広島・長崎原爆胎内被爆者の中枢神経系 障害に関するデータ解析及び解釈

大竹正徳・William J. Schull

放射線影響研究所

要 旨 ヒトの胎芽及び胎児の中枢神経系への電離放射線の影響を調べるために、広島・長崎胎内被爆者の臨床的に確認された重度知能遅滞及び知能テスト (IQ) に関するデータ解析を試みた。重度知能遅滞の発現率あるいは IQ スコアと被曝線量との関連性については胎内週齢群別に評価することによって中枢神経系 (大脳皮質) の発達期間を検討した。重度知能遅滞の発現率または IQ スコアの線量反応関係を評価する方法として線形反応モデル及び線形-2次反応モデルをグループデータ及び個人データに適用する。重度知能遅滞の放射線感受性は受胎後 8～15週で最も高く、線量反応は線形であることを認めた。受胎後16～25週では放射線リスクに、ある閾値が存在する可能性を示唆した。両期間はニューロン成分及びシナプス構築の急速な増殖時期と一致する点、放射線生体学的現象として極めて興味がある。IQ データに関しては線量群別及び胎内週齢群別に IQ スコアの正規性の点検や胎内週齢群別線量群間の分散の等質性検定を試みた。また、胎内週齢群別線量群間の平均 IQ スコアの差異も検討している。さらには、回帰分析による結果のいずれも受胎後 8～15週及び16～25週に有意な線量関係を認めた。週齢群間の各回帰係数の等質性についても検討した。

Key words: Mental Retardation; IQ Score; Dose-response relationship; Threshold

1. 緒 言

ヒトの脳は人体のあらゆる器官のうちで最も複雑なものである。この脳の発達と機能は時間的に、空間的に関連する一連の現象と密接な関係がある。この機序の障害が脳への異常を引き起こすと考えられている。電離放射線被曝が胎芽及び胎児の脳に有害な影響を及ぼすことは疫学的及び実験的に実証されてい

る。ヒトに関しては広島・長崎胎内被爆者による多くの研究報告 (Wood ら [25], Blot ら [4], Blot [5]) がある。また、脳腫瘍又は急性白血病の治療に用いる電離放射線も幼児期及び児童期の中枢神経系に悪い影響を与え、多くの子供の知能指数全般に有害な低下を認め、年少の患者ほど強い影響を受けると Meadows ら [14] は報告している。これらの症例の被曝線量は高く、数 10 Gy (1,000 cGy = 1,000 ラッド) であり、恐らく、その殆ど全ての子供は化学治療も受けている。したがって、電離放射線被曝による見掛上の影響は化学治療の影響と交絡する可能性がある。

最近、広島・長崎原爆胎内被爆者集団の 1) 重度知能遅滞 (Otake & Schull [17]) の再評価及び、2) 知能テストスコア (Schull & Otake [20, 21]) に関するデータの解析を行った。このとき、適用した一連の統計学的手法を紹介すると同時に、これらの方法によって得られた結果への解釈に重点をおいて中枢神経系へ与える放射線生体効果を検討することは生物統計学者のみならず応用統計学者にとっても興味あることであろう。

2. 研究データ及び方法

2.1. 研究データ

知能テスト (IQ) 研究集団は1948~1953年に ABCC で実施していた遺伝調査などの資料から、広島では1953年に、長崎では1955年に、1945年8月6日 (広島) 及び9日 (長崎) から1946年5月31日までの出生記録に基づいて確立された。知能テストは1955~1956年に古賀テスト [13, 23] (元広島大学教育学部古賀行治教授による田中-B テスト (Standard-Binet の日本標準版 [22]) の改良テスト) によって広島・長崎 ABCC の臨床施設で胎内被爆者及び非被爆者 (10,000 m 以遠被曝) に対して実施された。対象者は1,768例であるが、線量不明 (8例) と知能テスト拒否・病気・転出などによりスコアの無い者 (86名) を除く1,674例が研究対象である。この内訳は1,079胎内被爆者と595非被爆者である。当時これらの被検者は10~11歳であり、このうち重度知能遅滞者8人は1cGy以上の471胎内被爆者に6人と595非被爆者に2人が含まれている。しかし、1rad未満の608遠距離被爆者には重度知能遅滞者はいなかった。彼等8人のIQスコアは56から64であった。

一方、重度知能遅滞集団は臨床的並びに疫学的検討の重要性から、1959年に広島・長崎の胎内被爆者臨床検査集団として設定された。このときの抽出集団は1950年国勢調査の出生記録と ABCC マスター記録に基づいており、1950年10月1日現在、広島及び長崎の居住者 (連絡地域内) である。このうち、2,000 m 未満の被爆者の全員を研究群として選んだ。この比較群としては遠距離被爆者 (3,000~4,999 m) 及び非被爆者 (10,000 m 以遠被曝) を連絡地域内居住者集団から性と出生の3カ月齢 (trimester) を照合して無作為に抽出した。このようにして選出した重度知能遅滞集団は広島・長崎の胎内被爆者及び非被爆者として、Wood ら [25] が用いた1,613例から線量不明 (9名) と出生日変更 (5名) を除く1,599例である。この内訳は1,090胎内被爆者と509非被爆者である。このうち、重度知能遅滞を有する30例 (5非被爆者を含む) は17歳までに ABCC 臨床施設で発見された。重度知能遅滞の定義はIQスコア自体によらず臨床的所見に基づいている。すなわち、“簡単な計算や会話が出来ない者、身のまわりのことが自分でできない者、又は全く扱い難い者、あるいは施設に収容されている者”を重度知能遅滞者とした。

2.2. 胎内週齢

胎内被爆者の胎内週齢は放射線が成長過程の生体に与える特徴を知る上で最も重要な因子である。原爆時の妊娠日数は最終月経の推定開始日に基づき、次の方式を用いて計算した。すなわち、

妊娠日数(原爆時) $\approx 280 - (\text{生年月日} * - 1945 \text{年} 8 \text{月} 6 \text{日} \text{又は} 9 \text{日})$

ここで、平均妊娠期間は280日とし、*は出産届(戸籍)でなく、本人または母親との面接で得られた生年月日を示す。

受胎後の胎内週齢(G)は妊娠日数(Y)から14日を引いて7日で割って算出される。すなわち、 $G = (Y - 14) / 7$ 、もし $G < 0$ であれば $G = 0$ と仮定した。

2.3. 脳の発達段階と胎内週齢群の決定

霊長類の中樞神経系における種々の機能は異なる組織に局在しており、また、各組織の分化は受胎後の様々な段階及び時期に起こる。一般的に、胎芽期又は胚子期は受胎後5週までをいい、胎児期は受胎後5週以後をいう。ヒトの臓器発生は受胎後7週ないし8週で終了する。しかし、終脳(例えば、大脳半球)の成長は受胎後8～15週の時期に急速に進む。実際、Dobbing と Sands [7] はヒトの成人ニューロン数は受胎後16週までにおおむね規定数に達すると述べている。したがって、脳の正常な発達における既知の各段階を反映するように胎内週齢群に分類して解析することが重要である。ここでは、推定受胎日から計算して、0～7週、8～15週、16～25週及び26週以上の4つの時期に分類した。まず、第一期の終りまでに中樞神経系を構成する主要細胞であるニューロン及びニューログリアの前駆体が発現し、両者は活発に有糸分裂する。第二期ではニューロン数が急増し、すべての或いは殆どすべての未成熟なニューロンが脳室及び脳室下の増殖層から大脳皮質へ移動し、細胞分裂の特性を失って多年性細胞になる[18]。第三期では潜在的な分化が促進され、受胎後8週頃に始まるシナプス形成が増加し、脳の最終的な細胞構築が進む。最後の第四期では主として、構築と細胞分化及びシナプス形成が継続する。

2.4. 線量推定

本報告は改訂 T65 カーマ被曝線量を線量反応関係への検討に用いた[15, 11]。現在、この被曝線量の再評価が空中線量のみならず被爆者個人に対する遮蔽及び胎児吸収線量や臓器線量の推定など広範囲にわたって検討されている。しかし、この被曝線量は全被爆者(遮蔽、非遮蔽を含む)に利用でき、現在のところ、胎児の組織吸収線量値が得られる唯一の推定線量である。胎児吸収線量推定は Kerr [12] の減弱係数、すなわち、 $D_r = 0.42D_r + 0.077D_n$ と $D_n = 0.14D_n$ に基づいて算出した。ただし、 D_r はガンマ線のカーマ線量及び D_n は中性子線のカーマ線量である。

3. 統計的モデル

電離放射線の影響は本来、異常発生の反応確率が線量の増加に伴ってリスクの増大を認める場合と、その影響の強さが低線量域では臨床的に確認しにくい領域、すなわち、閾値の存在を認める場合が考えられる。しかし、被曝による中樞神経系欠陥に至るまでの生物学的順序は未だ不確定であり、尚、憶測の域をでない。また、線量推定上の問題もあることから、以後の解析には合計胎児吸収線量を用いる。中性子線の生物学的効果比(RBE)は1と仮定する。

本解析では 1) 重度知能遅滞データ 及び 2) IQ データにとって極めて重要因子である中樞神経系の発達時期と被曝線量との関連性を胎内週齢群別に検討する。線形反応モデルとして閾値を仮定する場合と仮定しない場合の二つに興味がある。胎内被爆者の中樞神経系への放射線の最も感受性の強い時期を究明するために、反

応(P)に対しては1) 線型モデル, 及び 2) ロジスティック型モデルを仮定してグループデータ及び個人データに応用する. さらに, 個人の IQ スコア(Y)に対しては 3) 線型モデルを仮定して適用する.

4. データの解析法及び結果

4.1. 重度知能遅滞データ

表1は1,599例の重度知能遅滞集団のうち重度知能遅滞を認めた30例の発現率を胎内週齢群別及び吸収線量カテゴリー別に示している. 表1の発現率から明らかであるように, 受胎後8~15週齢群及び16~25週齢群に線量の増加と共にリスクの増加が認められる. 特に, 前者のリスクは高い(図1参照). 最初に, グループ解析から試みよう.

表1. 胎内被爆者の重度知能遅滞分布: 胎内週齢別及び線量カテゴリー別

胎内週齢群	線量カテゴリー (cGy)					
	合 計 (平均線量: ラッド)	<1 (0)	1-9 (4)	10-49 (23)	50-99 (72)	100+ (161)
0-7						
対象者	295	210	55	26	2	2
遅滞者	1	1	0	0	0	0
%	0.3	0.5	0.0	0.0	0.0	0.0
8-15						
対象者	398	257	69	50	13	9
遅滞者	19	2	3	4	4	6
%	4.8	0.8	4.3	8.0	30.8	66.7
16-25						
対象者	463	312	86	45	15	5
遅滞者	6	2	1	0	2	1
%	1.3	0.6	1.2	0.0	13.3	20.0
26+						
対象者	443	306	82	48	4	3
遅滞者	4	4	0	0	0	0
%	0.9	1.3	0.0	0.0	0.0	0.0
全週齢						
対象者	1599	1085	292	169	34	19
遅滞者	30	9	4	4	6	7
%	1.9	0.8	1.4	2.4	17.6	36.8

ただし, $j = 1, 2, \dots, 5$ (線量カテゴリー)

棒グラフ上の数は重度知能遅滞者数である

図1. 重度知能遅滞者の頻度分布, 線量群別及び週齢群別

グループデータ解析: 次のように記号化する.

胎内週齢群	線量カテゴリー	
	1, ..., j, ..., m	
1	遅滞者数	x_{1j}
$\vdots$		
i	非遅滞者数	$n_{ij} - x_{ij}$
$\vdots$	対象者数	n_{ij}
k		

このとき, 重度知能遅滞者数 x_{ij} はそれぞれ2つのパラメータ p_{ij} ($0 < p_{ij} < 1$) 及び n_{ij} をもって互いに独立な二項分布に従うと仮定する. 線量反応関係を検討する簡単な2つのモデル

$$\text{線形反応モデル} : p_{ij} = \alpha_i + \beta_{i1} D_j \quad (4.1)$$

$$\text{線形-2次反応モデル} : p_{ij} = \alpha_i + \beta_{i1} D_j + \beta_{i2} D_j^2$$

を試みる. ただし, D_j は線量カテゴリーの平均吸収線量である. このときの同時確率密度関数の対数尤度は定数項を除いて

$$\log L = \sum_{i=1}^k \sum_{j=1}^m x_{ij} \log p_{ij} + \sum_{i=1}^k \sum_{j=1}^m (n_{ij} - x_{ij}) \log (1 - p_{ij}) \quad (4.2)$$

で表される. 2.3で紹介したように, 中枢神経系の発達段階と密接な関係をもつ胎内週齢群別に検討するという事は週齢群 i を固定したときの手法になる. 各パラメータの最尤推定値は Newton-Raphson 反復法または反復加重最小二乗法によって求められる. 後者は簡単に GLIM [2] で応用できる. すなわち, i を固定すれば

$$\min_{\alpha, \beta_1 \text{ or } \beta_2} \sum_{j=1}^m w_j^\nu (y_j - \hat{p}_j^\nu)^2 \quad (4.3)$$

で与えられる. ただし, $y_j = x_j/n_j$ 及び $\nu = 0, 1, \dots$ の反復回数を示し, $\hat{p}_j^\nu$ は (4.1) 式のモデルの ν 反復での推定値及び重み w_j^ν は $n_j/\hat{p}_j^\nu(1-\hat{p}_j^\nu)$ である.

1954年に Cochran [6] は $2 \times m$ 分割表の m カテゴリー区分に順位を仮定して任意のスコアを与え, 対象者

数を重み ($\omega_j = n_j$; $j=1, \dots, m$) とした回帰係数を推定している。これは (4.3) の反復数 $\nu=0$ のときの重み $\omega_j = n_j$ の最小二乗法によって推定される回帰係数 β_1 と同値である。

表 2a 及び表 2b は重度知能遅滞の発現リスクへの対象者数 n_j による加重回帰推定値及び分散の逆数による反復加重回帰最尤推定値を週齢群別に全データを含めた場合及び対照者（すなわち、線量カテゴリーが 1 未満の対象）を除いた場合で示す。

表 2 a. 重度知能遅滞の発現リスクに対する加重反応回帰及びモデルの適合度

胎内週齢群	回 帰 推 定 値						適 合 度	
	$\hat{\alpha}$	$\hat{S}_{\alpha}$	$\hat{\beta}_1$	$\hat{S}_{\beta_1}$	$\hat{\beta}_2$	$\hat{S}_{\beta_2}$	$\chi^2(df)$	p
線形反応モデル: $p_j = \alpha + \beta_1 d_j$								
A. 全データを含めた場合								
全週齢	0.476	0.653	0.212**	0.030			5.97(3)	0.11
8-15	0.914	0.678	0.403**	0.024			1.25(3)	0.74
16-25	0.399	0.768	0.127**	0.034			2.32(3)	0.51
B. 対照群を除いた場合								
8-15	1.274	1.560	0.399**	0.032			0.87(2)	0.65
16-25	-0.321	1.780	0.137**	0.045			4.85(2)	0.09
線形-2次反応モデル: $p_j = \alpha + \beta_1 d_j + \beta_2 d_j^2$								
全週齢	0.703	0.659	0.134 ^{sugg}	0.076	0.00061	0.00054	2.09(2)	0.35
8-15	1.054	0.826	0.364**	0.081	0.00029	0.00056	1.31(2)	0.52
16-25	0.458	0.971	0.107	0.104	0.00017	0.00079	2.05(2)	0.36

有意水準: ^{sugg} ($p < 0.10$), * ($p < 0.05$) 及び ** ($p < 0.01$)
回帰係数及び標準誤差は 1 Gy(100ラッド) 単位で表わされている

表 2 b. 重度知能遅滞発現リスクに対する反復加重反応回帰モデルの適合度

胎内週齢群	回 帰 推 定 値						適 合 度	
	$\hat{\alpha}$	$\hat{S}_{\alpha}$	$\hat{\beta}_1$	$\hat{S}_{\beta_1}$	$\hat{\beta}_2$	$\hat{S}_{\beta_2}$	$\chi^2(df)$	p
線形反応モデル: $p_j = \alpha + \beta_1 d_j$								
A. 全データを含めた場合								
全週齢	0.761	0.248	0.174**	0.038			3.39(3)	0.34
8-15	0.912	0.544	0.405**	0.078			1.25(3)	0.74
16-25	0.612	0.424	0.145 ^{sugg}	0.080			1.98(3)	0.58
B. 対照群を除いた場合								
8-15	2.219	2.178	0.377**	0.089			0.57(2)	0.75
16-25	0.603	1.250	0.146 ^{sugg}	0.086			1.97(2)	0.37
線形-2次反応モデル: $p_j = \alpha + \beta_1 d_j + \beta_2 d_j^2$								
全週齢	0.844	0.263	0.079	0.061	0.00104 ^{sugg}	0.00064	1.65(2)	0.44
8-15	0.925	0.557	0.397*	0.170	0.00006	0.00130	1.25(2)	0.53
16-25	0.652	0.426	0.049	0.129	0.00060	0.00119	1.91(2)	0.38

有意水準及び単位は表 2 a を参照

表 2a 及び表 2b で興味のある線量反応回帰推定値を比べると両推定値は比較的に近いのに反して、それぞれに対応する線量反応係数の標準誤差値は $n_j/\hat{p}_j(1-\hat{p}_j)$ を重みとした方が受胎後 8～15週及び16～25週において 2 倍強大きい。しかし、全週齢群は対象者数も大きくなるため回帰係数の推定分散は近い値を示す。対照群を除いたときの線量反応推定値はその有意性検定の結果においてもさほど差異を認めないが、その標準誤差は約 2 倍の差異を認める。一方、対照群を含めたときと除いたときの定数項の推定値 $\hat{\alpha}$ は大きく異なる。データのモデルへの適合度 χ^2 検定統計量は自由度 $df=m-(\text{パラメータ数})$ をもつ

$$\chi^2 = \sum_{j=1}^m \frac{(x_j - n_j \hat{p}_j)^2}{n_j \hat{p}_j} + \sum_{i=1}^m \frac{(x_i - n_i \hat{p}_i)^2}{n_i - n_i \hat{p}_i} \quad (4.4)$$

与えられる。したがって、線量カテゴリー数は $m=5$ または 4 であるので、線形反応モデルでの自由度は $df=3$ または 2 になる。表 2a において、対照群を除いた受胎後 16～25 週の結果は線形反応モデルが適合しないことを示した。このモデルの定数項の $\hat{\alpha}$ は -0.00321 で負であるが、 $\hat{\beta}$ は 0.00137 で正である。対照群を除く線量カテゴリーの 1-9 線量群の平均線量値は 4 cGy であるので、このグループの予測値の $\hat{p}_1$ は 0.00227 を与える。線形モデルでは予測値が 0 より小さくなるか、または 1 より大きくなる危険性を含んでいる。表 2b では有意性は認められなかった。対照群を除いた場合も定数項の負の $\hat{\alpha}$ は起こらなかったが、対照群を含めた場合よりも若干小さくなっている。このことは 16～25 週の胎内被爆者における低線量域では線量誘発リスクの増加が小さく閾値が存在する可能性を示唆している。放射線誘発による重度知能遅滞の発現リスクはモデルの適合性から曲線反応関係でなく線形反応関係でおおむね説明できる。特に、受胎後 8～15 週は最も放射線感受性が高く、この時期は成長を続けている前脳が妊娠期間を通して極めて障害を受け易く、未成熟なニューロン数の増殖が最も盛んな時と一致する。全体的にみて、この時期のリスクは受胎後 16～25 週のそれと比べて、大体 3 倍程高い。一方、受胎後 0～7 週及び 26 週以上では、対照群にのみ重度知能遅滞者を観察するにすぎない。

(4.1) の代りにロジスティック型も試みた。すなわち、ロジット変換

$$\lambda_{ij} = \log\{p_{ij}/(1-p_{ij})\}$$

によって線形反応モデル及び線形-2 次反応モデルに対応させる。このとき、ロジスティック回帰モデルの対数尤度は定数項を除いて

$$\log L = \sum_{i=1}^k \sum_{j=1}^m x_{ij} \lambda_{ij} - \sum_{i=1}^k \sum_{j=1}^m n_{ij} \log(1 + \exp \lambda_{ij}) \quad (4.5)$$

となる。このモデルへの応用も、GLIM システムを用いれば簡単にパラメータの推定が可能である。ロジスティック型の線形反応モデルの適合度検定の結果、全週齢群に対して $\chi^2=7.13(df=3; p=0.068)$ 及び受胎後 8～15 週に対して $\chi^2=7.05(df=3; p=0.070)$ であった。受胎後 16～25 週の適合度検定の結果、 $\chi^2=3.75(df=3; p=0.290)$ であった。図 2 は対象者を重みとしたときの重度知能遅滞の 90% 信頼限界をもつ線形反応関係を受胎後 8～15 週齢群及び 16～25 週齢群別に示している。図 2 から明らかであるように、この遅滞発現率と予測率との間によい一致を認める。したがって、重度知能遅滞リスクの低線量域での許容範囲を線形反応モデルを仮定して、閾値の可能性を個人データに適用して検討しよう。

個人データの解析：個々人の反応は二値データ $(1, 0)$ である。ある閾値を含む線形反応モデル、すなわち、

$$p_i = \alpha + \beta(D_i - T) \quad (4.6)$$

を考える。ただし、 $i=1, 2, \dots, n$; $(D_i - T) \geq 0$ との条件をおき、 D_i は個々の胎児吸収線量であり、 T は閾値を表す。

(4.6) の尤度は

$$L = \prod_{i=1}^n \{\alpha + \beta(D_i - T)\}^{v_i} \{1 - \alpha - \beta(D_i - T)\}^{1-v_i} \quad (4.7)$$

図2. 重度知能遅滞リスクの信頼限界及び線量反応関係, 週齢群別

図3. 30例の重度知能遅滞者分布, 線量群別及び週齢群別

で与えられる。ここで、 y は重度知能遅滞者で1, そうでない者で0の二値をとる。この線形反応モデルのもとで、最大対数尤度または最小 χ^2 値を得る閾値 T を決めればよい。この簡便法として、適当に T を 0, 5, 10, ... と与えたときの最大対数尤度値または最小 χ^2 値の近傍を探せばよい。閾値 T の $100(1-\alpha)\%$ 信頼区間、特に、放射線防護の立場からは下限推定値に関心がある。 T の $100(1-\alpha)\%$ 下限及び上限は尤度 χ^2 統計量

$$\chi^2 = -2 \log \left[\frac{L(x|T^*)}{L(x|T)} \right] \quad (4.8)$$

によって決められる。ここで、 T^* は $L(100(1-\alpha)\%$ 下限) あるいは $U(100(1-\alpha)\%$ 上限) で、 T は最尤推定値を示す。(4.8) 式は

$$-\log L(x|T^*) = -\log L(x|T) + \frac{\chi^2_{\alpha}}{2} \quad (4.9)$$

と書ける [16]。下限及び上限は右辺と一致する近傍の尤度値 $-\log L(x|T^*)$ を探せばよい。

図 3 は 30 例の重度知能遅滞者の胎児吸収線量及び胎内週齢群別分布を示している。対照群を除く殆どが受胎後 8～15 週に集中している。しかも、この週では低線量域でも高頻度に遅滞者の発現がある。このような個人データに $T=0$ のときの初期値として $\alpha=0.001$ と $\beta=0.001$ を与え、(4.7) の対数尤度に Newton-Raphson 反復法によって α^0 及び β^0 の最尤推定値を求める。 $T=1$ のときには $T=0$ の α^0 及び β^0 の最尤推定値を初期値に与えて繰り返す。さらに、(4.9) から $-\log(x|T) + \chi^2_{\alpha}/2$ (ここに、 $\alpha=0.05$ または $\alpha=0.10$ の自由度 1 の χ^2 値) と一致する近傍の下限値 $-\log L(x|T^*)$ を探し、95%及び90%の下限推定値を求める。

表 3. 重度知能遅滞の線形反応モデルに対応する
対数尤度値及び閾値の95%と90%下限推定値、週齢群別

閾 値 (ラッド)	胎 内 週 齢 群		
	全週齢 (30)	8 - 15 (19)	16 - 25 (6)
0	-122.522	$T \rightarrow$ -57.818	-27.107
1	-122.516	-58.063	-27.110
2	-122.668	-58.354	-27.143
3	$L90\% \rightarrow$ -122.413	-58.431	-27.044
4	-122.222	-58.543	$L95\% \rightarrow$ -26.953
5	-122.076	-58.667	-26.866
6	-121.964	-58.810	-26.773
10	-121.571	-59.233	-26.502
11	-121.605		-26.444
12	-121.447	$L90\% \rightarrow$	-26.382
13	-121.330		-26.322
15	-121.150		-26.199
17	-121.062		-26.090
18	$T \rightarrow$ -121.041		-26.038
19	-121.053		-25.987
20	-121.083		-25.936
25	-121.600		-25.690
30	-122.870		-25.483
40			-25.196
45			-25.097
50			-25.031
53			-25.000
54		$T \rightarrow$	-24.999
55			-25.004
56			-25.015
60			-25.113
70			-26.455

括弧内の数は重度知能遅滞者数を示す

表 3 は重度知能遅滞の線形反応モデルに対応する対数尤度値及び閾値の95%と90%下限推定値を週齢群別に示す。受胎後16～25週齢群での閾値の推定値は 55 cGy であるが、この95%下限推定値は 4 cGy である。したがって、この週齢群の放射線防護の許容範囲は 4 cGy 未満であるといえる。一方、8～15週齢群での閾値の推定値は 0 cGy である。この事実は線形反応関係から閾値を伴わないが、仮に存在するとしても、1 cGy 未満の低線量であろうと考えられる。全週齢群の閾値の95%下限推定値は 0 cGy を含んでいる。個人データによって得られた線形回帰推定値及びその標準誤差を週齢群別に表 4 に与えている。

表 4 . 個人データの線形回帰推定値及び標準誤差、週齢群別

週齢群	閾値 T	回 帰 推 定 値			
		$\hat{\alpha}$	$\hat{S}_{\alpha}$	$\hat{\beta}$	$\hat{S}_{\beta}$
全週齢	0	0.809	0.246	0.159**	0.034
8 - 15	0	1.423	0.731	0.200**	0.024
16 - 25	0	0.631	0.395	0.104 ^{sugg}	0.061
16 - 25	4	0.684	0.394	0.119 ^{sugg}	0.070

有意水準及び単位は表 2 a を参照

個人データからの回帰係数及び標準誤差の推定値の大きさは表 2a の対象者を重みとした推定値と比べて近い値を示す。8～15週の回帰係数の傾きの大きさはグループデータの半分に小さくなっているが、標準誤差の推定値はほぼ同じ値を得た。また、定数項では逆に大体 1.5 倍大きくなっている。表 2b の分散の逆数による反復推定も同様であるが、回帰の標準誤差の推定値は 3 倍強大きい。これらの点から判断して、発現者数が比較的に小さいときのグループ回帰への応用は対象者を重み付けする方法も十分利用できるようである (図 2)。

4.2. IQ データ

重度知能遅滞の定義は明らかに社会学的には適切であるが、恣意的であり、社会学的に意義のある一連の仕事を行う能力に基づいて、連続分布と考えられる知能水準を二分する。したがって、大脳発達に軽度の障害がみられるかどうか、また、これらの障害も感受性の危険期を示すかどうか、さらに、もしそうであれば、このような危険期はそれらの障害の原因となる子宮内の事象と相関をもつかどうかを決定することは重要である。

表 5 は 1,674 人の IQ スコアの被検者分布を線量群別及び週齢群別に示している。これらの被検者には、8 例の重度知能遅滞者が含まれている。彼等のスコアの範囲は最高 64 で最低 56 である。この 8 例のうち、6 例 (8～15週齢群 3 例と 16～25週齢群 3 例) の推定吸収線量は 50 cGy 以上である。50 cGy 以上の被検者のすべてである 33 例のうち、この 6 例の存在は明らかに重要な影響を及ぼすと考えられる。被検者 1,674 例について、各週齢群別に線量群間の IQ スコアの分散の等質性を検討するために Bartlett の χ^2 検定 [3] が試みられた。

図 4 は線量群別及び週齢群別に IQ スコア分布と Bartlett の χ^2 統計量を示している。週齢群別に 5 つの線量群 (0, 1-9, 10-49, 50-99, 100+cGy) 内の分散の等質性検定は 16～25 週齢群のみ有意差が認められた ($\chi^2=14.02$; $df=4$; $p=0.007$)。しかし、例数も少なく、線量 10～49 群と 50～99 群を合計すると分散の等質性は有意でない ($\chi^2=1.19$; $df=3$; $p=0.76$)。さらに、線量群別に週齢群間のいずれも分散の差異を認めることを示唆する証拠はなかった。

表 5. 知能テスト被検者分布：線量群別及び週齢群別

線量群 (cGy)	胎 内 週 齢 群				
	合計	0 - 7	8 - 15	16 - 25	26 +
< 1	1203 (2)	200	229 (1)	341	433 (1)
1 - 9	322	49	78	96	99
10 - 49	111	16	32	28	35
50 - 99	26 (4)	2	7 (2)	13 (2)	4
100 +	12 (2)	2	5 (1)	2 (1)	3
合計	1674 (8)	269	351 (4)	480 (3)	574 (1)

括弧内の数字は重度知能遅滞者を表わす

図 4. IQスコア分布，線量群別及び週齢群別

IQ スコア分布の正規性：この問題を検討するために，週齢群間の IQ スコア分布の歪度を Fisher の推定値 [8] を用いて調べる．非正規性を示唆する歪みの探知については累積頻度を正規 グラフにプロットして判断することも可能である．

Fisher の累積検定：分布の正規性への検定問題として、歪度 (g_1) と尖度 (g_2) 検定法がよく知られている。ここでは IQ スコア分布の歪度についてのみ検討し、その正規性を確かめる。

表 5 の線量-胎内週齢区分別の歪度の 20 統計値のうち、10 が正、7 が負、3 がゼロである。その範囲は -0.68 から 0.45 であり、ゼロから有意に離れているものはなかった。これらの所見は IQ データが簡単な単峰形確率分布から得られたものであることを示唆する。換言すると、電離放射線に対して異なる感受性をもつ対象者のグループが 2 つ以上の分布を混合しているという推論を支持する所見は認められない。このデータの示唆するところによると、平均値の差異は一般的現象、すなわち、被曝線量と共に、スコア分布が移動するためであり、質的に異なる集団、たとえば、臨床的に確認されない知能遅滞が含まれているためではないと考えられる。線量群間の平均 IQ スコアに有意な差異を認めたのは受胎後 8～15 週齢群と 16～25 週齢群であった (図 5 参照)。重度知能遅滞者を除いた場合もその有意差は強く示唆される。

括弧内の数は重度知能遅滞者を示し、その IQ の最高値は 64 である。この遅滞者を除いた場合、有意性は 8～15 週齢群 ($F(4,343)=5.0$; $p<0.001$) 16～25 週齢群 ($F(3,473)=2.0$; $p=0.03$) となる。

図 5. 線量群間の平均 IQ スコアと 95% 信頼限界, 週齢群別

回帰解析：図 5 のように平均値間の比較検討よりも検出力の高い解析法は、データ区分の仕方に依存せず、ある週齢群内の個人推定線量に対する IQ スコアへの回帰解析を試みる方法である。応用される回帰モデルは

$$\text{線形反応モデル: } Y_i = \alpha + \beta_1 D_i$$

$$\text{線形-2次反応モデル: } Y_i = \alpha + \beta_1 D_i + \beta_2 D_i^2 \quad (4.10)$$

$$i=1, 2, \dots, n \text{ (対象者数)}$$

である。ただし、 Y_i は i 番目の IQ スコア及び D_i は i 番目の推定線量値である。

(4.10) の 2 つの線量反応モデルを当てはめた回帰解析の結果を表 6 に示している。有意な線形反応関係は 8～15 週齢群と 16～25 週齢群に認められる。これらの胎内週齢群の回帰係数間に異質性が存在するかどうかを調べることは興味ある。一般に、 k 週齢群間に異質性がないとする帰無仮説 $H_0: \beta_1 = \beta_2 = \dots = \beta_k$ の仮説検定統計量 (Armitage [1])

$$\chi^2_{k-1} = \sum \omega_i \hat{\beta}_i^2 - (\sum \omega_i \hat{\beta}_i)^2 / \sum \omega_i \quad (4.11)$$

表6. 個人線量値のIQスコアへの回帰解析

胎内週齡群	回 帰 推 定 値					
	$\hat{\alpha}$	$\hat{S}_{\alpha}$	$\hat{\beta}_1$	$\hat{S}_{\beta_1}$	$\hat{\beta}_2$	$\hat{S}_{\beta_1}$
線形反応モデル						
0-7	106.3	0.942	-0.0570	0.0613		
8-15	108.5	0.926	-0.1030**	0.0281		
16-25	110.2	0.752	-0.2070**	0.0424		
26+	107.4	0.676	-0.0334	0.0548		
合計	108.2	0.400	-0.1100**	0.0198		
等質性の χ^2 検定			$\chi^2=7.98^*$ $DF=3$ $p=0.046$			
線形-2次反応モデル						
0-7	106.3	0.972	-0.1007	0.1657	0.00038	0.00134
8-15	109.5	0.931	-0.3528**	0.0628	0.00081 **	0.00018
16-25	110.0	0.770	-0.1372	0.0868	-0.00061	0.00066
26+	107.6	0.694	-0.1501	0.1271	0.00133	0.00130
合計	108.5	0.406	-0.2066**	0.0344	0.00044 **	0.00013
等質性の χ^2 検定			$\chi^2=5.80$ $DF=3$ N.S.	$\chi^2=4.60$ $DF=3$ N.S.		

有意水準: Sugg ($p<0.10$), * ($p<0.05$) 及び ** ($p<0.01$)

回帰係数及び標準誤差は 1cGy (1 ラッド) 単位で表わされている

は自由度 $k-1$ をもって近似的に χ^2 分布に従う。ただし、重みは $w_i=1/V(\hat{\beta}_i)$ であり、 $\hat{\beta}_i$ は回帰推定値及び $V(\hat{\beta}_i)$ は $\hat{\beta}_i$ の推定分散値である。(4.11)によって表6の線形反応回帰係数間に異質であることが5%の水準で認められる。一方、線形-2次反応モデルの結果では8~15週齢群のみが0から有意に異なる回帰係数を示した。表には示していないが、知能遅滞の8例を除いた場合、8~15週齢群と16~25週齢群はやはり有意であるが、その程度は低い。8~15週齢群の回帰係数は-0.103から-0.076で、16~25週齢群では-0.207から-0.133と若干小さくなる。このように、IQの低下は本質的であるようである。額面通りに判断すれば、吸収線量100cGy当りの8~15週で7~10点の低下を認め、16~25週では13~21点の低下することを示す。一方、線形-2次反応モデルの結果では8~15週齢群のみが0から有意に異なる回帰係数を示した。これらの関係は知能遅滞者を除いた場合も同様であるが、2次線量反応係数は正であり、負でない。線形反応係数と2次反応係数を別々に(4.11)の χ^2 値によって胎内週齢群間の異質性を検討したが、いずれも有意差は認められなかった。IQスコア値による8~15週齢群の2次反応回帰係数の負の関係は人為的なものと考えられるが、推定線量それ自体の誤差などの外的要因によるものかどうかを考察する。個人線量推定値に関して、少なくとも3つの誤差、すなわち、a) 空気線量曲線自体に由来する誤差、b) 質量、位置の減弱因子に関連する誤差、並びに、c) 原爆時の被曝位置に関する本人の申し立てによる誤差が考えられる。Jablon [9] はこれらの不確定要素について検討を行い、推定された低線量はやや過小評価され、逆に、高線量は過大評価されていると結論付けている。このように、高線量が過大評価されているとすれば、2次係数の符号は線形係数の符号と逆でなければならないが、実際は常にそのように変化しない。IQスコアの曲線反応形が個人線量推定の誤差によるものであれば、その可能性を明確に除外することはできないが、低線量域での最適ナリスク推定は線形関係であろう。

二値データ解析: 閾値を伴うモデル(4.6)式の応用として、IQスコア70未満を1、それ以上を0とする二値

表7. IQスコアの二値データ(<70, 70≤)による線形反応モデルへの
対数尤度値 及び 閾値の95%と90%下限推定値, 週齢群別

閾 値 (ラッド)	胎 内 週 齢 群		
	全週齢 (24)	8 - 15 (8)	16 - 25 (8)
0	-114.023	-35.082	-32.932
1	-113.969	-35.102	-32.909
2	-113.775	-35.072	-32.713
3	<i>L</i> 95%→-113.560	<i>T</i> →-35.057	-32.546
4	-113.402	-35.060	-32.396
5	-113.234	-35.067	-32.250
6	-113.126	-35.087	-32.109
7	-113.046	-35.118	-31.997
8	<i>L</i> 90%→-113.021	-35.161	-31.888
9	-112.903	-35.144	-31.801
10	-112.791	-35.129	-31.724
13	-112.454		<i>L</i> 95%→ -31.489
14	-112.362		-31.409
15	-112.274		-31.329
20	-111.900		-30.926
21	-111.845		<i>L</i> 90%→ -30.849
22	-111.794		-30.773
30	-111.573		-30.182
31	<i>T</i> →-111.566		-30.113
32	-111.585		-30.045
35	-111.596		-29.851
40	-111.736		-29.668
50	-112.513		-29.486
52	-112.730		-29.468
53	-112.845		<i>T</i> → -29.459
54	-112.988		-29.468
55	-113.117		-29.486
60	-113.955		-29.689

括弧内の数は IQ スコアの70未満の者

(1, 0) に変換して適用した結果を表7に示している。重度知能遅滞リスクと同様に8～15週齢群の閾値の推定値は0 cGyである。また、16～25週齢群での閾値の推定値は53 cGyであるが、この95%下限推定値は14 cGyである。二値データの閾値0と95%下限推定値の回帰推定値を表8に示す。

表5及び図6に示しているように50 cGy以上の8～15週齢群の全対象者数は12例であるが、IQスコア70未満は3例に過ぎず、この3例全員が重度知能遅滞者である。一方、16～25週齢群の全対象者数は15例である。このうち4例がIQスコア70未満であり、3例は重度知能遅滞者で占められている。高線量群のIQスコア70未満の例数が極めて少ないために、線形反応リスクは重度知能遅滞データ(表4)と比べて、特に、8～15週齢群では約1/2に減少している。確かに、連続量を任意的に二分する解析への危険性も内在するが、50 cGy以上のIQ

表 8. 二値データの線形回帰推定値及び標準誤差，週齢群別

週齢群	閾値 $T(\text{cGy})$	回帰推定値			
		$\hat{\alpha}$	$\hat{S}_{\alpha}$	$\hat{\beta}$	$\hat{S}_{\beta}$
全週齢	0	0.945	0.248	0.105*	0.037
"	3	0.973	0.247	0.115**	0.039
8～15	0	1.420	0.688	0.101 ^{Sugg}	0.057
16～25	0	0.829	0.433	0.190*	0.094
"	14	0.859	0.428	0.319*	0.147

有意水準及び単位は表 2a を参照

図 6. 24例のIQスコア未満の被検者分布，線量群別及び週齢群別

対象者数が8～15週齢群に対して，22例中12例（55％）及び16～25週齢群に対して，20例中15例（75％）と少ない．特に，前者はほぼ半分近く減少していることが原因しているようである．

5. 考 察

(4.1)と(4.6)の線形モデルでは予測値が0より小さくなるか，あるいは1より大きくなるような極端な値を推定する危険性がある点に注意すべきである．本報での解析データからはこのような両極端な値は起こらず，重度知能遅滞者数と期待数との間により一致性を認めた．このような両極端の危険性を伴わない方法として，ロジスティックモデルの検討も試みたが，観測数と期待数との一致性は線形モデルの方がよい結果を与えた．全週齢群を例にとると（表 2a 参照），線形モデルの量反応回帰は $\hat{\rho}_j = 0.00476 + 0.00212 D_j$ であり，一方，ロジスティックモデルの量反応回帰は $\hat{\rho}_j^* = [1 + \exp(4.501 - 0.0269 D_j)]^{-1}$ を得る． $D_j (j=1, \dots, 5)$ の平均線量 (cGy) はそれぞれ 0, 4, 23, 72 及び 161 であり，これに対応する重度知能遅滞者数は 9, 4, 4, 6 及び 7 である．線形モデルでの期待数 ($N_j \hat{\rho}_j$) は 5.17, 3.87, 9.04, 5.35 及び 6.57 であるが，ロジスティックモデルでの期待数 ($N_j \hat{\rho}_j^*$) は

11.90, 3.56, 3.41, 2.43及び8.69である。適合度検定の結果は線形モデルの場合に $\chi^2_{df=3}=5.97(p=0.113)$ であり、及びロジスティックモデルの場合に $\chi^2_{df=3}=7.13(p=0.068)$ であった。週齢群別に試みても同様の傾向が認められた。

(4.6) の閾値に伴う二値データについても線形モデルの対数尤度値の方がロジスティックモデルのその値よりもわずかであるが一様に大きい。全週齢群を例にとると、閾値 $T=0, 5, 10, 15, 20$ に対する線形モデルの対数尤度値は表3に示しているように、 $-122.52, -122.08, -121.57, -121.15, -121.08$ であった。一方、ロジスティックモデルの対応する対数尤度値は $-127.26, -127.74, -128.27, -128.88, -129.61$ と小さい。IQデータに関する対数尤度値でも、線形モデルでは $-114.02, -113.23, -112.79, -112.27, -111.90$ (表7参照) であるのに比べて、ロジスティックモデルでのこれらの値は $-117.71, -117.86, -118.09, -118.35, -118.65$ といずれも小さい。従って、ここでは重度知能遅滞データ及びIQデータに線形モデルを用いた。

生体外変異源として重度知能遅滞の発現率及びIQスコアに交絡する可能性のある4種類、すなわち、a) 遺伝的変異、b) 栄養障害、c) 妊娠中の細菌やウイルス感染及び、d) 大脳及び、その附属器への酵素欠乏などの交絡因子によって起こるかも知れない脳障害へ与えるリスクは加算的であり、線量依存性はないと仮定することは線量反応関係を決定する最良の方法と考えている。

重度知能遅滞データ及びIQデータに適用した一連の解析によって2つの重要な脳皮質へ与える放射線の影響を観察した。第一に、子宮内週齢8週未満及び26週以上に照射を受けた胎内被爆者には重度知能遅滞の発現率及び、IQスコアと被曝線量との間に統計的関連性は全く認められない。前者の時期の終りまでには、中枢神経系の源である2つの主要細胞型すなわちニューロン及びニューログリアの前駆体が発現し、両者は活発に有糸分裂する。したがって、放射線が両方あるいはいずれかの一方の主要細胞型にヒットするとすれば、すべてあるいは殆どすべての胎芽は死亡するか、死亡しなくても流産してしまうか、あるいは初期の胎芽は受胎後8～15週のものより容易に補充されるのかもしれない。後者の最終時期では主として構築と細胞分化及びシナプス形成が継続する。この時期はほぼ大脳として完成期にあり、多少の障害は完成したニューロン及びシナプス網で補充しうするために中枢神経系異常として確認しにくいのではないかと考えられる。

第二に、高感受期の線量反応関係はそれ以後の胎内週齢のものとは異なるかも知れない。これらの観察は放射線が大脳の成長と発育に影響を及ぼす機序が被曝時胎内週齢によって異なることを示唆する。受胎後8～15週の放射線に対する感受性が最も強い時期であり、正常な大脳の組織発生に重要な期間である。ヒトの中枢神経系を構成する皮質ニューロンはすべて胎児の終脳の増殖脳室又は脳室下の領域で生成される。

Dobbing と Sands [7] 及び Rakic [18] の報告によると、これらの領域のニューロンは大部分が受胎後16週までに増殖を完了する。また増殖帯からの二回の大移動は胎内発育の受胎後の第7週から第10週まで、及び第13週から第15週までの皮質組織発生に関連していることが知られている [19, 24]。

胎内被爆者の受胎後8～15週及び16～25週のように、放射線による中枢神経系障害の有意な影響が認められる。前者の時期はニューロン成分の最も急速な増殖時期であり、放射線に対して線形関係が認められる。最も感受性の高いこの時期の放射線の影響はニューロン自体の異常やニューロンの配列ミスを誘発するか、あるいは正常ニューロン数の減少を誘発する。当然、ニューロン異常や配列ミスあるいは数の減少は中枢神経系欠陥となって出現する。ニューロン数の減少あるいは配列ミスの修復は、メカニズムから難しいように考える。また、低線量域でのリスクはかなり低く標本サイズも十分でないために標準誤差のかなり小さい推定値は得難い。後者の時期は潜在的分化が促進され、8週頃に始まるシナプス形成が益々増加し、脳の最終的な細胞構築が進む。この時期の放射線の影響は、シナプス形成網に大きな悪影響を与える。脳細胞として未完成の形成段階での放射線の影響

は、シナプス網の機能障害を引き起こす。低線量域での放射線の影響はそれ程明瞭でない。しかし、現データは統計的閾値の存在を示唆する。

6. おわりに

ヒトの脳皮質の組織発生はその形態学的特徴と発生過程において、基本的に哺乳動物と共通であるといわれている。原爆胎内被爆者の疫学的研究から得られた脳皮質発生障害の高感受期が被曝マウス動物実験の知見と一致する点、生体組織学的に極めて興味がある [10]。原爆胎内被爆者の低線量域での閾値の推定は放射線防護の立場からも関心のある課題である。(4.6)式による閾値の推定及び95%あるいは90%下限・上限信頼区間推定(4.9)の簡便法はロジスティックモデル $p_i = [1 + \exp - (\alpha + \beta(D_i - T))]^{-1}$ 及びプロビットモデル $p_i = \phi[\alpha + \beta \log(D_i - T)]$ へも応用でき、簡単に GLIM でパラメータを推定することができる。さらには異なる線量質、例えばガンマ線や中性子線によって異なる2つの閾値 (T_1, T_2) の推定問題も T_2 を固定しては T_1 の全尤度を調べることによって閾値 (T_1, T_2) とそれぞれの $100(1-\alpha)\%$ 下限・上限信頼区間推定に应用できることを追記したい。

最後に、貴重な助言を頂いたレフェリーの方々に感謝の意を表したい。

(1986年8月14日受付 11月11日最終修正)

参 考 文 献

- [1] Armitage, P. (1971): *Statistical Methods in Medical Research*. 3rd edition. 279-281.
- [2] Baker, R. J. and Nelder, J. A. (1978): The GLIM system, Release 3. Generalised Linear Interactive Modelling. Numerical Algorithms Group, Oxford.
- [3] Bartlett, M.S. (1937b): Some examples of statistical methods in research in agriculture and applied biology. *J. Roy. Statist. Soc. Suppl.* 4, 137-183.
- [4] Blot, W. J., Miller, R. W. (1973): Mental retardation following in utero exposure to the atomic bombs of Hiroshima and Nagasaki. *Radiology* 106, 617-619.
- [5] Blot, W. J. (1975): Review of thirty years study of Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivors. II. Biological effect. C. Growth and development following prenatal and children exposure to atomic radiation. *J. Radiat. Res.* 16 (Suppl.), 82-88.
- [6] Cochran, W. G. (1954): Some methods for strengthening the common χ^2 tests. *Biometrics* 10, 417-451.
- [7] Dobbing, J. and Sands, J. (1973): Quantitative growth and development of human brain. *Arch. Dis. Child.* 48, 757-767.
- [8] Fisher, R. A. (1950): *Statistical Methods for Research Workers*. 11th edition. Oliver and Boyd.
- [9] Jablon, S. (1971): Atomic bomb radiation dose estimation at ABCC. *ABCC TR* 23-71.
- [10] 亀山義郎(1985): 脳発達障害, 放射線の影響評価研究の現状と展望, 財団法人原子力安全研究協会, 203-210.

- [11] Kerr, G. D. and Solomon, D. K. (1976): The epicenter of Nagasaki weapon: A reanalysis of available data with recommended values. *ORNL-TM-5319*, Oak Ridge National Laboratory.
- [12] Kerr, G. D. (1979): Organ dose estimates for the Japanese atomic bomb survivors. *Health Phys.* 37, 487-508.
- [13] 古賀正行(1927)：評定知能との関係より見たる二つの知能検査法について，松本博士記念論文集「心理学及芸術の研究」。
- [14] Meadows, A. T., Gordon, J., Massari, D. J., Littman, P., Fergusson, J. and Moss, K. (1981): Declines in IQ scores and cognitive dysfunctions in children with acute lymphocytic leukemia treated with cranial irradiation. *Lancet* 18, 1-18.
- [15] Milton, R. C. and Shohoji, T. (1968): Tentative 1965 radiation dose estimation for atomic bomb survivors, Hiroshima and Nagasaki, *ABCC TR* 1-68.
- [16] Otake, M. (1983): Statistical methods in various special studies at RERF. Atomic Bomb Survivors: Data Utilization and Analysis by Prentice R. L. and Thompson D. J. (eds). *SIAM*, 112-126.
- [17] Otake, M. and Schull, W. J. (1984): In utero exposure to A-bomb radiation and mental retardation: A reassessment. *Br. J. Radiol.*, 57, 409-414. (RERF TR 1-83)
- [18] Rakic, P. (1975): Cell migration and neuronal ectopias in the brain. In *morphogenesis and malformation of the face and brain*, ed. by Bergsma D. New York, Alan Liss Co., 95-129.
- [19] Rozovski, S. J. and Winick, M. (1979): Nutrition and cellular growth. In *nutrition: pre- and postnatal development* Ed. by Winick M. New York, Plenum Press, 61-102.
- [20] Schull, W. J. and Otake, M. (1986): Effect on intelligence of in utero exposure to ionizing radiation. *RERF TR* 7-86.
- [21] Schull, W. J. and Otake, M. (1986): Neurological deficit and in utero exposure to the atomic bombing of Hiroshima and Nagasaki: A reassessment and new directions. Ed. Kriegel, K. et al. *Radiation Risks to the Developing Nervous System*. Gustav Fischer Verlag. Stuttgart, New York, 399-419.
- [22] 田中寛一(1975)：田中ビネー式知能検査法 29版 文化科学社。
- [23] 種橋正徳(1972)：知能と知能検査，著者代表 古賀行義：教育心理学要説 20版 協同出版社，128-158.
- [24] Winick, M. (1976): *Malnutrition and brain development*. New York, Oxford University Press.
- [25] Wood, J. W., Johnson, K. G., Omori, Y., Kawamoto, S. and Keehn, R. J. (1967): Mental retardation in children exposed in utero, Hiroshima. and Nagasaki. *Am. J. Public Health* 57, 1381-1390. (ABCC TR 10-66)

(昭和61年8月14日受付 11月11日最終修正)