞を認めた。妊娠期間前期において、線形または線形-二次線量反応に基づいたパラメータの推定値は、DS86子宮吸収推定線量に関してすべて負であった。妊娠中期のパラメータの推定値は、定数項に対して負で、線形項または線形-二次項に対して正であったが、身長・発育成長はDS86子宮線量に依存して明らかに減少傾向を示した。この正の推定値は線量の増加と共にわずかに対照群レベルに接近する傾向にある。有意差は、線形または線形-二次線量反応関係に関連した定数項を含む2または3パラメータの推定値の一つのセットが、有意にゼロから異なっているかどうかを調べる多変量検定統計量で決定される。放射線に関連した発育遅滞は、10歳から18歳まで繰り返し測定した身長の縦断的結果から明らかである。妊娠後期への放射線の影響は、線形反応モデルまたは線形-二次反応モデルのいずれも有意でなかった。

<sup>§</sup>本業績報告書は研究計画書RP 10-80に基づく。本報告の英語版は別に発行した。承認1992年7月16日。印刷1994年11月。

放影研<sup>a</sup>統計部<sup>b</sup>統計部顧問および広島大学理学部数学科<sup>c</sup>元放影研常務理事、現在ヒューストン、テキサス大学保健科学センター公衆衛生学部疫学研究センター

男子の二次発育成長の始まる最初の兆候(青年の急成長期)は、平均年齢で14歳のようである。この点から、10歳から13歳の704人および15歳から18歳の838人を繰り返し測定した身長の変量について、線形線量反応関係に基づいた成長分析をそれぞれ行った。成熟期前と成熟期とに分けた試みは、対象者数が増加することによって統計的検出力を増加させる。この発育遅滞の影響が10歳から13歳において明らかに認められ、また15歳から18歳でも持続している所見は明白である。前者の発育遅滞は全妊娠期間では高い有意差を認めたが、妊娠前期では示唆的であった。他方、後者の年齢群では、妊娠前期と妊娠中期の両方に有意に高い発育遅滞を認めた。青春期において繰り返し測定した身長と出生体重との関係を、成長曲線分析で得られた結果に基づいて考察した。

## 緒言

妊娠期あるいは小児期に1 Gy以上の電離放射線に被曝した者は、対照群と比べて有意に身長が低いことが発育成長調査研究で立証されている。<sup>1,2</sup> この影響は被曝時年齢が若いほど一般に大きい。発達中のヒトの胎芽および胎児に及ぼす放射線被曝の有害な影響は、国際連合原子放射線影響科学委員会<sup>2</sup>によって検討され、胎児期に原子爆弾に曝露した多くの被曝者調査によって実証されている。Woodら<sup>3</sup>は広島・長崎の胎内被曝者の頭囲、身長、体重は有意に減少していると報告した。彼らの所見に基づいた放射線影響のレベルは、妊娠の3か月期(ここでは妊娠期間と呼ぶ)により変化するものではなかった。石丸<sup>4</sup>は成熟期の胎内被曝者(18歳)における原爆放射線と身体的発育の関係を検討したが、この解析は最終期の身長に焦点を当てたものであり、成長過程自体に及ぼす被曝の影響を究明するものではない。事実、初期の研究者達の発育成長データに関する全調査研究<sup>1,3,4</sup>は、横断的方法によって解析されている。

多くの対象者を異なる時期に繰り返し測定した縦断的データの解析は、しばしば傾向分析または成長曲線分析と呼ばれている。成長曲線分析の技法は幾人かの研究者によって検討されてきた。<sup>5-11</sup> これらの技法の一つは一般共分散構造に基づくものであり、他の技法はランダムな影響または自己回帰共分散構造のようなあまり一般的ではない共分散構造を仮定したものであった。一般的共分散構造を持つ多変量モデルは不完全または非バランスデータに適用するのがしばしば困難である。他方、二段階のランダム影響モデルでは適用できる。<sup>8,9</sup> 一つの解析として、ここでは完全な反復測定に基づき、共変量の存在する一般的共分散構造を持つ成長曲線モデルを適合した。この方法は、共変量として放射線量および排卵後の妊娠週齢(排卵後週齢)を用いて、身長の反復測定値の縦断的データに応用する。本調査において、第一の目的は1955年から1963年に10歳から18歳であった対象者、二次成長期の開始前後である10歳から13歳および15歳から18歳のそれぞれの対象者から得られた反復測定値を用いて、胎内被曝者の身長の発育を調査すること、第二には都市別、性別、1986年線量

推定システム(DS86)線量別、および被爆時の妊娠期間別に身長の時期的変化を測定することである。

### 材料および方法

本報告の胎内被爆者集団は、いわゆるPE86胎内臨床対象者である。詳細に記述すれば、本対象者集団は重度精神遅滞分析で大竹ら<sup>12</sup>によって用いられた1,598人(広島1,250人、長崎348人)から成る。対象者1,598人のうち、1,566人(広島1,242人、長崎324人)についてDS86線量の利用が可能である。

対象者の臨床記録を検討し、身長測定に若干の訂正を加えた。すなわち、7人(MF [redacted])の身長を17歳で166 cmから157 cmに、19歳で151 cmから161 cm、18歳で190 cmから170 cm、14歳で170 cmから146 cm、16歳で147 cmから167 cm、13歳で170 cmから146 cm、16歳で190 cmから167 cmにそれぞれ訂正した。また、3人(MF [redacted])については臨床記録では極めて疑わしい身長の記述があったため、本調査からは除外した。これらの調査対象者の中で、重度精神遅滞9症例を含む455人(広島284人、長崎171人)は10歳から18歳までに毎年身長を測定した。また、重度精神遅滞12例を含む704人(広島438人、長崎266人)は10歳から13歳までに毎年身長を測定しており、重度精神遅滞14例を含む838人(広島627人、長崎211人)についても15歳から18歳までに毎年身長を測定していた。10歳から18歳まで繰り返し測定した身長は、1955年から1963年に原爆傷害調査委員会の臨床部のスタッフによって測られた。

### DS86線量推定

DS86線量方式<sup>14</sup>では、個々人の被曝に関係した特別な物理的状況をモデル化することによって、広島では爆心地から1,600 m、長崎では2,000 m以内の被爆者の必要な遮蔽情報がある母親の子宮線量の計算を可能にする。この距離以遠の被爆者の線量は低く、また概して詳細な遮蔽情報が欠落しているために、子宮吸収線量は線量が直接算出できる被爆者から推定した平均透過係数を用いる回帰法によって求めた。

本調査で用いた母親の子宮吸収線量推定値はDS86線量体系の改定版3に基づいている。これらの推定値は1989年7月に算出された。胎児吸収線量はまだ算出されていない。詳細な遮蔽歴が判明している場合は、DS86線量推定値は身体の方角、姿勢、および組織中の放射エネルギーの分散の影響を直接評価することによって求める。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線量を推定し、その推定値は完全な遮蔽歴のある被爆者から算出した建物および身体の前平均透過係数を用いて修正している。



## 妊娠3か月期

この胎内被爆者群の生年月日は、出生記録(戸籍)からではなく、対象者またはその母親との面接から入手した日付に基づいている。<sup>15</sup> 妊娠3か月期(妊娠期間と呼ぶ)は広島・長崎(括弧内)で以下のように定義される。

妊娠期間前期：1946年2月7(10)日－1946年5月31日  
(排卵後約12週間以内)

妊娠期間中期：1945年11月7(10)日－1946年2月6(9)日  
(排卵後約12-24週間)

妊娠期間後期：1945年8月6(9)日－1945年11月6(9)日  
(排卵後約25週間以上)

## 統計解析法

身長の反復測定値と放射線量、放射線量の2乗あるいは排卵後週齢のような共変量を伴う縦断的データの解析法として共分散構造を持つ成長曲線モデルを考えた。共変量を持つ成長曲線モデルは、期待行列および分散-共分散行列がそれぞれ

$$E(Y) = A \Xi B + Z \zeta B \quad \text{および} \quad \Sigma \otimes I_N$$

によって表される。この場合、 $Y = (y_1, \dots, y_N)'$  は9回繰り返された身長測定の  $N \times p$  ( $455 \times 9$ ) 行列である。すなわち  $N = 455$ 、 $A$  は都市別(広島・長崎)および性別(男性・女性)に決定されるランク  $k$  の計画行列  $N \times k$  ( $455 \times 4$ )、 $B$  はランク  $q$  の個人内の既知の  $q \times p$  計画行列であり、線形関係は  $(2 \times 9)$ 、線形-二次関係は  $(3 \times 9)$  である(詳細については下記参照)。 $Z$  は  $N \times m$  共変量行列すなわち線量、妊娠週齢あるいは線量の2乗から構成される  $(455 \times 2)$  もしくは  $(455 \times 3)$  である。 $\Xi$  は未知パラメータの  $k \times q$  行列、すなわち線形関係は  $(4 \times 2)$ 、線形-二次関係は  $(4 \times 3)$  である。 $\zeta$  は未知パラメータの  $m \times q$  行列であり、 $m =$  共変量数  $= 2$  もしくは  $3$ 、線形関係は  $(m \times 2)$ 、線形-二次関係は  $(m \times 3)$  である。 $\Sigma$  は正定符号の  $p \times p$  行列であり、9回繰り返しのある測定値は  $(9 \times 9)$  で表される。 $Y$  の行は独立に正規分布すると仮定する。縦断的データでは、 $p$  は  $N$  人の各対象者の繰り返しのある観察数であり、 $(q-1)$  は多項式の次数、 $k$  は群の数を表す(詳細については付録を参照)。このモデルでは、都市、性、共変量としての妊娠週齢の相違に関係なく線形あるいは線形-二次線量反応関係は共通のリスクを持つと仮定する。

青年期の急成長期開始前後の成長曲線パターンには相違がある。このパターンは単調なS字曲線ではないように思われる。成熟期前後の704人および838人の成長分析では、モデリングの対象者の増加に伴い統計検出力は増加する。成長曲線モデルを多く応用する上で、

$p$ はたかだか4または5である。つまり、縦断的データは通常各対象者の短期間の観察から成る。ここでは(1)10歳から18歳までの身長に関するデータでは $p = 9$ を用い、(2)急成長期の開始前すなわち10歳から13歳のデータおよび二次成長期の開始後の15歳から18歳のデータでは $p = 4$ を用いた二つの解析を試みた。本報告書で適用されている、直交多項式の $N = 455$ 人の線形関係( $2 \times 9$ )行列、線形-二次関係( $3 \times 9$ )行列、および $N = 704$ 人および838人については各々( $2 \times 4$ )または( $3 \times 4$ )行列は、

$$B_{2 \times 4} = \begin{bmatrix} 1 & 1 & 1 & 1 \\ -3 & -1 & 1 & 3 \end{bmatrix} \text{ または } B_{3 \times 4} = \begin{bmatrix} 1 & 1 & 1 & 1 \\ -3 & -1 & 1 & 3 \\ 1 & -1 & -1 & 1 \end{bmatrix} \text{ および}$$

$$B_{2 \times 9} = \begin{bmatrix} 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 \\ -4 & -3 & -2 & -1 & 0 & 1 & 2 & 3 & 4 \end{bmatrix} \text{ または } B_{3 \times 9} = \begin{bmatrix} 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 \\ -4 & -3 & -2 & -1 & 0 & 1 & 2 & 3 & 4 \\ 28 & 7 & -8 & -17 & -20 & -17 & -8 & 7 & 28 \end{bmatrix}$$

として表される。完全と不完全な反復測定値間の関係および1.0 Gy以上の被爆者の損失の影響との関係は「考察」の項で述べる。

## 結 果

表1は都市別、性別、DS86子宮吸収線量別、妊娠期間別の10歳から18歳までの9回繰り返しのある身長測定値、および10歳から13歳と15歳から18歳までの4回繰り返しのある身長測定値を持つ対象者数の基本的分布を示す。明らかに、1.0 Gy以上の被爆者は少ないが、性、検査時(A TE)年齢およびDS86線量群に対応する縦断的平均身長測定値は他の二つの線量群よりも多少低い(図1)。455人について性別、DS86線量別の10歳から18歳までの身長の観察値は両市を合計した場合に、明確な傾向を認める(図1)。当然ながら、男女間の差異は大きい。図2は、二次成長開始前(10歳から13歳)に測定された704人および二次成長の開始後(15歳から18歳)に測定された838人について、性別、検査時年齢別、DS86子宮線量群別に身長の観察平均値を図式化したものである。1.0 Gy以上の数少ない被爆児童の身長の観察平均値は比較群よりも低い。

### 縦断的測定値から判断する線量反応関係

線形係数、線形-二次係数の推定値および各対比ベクトルの検定統計量はそれぞれ表2、表3で妊娠期間別に示す。通常、他の多くの比較では、最も有意な差は男女間に認められる。全妊娠期間を合計した場合、または線形-二次直交成長曲線モデルに基づいた男性の妊娠期間前期の場合を除いて、広島・長崎の男性間または広島・長崎の女性間において、身長の反復測定値に有意な差は観察されなかった。DS86放射線被曝は縦断的な身長測定に関連して、特に、妊娠期間前期および中期において高い有意な発育成長遅滞を認めた。妊娠前期では、

表1. 検査時年齢10-18歳に9回の反復身長測定のある対象者数また検査時年齢10-13歳または15-18歳に4回の反復身長測定値のある対象者数、都市別、性別、DS86線量別、および被爆時妊娠3か月期別

妊娠3か月期	総計	広島男性放射線量(Gy)			広島女性放射線量(Gy)			長崎男性放射線量(Gy)			長崎女性放射線量(Gy)						
		合計	<0.01	0.01-0.99	≥1.00	合計	<0.01	0.01-0.99	≥1.00	合計	<0.01	0.01-0.99	≥1.00				
10-18歳																	
前期群	148(3)	51(1)	35	15(1)	1	28	18	10	0	44(1)	34	7	3(1)	25	19	6	0
中期群	191(4)	75(1)	48	24	3(1)	51(1)	36	13	2(1)	43(1)	34	8	1(1)	22(1)	19(1)	3	0
後期群	116(2)	45(1)	28(1)	16	1	34	25	9	0	18	12	6	0	19(2)	12(1)	5	2(1)
全期間群	455(9)	171(3)	111(1)	55(1)	5(1)	113(1)	79	32	2(1)	105(2)	80	21	4(2)	66(3)	50(2)	14	2(1)
10-13歳																	
前期群	209(1)	66	45	20	1	46	30	16	0	51(1)	45	11	3(1)	38	27	11	0
中期群	284(7)	102(2)	67	32(1)	3(1)	88(2)	63	23(1)	2(1)	59(2)	45(1)	13	1(1)	35(1)	27(1)	8	0
後期群	211(4)	66(1)	40(1)	25	1	70(1)	48(1)	22	0	33	20	13	0	42(2)	30(1)	9	3(1)
全期間群	704(12)	234(3)	152(1)	77(1)	5(1)	204(3)	141(1)	61(1)	2(1)	151(3)	110(1)	37	4(2)	115(3)	84(2)	28	3(1)
15-18歳																	
前期群	272(2)	102(1)	70	31(1)	1	91	60	31	0	48(1)	37	8	3(1)	31	24	7	0
中期群	334(8)	144(2)	96	43	5(1)	123(4)	84	35(2)	4(2)	44(1)	35	8	1(1)	23(1)	20(1)	3	0
後期群	232(4)	93(2)	59(2)	33	1	74	46	28	0	25	19	6	0	40(2)	30(1)	7	3(1)
全期間群	838(14)	339(5)	225(2)	107(1)	7(1)	288(4)	190	94(2)	4(2)	117(2)	91	22	4(2)	94(3)	74(2)	17	3(1)

注：括弧内の数値は重度精神遅滞例数を示す。455人の0.01-0.99 Gyおよび1.00 Gy以上の平均線量は、広島が0.19および1.35 Gy、長崎が0.20および1.48 Gyである。  
DS86 = 1986年線量推定方式

線形または線形-二次線量反応関係に基づいたすべての推定値はDS86子宮線量に関連して負であった。妊娠中期のパラメータ推定値の定数項については負、線形または線形-二次項については正であったが、図3からも明らかなように、DS86線量に依存して減少傾向にある。多変量検定統計量の近似的 $\chi^2$ の値は線形または線形-二次線量反応関係に関連した定数項を含む二つないし三つのパラメータ推定値がゼロから有意に異なるか否かを決定する。放射線被曝による正の推定値は、線量の増加と共に対照群レベルに若干近似する傾向にある。放射線関連の成長遅滞は10歳から18歳までの身長を繰り返し測定した縦断的結果として実証された。妊娠期間後期の線量効果は線形または線形-二次モデルのいずれにおいても有意ではなかった。図3は性別、DS86子宮線量別に線形-二次線量反応関係に基づいて10歳から18歳までの身長の観察値および期待値を表している。線形-二次線量反応関係から得られた期待値は、線形線量反応関係から得られたものよりも測定値によく適合する。しかしながら、性別の成長曲線は若干異なるようである。女性の成長曲線は10歳から18歳の成長観察パターンと比較して、比較的良好に適合するが、男性の期待成長パターンは測定値と幾分異なっている。

#### 成熟期前および成熟期に関連する放射線効果

男子の二次発育成長すなわち青年期の急成長期が始まる最初の兆候は、平均年齢14歳のようなものである。したがって、この急成長期前後の成長分析は、10歳から13歳および15歳から18歳の期間に得られた身長の測定値を用いて行った。観察平均身長は10歳から13歳では0.01-0.99 Gy群と<0.01 Gy群の間で差異はないようであるが(図2)、15歳から18歳では

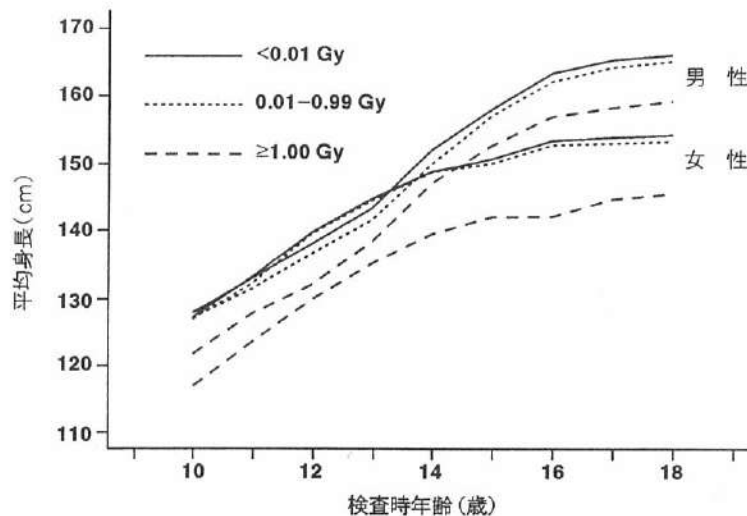


図1. 年齢10-18歳時の身長の観察平均値、性別、検査時年齢別、1986年線量推定方式子宮吸収線量(グレイ)別。観察平均値は重度精神遅滞例を含む。

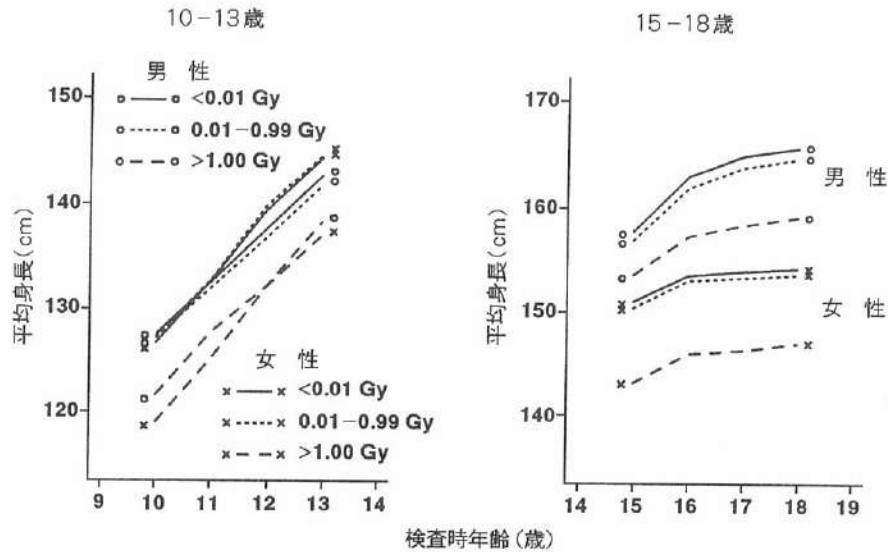


図2. 検査時年齢10-13歳および15-18歳の身長を観察平均値。身長を観察平均値は重度精神遅滞例を含む。

これら二つの線量群間で差異があるようである(図4)。線形線量反応関係に基づいた結果は表4と表5に示すとおりである。電離放射線による高い有意な成長遅滞は、10歳から13歳および15歳から18歳の全妊娠期間群において顕著であり、有意な成長遅滞は二次成長の開始後、妊娠期間前期群と中期群においてのみ顕著であったが、14歳以前の妊娠前期群では示唆的であった。身長測定値と期待値間の関係は被曝時の妊娠期間別に図4に示す。

## 考察

放射線被曝の有害な影響に関する報告は、主として広島・長崎の胎内被爆者に関する多くの調査研究によるものである。<sup>2-4,12,13,15-21</sup> 初期の研究で重度精神遅滞および小頭囲が線量の増加に伴い増加することが明らかになり、また胎内被曝に伴う特異型の生物学的リスクも全体として確認された。<sup>13,16,17</sup> ヒトの胎芽および胎児は成人よりも電離放射線の有害な影響に関する感受性が一般的に高いと考えられる。DS86子宮吸収線量の推定値に基づいた広島・長崎のデータの最近の再評価では、<sup>14</sup> これまで認識されていたものよりも感受性が大きいかもしれないことが示唆される。特に顕著なものとしては、大脳皮質形成の時期、すなわち排卵後8-15週の時期に放射線被曝を受けた場合に起こる重度精神遅滞の誘発および知能指数(IQ)の低下である。<sup>12,18,19</sup> 電離放射線は小頭や精神遅滞を引き起こすが、これは同様の影響を引き起こす多くの因子の一つに過ぎない。実際、このような影響の誘発原因となる因子が胎児発育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、

表2. 検査時年齢10-18歳の縦断的身長測定に基づいた成長曲線モデルのパラメータ推定値, 被爆時妊娠3か月期別

項目	全妊娠期間群			妊娠期間前期群			妊娠期間中期群			妊娠期間後期群		
	定数項	線形	二次	定数項	線形	二次	定数項	線形	二次	定数項	線形	二次
線形直交係数に基づいたパラメータ推定値												
広島男性	145.81	4.028		148.06	3.770		146.66	4.311		143.13	3.924	
広島女性	138.71	3.047		138.80	2.747		140.51	3.377		135.79	2.954	
長崎男性	145.25	3.992		147.05	3.874		146.60	4.206		142.88	3.830	
長崎女性	138.49	3.142		140.55	3.012		140.06	3.341		134.41	3.154	
DS86線量 (Gy)	-4.639	-0.01632		-4.808	-0.1312		-4.433	0.1126		-4.071	-0.163	
妊娠週齢	-0.0556	0.00016		-0.2159	-0.00645		-0.0278	-0.00464		-0.0482	0.00150	
線形-二次直交係数に基づいたパラメータ推定値												
広島男性	153.19	4.266	-0.1684	155.25	4.285	-0.2011	150.95	4.292	-0.1559	154.29	4.268	-0.1508
広島女性	145.95	3.281	-0.1652	144.54	3.158	-0.1605	145.07	3.358	-0.1658	147.85	3.325	-0.1630
長崎男性	152.29	4.220	-0.1607	153.48	4.324	-0.1798	150.57	4.189	-0.1443	153.84	4.167	-0.1481
長崎女性	145.25	3.364	-0.1568	146.20	3.416	-0.1578	143.93	3.325	-0.1409	146.28	3.519	-0.1604
DS86線量 (Gy)	-4.684	-0.01775	0.001013	-4.608	-0.1168	-0.00560	-4.573	0.1132	0.005081	-5.135	-0.1962	0.01437
妊娠週齢	-0.0772	-0.00054	0.00049	-0.2447	-0.00851	0.00081	-0.0158	-0.00469	0.000435	-0.1041	-0.00022	0.00075

DS86 = 1986年線量推定方式

表3. 線形または線形-二次直交係数に基づいた検査時年齢10-18歳の縦断的身長測定に関するパラメータ推定値の検定統計量, 被爆時妊娠3か月期別

項目	対比ベクトル							対比ベクトル						
	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	0	1	0	0
広島男性	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	0	1	0	0
広島女性	1	-1	0	1	-1	0	0	1	-1	0	1	-1	0	0
長崎男性	-1	1	-1	0	-1	0	0	-1	1	-1	0	-1	0	0
長崎女性	-1	-1	0	-1	1	0	0	-1	-1	0	-1	1	0	0
DS86線量(Gy)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0
妊娠週齢	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
	線形直交係数に基づいた検定							線形-二次直交係数に基づいた検定						
	全妊娠期間群													
$\chi^2$ (df = 2 or 3)	0.23	577.6	3.40	0.77	3.40	25.69	4.84	9.98	598.0	10.09	4.56	3.41	25.71	11.72
確率	0.893	<0.001	0.183	0.680	0.183	<0.001	0.089	0.019	<0.001	0.018	0.206	0.333	<0.001	0.008
	妊娠期間前期群													
$\chi^2$ (df = 2 or 3)	1.29	202.7	1.54	2.15	2.59	14.67	4.22	7.96	208.1	8.37	3.86	2.87	15.04	5.24
確率	0.524	<0.001	0.463	0.341	0.273	<0.001	0.121	0.050	<0.001	0.039	0.277	0.413	0.002	0.155
	妊娠期間中期群													
$\chi^2$ (df = 2 or 3)	1.14	229.8	4.10	0.458	2.40	9.77	0.39	1.42	232.4	4.12	0.75	2.52	10.01	0.75
確率	0.564	<0.001	0.129	0.79	0.301	0.008	0.824	0.700	<0.001	0.248	0.862	0.472	0.018	0.862
	妊娠期間後期群													
$\chi^2$ (df = 2 or 3)	0.65	116.8	0.03	1.51	1.01	4.32	0.14	6.31	133.4	3.10	4.19	1.01	4.88	5.92
確率	0.723	<0.001	0.984	0.470	0.603	0.115	0.932	0.097	<0.001	0.376	0.242	0.798	0.181	0.898

DS86 = 1986年線量推定方式

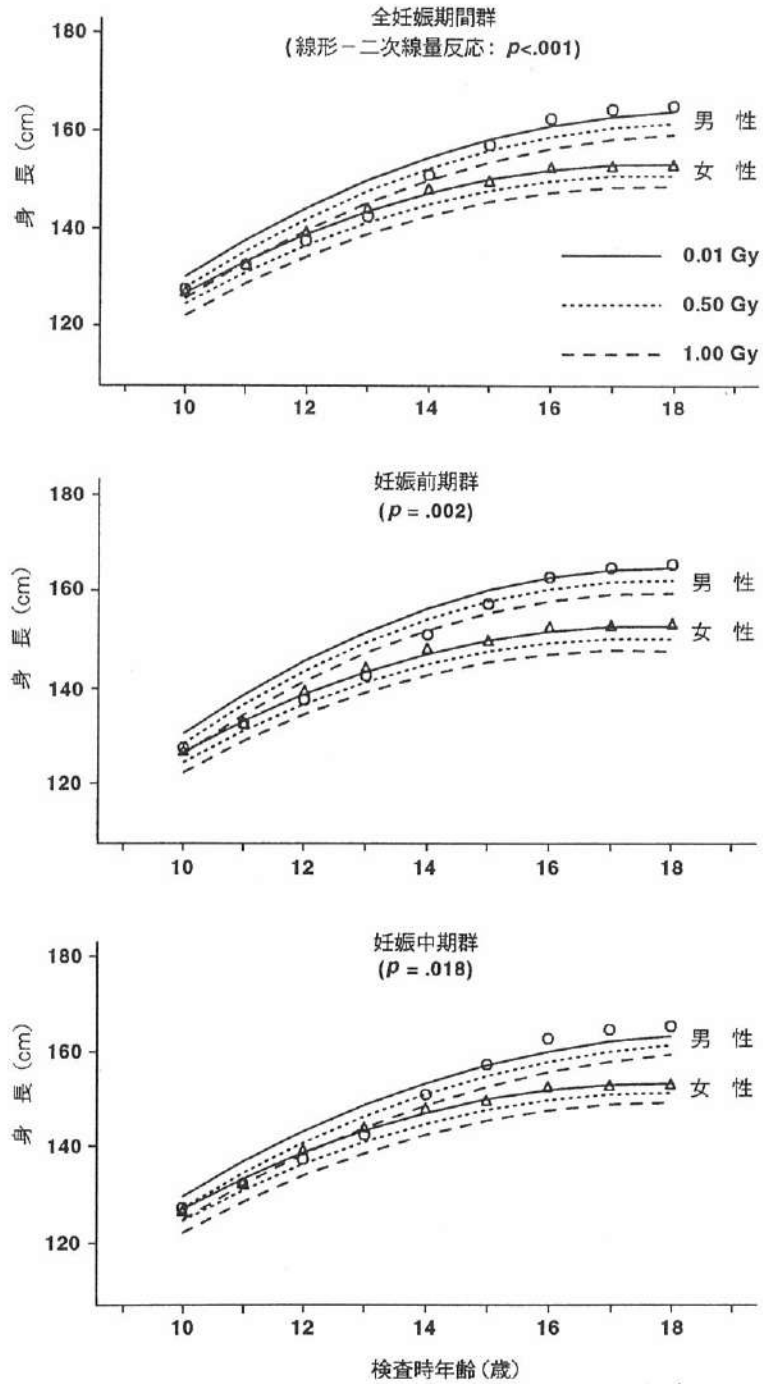


図3. 検査時年齢10-18歳の線形-二次線量関係に基づいた身長を観察値および期待値。検査時年齢別身長の観察総平均は○印および△印で性別に表示。



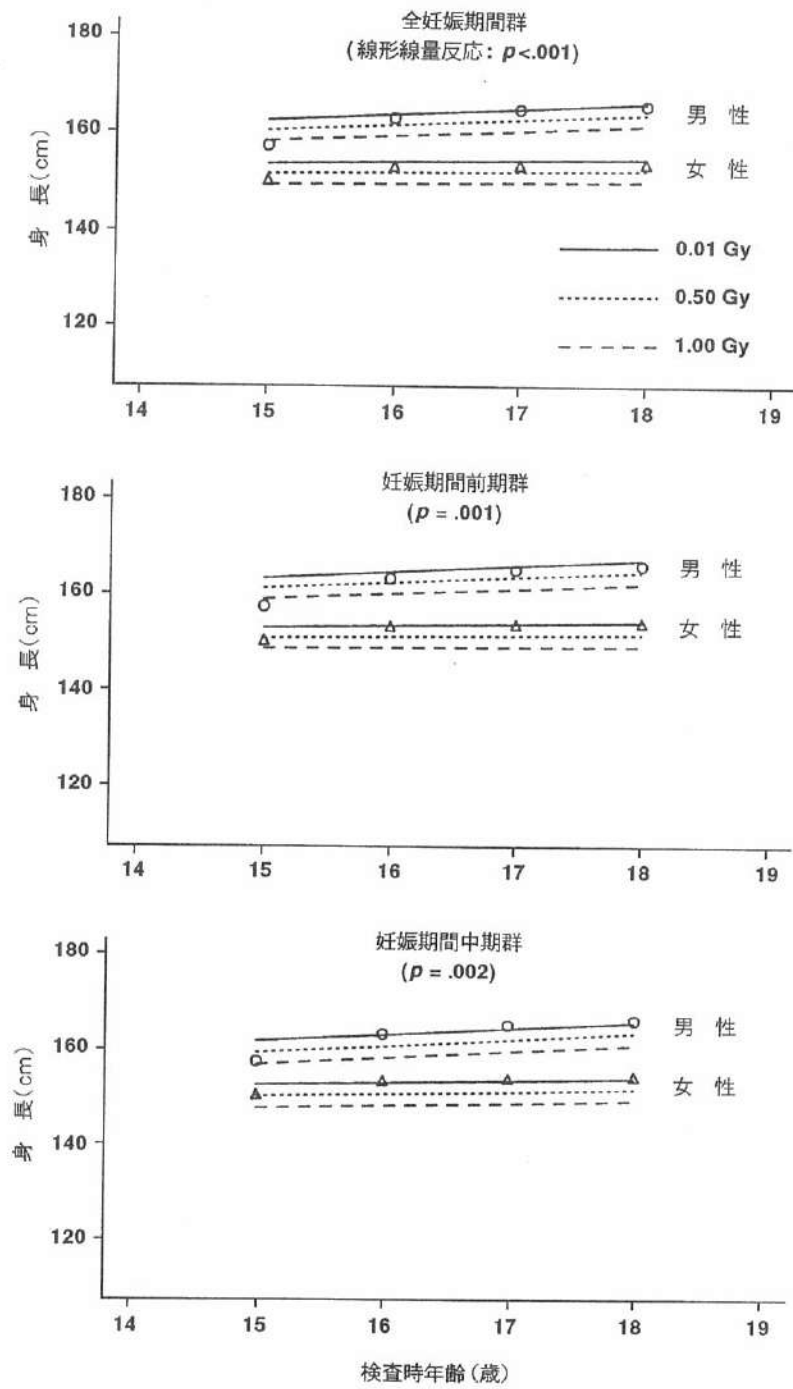


図4. 検査時年齢15-18歳の線形線量関係に基づいた身長を観察値および期待値。検査時年齢別身長の観察総平均は○印および△印で性別に表示。

表4. 検査時年齢10-13歳および15-18歳までの縦断的身長測定に基づいた成長曲線モデルのパラメータ推定値, 被爆時妊娠3か月期別

項目	全妊娠期間群		妊娠期間前期群		妊娠期間中期群		妊娠期間後期群	
	定数項	線形	定数項	線形	定数項	線形	定数項	線形
線形直交係数に基づいた10-13歳データのパラメータ推定値								
広島男性	135.87	2.483	137.10	2.618	134.18	2.423	133.60	2.607
広島女性	136.97	2.965	135.26	2.901	135.72	3.056	135.98	2.998
長崎男性	135.65	2.525	136.04	2.694	134.84	2.483	132.23	2.489
長崎女性	136.46	3.015	138.03	3.226	135.09	2.900	133.45	3.075
DS86線量(Gy)	-3.651	-0.0449	-3.900	-0.0931	-3.034	0.2021	-3.909	-0.3963
妊娠週齢	-0.0392	-0.000059	-0.0836	-0.0176	0.3102	-0.000318	0.03468	-0.00120
線形直交係数に基づいた15-18歳データのパラメータ推定値								
広島男性	164.51	0.5659	165.47	0.5579	163.53	0.5528	164.35	0.6300
広島女性	153.93	0.1306	152.85	0.1283	153.25	0.1254	155.34	0.2144
長崎男性	163.68	0.5638	164.29	0.6021	162.70	0.5931	163.57	0.6024
長崎女性	154.17	0.1647	153.86	0.1643	152.02	0.1811	155.66	0.1770
DS86線量(Gy)	-4.394	-0.0592	-4.773	-0.1424	-4.878	0.0134	-4.825	0.0631
妊娠週齢	-0.0545	0.00101	-0.1259	-0.00661	0.0446	-0.00550	-0.0754	0.00304

DS86 = 1986年線量推定方式

表5. 線形直交係数に基づいた検査時年齢10-13歳および15-18歳の縦断的身長測定のパラメータ推定値の  
検定統計量, 被爆時妊娠3か月期別

項目	対比ベクトル							対比ベクトル						
	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	0	1	0	0
広島男性	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	0	1	0	0
広島女性	1	-1	0	1	-1	0	0	1	-1	0	1	-1	0	0
長崎男性	-1	1	-1	0	-1	0	0	-1	1	-1	0	-1	0	0
長崎女性	-1	-1	0	-1	1	0	0	-1	-1	0	-1	1	0	0
DS86線量(Gy)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0
妊娠週齢	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
	検査時年齢10-13歳に基づいた検定							検査時年齢15-18歳に基づいた検定						
								全妊娠期間群						
$\chi^2$ (df = 2 or 3)	5.66	106.0	2.58	3.18	0.12	11.80	1.86	8.65	636.0	8.18	2.75	1.75	31.98	8.32
確率	0.059	<0.001	0.276	0.204	0.941	0.003	0.395	0.013	<0.001	0.017	0.253	0.417	<0.001	0.016
								妊娠期間前期群						
$\chi^2$ (df = 2 or 3)	8.00	25.20	4.88	7.59	4.95	5.1	1.02	4.76	246.6	7.59	1.35	3.16	13.79	3.04
確率	0.018	<0.001	0.087	0.023	0.0849	0.075	0.602	0.093	<0.001	0.023	0.509	0.206	0.001	0.219
								妊娠期間中期群						
$\chi^2$ (df = 2 or 3)	0.03	38.93	1.050	0.94	1.94	2.22	0.12	2.54	205.2	0.80	1.99	0.55	12.58	0.09
確率	0.987	<0.001	0.592	0.626	0.379	0.329	0.941	0.281	<0.001	0.672	0.370	0.758	0.002	0.954
								妊娠期間後期群						
$\chi^2$ (df = 2 or 3)	5.45	37.96	1.31	7.92	3.43	4.49	0.09	4.70	171.4	4.09	1.21	0.95	4.59	0.35
確率	0.066	<0.001	0.520	0.019	0.180	0.106	0.958	0.095	<0.001	0.129	0.546	0.621	0.101	0.841

DS86 = 1986年線量推定方式

発達中の脳および頭蓋冠は障害を受け易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。しかしながら、頭蓋骨は通常は脳と硬膜の発達に密接に関連して発育すると考えられているので、異常な小頭囲は単独の催奇形効果によるのか、単に脳自体の発達に対して二次的に放射線が影響したのかは明らかではない。また放射線に関係した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は明瞭ではない。

線形または線形-二次線量反応関係に基づいた小頭囲データの推定閾値は、ゼロもしくはゼロの近傍であった。<sup>21</sup> このように閾値が明らかに欠如していること、また障害を受け易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している。Schullら<sup>18</sup>による(古賀テストを用いた)IQの平均値およびその標準偏差(SD)は小頭囲である重度精神遅滞例では63.8および8.5であり、正常頭囲の重度精神遅滞例では68.9および11.9である。これらの値は小頭囲のみでは96.4と19.8である。全対象者のIQの平均値および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値間には有意な差は存在しないが、両IQ値は重度精神遅滞でない小頭囲例の平均値より有意に低い。<sup>21</sup> 異常な小頭囲例の頻度に放射線が及ぼす有意な影響は、妊娠期間前期・中期および排卵後0-7週齢と8-15週齢のみに観察される。排卵後0-7週齢の小頭囲のリスクは線量の増加に伴い有意に高くなるが、この期間の重度精神遅滞のリスクの増加は認められない。妊娠期間後期もしくは排卵後16週齢以後の被爆者の中では、小頭囲の過剰リスクは見られなかった。身長の変動測定について放射線被曝に起因する有意な縦断的発育遅滞は、小頭囲のリスクについては全妊娠期間および妊娠期間前期・中期のみに同様に認められた。成長曲線分析から導かれた縦断的結果は、10-18歳の全年齢群について、電離放射線被曝による明確な発育遅滞を認めた。放射線の影響は10-13歳で顕著であり、その後の15-18歳でも減少しなかった。10-13歳群の発育遅滞は全妊娠期間で高く有意であったが、妊娠期間前期では示唆的であった。しかし、15-18歳群では、全妊娠期間および妊娠期間前期・中期の両方に高い有意な発育遅滞を認めた。

17歳以前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1987年の論文で記述された小頭囲分類に基づいた小頭囲例であった。<sup>12</sup> それらの小頭囲は、年齢16-19歳で観察した平均値より少なくとも標準偏差の2倍以上小さい性別基準によって決定した。小頭囲および重度精神遅滞双方を持つ18例のうち、14例(78%)は排卵後8-15週齢の期間に被爆した。9-19歳を対象にした年齢別基準に基づいた1992年の報告<sup>21</sup>では、重度精神遅滞を呈する26人の内15例(58%)が異常な小頭囲であった。小頭囲例のほとんど(86%)が妊娠期間前期および中期に被爆し、その内訳は前期被爆が55%、中期被爆が31%であった。縦断的な成長曲線分析から重度精神遅滞例を除外した場合、放射線被曝に

よる発育遅滞は446人の全年齢群に対して示唆的であったが( $p < 0.098$ ), 146人の妊娠期間前期では有意であった( $p < 0.038$ )。妊娠期間中期および後期のその他の結果は有意ではなかった。10-13歳および15-18歳に繰り返し測定された発育成長の経時的パターンは、重度精神遅滞例を含まない692人と824人のそれぞれについて検討した。前者の成熟期前には有意な遅滞は認められなかったが、後者の成熟期の有意な縦断的発育遅滞は、全妊娠期間( $p < 0.016$ )および妊娠期間前期( $p < 0.023$ )のみに観察された。所見は精神遅滞と小頭囲・身長の間には、密接な発育成長関係があることを示唆している。

この発育研究では、青年期の身長の放射線に関連した発育遅滞は胎内被爆者の出生体重が影響するのかという問題に大きな関心がある。胎内被爆者死亡率サンプル(データデザイン TD No. 1037)から出生体重の情報が利用できる。10-18歳までの455人のうち出生体重が判明しているのは174人であった。出生体重と繰り返し測定した青年期の身長測定値との関係を、共変量に出生体重を加え成長曲線モデルによって検討した。

多変量検定統計量は、線形-二次線量反応関係に関連した定数項を含む三つのパラメータ推定値がゼロから有意に異なるか否かを検定する。直交係数に基づいた出生体重(kg)の三つの推定パラメータ(定数 = 3.298, L = 0.0238, Q = -0.0148)の検定統計量(自由度3の $\chi^2 = 12.44$ ,  $p = 0.006$ )の有意な正の効果は、174人について認められた。出生体重に関連した成長曲線モデルは共通の線形-二次成長パターンを考慮した。男性104人の平均出生体重は3.04 kgおよび女性70人については2.85 kgであったが、両者間の差異は有意でなかった。男女間の異なる線形-二次成長パターンを含む成長曲線モデルを、同じ成長データに応用した。結果は男性で、定数 = 3.227, 線形 = -0.083, 二次 = -0.019(自由度3の $\chi^2 = 10.02$ ,  $p = 0.018$ )、女性で定数 = 3.399, 線形 = -0.179, 二次 = -0.0084(自由度3の $\chi^2 = 7.60$ ,  $p = 0.055$ )と三つの推定パラメータに関して発育成長の有意な遅滞を示した。4人の対象者(MF [redacted])の出生体重が2.0 kg未満であるのは、原爆被爆による母体のショック、妊娠期の母親の体調および社会経済的因子から生じた早産に起因するかもしれない。これらの低い出生体重は妊娠期間前期で0 Gyに被曝した女性で1.31 kg, 妊娠期間中期で1.64 Gyに被曝した女性で1.50 kg, 妊娠期間後期で1.09 Gyに被曝した男性で1.50 kg, 妊娠期間中期で1.08 Gyに被曝した男性で1.87 kgであった。また、18歳の成熟期身長はそれぞれ140 cm, 139 cm, 170 cm, 160 cmであった。1.0 Gy以上の3人の被爆者のうち、2人(MF [redacted])は小頭囲を有する精神遅滞例であった。負の線形または二次項は出生体重が軽量な場合は小さい値、出生体重が重量の場合は大きい値で、出生体重の平均値に若干近似する傾向にあるが、繰り返しのある身長測定値に基づいた出生体重の推定値は、図5から明らかなように、年齢の増加と共に観察した身長の対照平均値に正近似する。これは胎内被爆者の発育成長が遺伝的影響および社会経済的状態を除外すると、軽量な出生体重によって効果的に決定されないことを示唆している。

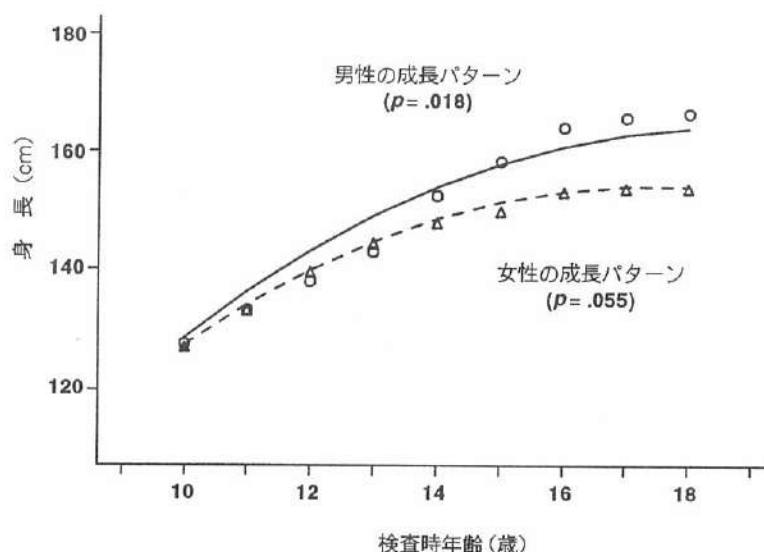


図5. 検査時年齢10-18歳の線形-二次出生体重関係に基づいた身長を観察値および期待値。コントロールの身長の観察平均値は、○印および△印で性別および検査時年齢別に表示。各成長パターンは男性の平均出生体重(3.04 kg)および女性の平均出生体重(2.85 kg)に基づいている。

臨床集団で観察された18歳の頭囲、身長、体重に関するデータは、線量の増加と共にこれらの測定値が線形で統計的に有意に減少することを示唆している。<sup>4</sup> 初潮年齢における身長、体重、座高および胸囲について発育遅滞の可能性を調査するために、共変量の多変量解析を試み、その結果を和泉らが1990年の公衆衛生学会で発表した。<sup>20</sup> その結果は、DS86子宮吸収線量、初潮年齢および被爆時の排卵後週齢について四つの身体的特徴に関連する高い有意な発育成長遅滞を認めた。最近、大竹とSchull<sup>21</sup>が異常な小頭囲の対象者の頻度への放射線の有意な影響が妊娠期間前期と中期および排卵後0-7週齢と8-15週齢に観察されたと報告した。排卵後0-7週齢の小頭囲のリスクは線量の増加と共に有意に増加することが明らかとなったが、同じ0-7週齢の重度精神遅滞例についてはリスクの増加は見られなかった。妊娠期間後期もしくは排卵後16週間以上の被爆者には小頭囲の過剰リスクは見られなかった。発育遅滞も10-12歳および16-18歳の対象者で評価したところ、四つの測定値に関連した線量パラメータの負の推定値によって判断されたように、ほとんどすべての年齢において、線量の増加と共に遅滞が観察された。しかしながら、17歳と18歳の所見についてのみが横断的解析では統計的に有意であった。一方、本調査で繰り返しのある身長測定値の縦断的なデータが示す妊娠期間前期・中期における放射線が関係した発育遅滞は、小頭囲から得られた有意な結果と同様であるが、10-18歳から得られた縦断的な発育遅滞は、特定の年齢における横断的な結果と異なる。縦断的データに関連した高い有意な発育成長遅滞は、特に妊娠期間前期において顕著であり、線形反応あるいは線形-二次反応関係のいずれかに

基づくすべての推定値はDS86子宮線量と負の関係にあった。この事実から繰り返し観察された縦断的な身長測定値に基づいた放射線被曝に起因する発育遅滞は明らかである。

原爆放射線被曝と発育成長不良には明らかな相関関係があるようであるが、終戦直後の栄養失調および正常な家庭生活の破綻などの因子が寄与している可能性もあり、評価は困難である。しかしながら、実際に栄養失調などの因子が存在したとしても、それが相加的影響以外に線量に依存して影響を及ぼすか否かは疑わしい。栄養状態の持つ役割が不確定であるとすれば、発育遅滞を評価する最良の方法は、線量反応関係が栄養失調によって実質的に変化することはないと仮定することだと思われる。したがって、10-18歳の縦断的な身長測定値解析において、栄養状態、社会経済状態、その他の随伴因子が、放射線被曝に関係なく対象者全員に均等に影響を及ぼしたと仮定した。この仮定が正当化されれば、10-18歳、特に15-18歳の年齢群に高い有意な発育成長遅滞が観察されたことになる。

10歳から18歳までの縦断的な身長測定値に反映されるような、成長分析において、「統計解析法」の項に記述されたもの、すなわち $E(Y) = AEB + ZCB$ に加えて、共変量を含む別の成長曲線を考慮した。二つ目のモデルは、 $E(Y) = AEB + Z\Gamma$ であり、概念はほとんど同じであるが、 $\Gamma$ は未知パラメータの $m \times p$ 行列である。最初のモデルの推定パラメータの数は、四つの都市・性カテゴリーと9回の身長測定に基づいており、線形直交係数で12、線形-二次直交係数では18であるが、第二のモデルではそれぞれ26と30である。赤池の情報基準(AIC)<sup>22</sup>は適合度を測る尺度として使用した場合、AIC値は前者のモデルでそれぞれ19,934.63および19,013.40、後者で19,394.85および18,778.10である(付録)。線形-二次直交係数に基づいた妊娠期間前期から後期までのAIC値は、最初のモデルで6,164.57, 7,936.66, 4,821.75であり、第二のモデルでは6,049.65, 7,786.33, 4,751.55である。どの場合も、前者のモデルの方が後者よりも適合度が悪い。しかしながら、対象者の規模が大きいことを考慮して、これら二つのモデル間のAIC値には大きな差異はないことから、前者のモデルを使用した。更に、二つの共変量(線量および妊娠週齢)もしくは三つの共変量(線量、線量の2乗および妊娠週齢)に関する年齢別に推定した幾つかのパラメータは正または負の符号であるが、多変量統計検定量も放射線被曝に関連した一連のパラメータ推定値として放射線生物学的解釈に結びつく。中性子生物学的効果比が10と仮定した場合のDS86子宮吸収線量当量を用いると、成長曲線分析の結果は若干のパラメータ推定値の減少はあるもののほとんど同じであった。線形-二次直交係数に対する線形-二次係数の推定値はそれぞれ-4.684, -0.01775, 0.001013(表2)から-4.346, -0.01702, 0.000833(データは表に示されていない)まで下がった。対比ベクトル下での線量効果カイ2乗の統計量は自由度3で25.71から25.38というわずかな変化であった。

DS86子宮線量, DS86子宮線量の2乗および受胎後の妊娠週齢という三つの共変量を持つ線形もしくは線形-二次線量反応モデルを用いた成長曲線分析の結果, 全妊娠期間において, 線形DS86線量項は高い有意な効果を認めたが, DS86線量の2乗については有意な効果は認めなかった。繰り返しのある身長測定値の対数変換による結果は, 変換しない線形または線形-二次の直交係数に基づいた結果と差はなかった。更に, 表1に示した重度精神遅滞の14例を15-18歳の縦断的な4観測値のある838人から除外した場合, 線形線量反応モデルに基づいた結果は依然として確率水準が $p = 0.016$ で有意な発育遅滞を認めた。重度精神遅滞の2例を除いた後の妊娠期間前期対象者の発育遅滞も有意( $p = 0.023$ )であった。しかしながら, 1.0 Gy以上の被爆児童10人中5人は精神遅滞であったため, 妊娠期間中期の被爆者に認められる放射線影響は重度精神遅滞の8例を除外すると有意ではなかった。

最後に, 完全な反復測定値と不完全な反復測定値との関係について考察した。DS86線量が分かっている1,566人のうち, 3(または4)以上の繰り返しのある測定値を有する者は1,347人(または1,264人)である。1,347人中21人が1.0 Gy以上の被爆者であった。1.0 Gy以上の被爆者21人のほとんどがこの解析に用いられている。実際, 10-18歳のすべての年齢時に測定された455人中13人(62%), また10-13歳までの最初の四つの年齢時に測定された704人中14人(67%), 15-18歳までの後半の四つの年齢時に測定された838人のうち18人(86%)が含まれており, 発育遅滞の推定にあまり大きな損失はない。1,347人の内訳は10-18歳までに3回の観察を受けた83人, 4回の観察が118人, 5回の観察が253人, 6回の観察が103人, 7回の観察が138人, 8回の観察が197人, 9回の観察が455人である。1,347人または1,264人の不完全データの一つの利用法として, それぞれ線形関係あるいは線形-二次関係を持つ二段階のランダム効果モデルがある。著者らは現在VoneshおよびCarterの方法<sup>9</sup>を用いて, 不完全および完全データの双方を解析中である。これらの方法には共分散構造に関するより強い仮定が必要であるが, より多くのデータが利用できる。したがって, その方法による解析結果と本報告に提示した結果を比較することは興味深いところであろう。

## 参考文献

1. Belsky JL, Blot WJ: Adult stature in relation to childhood exposure to the atomic bombs of Hiroshima and Nagasaki. *Am J Public Health* 65:489-94, 1975 (ABCC TR 35-71)
2. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation: Genetic and Somatic Effects of Ionizing Radiation (UN Sales Pub. No. E.86. IX.9). New York, UN, 1986
3. Wood JW, Keehn RS, Kawamoto S, Johnson KG: The growth and development of children exposed in utero to the atomic bombs in Hiroshima and Nagasaki. *Am J Public Health* 57:1374-80, 1967 (ABCC TR 11-66)



4. Ishimaru T, Nakashima E, 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
5. Potthoff RF, Roy SN: A generalized multivariate analysis of variance model useful especially for growth curve problems. *Biometrika* 51:313-26, 1964
6. Rao CR: The theory least squares when the parameters are stochastic and its application to the analysis of growth curves. *Biometrika* 52:447-58, 1965
7. Grizzle JE, Allen DM: Analysis of growth and dose response curves. *Biometrics* 25:357-81, 1969
8. Laird NM, Ware JH: Random-effects models for longitudinal data. *Biometrics* 38:963-74, 1982
9. Vonesh EF, Carter RL: Efficient inference for random-coefficient growth curve models with unbalanced data. *Biometrics* 43:617-28, 1987
10. Crowder MJ, Hand DJ: *Analysis of Repeated Measures*. London, Chapman and Hall, 1990
11. Fujikoshi Y, Kanda T, Tanimura N: The growth curve model with an autoregressive covariance structure. *Ann Inst Statist Math* 32(3):533-42, 1990
12. 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 systems. RERF TR 16-87
13. 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)
14. 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
15. Otake M, Schull WJ: Mental retardation in children exposed in utero to the atomic bombs: A reassessment. RERF TR 1-83
16. Miller RW, Blot WJ: Small head size after in utero exposure to atomic radiation. *Lancet* 2:784-7, 1972 (ABCC TR 35-72)
17. Blot WJ: Review of thirty year study of Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivors. II. Biological effect. C. Growth and development following prenatal and childhood exposure to atomic radiation. *J Radiat Res* 16(Suppl):82-8, 1975
18. 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
19. Otake M, Yoshimaru H, Schull WJ: Prenatal exposure to atomic radiation and brain damage. *Cong Anom* 29:309-20, 1989
20. Izumi S, Souda M, Ochi Y, Otake M, Moriyama M: Menarcheal age of the prenatally exposed survivors in Hiroshima and Nagasaki, in Proc 49th Annual Meeting of the Japanese Public Health Association. Tokyo, Japanese Public Health Association, 1990. p 352
21. Otake M, Schull WJ: Radiation-related small head sizes among the prenatally exposed A-bomb survivors. *Int J Radiat Biol* 63:255-70, 1993 (RERF TR 6-92)

- 
22. Akaike H: Information theory and an extension of the maximum likelihood principal, in Proc 2nd Int Symp on Information Theory. Ed by Petrov BF, Csáki F. Budapest, Académiai Kiado, 1973. pp 267–81
  23. Chinchilli VM, Elswick RK: A mixture of the MANOVA and GMANOVA models. Comm Statist Theor Meth 1412, 3075–89, 1985

## 付録 共変量を持つ成長曲線モデル

共変量を持つ成長曲線モデルは、

$$E(Y) = A\Xi B + Z\zeta B$$

$$V[\text{vec}(Y)] = \Sigma \otimes I_N \quad (1)$$

として与えられる。ここで  $Y$  は身長測定値の  $N \times p$  行列、 $A$  はランク  $k$  の  $N \times k$  計画行列、 $B$  はランク  $q$  の  $q \times p$  既知行列、 $Z$  は共変量測定値の  $N \times m$  行列、 $\Xi$  は未知パラメータの  $k \times q$  行列、 $\zeta$  は未知パラメータの  $m \times q$  行列、 $\Sigma$  は  $p \times p$  正定符号行列である。ここでは、 $\text{vec}(Y)$  は一つの行に  $Y$  の行ベクトルを配列して定義される行ベクトルを表す。更に、 $Y$  行は未知共分散行列  $\Sigma$  を持って独立に正規分布すると仮定する。共変量を持たない成長曲線モデルについては、例えば Potthoff および Roy,<sup>5</sup> Grizzle および Allen<sup>7</sup> を参照。縦断的データにおいて、 $p$  は  $N$  対象者の各反復観察数を表し、 $(q-1)$  は多項式の次数、 $k$  は群数を  $m$  は共変量数を示す。 $q \times p$  行列  $B$  は  $t_1, \dots, t_p$  における直交多項式の値、すなわち、

$$B = \begin{bmatrix} 1 & 1 & \cdots & 1 \\ b_1(t_1) & b_1(t_2) & \cdots & b_1(t_p) \\ \cdot & \cdot & \cdots & \cdot \\ \cdot & \cdot & \cdots & \cdot \\ \cdot & \cdot & \cdots & \cdot \\ b_{q-1}(t_1) & b_{q-1}(t_2) & \cdots & b_{q-1}(t_p) \end{bmatrix}$$

である。ただし、 $b_j(t)$  は  $j$  次数の多項式で、 $B$  の列は互いに直交している。

$\Xi$  と  $\zeta$  の最尤推定値 (MLE) は、

$$\begin{bmatrix} \hat{\Xi} \\ \hat{\zeta} \end{bmatrix} = T^{-1} [AZ]' Y S^{-1} B' (BS^{-1}B')^{-1}$$

によって明確に与えられる。ただし、 $T = [AZ]'[AZ]$ 、 $S = W_{yyz} = W_{yy} - W_{yz}W_{zz}^{-1}W_{zy}$ 、 $W_{yy} = Y'[I_N - A(A'A)^{-1}A']Y$ 、 $W_{zz} = Z'[I_N - A(A'A)^{-1}A']Z$  および  $W_{yz} = W'_{zy} = Y'[I_N - A(A'A)^{-1}A']Z$  である。記号  $T_{aa} = A'A$ 、 $T_{zz} = Z'Z$ 、 $T_{az} = T_{za} = A'Z$  および  $T_{zy} = Z'Y$  を用いる。 $\hat{\Xi}$  と  $\hat{\zeta}$  の各要素の分散共分散行列は、

$$V[\text{vec}(\hat{\Xi}' \hat{\zeta}')] = \tilde{G} \otimes (BS^{-1}B')^{-1}$$

で与えられる。ここでは、 $\tilde{G} = [(N-k-m-1)/(N-k-m-(p-q)-1)]G$  および  $G = T^{-1}$  である。

$V[\text{vec}(\hat{\Xi}' \hat{\zeta}')]$  の推定量は、 $\Sigma$  を不偏推定量  $\tilde{\Sigma}$  に置き換えることによって求められる。すなわち、

$$n^* \tilde{\Sigma} = [Y - (AZ) \begin{bmatrix} \hat{\Xi} \\ \hat{\zeta} \end{bmatrix} B]' [Y - (AZ) \begin{bmatrix} \hat{\Xi} \\ \hat{\zeta} \end{bmatrix} B]$$

$$= S + [I_p - S^{-1}B'(BS^{-1}B')^{-1}B]' T_{y(a,z)} G T'_{y(a,z)} [I_p - S^{-1}B'(BS^{-1}B')^{-1}B]$$

ここでは、 $n^* = N - k - m$  および  $T_{y(a,z)} = [T_{ya} \ T_{yz}]$ 。  $\Sigma$  の MLE は  $\hat{\Sigma} = (n^*/N) \tilde{\Sigma}$  である。  
ここで興味のある仮説は、

$$H_0: C \begin{bmatrix} \Xi \\ \zeta \end{bmatrix} D = 0$$

として表すことができる。

ただし、 $C$  はランク  $c$  の  $c \times (k+m)$  既知行列、 $D$  はランク  $d$  の  $q \times d$  既知行列である。 $C$  (もしくは  $D$ ) を恒等行列もしくは対比行列として任意に選択できる。表3および表5の検定統計量に関しては、線形関係については  $D = I_2$  として、線形-二次関係については  $D = I_3$  として  $D$  を用いた。 $C$  行列については、表に示す通り、 $1 \times 6$  対比ベクトルを任意に選んだ。尤度比統計量は、

$$-n^* \log \frac{|S_e|}{|S_e + S_h|}$$

で求められ、近似的に自由度  $cd$  の  $\chi^2$  分布に従う。ここで、 $S_e = D'(BS^{-1}B')^{-1}D$

$$S_h = (C \begin{bmatrix} \hat{\Xi} \\ \hat{\zeta} \end{bmatrix} D)' (CRC')^{-1} (C \begin{bmatrix} \hat{\Xi} \\ \hat{\zeta} \end{bmatrix} D)$$

および

$$R = G + G T_{y(a,z)} [S^{-1} - S^{-1}B'(BS^{-1}B')^{-1}BS^{-1}] T'_{y(a,z)} G$$

ただし  $T'_{y(a,z)} = [T'_{ya} \ T'_{yz}]$  である。

適合度を測る尺度としての付録モデル(1)のAICは簡単に導かれる。

$$AIC = N \log |\hat{\Sigma}| + pN[\log(2\pi) + 1] + 2[p(p+1)/2 + (k+m)q]$$

モデル(1)の対立法として考慮するモデルは

$$\begin{aligned} E(Y) &= A \Xi B + Z \Gamma \\ V[\text{vec}(Y)] &+ \Sigma \otimes I_N \end{aligned} \quad (2)$$

ここで、 $\Gamma$  は未知パラメータ  $m \times p$  行列である。モデル(2)はMANOVAおよびGMANOVAモデルの混合である(ChinchilliおよびElswick<sup>23</sup>)。モデル(2)のAICは、

$$AIC = N \log |\hat{\Sigma}^*| + pN[\log(2\pi) + 1] + 2[p(p+1)/2 + kq + mp]$$

で与えられる。ただし、

$$N\hat{\Sigma}^* = S + [I_p - S^{-1}B'(BS^{-1}B')^{-1}B] [T_{y(\alpha z)}GT'_{y(\alpha z)} - T_{yz}T_{zz}^{-1}T_{zy}] [I_p - S^{-1}B'(BS^{-1}B')^{-1}B] \text{である。}$$