

# MYELOFIBROSIS WITH MYELOID METAPLASIA

骨髓様化生を伴う骨髓線維症

HIROSHIMA

広島

ROBERT E. ANDERSON, M.D.

TAKASHI HOSHINO, M.D. 星野 孝

TSUTOMU YAMAMOTO, M.D. 山本 務



## TECHNICAL REPORT SERIES

### 業 績 報 告 書 集

The ABCC Technical Reports provide the official bilingual statements required to meet the needs of Japanese and American staff members, consultants, advisory councils, and affiliated government and private organizations. The Technical Report Series is in no way intended to supplant regular journal publication.

ABCC 業績報告書は、ABCC の日本人および米人専門職員、顧問、評議会、政府ならびに民間の関係諸団体の要求に応じるための日英両語による記録である。業績報告書集は決して通例の誌上発表に代るものではない。

# MYELOFIBROSIS WITH MYELOID METAPLASIA

骨髓様化生を伴う骨髓線維症

HIROSHIMA

広島

ROBERT E. ANDERSON, M.D.<sup>1</sup>

TAKASHI HOSHINO, M.D.<sup>2</sup> 星野 孝

TSUTOMU YAMAMOTO, M.D.<sup>1</sup> 山本 務

Departments of Pathology<sup>1</sup> and Medicine<sup>2</sup>

病理部<sup>1</sup> および臨床部<sup>2</sup>



ATOMIC BOMB CASUALTY COMMISSION  
HIROSHIMA AND NAGASAKI, JAPAN

A Cooperative Research Agency of  
U.S.A. NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES · NATIONAL RESEARCH COUNCIL  
and  
JAPANESE NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH OF THE MINISTRY OF HEALTH AND WELFARE  
with funds provided by  
U.S.A. ATOMIC ENERGY COMMISSION  
JAPANESE NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH  
U.S.A. PUBLIC HEALTH SERVICE

原 爆 傷 害 調 査 委 員 会

広島および長崎

米 国 学 士 院 - 学 術 会 議 と 厚 生 省 国 立 予 防 衛 生 研 究 所  
と の 日 米 共 同 調 査 研 究 機 関

(米原子力委員会、厚生省国立予防衛生研究所および米国民衆衛生局の研究費による)

## CONTENTS

### 目 次

List of Tables and Figures	挿入図表一覧表.....	Page	i
Introduction	緒 言 .....		1
Methods and Materials	調査の方法および材料.....		1
Results	結 果		
Selection of Cases	症例の選択.....		5
General Information and Exposure Data	一般的所見および一般的被爆資料.....		6
Clinical Manifestations and Laboratory Data	臨床症状および臨床検査所見.....		7
Autopsy Findings	剖検所見.....		9
Radiation Information	放射線に関する資料.....		13
Discussion	考 按 .....		16
Summary	結 論 .....		21
References	参考文献 .....		22

## TABLES AND FIGURES

### 挿入図表

Table 1. General information and exposure data	
表 一般的所見および被爆資料 .....	Page 7
2. Summary of clinical and laboratory information	
臨床所見および臨床検査所見の概要 .....	8
3. Autopsy findings	
剖検所見 .....	10
4. Autopsy prevalence of myelofibrosis and leukemia as a function of distance from hypocenter	
骨髄線維症および白血病の剖検頻度，被爆距離別 .....	14
Figure 1. Estimated gamma and neutron air dose by distance from hypocenter	
図 ガンマー線および中性子推定空中線量，被爆距離別 .....	4
2. Relationship between year of onset of myelofibrosis and distance from hypocenter at time of bomb	
骨髄線維症発病年度と被爆距離との関係 .....	16
3. Possible interrelationship between myelofibrosis and the other myeloproliferative disorders	
骨髄線維症とその他の骨髄増殖性障害との関係 .....	18

# MYELOFIBROSIS WITH MYELOID METAPLASIA

骨髄様化生を伴う骨髄線維症

HIROSHIMA

広島

## INTRODUCTION

Idiopathic generalized myelofibrosis with myeloid metaplasia is a disease of unknown etiology in which the clinical and morphologic manifestations vary greatly even during the course of an individual case. The resultant confusion has led to an undue number of synonyms, each of which tends to focus on a single aspect of the disease. Many cases exhibit panhyperplasia of all bone marrow elements including fibroblasts although eventually the more characteristic picture of fibrosis may predominate. Myeloid metaplasia is a constant and persistent finding, even when the bone marrow is hypercellular. A leukoerythroblastic peripheral blood picture is usually present at some time during the course of the disease.

The report includes 12 cases of myelofibrosis among patients autopsied at the Atomic Bomb Casualty Commission (ABCC), Hiroshima. Of the 12 cases to be reported 9 were exposed to a significant amount of ionizing radiation at the time of the atomic bomb explosion on August 6, 1945. An additional patient was exposed to a dose of ionizing radiation that may or may not be of biologic significance. Evidence will be presented to show that the increased frequency of myelofibrosis among exposed persons is directly proportional to the distance from the hypocenter at the time of the explosion.

## METHODS AND MATERIALS

All cases from 1950-59 recorded as demonstrating extramedullary hematopoiesis, and/or significant unexplained bone marrow fibrosis, and/or unexplained splenomegaly were selected and the histologic sections reviewed. In addition, all cases previously diagnosed as myelogenous leukemia

## 緒言

骨髄様化生を伴う特発性全身性骨髄線維症は、同一症例においてさえ、疾患の進行過程によって、臨床的にも形態学的にも発現様式に著明な変化が認められる病因不明の疾患である。その結果生じた混乱から多くの類似的表現が用いられるに至り、そのそれぞれがこの疾患の一面だけを強調する傾向がある。窮極的には線維症の特徴を強く示す像が圧倒的になるが、多くの場合、この疾患の初期では線維芽球を初めとして全骨髄構成要素が過形成を示す。骨髄が多細胞性である場合においてさえ、骨髄様化生は常時持続的に認められる。また、疾患進行過程のある時期に末梢血液中に白赤芽球症像を認めることが多い。

本論文は、広島の実験医学調査委員会(ABCC)の剖検例に認められた骨髄線維症12例についてである。これら12例中9例は、1945年8月6日の原爆投下時に有意の電離放射線照射を受けた者である。また1例は、電離放射線の照射は受けたが、その照射線量が生物学的な影響を持つかどうか不明である。以下実例をあげ、被爆者の骨髄線維症発生数が被爆時の爆心地からの距離に比例して増加している事実を示す。

## 調査の方法および材料

1950年から59年までの記録に現われた骨髄外造血例、病因不明の骨髄線維化例ないし病因不明の脾腫全例について、組織切片の検討をした。更にかつて骨髄性白血病の診断を受けたことのある全症例につ

were studied histologically. All cases putatively considered to represent myelofibrosis were then evaluated from a hematologic standpoint. Specifically, the peripheral blood smear was reviewed, when available, in an attempt to document nucleated erythroid precursors and immature myeloid forms, the so-called leukoerythroblastic blood picture. The patient's chart was studied for other evidence of bone marrow dysfunction. The hematologic treatment was recorded. Cases having received therapy known to produce bone marrow fibrosis, specifically P<sup>32</sup> and extensive x-ray, were excluded from the study. Also excluded were cases in which sketchy hematologic and/or clinical data precluded adequate evaluation.

Next a variety of autopsy tissues were examined microscopically and semiquantitatively evaluated. The quantity of the various bone marrow components was roughly estimated and recorded according to the scale shown (Table 3). Hyperplasia was rated on a similar scale and evaluated according to the amount of bone marrow fat remaining. A 4+ or maximum evaluation indicated no fat was present in sections obtained from rib, vertebrae and femur. The hyperplasia could conceivably have been of the connective tissue component only, however. Special stains were used to evaluate the degree of bone marrow fibrosis. The presence or absence of necrobiosis, osteosclerosis and lymphocytic influx was noted. The weights of the liver and spleen were recorded and the degree of extramedullary hematopoiesis recorded as absent (0) to marked (4+). In addition, notation was made as to whether the hepatic infiltrate, when present, was predominantly within the portal areas or the sinusoids. Extramedullary hematopoiesis, in the context of this report, implied significant numbers of erythroid, myeloid and megakaryocyte elements grouped together outside the confines of the bone marrow. One autopsy, case 10, showed extensive involvement of the liver and spleen with immature myeloid precursors but because only scattered megakaryocytes and no erythroid precursors were present this was not considered as true hematopoiesis. Finally all the tissues were reviewed microscopically for further evidence of extramedullary hematopoiesis as well as other significant findings.

いても組織学的調査を行なった。次に骨髓線維症と推定される一切の症例について血液学的見地からその評価を検討した。特に末梢血液の塗抹標本検査が可能な場合は、これによって未熟有核赤血球および幼若骨髓球、すなわち、白赤芽球症様血液像と呼ばれるものの立証を試みた。更に、患者病歴の検討も行なって骨髓の機能障害に関するその他の症例の入手に努めた。血液学的治療に関する記録も集め、それによって骨髓線維症を誘発することが明らかな治療、特に P<sup>32</sup> による治療、ならびに広範な X 線療法を受けたことのある者は、この調査から除外した。このほか、血液検査ないし臨床検査が不完全で、適正な判断を下し得ないと考えられる症例も除外した。

次に各種剖検材料の顕微鏡検査を実施し、その準定量的評価を行なった。すなわち、各種骨髓構成要素を概算的に定量し、表 3 に掲げた目盛りを用いて記録した。過形成も同じ目盛りを用いて示し、残存骨髓脂肪量によってその評価を行なった。(4+)をもって示された評価、すなわち、最高評価は肋骨、椎骨および大腿骨からの採取切片に脂肪が存在しなかったことを示す。ただし、過形成は結合組織成分にだけ起ることもあり得る。骨髓線維症の進行度の判定には特別染色法を利用し、死生症、骨硬化症およびリンパ球流入の有無に注目した。肝臓および脾臓の重量を調べ、骨髓外造血現象が如何なる程度に認められるかを、欠如(0)から著明(4+)に至るまでの符号を用いて示した。更に、もし肝臓浸潤が認められる場合には、それが主として小葉間結合織に存在するか、または肝細胞索間に存在するかを記録した。この報告にいう骨髓外造血現象とは、一定数の赤血球系、骨髓球系および巨核球系細胞が一団となって骨髓外に存在することをさす。1 剖検例、すなわち第10例においては、肝臓および脾臓に広範囲にわたって幼若骨髓球が認められたが、巨核球はわずかに散在性に認められたに過ぎず、また、未熟形赤血球は全く認められなかったため、これを真の造血現象としなかった。最後に全組織の鏡検を実施し、このほかにも骨髓外造血現象並びにその他の異常所見が認められるかどうかを検討した。

Based on this information the cases were divided into 3 categories: typical myelofibrosis (8 cases), atypical myelofibrosis (1 case) and myelofibrosis with a transition to myeloid leukemia (3 cases). The cases of the latter group were characterized by an increase in immature myeloid elements within the bone marrow. However, in other sites, usually the liver, spleen and/or lymph nodes, there was abundant evidence of hematopoiesis often in the form of solid sheets of admixed myeloid, erythroid and megakaryocyte elements.

After evaluation of the clinical and pathologic aspects of each case, the exposure history and dosage estimates were accumulated. A few remarks about the exposed population of Hiroshima are pertinent. Estimates vary widely as to the population of Hiroshima at the time of the bomb (ATB), the number of persons killed and the number so-called exposed. The most commonly accepted estimate<sup>1</sup> records the civilian population on August 6, 1945 as 255,000. Of this number about 64,600 were killed and 72,200 injured. Immediately after the explosion the population was widely dispersed, but over the next five years former residents returned and by 1950 the population of survivors of the bombing living in Hiroshima was estimated to be 90,000. However, of these 60,000 were located at distances 2000+m from the hypocenter, where dosages of absorbed radiation were small and biologic effects questionable (Fig. 1). A tremendous postwar influx of newcomers brought the total population of Hiroshima to over 385,000 in 1958. Therefore, during 1950-59 the segment of the population which had not experienced the bombing greatly outnumbered the population of survivors and especially the group located within 2000 m of the hypocenter ATB.

Exposure data have been compiled from a number of sources and vary slightly according to the exact position estimated to be the hypocenter. The figures in the present report are taken from the ABCC master file shielding data and are considered to be an accurate record of an individual's distance from the hypocenter ATB. The hypocenter is defined as the point on the ground directly beneath the center of the atomic bomb at the moment of explosion. Figure 1 illustrates the air dose

以上の資料に基づき、これらの症例を3つに分類した。すなわち、定型的骨髄線維症(8例)、非定型的骨髄線維症(1例)および骨髄性白血病への移行が認められる骨髄線維症(3例)。第3の分類に属する症例は、骨髄内に幼若骨髄球系細胞の増加をその特色とした。ただし、その他の部位、すなわち一般に肝臓、脾臓ないしリンパ節内では、しばしば骨髄球系、赤血球系、および巨核球系細胞が混在した造血像が豊富に認められた。

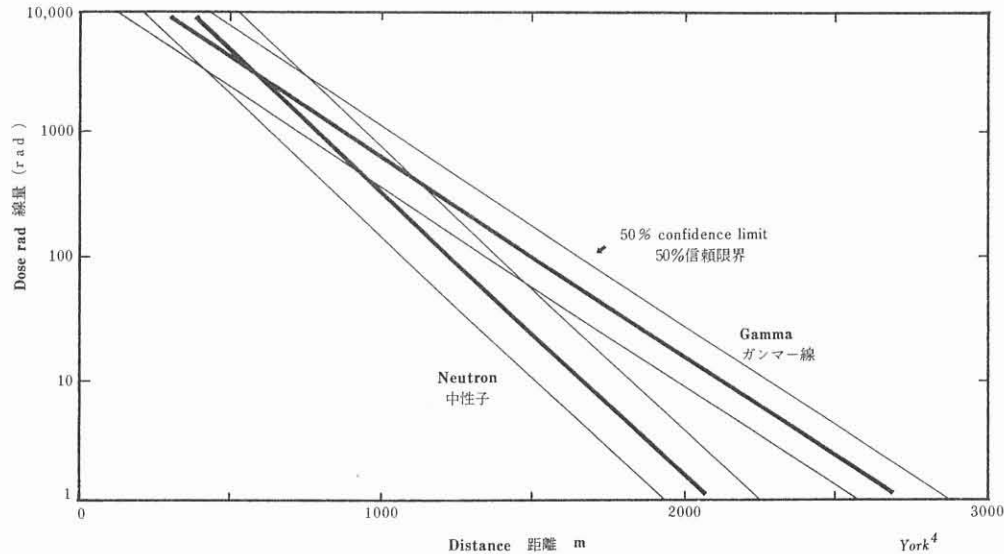
各症例については臨床的並びに病理学的検討を加えた後、更にその被爆歴並びに照射線量に関する調査を実施した。ここで広島市被爆者群について簡単に説明を行なうことが適切である。たとえば、原爆投下時の広島市の人口、すなわち死亡者およびいわゆる被爆生存者の推定数には、人によって大きな相違がある。推定数<sup>1</sup>のうち最も広く認められているものは、昭和20年8月15日現在の民間人の人口を255,000とするものである。このうち死亡者は64,600名、負傷者は72,200名となっている。被爆直後人口は大きく離散したが、その後5年間に以前の居住者も復帰し、1950年までには広島在住の被爆生存者は、90,000名に達したと推定される。ただし、このうち60,000名は2000 m以遠の地にあった者で、この距離では吸収線量も少なく、生物学的影響があったかどうか疑わしい(図1)。戦後は新来者の転入が目ざましく、1958年には広島市の総人口は385,000となった。従って1950-59年までの間に、原爆を経験しない者の数は被爆生存者、特に2000 m未満の地域にあった者の数を大きく上回るものとなった。

被爆資料はいろいろな出所から集められており、爆心地の正確な位置をどこに推定したかによってその間に多少の相違がある。この報告に用いた数字はABCC基本名簿の遮蔽資料から採ったもので、原爆投下時における各人の爆心地からの距離の正確な記録と考えられるものである。爆心地とは原子爆弾爆発の瞬間における炸裂点直下の地点をいう。図1は



FIGURE 1 ESTIMATED GAMMA AND NEUTRON AIR DOSE BY DISTANCE  
FROM HYPOCENTER HIROSHIMA

図1 ガンマー線および中性子推定空中線量，被爆距離別



estimates in rad for both neutrons and gamma radiation, as compiled by Oak Ridge National Laboratory. To determine the dose in rad absorbed by an individual, the air dose estimates are applied to the individual situation and corrected for shielding provided by natural and man-made objects. These latter figures relating to dose estimates are not accurate and are considered by many to be too large. Survivors at a total body dose much in excess of 600 rad are thought to be unlikely.<sup>2</sup> Reference to Table 1 shows 3 patients with dose estimates considerably greater than this figure. There are several reasons for these inaccuracies and the reader is referred to other sources<sup>3,4</sup> for more detailed explanations. In general, however, attenuation data probably needs revision since the present figures have been calculated only for rather stereotyped situations. In addition, more refined information on shielding configurations is necessary before accuracy may be attached to the degree of attenuation in individual cases. Uncertainties regarding air dose estimates are appreciable as indicated by the

Oak Ridge National Laboratory でまとめられた中性子およびγ線のrad単位推定空中線量を示す。各人の吸収線量の決定には、それぞれの所在位置における推定空中線量を求め、これに自然および人為的遮蔽を考慮した補正を加えて算出した。こうして算出された吸収線量推定値は正確を欠き、多くの人から大きすぎると考えられている。全身照射量が600radをはるかに越える被爆生存者があるとは考えられない。<sup>2</sup> 表1を見ると3名の調査対象者の推定線量はこの数字よりかなり大きい。このような不正確な結果を生じたことには若干の理由があるが、その詳細については読者は他の資料<sup>3,4</sup>を参照されたい。しかし一般的にいて、現在の数字は単にいわば型にはめられた状態について算出されているに過ぎないものであるから、放射線減弱に関する資料には恐らく修正を加える必要があろう。更に、各個の例にいかなる程度の放射線減弱があったかを正確に示すようにするためには、遮蔽状態に関する一層正確な資料が必要となる。推定空中線量が確実性を欠くことは、適用した50%信頼限界の示

assigned 50% confidence limits (Fig. 1). From animal experiments the Relative Biological Effectiveness of ionizing particles is known to depend upon the effect under study and the assignment of arbitrary values, especially for neutrons, is hazardous. The neutron dose in these studies is calculated as a first collision dose; a multiple collision dose would probably be more accurate. Finally, dose estimates are calculated on the position of the person at the instant of the explosion. Cases are known of persons carried by the force of the blast into a more sheltered location, i.e., a cave, thus escaping exposure to many if not all of the ionizing particles.

## RESULTS

### Selection of Cases

The pathologic findings in the majority of cases presented few diagnostic problems. This is reflected in part by the fact that the diagnosis made by the prosector at the time the autopsy was completed coincides with the opinion of the present reviewers in 10 of the 12 cases (Table 3). The fact that most of the cases were diagnosed as panmyelosis reflects, in part, the philosophy of Black-Schaffer and Stoddard, both of whom were at ABCC during different periods. These pathologists are of the opinion that cases herein referred to as myelofibrosis would be better termed panmyelosis.<sup>5</sup> As pointed out by these authors, there is little difficulty in the histologic diagnosis of a typical case of myelofibrosis. The picture, early in the course of the disease, of a panhyperplasia of all hematopoietic elements produces a characteristic appearance in the bone marrow. Later dense connective tissue sclerosis of the bone marrow often supervenes from which the disease has derived its most generally accepted name. In all stages there is a varying degree of extramedullary hematopoiesis.

A few of the cases merit special comment. The case classified as atypical myelofibrosis, case 9, was peculiar in that although a panhyperplasia of all bone marrow components was present, there was an immaturity of the myeloid, erythroid and

すところ (図1) によっても明らかである。動物実験によれば、電離放射線粒子の生体実効線量は、いかなる影響を調査の目的とするかによって定まるものであることが明らかであり、任意の数値をあてるとは、特に中性子にあっては危険である。この調査で採用した中性子量は第一次衝撃による線量として算出されているが、多重衝撃による線量を求めた方が恐らく一層正確であろうと考えられる。最後に、線量の推定は爆発が起った瞬間の各人の所在位置に基づいて行なわれている。しかし、その中には爆風によって、たとえば壕の中のように遮蔽力の強い場所に吹き飛ばされたため、電離放射線粒子による照射を殆んど免れた者もあることが判明している。

## 結 果

### 症例の選択

大部分の症例の病理学的所見には診断上の問題は殆んどなかった。このことは病理検索が完了した時に執刀医が下した診断と今回の検討における当著者等の意見が12例中10例(表3)について一致したことでもある程度分る。症例の大部分が汎骨髄症と診断されたことは、期間は異なるがそれぞれABCCに在勤していた Black-Schaffer および Stoddard の学理をある程度反映するものである。両者は、本論文で骨髄線維症として取り扱われる症例は、汎骨髄症<sup>5</sup>と称した方が適当であろうと考えている。彼等が指摘した如く骨髄線維症の定型的症例の組織学的診断には殆んど困難がない。この疾病の初期では、全造血要素の汎増殖のために、骨髄に特有の像が生じる。その後、骨髄の稠密な結合組織硬化症が続発することが多いので、この点からこの疾患の最も一般的に受容された名称が得られた。すべての段階において、種々の程度の骨髄外造血が見られる。

これらの症例中少数例は特筆に値する。非定型的骨髄線維症と分類した症例、すなわち第9例は、すべての骨髄成分の全過形成が存在したが、通常、骨髄線維症とは関係のない骨髄系、赤血球系および

megakaryocyte elements usually not associated with myelofibrosis. However, the monotonous picture of leukemia was absent and no megaloblastiform cells were present to suggest erythroleukemia. In addition, the patient was never thrombocytopenic and not significantly anemic until terminally during a long clinical course. Two of the cases, 11 and 12, presently classified as myelofibrosis showing a transition to leukemia might have been more appropriately included with the cases of typical myelofibrosis. However, the immaturity within the myeloid series was somewhat greater than in the more typical cases. Finally, case 7 was diagnosed by the prosector as miliary tuberculosis and apparently the bone marrow fibrosis was attributed to the infectious process. However, judging from the appearance of the systemic lesions, the tuberculosis was more acute than the myelofibrosis and apparently of relatively short duration. In addition, the granulomatous involvement of the bone marrow was extremely spotty whereas the myelofibrosis was generalized.

#### General Information and General Exposure Data

The present study includes 12 cases of myelofibrosis with myeloid metaplasia; 7 were male and 5 female. The average age at death was 51 years, the median age 50.5 years. Of the 12 cases, 10 were survivors of the atomic bombing; 2 were not in the city ATB and are classified nonexposed. The exposed patients were at an average distance of 1190 m from the hypocenter ATB. The median distance from the hypocenter was 1086 m. Shielding histories were available on only 6 patients, 3 of whom were in the open and completely unshielded, 1 was in the open but partially shielded by a light man-made structure and 2 were inside typical Japanese houses of light construction. The estimated total dose absorbed by these 6 individuals varied from 8 rad to 1397 rad with an average of 614 rad. It must be re-emphasized that the estimated dose may well be too high perhaps by as much as a factor of 2. Acute radiation symptoms were reported by 5 patients each of whom reported 2 of the following 3 signs: epilation; bleeding phenomena; oral lesions. Four patients reported no acute radiation signs and for 1 individual this information was never obtained (Table 1).

巨核球系細胞の未熟性が認められた点において特色があった。しかし、単調な白血病像は認められなかったし、赤血白血病を思わせる巨赤芽球様細胞も認められなかった。なお、長い臨床経過中、末期まで栓球減少も著明な貧血も認められなかった。これらの症例中2例、すなわち第11例および第12例は、ここでは白血病への移行を示す骨髄線維症として分類されているが、定型的骨髄線維症例とした方がより適当であったかも知れない。しかし、骨髄系細胞の未熟度は、より定型的な症例の場合よりもやや高度であった。最後に、第7例は執刀医が粟粒結核症と診断したもので、骨髄線維症はその感染性病変に起因しているように思われた。しかし、全身性病変の像より判断すれば、この結核は骨髄線維症よりも急性であり、その持続期間は比較的短かいように考えられる。なお、骨髄線維症は全身性であったが、骨髄の肉芽腫性病変は極めて限局性であった。

#### 一般的所見および一般的被曝資料

本調査は骨髄様化生を伴う骨髄線維症の12例に関するものであり、そのうち7例は男子であり、5例は女子である。死亡時の平均年齢は51才で、年齢の中央値は50.5才であった。12例中10例は原爆被爆者で、2例は原爆爆発時に市内にいなかったため、非被爆者として分類されている。被爆患者は原爆爆発時に爆心地から平均1190 mの地点にいた。爆心地からの距離の中央値は1086 mであった。遮蔽歴は僅か6名の患者について知り得たが、その中3名は屋外にいて全く遮蔽されていなかった。1名は屋外にいたが軽便な建物で部分的に遮蔽されていた。2名は軽構造の典型的な日本家屋の中にいた。これら6名が吸収した放射線の推定総線量は8 - 1397 radで、平均 614 radであった。この推定線量は、実際よりも2倍に及ぶほど過大に見積られているであろうということを再び強調する必要がある。急性放射線症状は5名の患者に見られたが、いずれの患者も脱毛、出血現象および口腔内病変の3症状のうち2つがあった。4名の患者は急性放射線症状はなかったし、1名はこれについての資料は得られなかった(表1)。

TABLE 1 GENERAL INFORMATION AND EXPOSURE DATA

表1 一般的所見および被爆資料

Category 分類	Case 症例	Autopsy # 剖検番号	Age 年齢	Sex 性	Distance 距離 m	Type of Shielding* 遮蔽の種類	Estimated Dose 推定線量 † Rad	Acute Radiation Signs 急性放射線症状
Myelofibrosis 骨髄線維症	1		57	M	832	Open, shielded 屋外遮蔽あり	1397	+
	2		69	F	964	Unknown 不明		+
	3		36	F	1061	Unknown 不明		+
	4		66	M	862	Inside 屋内	1022	+
	5		35	F	Not in City 市内不在			
	6		55	M	1086	Unknown 不明		0
	7		38	F	1436	Unknown 不明		Unknown 不明
	8		51	M	Not in City 市内不在			
Atypical myelofibrosis 非定型骨髄線維症	9		48	M	1079	Open 屋外	738	+
Transition to leukemia 白血病への移行型	10		48	F	1105	Inside 屋内	338	0
	11		50	M	2071	Inside 屋内	8	0
	12		58	M	1402	Open 屋外	178	0

\* Position of the exposed individual ATB with respect to buildings, walls, terrain, or other objects that might absorb some fraction of gamma and neutron radiation. 'Open' indicates that the person was in the open and not shielded. 'Open, Shielded' indicates the individual was in the open but totally shielded by some man made structure of light construction. 'Inside' indicates the person was inside a building of light construction.

この項目は、ガンマー線および中性子放射線を1部吸収すると思われる建造物の壁、地形またはその他の物質に対する原爆時の位置を示す。'屋外'は屋外にいて遮蔽されていなかったことを示す。'屋外、遮蔽あり'は屋外にいたが簡易構造物によって全く遮蔽されていたことを示す。'屋内'は軽構造の建築物内にいたことを示す。

† Sum of gamma plus neutron (first collision dose) radiation at the center of the interval.

被爆区間の中央におけるガンマー線と中性子放射線（第1次衝突線量）の和。

+ Reported the presence singly or in combination of epilation, bleeding phenomena, or oral lesions.

脱毛、出血現象または口腔病変のいずれか1つまたはそれ以上あったことを示す。

## Clinical Manifestations and Laboratory Data

The presenting symptoms varied but in almost every case reflected anemia or massive splenomegaly. The most consistent physical finding other than pallor was splenomegaly. Bleeding phenomena were very uncommon until terminally. Information about possible exposure to bone marrow toxins was usually not included in the history (Table 2).

The most consistent laboratory finding was immature leukocytes and nucleated red blood cells in the peripheral blood. This was present in the 11 cases for which information was available and in the majority was confirmed by the authors. Anemia was present in all but possibly 1 case at the time of initial examination. In the majority of cases the anemia was profound and often necessitated blood transfusions. The initial peripheral white cell count was generally elevated, sometimes markedly so, and was never within the normal

## 臨床症状および臨床検査所見

症例によって臨床症状に相違があったが、殆んどすべての症例に貧血または高度の脾臓腫大が認められた。顔面蒼白以外に最も多い所見は脾臓腫大であった。出血現象は、末期までは、極めてまれであった。骨髄毒素の侵襲については通常、病歴には記載されていなかった(表2)。

最も多い臨床検査所見は、末梢血液中に未熟白血球および有核赤血球を認めたことである。これは、末梢血液検査の行なわれている全症例、すなわち11例に見られたが、その大部分は当著者によって確認された。初診時には、1例を除く全例に貧血が認められた。大部分の症例においては貧血が強度であったので、しばしば輸血が必要であった。最初末梢血液の白血球数算定では白血球が概して増加していたが、時には著明な増多を示すこともあったが、決して正

TABLE 2 SUMMARY OF CLINICAL AND LABORATORY INFORMATION

表2 臨床所見および臨床検査所見の概要

Category 分類	Case 症例	Autopsy # 剖検番号	Presenting Symptom (s) 初診時の症状	Peripheral Blood Findings*		末梢血液所見		Hematologic Treatment 血液学的治療	Date of Death 死亡年月日	Estimated Duration 推定持続期間	Final Clinical Diagnosis 最終臨床診断
				White Blood 白血球数	Hemoglobin 血色素量	Platelet 血小板数	Nucleated Red Blood Cells 有核赤血球				
				/mm <sup>3</sup>	gms %	/mm <sup>3</sup>				months 月	
Myelofibrosis 骨髄線維症	1		Malaise, easy fatigability 倦怠感, 疲労し易い .....	2,475	3.31	54,600	+	Liver, iron, transfusions 肝臓製剤, 鉄剤, 輸血 .....	1/28/50	12	Aplastic anemia 再生不良性貧血
	2		Abdominal distension 腹部膨満 .....	307,666	6.5	302,000	+	Nitrogen mustard, vitamins ナイトロゼン・マスタード, ビタミン .....	1/20/52	43	Chronic myeloid leukemia 慢性骨髄性白血病
	3		Abdominal tumor, Palpitation, vertigo 腹部腫瘍 心悸亢進 眩暈 .....	243,000	8.85	359,000	+	X-ray to spleen, urethan, iron 脾部X線照射, ウレタン, 鉄剤 .....	6/ 4/52	50	Chronic myeloid leukemia, terminal tuberculosis 慢性骨髄性白血病, 末期に結核発病
	4		Weakness 脱力感 .....	2,400	8.85	147,000	+	Transfusions, iron 輸血, 鉄剤 .....	8/28/54	2	Aplastic anemia 再生不良性貧血
	5		Abdominal distension 腹部膨満 .....	183,200	5.36	144,000	+	Nitrogen mustard, X-ray to spleen ナイトロゼンマスタード, 脾部X線照射 .....	8/ 4/55	54	Splenic tumor, diabetes insipidus 脾臓腫瘍, 尿崩症
	6		Anemia 貧血 .....	3,500	11.1	224,000	+	Transfusions, vitamins 輸血, ビタミン .....	2/ 6/57	10	Anemia 貧血
	7		Fever 発熱 .....	15,800	8.4	674,000	+	6-mercaptopurine, transfusions 6-メルカプトプリン, 輸血 .....	4/16/57	9	Chronic myeloid leukemia 慢性骨髄性白血病
	8		Anemia 貧血 .....	1,050	4.4	7,000	+	Transfusions, iron, folic acid, steroids 輸血, 鉄剤, 葉酸, ステロイド .....	5/31/57	48	Aplastic anemia 再生不良性貧血
Atypical Myelofibrosis 非定型骨髄線維症 Transition to leukemia 白血病への移行	9		Fatigue 疲労感 .....	38,700	11.25	1,100,160	+	Myleran, transfusions terminally マイレラン, 末期に輸血 .....	1/ 2/59	49	Chronic myeloid leukemia 慢性骨髄性白血病
	10		Neuralgia 神経痛 .....	73,000	13.3	Adequate to increased 適当数ないし増加	+	Transfusions, vitamins 輸血, ビタミン .....	10/10/51	17	Probable leukemia 白血病の疑い
	11		Tiredness, gingival bleeding 疲労感 歯齦出血 .....	239,000	7.35	489,000	+	Transfusions, urethan, X-ray to spleen, vitamins, triethylene melamine, nitrogen mustard 輸血, ウレタン, 脾部X線照射, ビタミン, トリエチレン・メラミン, ナイトロゼン・ マスタード .....	12/ 3/55	90	Chronic myeloid leukemia 慢性骨髄性白血病
	12		Anemia 貧血 .....	46,600	7.7	Unknown 不明	Unknown 不明	None known 不明	5/ 1/57	6	Heart failure 心不全

\* Earliest available laboratory determinations after the onset of symptomatology referable to myelofibrosis. In almost every case this represents determinations made before the commencement of any hematologic therapy.  
骨髄線維症に起因する症状が見られた後に最初に行なわれた臨床検査数値。殆んどの場合ではこれは血液学的治療開始前に行なわれた検査値である。

range. In 4 cases leukopenia was reported at the time of the initial examination. In 6 of the cases the initial platelet count was within the normal range. In 1 case the count was markedly elevated and in 1 case there was no known record. The remaining 5 patients had platelet counts below normal at the time of initial examination; however, only 2 patients were severely thrombocytopenic.

Treatment generally consisted of hematemics, blood transfusions and chemotherapy; 4 of the patients received nitrogen mustard; 3 cases received small doses of therapeutic radiation limited to the region of the spleen.

The estimated duration of the disease ranged from 2 to 90 months and averaged 32.5 months. Duration may be underestimated, however; many of the patients reported minimal symptoms of short duration at the time of initial examination but were found to have massive splenomegaly and may well have had the disease for many months or even years. Among the 10 exposed cases, the average data of the onset of symptoms directly referable to myelofibrosis was November 1951, and the average date of death was April 1954.

None of the cases was correctly diagnosed premortem. This is not surprising because of the infrequency of myelofibrosis in Japan and the medical professions' reluctance to undertake surgical bone marrow biopsies. Seven patients were considered to have leukemia, 3 to have aplastic anemia and 1 each to have anemia of unspecified type, splenic tumor and heart failure.

### Autopsy Findings

The important anatomic findings are summarized in Table 3. Hypercellularity of the bone marrow was a consistent finding with a variable replacement of marrow fat. Hyperplasia of the megakaryocytes was the single most striking finding and was also uniformly present. As has been pointed out previously,<sup>5</sup> bone marrow fibrosis is not a necessary contingency for the diagnosis of myelofibrosis. However, a variable degree of fibroblastic proliferation was present in all cases in this report although equivocal in 1 case (number 12). The fibrous

常範囲内であることはなかった。4例においては初診時に白血球減少症があった。6例においては最初の血小板数は正常範囲内であった。1例は血小板数が著明に増加していたが、別の1例においては記録はなかった。残り5名の患者の血小板数は初診時には正常以下であったが、2名のみに高度の栓球減少症が認められた。

治療法としては、一般的に造血剤の投与、輸血および化学療法が施されていた。4名が Nitrogen Mustard の投与を受け、3例は脾臓部に限局して少量の治療的放射線照射を受けた。

この疾病の推定持続期間は2-90か月で、平均32.5か月であった。しかし、持続期間は過少に見積られているかもしれない。すなわち、患者の多くは初診時に持続期間の短かい極めて軽度の症状を訴えているが、高度の脾臓腫大が認められているので、何か月間または何年間もこの疾患があったのかも知れない。被爆例10例においては、骨髓線維症に直接起因すると考え得る症状の平均発現期日は1951年11月であり、平均死亡期日は1954年4月であった。

全症例中、死亡前に正確に診断されたものは1例もなかった。日本においては骨髓線維症がまれであり、医師が進んで骨髓組織検査を行わないので、これは不思議なことではない。7名の患者には白血病、3名の患者には再生不良性貧血、2名の患者にはそれぞれ詳細不明の貧血、脾腫瘍および心不全があるものと考えられた。

### 剖検所見

主要な解剖所見は表3に総括してある。骨髓の多細胞性はいずれの例にも見られ、骨髓脂肪の置換は種々の程度に認められた。巨核球の過形成は最も著明な所見であり、また全例に一樣に認められた。前に指摘した通り<sup>5</sup>、骨髓の線維化は必ずしも骨髓線維症の診断に必要な所見ではない。しかし、本論文の全例に種々な程度の線維芽細胞増殖を認めた。た



TABLE 3 AUTOPSY FINDINGS

表3 剖検所見

Case 症例	Autopsy # 剖検番号	Bone Marrow*			骨髓		Spleen		脾臓		Liver		肝臓		Other Regions Involved その他の部位	Final Anatomic Diagnosis 最終解剖学的診断	Remarks 備考
		Hyperplasia† 過形成	Fibrosis 線維症	Megakaryocytes 巨核球	Erythropoiesis 赤血球造血	Myelopoiesis 骨髓造血	Weight 重量	Hematopoiesis 造血	Weight 重量	Hematopoiesis 造血	Weight 重量	Hematopoiesis 造血					
							Myelofibrosis 骨髓線維症										
1		+++	+--+	++++	++	++	125	+--+	1710	+		0		Panmyelosis, pneumonia 汎骨髄症, 肺炎			
2		+++	+++	+++	+--+	++	680	++++	1350	++++		Lymph nodes, kidney abdominal soft tissue リンパ節, 腎臓 腹部 軟部組織	Panmyelosis 汎骨髄症				
3		+++	+-----	+++	+-----	+-----	1000	++++	1900	+-----		Lymph nodes リンパ節	Acute panmyelosis, miliary tuberculosis 急性汎骨髄症, 粟粒性結核	Myelofibrosis predates terminal tuberculosis 末期の結核よりも骨髄線 維症が先行			
4		+--+	+++	+++	+	+--+	300	+++-----	1465	+		Lymph nodes リンパ節	Acute myelofibrosis, myo- cardial infarct 急性骨髄線維症, 心筋梗塞	Short course due to myo- cardial infarct 心筋梗塞のために経過は短い			
5		++++	++	++++	+	++++	1100	+++	2250	+++		Lymph nodes リンパ節	Acute myelofibrosis, miliary tuberculosis 急性骨髄線維症, 粟粒性結核	Myelofibrosis predates terminal tuberculosis 末期の結核よりも骨髄線 維症が先行			
6		++++	++++	+--+	-	-	250	+++	1500	+		Lymph nodes リンパ節	Fibrosis of bone marrow, extramedullary hemato- poiesis, brain hemorrhage 骨髄線維症, 髄外造血, 脳出血	Fibrotic phase of myelo- fibrosis 骨髄線維症の線維相			
7		+++	+++	++++	-	0	670	++	1800	±		0	Miliary tuberculosis 粟粒性結核	Tuberculous involvement of marrow slight, focal. Myelofibrosis marked generalized 骨髄に軽度の 限局性結核性侵襲			
8		++	+++	+--+	-	-	250	++	1700	+		Lymph nodes, ileum リンパ節	Panmyelosis 汎骨髄症	高度全身性骨髄線維症			
9		++++	++	++++	+	++++	Atypical myelofibrosis 355		非定型骨髄線維症 ++		1400	+	Testes 睾丸	Chronic myeloid leukemia, gastric ulcer with G-I hemorrhage 慢性骨髄性白血病, 胃腸 出血を伴う胃潰瘍	Immaturity of myeloid erythroid and megakaryo- cyte elements 骨髄球系, 赤血球系および巨核球系細 胞の未熟性		
10		+++	+	+	±	++++	Transition to Leukemia 520		白血病への移行 0		1435	0	Lymph nodes リンパ節	Panmyelosis terminating as myeloid leukemia 骨髄性白血病として終焉を とる汎骨髄症	Typical myeloid metaplasia found. Only in lymph nodes リンパ節のみに定型的骨髄様 化生		
11		++++	+	++++	+	++++	800	+++	1850	+-----		Lymph nodes リンパ節	Panmyelosis, massive abdominal hemorrhage following liver biopsy 汎骨髄症, 肝生検後の腹部大量出血				
12		++++	±	++	+	++++	300	++	1380	±		Lymph nodes epicardium 心外膜	Panmyelosis 汎骨髄症				

\* Graded quantitatively on a scale of - to ++++ as follows: 定量的評価を-から++++までの目盛に従って行なった。

- Less than normal  
正常量以下0 No increase (normal)  
増加なし (正常)± Equivocally increased  
不明瞭な増加+ Slightly increased  
軽度増加++ Moderately increased  
中等度増加+++ Markedly increased  
著明増加++++ Maximally increased  
最大増加

† A ++++ indicates no residual fat in sections sampled from costal, vertebral and femoral bone marrow. 肋骨, 脊椎骨および大腿骨骨髓切片に残存脂肪のないことを示す。

tissue was generally loose and reticular in texture. Often, however, it occurred in coarse bands separating small islands of hyperplastic hematopoietic elements. In 3 cases (numbers 6, 7 and 8) the bone marrow space was occupied almost exclusively by dense fibrous tissue and hyperplastic megakaryocytes. In these cases erythroid and myeloid precursors were generally present in decreased numbers. In the group of cases classified as typical myelofibrosis, the myeloid precursors were found to mature in an orderly fashion with apparent representation of all the various cell types in appropriate numbers. In the remainder of the cases, classified as atypical myelofibrosis and myelofibrosis showing a transition to leukemia, the bone marrow contained increased numbers of myeloblasts, promyelocytes and myelocytes. In most cases bone marrow smears prepared at autopsy and/or shortly before death were available to aid in this evaluation. In all cases except the one previously mentioned, number 9, the erythroid and megakaryocyte elements appeared normal morphologically.

Necrobiosis of hematopoietic elements followed by reactive fibrosis has been postulated as a mechanism in the development of myelofibrosis.<sup>6</sup> Necrobiosis was not a consistent feature in the cases reported here and appeared to be related to the type of chemotherapy employed clinically and the duration between the last administration of this agent and death. Osteosclerosis was noted in several cases, but contrary to previous reports<sup>7</sup> thickening of the bony trabeculae as evaluated histologically did not seem to correlate well with the degree of medullary fibrosis. Lymphocytes within the marrow cavity were not conspicuous except in cases that exhibited extensive fibrosis.

The spleen was uniformly enlarged. In this connection, it is important to note that the weight of normal organs among the Japanese is small by Western standards. The average splenic weight in people over 40 as reported by the Tokyo Metropolitan Examiner's Office<sup>8</sup> is 82 g. This figure is essentially identical to that calculated from ABCC autopsy data<sup>9</sup> when disease states known to induce splenic enlargement are excluded. Specifically excluded were cases of lymphoma,

だし、1例(第12例)においては不明瞭であった。線維組織は概して疎であり、その構造は網状であったが、これはしばしば粗雑な帯状部を形成して過形成性の造血要素を小巣に分けていた。3例(第6, 7, 8例)においては、骨髓腔は稠密な線維組織および過形成性巨核球により殆んど全部占められていた。これらの症例においては、赤血球系および骨髓系の前階程に属する細胞の数は一般的に減少していた。定型的骨髓線維症として分類した症例群においては、骨髓系の前階程にある細胞は規則正しく成熟して各種の型の細胞が適当数認められることが判明した。非定型的骨髓線維症および白血病への移行を示す骨髓線維症として分類したその他の症例においては、骨髓中の骨髓芽球、前骨髓球および骨髓球の数が増加していた。大部分の症例においては、剖検時および死亡直前に骨髓塗抹標本が作成されており、今回の検討に役立った。前述の1例、すなわち第9例以外のすべての症例においては赤血球系および巨核球系の細胞は形態学的に正常であるように思われた。

骨髓線維症の発生機転の1つとして反応性線維症を伴う造血性要素の死生症が想定されている。<sup>6</sup> 死生症は本論文の症例においては一貫した所見ではなかったので、これは臨床上利用した化学療法剤の種類およびこの薬剤の最終投与から死亡までの期間と関係があるように思われた。骨硬化症は数例に認められたが、以前の報告<sup>7</sup>に反して、組織学的に判定された骨梁肥厚と骨髓線維症との相関は低いように思われた。髄腔内のリンパ球には、広範な線維症を示した症例を除いて著変を認めなかった。

脾臓はいずれも腫大していた。これと関連して欧米の標準に対照すれば、日本人の正常臓器の重さは軽いということを知ることが重要である。東京都監察医務院<sup>8</sup>が発表した40才以上の人の脾臓の平均重量は82 gである。脾臓腫大を招来するものとして知られている疾病を除いた場合は、この数値はABCCの剖検資料<sup>9</sup>から算出された数値と本質的に一致している。リンパ腫、白血病および門脈圧亢進症の素因を作るものとして知られている疾病の症例は特に



leukemia and diseases known to predispose to portal hypertension. In the cases reported here the weight of the spleen varied from 125 g to 1100 g with an average weight of 530 g or almost 7 times the normal weight. Gross nodules of hematopoiesis were often observed but infarcts were rare, even in cases terminating as leukemia. Splenic hematopoiesis, including all hematopoietic elements, was present in all but 1 case (number 10). Splenic fibrosis was often prominent and roughly correlated with the degree of myelofibrosis in surprisingly consistent fashion. The basic splenic architecture was preserved to a variable degree in all cases except number 10. In cases with marked splenic involvement, however, normal lymphoid follicles could barely be discerned between sheets of hematopoietic cells.

Extramedullary hematopoiesis was generally present within the liver, but in most cases the involvement here was less impressive than in the spleen. The average weight of the liver was 1645 g; the Tokyo Metropolitan Examiner's Office<sup>8</sup> lists an average figure of 1250 g for people over 40. Histologically, hematopoietic elements were much more numerous within the sinusoids than in the portal areas. In several cases the portal areas were virtually spared. This peculiar phenomenon has been previously commented upon by others.<sup>5</sup>

Organs other than the bone marrow, liver and spleen were involved in 10 cases. In 6 cases this was limited to lymph nodes. In 3 other cases lymph nodes were involved as well as an additional site or sites. In 1 case the testis alone was involved. In 1 case, number 7, the skin was infiltrated with myeloid precursors in a premortem skin biopsy leading to a diagnosis of myelogenous leukemia; however, in the absence of erythroid and megakaryocytic elements this was not considered to represent extramedullary hematopoiesis. In 1 case (number 10) extramedullary hematopoiesis was confined to lymph nodes.

The final anatomic diagnosis has been discussed previously and usually correlated with the opinion of the present authors. Several patients died of nonhematopoietic complications at a time when the primary disease process appeared to be stabilized

除外した。ここに報告した症例においては、脾臓の重さは 125-1100 g で、平均重量は 530 g、すなわち正常の重さの約 7 倍であった。白血病の転帰をとる症例においてさえ、造血細胞の小集団はしばしば肉眼的に認められたが梗塞はまれであった。1 例（第 10 例）を除いた全例にすべての造血要素を含めた脾臓の造血が認められた。脾臓線維症はしばしば著明であったし、意外に骨髓線維症の程度と大ざっぱな相関があった。第 10 例以外のすべての症例においては、脾臓の基礎的構造はある程度まで維持されていた。しかし、著しい脾臓病変を伴う症例においては正常なリンパ母細胞は造血細胞の間にかろうじて認め得るに過ぎない。

髄外造血は一般的に肝臓内に認められたが、大部分の症例においては肝臓内の病変は脾臓の病変程著明ではなかった。肝臓の平均重量は 1645 g であったが、東京都監察医務院<sup>8</sup>の発表によれば 40 才以上の人の肝臓の平均重量は 1250 g となっている。組織学上造血要素は小葉間結合織部よりも肝細胞索内に極めて多く認められた。しかし、数例においては、小葉間結合織部には殆んど認められなかった。この特異な所見については他の研究者<sup>5</sup>がすでに報告している。

骨髓、肝臓および脾臓以外の臓器への侵襲は、10 例において見られた。6 例では、このような侵襲は、リンパ節に限られていた。さらに 3 例においてはリンパ節以外に別の部位にも侵襲が認められた。1 例においては、睾丸にのみ侵襲が認められた。他の 1 例、すなわち第 7 例においては、生前の皮膚組織検査で皮膚に未熟骨髓系細胞の浸潤を認め、骨髓性白血病の診断が下された。しかし、赤血球系および巨核系細胞が欠如していたので、これは骨髓外造血に相当するとは考えられなかった。更に 1 例、すなわち第 10 例においては、骨髓外造血はリンパ節に限られていた。

最終的解剖学的診断については先に論述したが、これは当著者の意見と大体一致していた。数名の患者は、主疾患が臨床上安定状態にあるように思われた時に造血臓器疾患でない合併症で死亡した。これ

clinically. These nonhematologic complications included: an acute myocardial infarct, an acute gastrointestinal hemorrhage from a gastric ulcer and an acute cerebral hemorrhage in a patient with adequate platelets. In addition, 1 patient expired of massive abdominal hemorrhage following liver biopsy. This diagnostic procedure was undertaken because of some question as to the diagnosis of leukemia in light of the long clinical course and the patient's apparent well being.

### Radiation Information

The autopsy occurrence of myelofibrosis as a function of distance from the hypocenter is shown in Table 4. The frequency was greatest in individuals located at distances less than 1000 m and diminished sharply with each succeeding 500 m increment from the hypocenter except for a slight rise in the group located at 2000-2499 m. The actual autopsy occurrence per  $10^5$  autopsies in each distance grouping was as follows: 10,340 cases in individuals at distances less than 1000 m; 4032 cases in individuals at 1000-1499 m; 680 cases in individuals at 1500-1999 m; and 877 cases in individuals located at 2000-2499 m. No cases were found in persons located 2500+ m. These data are interpreted as indicating a direct relationship between distance from the hypocenter ATB and the development of myelofibrosis.

Myelofibrosis is rare in Japan. The autopsy prevalence is only 84 cases per  $10^5$  autopsies. Sawada<sup>10</sup> derived this figure for 1946-55 from autopsy protocols collected from all Japanese medical schools and universities, general hospitals and research institutes. This included all autopsies performed in Japan during this period except for those performed at tuberculosis sanatoria, leprosy sanatoria, ABCC, and old people's homes where special cases were autopsied. During the 10 year period 32 cases of myelofibrosis were documented among 38,145 autopsies; by way of comparison 1434 cases of leukemia were autopsied in this same series of cases.

らの合併症には急性心筋梗塞、胃潰瘍に起因する急性胃腸管出血および血小板数が正常範囲内にある患者の急性脳出血が含まれていた。なお、1名の患者は肝臓組織採取後の大量の腹部出血で死亡した。この例は、臨床経過は長かったし、患者の一般症状は良好であるように思われ、白血病の診断についてある程度の疑問があったので、この診断的検査法が行なわれた。

### 放射線に関する資料

爆心地よりの距離を規準として骨髓線維症の剖検上の頻度は表4に示してある。その頻度は爆心地より1000m以内の地点で被爆した人において最大であり、爆心地より500mを増す毎に著明に減少しているが、爆心地より2000-2499mの地点で被爆した群においては軽度に増加している。各距離群別の剖検数 $10^5$ 当りの実際の剖検上の頻度は次の通りである。爆心地より1000m以内の地点で被爆した人においては10,340例、1000-1499mの地点で被爆した人においては4032例、1500-1999mの地点で被爆した人においては680例、2000-2499mの地点においては877例、2500m以遠にいた人には1例も見られなかった。この所見は、原爆爆発時の爆心地よりの距離と骨髓線維症の発生とが直接の関係を示すものと解釈することができる。

骨髓線維症は日本においてはまれである。例えば、剖検上の頻度は剖検数 $10^5$ 当り、骨髓線維症は84例に過ぎない。沢田<sup>10</sup>は1946-55年に日本全国の医科大学ならびに大学医学部、総合病院および医学研究所から収集した剖検記録からこれらの数値を得た。これには、特定の症例について剖検が行なわれた結核療養所、癩療養所、ABCCおよび養老院以外の施設でこの期間中に行なわれたすべての剖検が含まれていた。この10年の期間中、骨髓線維症32例が剖検38,145例中から記録された。比較のため挙げる白血病は1434例であった。

During the period of observation at ABCC, 2 cases of myelofibrosis were documented among 582 autopsies of nonexposed persons. The occurrence rate among the nonexposed population is, therefore, 344 cases per  $10^5$  autopsies which is considerably higher than the figure recorded for the remainder of Japan. Several explanations are possible for the discrepancy. Of primary importance is the fact that early in the operation of ABCC considerable effort was directed toward obtaining autopsy permission in all hematologic cases.<sup>11</sup> This is reflected in the tremendously high autopsy rate of leukemia among the nonexposed population during this same period; the rate of occurrence of this disease at ABCC, 12,027 cases per  $10^5$  autopsies, is almost 4 times the autopsy prevalence in the remainder of Japan (Table 4).

ABCCにおける症例収集に際して、骨髄線維症 2 例が非被爆者の剖検例 582 例中より見出された。従って、非被爆対象集団における頻度は剖検数  $10^5$  当り 344 例になるが、これは日本のその他の地方の頻度の数値よりもかなり高くなっている。この相違については幾つかの説明が可能である。ABCC 運営の初期においては、すべての血液疾患症例について剖検許可を得るためにかなりの努力が払われたということは注目すべきである。<sup>11</sup> これは同期間中非被爆対象集団における白血病の剖検上の頻度が非常に高いことから分る。ABCC における白血病の頻度、すなわち剖検数  $10^5$  当り、12,027 例は日本のその他の地方の剖検上の頻度の殆んど 4 倍である(表 4)。

TABLE 4 AUTOPSY PREVALENCE OF MYELOFIBROSIS AND LEUKEMIA AS A FUNCTION OF DISTANCE FROM HYPOCENTER

表 4 骨髄線維症および白血病の剖検頻度、被爆距離別

Category 分類	Distance 距離 m					Total 総数	Not in City 市内不在
	<1000	1000-1499	1500-1999	2000-2499	2500 +		
Autopsies ABCC, 1950-59							
ABCC 剖検例数, 1950-59 年 .....	29	124	147	114	245	659	582
Autopsied cases of myelofibrosis ABCC, 1950-59							
ABCC における骨髄線維症剖検例数, 1950-59 年 .....	3	5	1	1	0	10	2
Estimated autopsy occurrence of myelofibrosis*							
骨髄線維症推定剖検頻度 .....	10,340	4,032	680	877	0	1,517	344
Autopsied cases of leukemia ABCC, 1950-59							
ABCC における白血病剖検例数, 1950-59 年 .....	12	20	7	1	15	55	70
Estimated autopsy occurrence of leukemia†							
白血病推定剖検頻度 .....	41,379	16,129	4,762	877	6,122	8,346	12,027

\* / $10^5$  autopsies. The comparable figure for the remainder of Japan is 84 cases of myelofibrosis /  $10^5$  autopsies.  
剖検数  $10^5$  当りの頻度。日本のその他の地方の比較できる数字は剖検数  $10^5$  当りの骨髄線維症 84 例。

† / $10^5$  autopsies. The comparable figure for the remainder of Japan is 3,763 cases of leukemia /  $10^5$  autopsies.  
剖検数  $10^5$  当りの頻度。日本のその他の地方の比較できる数字は剖検数  $10^5$  当りの白血病 3,763 例。

The autopsy prevalence of myelofibrosis at ABCC among persons within 10,000 m of the hypocenter ATB was 1518 cases per  $10^5$  autopsies. This is  $4\frac{1}{2}$  times as great as the prevalence in the control population and 18 times as great as that reported for the remainder of Japan.

原爆爆発時に爆心地より 10,000 m 以内にいた人の ABCC における骨髄線維症の剖検上の頻度は剖検数  $10^5$  当り、1518 例であった。この数値は対照集団における頻度の 4 倍半で、日本のその他の地方の同集団について報告された頻度の 18 倍である。

During the 10 year period encompassed by this study 1289 autopsies were performed by ABCC at Hiroshima. Of these cases, 582 were among people who were not within the city ATB and who were

本調査を行なった 10 年間に 1289 件の剖検が広島 ABCC において行なわれた。この剖検例中、582 例は非被爆者および爆心地より 10,000 m 以遠の地点に

located beyond 10,000 m of the hypocenter, 659 were among people located within 10,000 m of the hypocenter and 48 were among persons whose location ATB was never determined. The 10,000 m figure as the point beyond which no biologic effects could be attributed to radiation absorbed ATB was arbitrarily accepted early in the history of ABCC and has proved to be unduly conservative. Unquestionably many, if not the majority, of persons 'exposed' at distances up to 10,000 m received insignificant amounts or no radiation ATB. However, even with the overly conservative figure of 10,000 m as the demarcation point, the autopsy prevalence of myelofibrosis still shows an impressive difference between 'exposed' and nonexposed individuals. After correction is made for the difference between the total number of autopsies among 'exposed' and nonexposed, the ratio between 'exposed' and nonexposed cases of myelofibrosis is 10:2.25.

It has been suggested that the group of survivors located at distances 2000+m received negligible radiation.<sup>4</sup> This is supported by the air dose estimates in Figure 1 where it is evident that the estimated total dose (gamma plus neutron) absorbed by an unshielded individual at 2000 m is less than 20 rad. If, for the moment, we consider the 359 autopsied individuals located 2000+m as nonexposed 'controls', then there are 9 exposed cases among 300 autopsies and 3 'control' cases among 941 autopsies. The estimated prevalence figures are 3000 cases of myelofibrosis per  $10^5$  autopsies among the exposed autopsy population vs 319 cases per  $10^5$  autopsies among the redefined 'control' population or a ratio of almost 10:1.

Comparison between the ABCC autopsy prevalence of leukemia and myelofibrosis is shown in Table 4. Excluding persons 'exposed' at distances 2000+m where the calculated radiation dose was negligible, the autopsy incidence of myelofibrosis is  $\frac{1}{4}$  the prevalence of leukemia and this relationship is almost constant at all distance gradients. There is, of course, some overlap in such a comparison because cases of myelofibrosis that show a transition to leukemia have been included in both groups.

Persons most proximally located might have been expected to develop myelofibrosis before those

いた人、659例は爆心地より10,000 m以内の地点にいた人、また48例は原爆爆発時の位置が全く不明であった人である。10,000 mの被爆距離は、それ以遠では原爆爆発時に吸収された放射線が生物学的影響を与え得ないと思われる地点としてABCCの研究の初期に任意に定められたもので、この数値は非常に控え目のものであることが判明した。勿論、爆心地より10,000 mまでの地点で被爆した人は大部分でないとしても多くは原爆爆発時に有意でない放射線量を受けたかまたは全く受けなかったと考えられる。しかし、過度に控え目の数10,000 mを限界として使用しても、骨髓線維症の剖検上の発病率は今もなお“被爆”者と非被爆者との間に顕著な相違を示している。“被爆”者剖検例総数と非被爆者剖検例総数との差を補正した後に、“被爆”者と非被爆者における骨髓線維症症例との比率は10:2.25となる。

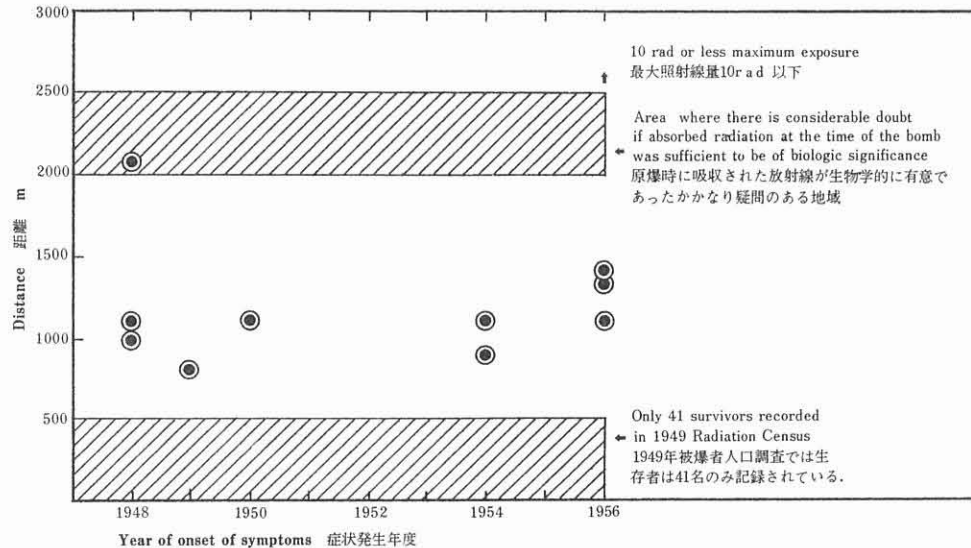
現在では、爆心地より2000 m以遠の地点における原爆被爆者群は無視し得る程度の放射線量を受けたものと考えられている。これは図1に示してあるが、この図によれば爆心地より2000 mの地点で遮蔽されない人が吸収した推定総線量(γ線+中性子)は20 rad以下である。もし仮りに2000 m以遠の地点にいて剖検を受けた359名を非被爆“対照者”と考えるならば、被爆者剖検例300中に9例、“対照者”剖検例941中3例あることになる。推定された頻度として、被爆者剖検集団における骨髓線維症は剖検数 $10^5$ 当り3000例で、再定義された“対照”集団における同症は319例であり、その比率は約10:1である。

ABCCにおける白血病の剖検の頻度と骨髓線維症の剖検の頻度との比較は表4に示してある。算定した放射線量が極く僅かな2000 m以遠の地点で被爆した人を除けば、骨髓線維症の剖検の頻度は白血病の剖検の頻度の $\frac{1}{4}$ で、この関係はすべての地点において殆んど一定している。勿論、白血病への移行を示す骨髓線維症の症例はこれらの両群に含まれているので、このような比較にはある程度の重複が認められる。

至近距離にいた人は遠距離にいた人よりも先に骨髓線維症に罹患するものと考えられるが、症状発

FIGURE 2 RELATIONSHIP BETWEEN YEAR OF ONSET OF MYELOFIBROSIS  
AND DISTANCE FROM HYPOCENTER AT TIME OF BOMB

図2 骨髄線維症発病年度と被爆距離との関係



located greater distances from the hypocenter. Figure 2 which relates distance from the hypocenter with year of onset of symptoms shows no such relationship.

## DISCUSSION

The pathogenesis of myelofibrosis remains unknown. An imposing number of synonyms including panmyelosis,<sup>5</sup> agnogenic myeloid metaplasia,<sup>13</sup> myeloid megakaryocytic hepatosplenomegaly,<sup>14</sup> leukoerythroblastic anemia and myelosclerosis,<sup>15,16</sup> chronic nonleukemic myelosis,<sup>17,18</sup> megakaryocytic myelosis with myelosclerosis,<sup>19</sup> aleukemic myelosis with osteosclerosis,<sup>20</sup> myelofibrosis associated with a leukemoid blood picture,<sup>21</sup> myelophthisic splenomegaly,<sup>22</sup> and aleukemic megakaryocytic myelosis<sup>23</sup> suggest a variety of manifestations of what is now generally considered to be a single entity.<sup>24,25</sup> Many physical and chemical substances have been implicated in the genesis of myelofibrosis. These agents include: benzene,<sup>26,27</sup> carbon tetra-

現年次と爆心地からの距離の相関を示す図2にはこのような関係が認められない。

## 考 按

骨髄線維症の病因は、依然として不明である。今日一般的に単一の疾患であると考えられているものについて汎骨髄症、<sup>5</sup> 病因不明の骨髄様化生、<sup>13</sup> 骨髄性巨核球性肝脾腫、<sup>14</sup> 白赤血芽球症様貧血および骨髄硬化症<sup>15,16</sup> 慢性非白血性骨髄症<sup>17,18</sup> 骨髄硬化症を伴う巨核球性骨髄症、<sup>19</sup> 骨硬化症を伴う非白血性骨髄症、<sup>20</sup> 類白血病性血液像と関連した骨髄線維症、<sup>21</sup> 骨髄癆性脾腫大、<sup>22</sup> および非白血性巨核球性骨髄症、<sup>23</sup> 等の数多くの同義語が使用されているということは、本症の発現形式がいかに変化に富んでいるかを示す。<sup>24,25</sup> 骨髄線維症の発現には、多くの物理的および化学的な物質が寄与すると想定さ



chloride, fluoride<sup>28</sup> and several hormones.<sup>32-37</sup> A number of radioactive substances have been shown to be etiologic agents including phosphorus,<sup>38</sup> strontium<sup>38</sup> and radium.<sup>39</sup> Limited experimental evidence<sup>31</sup> indicates that a microinfarct of the bone marrow, secondary to occlusion of a small nutrient arteriole (s), is followed by located myelofibrosis. Experiments<sup>29,30</sup> also have shown that death of hematopoietic cells on an immunologic basis is followed by fibrosis. Because so many diverse factors have been etiologically implicated, this disease, like hepatic cirrhosis, has been characterized as a morphologic entity without etiologic unity.<sup>6</sup> Furthermore, because many of the etiologic agents mentioned previously are toxic to the bone marrow, it has been postulated<sup>6</sup> that the pathogenesis of myelofibrosis revolves about multiple episodes of necrobiosis involving principally the more mature hematopoietic elements. Theoretically, this is followed by a reactive overgrowth of the less mature elements with hematogenous dissemination which results in extramedullary hematopoiesis. Repeated episodes of necrobiosis of the bone marrow result in survival of only the least differentiated elements, the supporting structures, which eventually predominate.

Currently the most popular theory concerning the etiology and pathogenesis of myelofibrosis considers this disease to be a pseudoneoplastic proliferation of the reticular system and relates myelofibrosis to leukemia and the malignant reticuloendotheliosis. A close interrelationship has been postulated for all the so-called myeloproliferative disorders: polycythemia vera, myelogenous leukemia, megakaryocytic leukemia, erythroleukemia of di Guglielmo and myelofibrosis.<sup>16,40-43</sup> Figure 3 illustrates some of these relationships. A postulated myelostimulatory factor (s)<sup>41</sup> theoretically incites these related disorders, and in the case of myelofibrosis not only acts upon the bone marrow but also upon hematopoietic rests.<sup>42</sup> An equally plausible explanation, of course, would relate these disorders to the removal or inactivation of some naturally occurring inhibitory factor.

Proponents of the third principal concept of the pathogenesis of myelofibrosis refute any relationship to leukemia and consider myelofibrosis as a primary

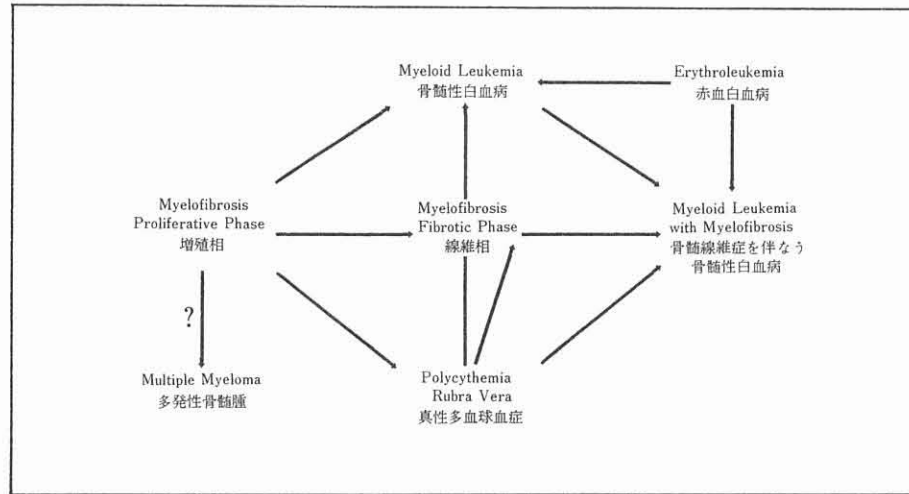
れている。これらの作用剤には、ベンゼン、<sup>26,27</sup> 四塩化炭素、弗化物<sup>28</sup> および数種のホルモン<sup>32-37</sup> がある。燐、<sup>38</sup> ストロンチウム<sup>38</sup> およびラジウム<sup>39</sup> 等の多数の放射性物質も病因的因子であることが証明された。少数の実験<sup>31</sup> では小さな栄養細動脈の閉鎖に続発する骨髄の微小梗塞に続いて、限局性骨髄線維症が起ることが認められている。また、別の実験<sup>29,30</sup> は、免疫学的根拠に基づく造血細胞の死滅後に、線維症が起ることを証明した。多種多様の要因がその病因として挙げられているので、この疾患は肝硬変症と同様に、単一の病因によらない形態学的な疾患として特色づけられた。<sup>6</sup> 更に、先に述べた病因的作用剤の多くは、骨髄に対し毒性を有するので、骨髄線維症の病因は、主としてより成熟型の造血要素の死生のくりかえしのためではないかと考察されるに至った。<sup>6</sup> 理論的には、これに引きより成熟度の低い造血要素の反動的な増殖が起り、血行性散布の結果髄外造血が出現すると考えられる。骨髄におけるたび重なる死生の発生は、最も低分化の要素、すなわち支持構造のみが残存する結果となり、これが結局大部分を占めるに至る。

現在、骨髄線維症の原因ならびに発生に関する最も一般的な学説では、この疾患は網状織系の腫瘍様増殖であると考えられ、骨髄線維症を白血病および悪性細網内皮腫症に関連があるという。真性多血球血症、骨髄性白血病、栓球血病、di Guglielmo型の赤血白血球病および骨髄線維症<sup>16,40-43</sup> 等のいわゆる“骨髄増殖性障害”に密接な相互関係があると思われる。図3はこれらの相互関係の若干を示す。理論的にはある骨髄刺激性因子<sup>41</sup> がこれらの障害群を誘発すると考えることができるが、骨髄線維症の場合は単に骨髄ばかりでなく、残留造血組織<sup>42</sup> にも作用する。また、これらの障害が自然に作用しているある種の抑制因子の除去または不活性化に関連があることも勿論十分可能性がある。

骨髄線維症の病因に関する第3の主要概念の支持者は、白血病との関連性に反論し、骨髄線維

FIGURE 3 POSSIBLE INTERRELATIONSHIP BETWEEN MYELOFIBROSIS AND THE OTHER MYELOPROLIFERATIVE DISORDERS

図3 骨髄線維症とその他の骨髄増殖性障害との関係



bone marrow failure.<sup>12, 38, 44-47</sup> The omnipresent myeloid metaplasia is considered to be a purely compensatory process. A somewhat similar theory postulates that marrow fibrosis is secondary to another 'spent' or 'burned out' hematologic disorder. Again, the accompanying myeloid metaplasia is considered compensatory.

Although the present study does not resolve the question of the pathogenesis of myelofibrosis, it does tend to support the 'myeloproliferative theory'. The incidence of myeloid leukemia has been shown to be increased following ionizing radiation.<sup>48-51</sup> The results of the present study show that myelofibrosis is also increased following exposure to ionizing radiation. Although the demonstration of a common etiology does not necessarily demonstrate a relationship between diseases, the remarkably constant relationship between distance and prevalence for myelofibrosis and leukemia at distances up to 2000 m (Table 4) is felt to be very significant. In addition, contrary to the report of Leonard *et al*,<sup>12</sup> a significant number of cases of myelofibrosis

症を原発性骨髄不全症であると考え、<sup>12, 38, 44-47</sup> 遍在的骨髄様化生は、単に代償性過程であるとしている。これに類似した説で骨髄線維症は別の血液学的障害が消滅した後に続発するという。随伴する骨髄様化生は、代償性のものであると考えられている。

本論文の研究は、骨髄線維症の病因論を解明するには至らないが、“骨髄増殖説”を支持する立場にある。電離放射線照射後に、骨髄性白血病の発病頻度の増加が証明されている。<sup>48-51</sup> 本研究の結果において、電離放射線被曝後、骨髄線維症にも増加を認める。共通の病因の証明は、必ずしも疾患と疾患との間の関連性を示すものではないが、2000 m 以内の距離(表4)に見られる骨髄線維症および白血病の頻度と被曝距離との間のかなり一貫した関連性は、極めて有意であると思われる。更に、Leonard 等<sup>12</sup>の報告とは逆に、極めて多数の骨髄線維症例が、急

terminate as acute myeloid leukemia and demonstrate, at autopsy, both diseases and transitions between. This experience in the present study has been reported by others.<sup>52-54</sup> Although evidence for their relationship is mounting, individual diagnoses of myelofibrosis, myeloid leukemia, polycythemia vera and erythroleukemia hardly can be abandoned in favor of the all-inclusive term 'myeloproliferative disease'. The majority of myeloproliferative disorders are, at least initially, clear-cut entities and differences in prognosis and therapy make it mandatory to separate them into individual groups. The variable responsiveness of the bone marrow elements to a stimulus of constant or variable expression over a period of time may well account for the transition cases which occasionally confuse the picture. In the present series, the diagnosis could have been established or at least strongly suspected in all but 1 case antemortem with an adequate surgical bone marrow biopsy.

Myelofibrosis can certainly be included experimentally by a variety of toxic substances; however, this study presents little evidence to implicate multiple episodes of necrobiosis in the genesis of this disease. Although ionizing radiation in sufficient quantity is known to produce necrosis of all hematopoietic elements,<sup>55</sup> the exposure necessary to produce chronic bone marrow failure must apparently be in small increments spaced over long periods of time.<sup>39, 56</sup> It has been said that no cases of marrow failure have followed an instantaneous exposure to ionizing radiation, as in atomic warfare.<sup>6</sup> If myelofibrosis were related to multiple episodes of necrobiosis, a single ionizing insult would not be expected to produce the syndrome of myelofibrosis. The argument could be advanced that a single large insult might be comparable to numerous small ones. However, one insult could not explain the chain of events set forth in the multiple infarct theory, especially the genesis of extramedullary hematopoiesis. In addition, necrobiosis of bone marrow cells was not a consistent finding in the cases included in the present report. The absence of myeloid necrosis has been commented upon by others.<sup>5, 7</sup> Introduction of the concept of metastatic nests of hematopoietic cells does not seem necessary to explain the genesis of extramedullary hematopoiesis. Fetal

性骨髓性白血病として終結し、剖検において両者の病変と移行を証明する。この経験は他の人々も報告している。<sup>52-54</sup> それらの関連性を示す証拠は増加しているとはいえ骨髓線維症、骨髓性白血病、真性多血球血症および赤血白血病の個々の診断名を廃棄して総括的用語、骨髓増殖性疾患を用いることはとてもできない。骨髓増殖性障害の大多数は、それぞれ少なくとも最初は明白な単独疾患であり、予後および療法に差異があるため個々の群に分けることはどうしても必要である。一定の期間に亘り型の一定した刺激または種々の型の刺激を受けた場合、骨髓構成要素がそれぞれ異なる反応を示すために移行型例が出現して臨床像の混乱が時々生ずることになるのであろう。本症例群で生前に十分な外科的骨髓生検が行なわれたならば、1例を除く全例において、骨髓線維症の診断を下し得たであろうし、または少なくともそれが強く疑われていたであろう。

骨髓線維症は、種々の毒性物質によって実験的に誘導することができる。しかし、本研究はこの疾患の発生と度重なる死生症との関連を示すような証拠は殆んど認められない。十分な量の電離放射線が全造血要素に壊死を生ずることは分っているが、<sup>55</sup> 慢性骨髓不全症を招来するためには、長期間にわたり微量頻回照射の蓄積が必要であると思われる。<sup>39, 56</sup> 原子戦争などの場合のように、電離放射線の瞬間照射後には骨髓不全症例は生じていないといわれている。<sup>6</sup> もし、骨髓線維症が死生症の頻回発生に関係があるとすれば、一回の電離放射線照射によって、骨髓線維症の症候群は生じないであろう。1回の大量照射は、微量頻回照射に匹敵するだろうとの論議を進めることはできるだろう。しかし1回の照射に基づいて多発性梗塞説において挙げられる連鎖事象、特に骨髓外造血の起因を説明することはできない。更に骨髓細胞の死生症は、当論文で扱われた症例では一貫した所見ではなかった。骨髓壊死の欠如については、他者も言及している。<sup>5, 7</sup> 造血細胞の転移巣という概念の導入は、骨髓外造血の起因を述べる



hematopoietic rests or multipotential lymphoblasts in the liver, spleen, lymph nodes, etc., could conceivably respond to the same stimulus that abnormally influences the bone marrow. In this connection, the rough correlation in the present series of cases between marrow fibrosis and splenic fibrosis is certainly of interest. The splenic fibrosis was restricted to areas of hematopoietic activity and appeared to be an integral part of the extramedullary process. Actually, this is exactly what might be expected if the same stimulatory agent was exerting an effect on medullary and extramedullary hematopoietic foci. Of additional interest is the apparent increased prevalence in exposed individuals of marrow and splenic fibrosis in otherwise straightforward cases of leukemia without good evidence of myeloid metaplasia.<sup>57</sup> Although the bone marrow fibrosis in association with leukemia is a well-known 'natural' phenomenon,<sup>58</sup> and indeed has been seen in nonexposed cases at ABCC, the increased incidence among exposed individuals suggests the possibility that some of these cases originated as true myelofibrosis and that during the transition to leukemia all the extramedullary hematopoietic foci were replaced by leukemic infiltrates in much the same manner as the normal medullary hematopoietic cells were replaced.

There seems to be even less evidence in the present study to support the concept that myelofibrosis represents a primary bone marrow failure with secondary compensatory hematopoiesis. Extramedullary hematopoiesis predating visible myelofibrosis has been reported on numerous occasions<sup>5, 45, 52</sup> and this often occurs while the bone marrow is actually hypercellular. Although cellularity may not correlate with function, cases have been reported where splenic hematopoiesis developed despite effective marrow erythropoiesis as demonstrated by isotope studies.<sup>52</sup> In addition, myeloid metaplasia which is a *sine qua non* of myelofibrosis is seldom observed in other types of longstanding bone marrow failure. Certainly the hyperplasia of all the bone marrow elements in what appears to be the earliest expression of the disease is more suggestive of a reactive or neoplastic process than a degenerative or regressive one.

の必要ではないようである。骨髓に異常な影響を及ぼす刺激に対して、肝臓、脾臓、リンパ節等における胎児性残留造血組織または多分化能性リンパ芽球も反応を呈することが考えられる。この点について本調査症例群における骨髓線維症と脾臓線維症との大まかな相関関係は、確かに興味がある。脾臓線維症は、造血活動の部位に限定され、骨髓外造血過程の重要部分であると思われた。事実上、この所見は同一の刺激因子が骨髓内造血および骨髓外造血病巣の双方に対し影響を及ぼしている場合に、予期される所見と全く同じである。更に興味あることは、被爆群において、骨髓様化生の明確な形跡がなく、疑問の余地のない白血病症例に、骨髓および脾臓線維症の発生頻度の明白な上昇が認められたことである。<sup>57</sup> 白血病に付随した骨髓線維化は、“自然”現象<sup>58</sup>としてよく知られており、実際ABCCでは非被爆例にも観察されたが、被爆群における骨髓線維化の頻度の増大は、これら症例の若干が真性骨髓線維症として起った可能性があり、また白血病への移行中、正常な骨髓造血細胞が白血病細胞によって置換されたと全く同じ様式で、骨髓外造血全病巣が白血病性浸潤によって置換された可能性があることを示唆する。

現在の研究段階では、骨髓線維症が続発性代償性造血を伴う原発性骨髓不全症を現わすという概念を支持する根拠は、より少ないようにさえ思われる。骨髓線維症が観察される前に、骨髓外造血が認められたという報告が幾つかあり、<sup>5, 45, 52</sup> 骨髓が実際過形成を呈している間に、骨髓外造血がしばしば起っている。細胞充実度と機能との相関はないかも知れないが、放射性同位元素による研究では、骨髓にかなりの赤血球造成能があるにも拘わらず脾臓造血が発現した症例が報告されている。<sup>52</sup> 更に、永年にわたるその他の型の骨髓不全症では、骨髓線維症に必要な欠くべからざるものである骨髓様化生はまれにしか観察されない。疾患の最も初期の発現と考えられる状態における全骨髓要素の過形成は、退行性または変性過程というより反応的または腫瘍形成過程を示唆する。

There appears to be no evidence to support the concept that myelofibrosis might be secondary to another 'spent' hematologic disorder. The peak incidence occurred within 10 years after the explosion of the atomic bomb, at about the same time leukemia reached its peak, and before any cases of polycythemia vera or erythroleukemia came to autopsy. Parenthetically, mention should be made of the fact that no cases of myelofibrosis have been recorded in autopsies at ABCC, Hiroshima in the period subsequent to the present study although this material was not reviewed by the present authors.

Tuberculosis has been implicated sporadically in the genesis of myelofibrosis.<sup>59-61</sup> Although tuberculosis was documented in 3 of the 12 cases in the present study, this does not represent an unduly high incidence of this disease in Japan during the period of observation, as reflected in the autopsy series at ABCC. In addition, in 2 of the cases with tuberculosis the infectious process obviously postdated the myelofibrosis and was a near-terminal complication of the hematopoietic disease. It does not seem unreasonable to suspect that myelofibrosis, in common with other chronic hematopoietic and reticuloendothelial diseases, might predispose an individual to develop tuberculosis. However, direct action of the bacillus of tuberculosis or a circulating toxin cannot be excluded as possible causes of myelofibrosis. In this connection, however, Muller<sup>62</sup> in a large series of patients with tuberculosis found no increase in primary hematopoietic disorders. Also, during much of the period of observation for the present report tuberculosis was a very common disease in Japan (autopsy prevalence almost 15,000 cases per  $10^5$  autopsies) while myelofibrosis remained very rare (84 cases per  $10^5$  autopsies).

## SUMMARY

The present study summarizes the clinical and autopsy findings in 12 patients with idiopathic generalized myelofibrosis with myeloid metaplasia autopsied over a 10-year period at ABCC, Hiroshima. Ten of the patients were exposed to ionizing

骨髄線維症は、別の血液学的障害が消滅した後  
に続発するのかもしれないという概念を支持する根  
拠はないようである。原子爆弾の爆発後10年以内に  
その発生頻度のピークが起り、丁度その頃白血病も  
その最高に達し、その最高発生年度以前には、真性  
多血球血症または赤血白血病の剖検は行なわれてい  
ない。本著者は、この調査の期間以後に集められた  
剖検材料の検討はしなかったが、広島ABCCにおけ  
る剖検で骨髄線維症の報告はなかったという事を付  
言しておく必要がある。

骨髄線維症の原因は、時折結核症に関係がある  
とされてきた。<sup>59-61</sup> 現症例中では12例中3例に結核  
症が見出されたが、ABCCにおける解剖例群に見ら  
れる通り、このことは検索期間中において日本でこ  
の疾患の発生が甚だしく高率であったことを示すも  
のではない。更に、結核症を伴う2例では、感染  
過程が明らかに骨髄線維症の後で発生し、造血疾患  
の末期に近い合併症であった。骨髄線維症は、他の  
慢性造血性疾患および細網内皮性疾患と同様に、結  
核症を発生させるような素因を与えるのかもしれぬ  
と疑うのは不当ではないと思われる。しかし、結核  
桿菌ないし循環する毒性の直接作用が、骨髄線維症  
の原因であるという可能性を除くことはできない。  
もっとも、これに関して Muller<sup>62</sup> は結核症を有  
する多数の患者の大規模な調査において、原発性造  
血障害の増加を見いだせなかった。本論文で行なわ  
れた症例検索の期間中では、結核症は日本では極め  
て多く（剖検による発生頻度は、剖検  $10^5$  当り殆ん  
ど15,000例）他方、骨髄線維症は極めてまれであっ  
た（剖検  $10^5$  当り84例）。

## 結 論

本研究は広島ABCCにおいて、10年の期間中  
に剖検された骨髄化生を伴う特発性、全身性骨髄  
線維症12例の臨床的、病理解剖学的所見を総括した。

radiation at the time of the atomic bomb in 1945. The autopsy prevalence in these 10 exposed patients has been shown to be directly proportional to the distance from the hypocenter with the highest frequency among those survivors most proximally exposed. The autopsy prevalence of myelofibrosis among members of the exposed population was found to be  $4\frac{1}{2}$  times greater than among the nonexposed autopsy population at ABCC and 18 times greater than the autopsy prevalence throughout the remainder of Japan. Although the present report strongly implicates ionizing radiation in the development of at least some cases of myelofibrosis, it does not exclude the possibility of other or even synergistic agents. No relationship was found between degree of exposure and time of onset of symptoms. Integration of the present data with the current concepts of myelofibrosis and the myeloproliferative disorders is discussed.

症例中10例は1945年の原爆爆発時に電離放射線を受けた。これら10例の被爆者における骨髓線維症の剖検頻度は、至近距離で被爆した被爆者に骨髓線維症が高率に発現するということをもって爆心地からの距離に直接比例することを示している。被爆者集団における骨髓線維症のABCC剖検例は非被爆者における骨髓線維症の剖検例より4.5倍多くみられ、また日本における同症の剖検の頻度より18倍多い。この研究は、電離放射線が少なくとも骨髓線維症のある例の発現に関係あることを強く示唆するが、しかしこれはその他の因子、あるいは協同作用因子の存在の可能性を除外するものではない。被爆程度と初発症状の時期には関連がなかった。骨髓線維症と骨髓増殖性障害群の最近の概念をもって本研究の所見を統合し考按した。

## REFERENCES

### 参考文献

1. OUGHTERSON AW, WARREN S: Medical Effects of the Atomic Bomb in Japan. New York, McGraw-Hill Book Company, Inc., 1956. p86  
(日本における原子爆弾の医学的影響)
2. CRONKITE EP, BOND VP, DURHAM CL: Some Effects of Ionizing Radiation on Human Beings. USAEC, TID-5358, 1956  
(人間に対する電離放射線の影響)
3. ARAKAWA ET: Radiation dosimetry in Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivors. ABCC TR 14-59  
(広島および長崎被爆生存者における放射線量測定)
4. RITCHIE RH, HURST GH: Penetration of weapons radiation: Application to the Hiroshima-Nagasaki studies. Health Physics 1:390, 1959  
(核兵器放射線の透過性: 広島・長崎調査への応用)
5. BLACK-SCHAFFER B, STODDARD LD: Panmyelosis and chronic granulocytic leukemia. Amer J Path 29:413, 1953  
(汎骨髓症および慢性骨髓性白血病)
6. WYATT JP, SOMMERS SC: Chronic bone marrow failure, myelosclerosis and extramedullary hematopoiesis. Blood 5:329, 1950  
(慢性骨髓不全症, 骨髓硬化症および髓外造血)
7. PITCOCK JA, REINHARD EH, et al: A clinical and pathological study of seventy cases of myelofibrosis. Ann Intern Med 57:73, 1962  
(骨髓症70例の臨床的および病理的研究)
8. 佐藤文一, 相見三郎: 変死者を材料とせる日本人内臓器重量の正常値に関する研究. 日本病理学会会誌 39: 338, 1950  
(SATO F, AIMI S: Studies on the normal weight of organs of the Japanese observed during autopsy of persons dying of unnatural death. Nihon Byori Gakkai Kaishi-Trans Soc Path Jap)
9. 山本 務, 石田保広: 原爆被爆者の脾臓の研究. 脾重量及び脾リンパ濾胞への進入血管の態度について. 日本血液学会会誌 24: 351, 1961  
(YAMAMOTO T, ISHIDA M: Studies on the spleen of A-bomb survivors; About the spleen weight and the follicular artery. Nihon Ketsueki Gakkai Zasshi-Acta Haemat Jap)

10. 沢田完一：昭和21年から30年迄の10年間のわが国の剖検例の統計的観察，殊に東日本と西日本の比較（腫瘍死を除く）  
大阪大学医学雑誌 11：1075, 1959  
(SAWADA K: Statistical studies on autopsy cases in Japan excluding malignant tumors from 1946 to 1955 inclusive as compared with Eastern and Western parts of Japan. Osaka Daigaku Igaku Zasshi-Med J Osaka Univ)
11. STONE RS, ANDERSON PS JR: Epidemiologic evaluation of ABCC autopsies, Hiroshima 1950-59. ABCC TR 22-60  
(広島ABCCで行なった剖検の疫学的評価)
12. LEONARD BJ, ISRAELS MCG, WILKINSON JF: Myelosclerosis. Quart J Med 26:131, 1957  
(骨髓硬化症)
13. JACKSON H JR, PARKER F JR, LEMON HM: Agnogenic myeloid metaplasia of the spleen: A syndrome simulating other more definitive disorders. New Engl J Med 222:985, 1940  
(脾臓における原因不明骨髓様化生：別のもっと明確な疾患に類似した症候群)
14. DOWNEY H, NORDLAND M: Hematologic and histologic study of a case of myeloid megakaryocytic hepato-splenomegaly. Folia Haemat 62:1, 1939  
(骨髓性巨核球性肝脾腫大症の血液学および組織学的研究)
15. MENDELOFF J, ROSENTHAL J: Leukoerythroblastic anemia with diffuse osteosclerosis. Ann Intern Med 19:518, 1943  
(瀰漫性骨硬化症を伴う白血赤芽球性貧血)
16. VAUGHAN JM, HARRISON CV: Leukoerythroblastic anemia and myelosclerosis. J Path Bact 48:339, 1939  
(白血赤芽球性貧血および骨髓硬化症)
17. CARPENTER G, FLORY CM: Chronic nonleukemic myelosis. Arch Intern Med 67:489, 1941  
(慢性非白血性骨髓症)
18. HICKLING RA: Chronic nonleukemic myelosis. Quart J Med 6:253, 1937  
(慢性非白血性骨髓症)
19. HEWER TF: Megakaryocytic myelosis with osteosclerosis. J Path Bact 45:383, 1937  
(骨硬化症を伴う巨核球性骨髓症)
20. STEPHENS DJ, BREDECK JF: Aleukemic myelosis with osteosclerosis. Ann Intern Med 6:1087, 1933  
(骨硬化症を伴う非白血性骨髓症)
21. METTIER SR, RUSK GV: Fibrosis of the bone marrow (myelofibrosis) associated with a leukemoid blood picture. Amer J Path 13:377, 1937  
(類白血病性血液像を伴った骨髓の線維症)
22. BALLIN M, MORSE PF: Myelophthisic splenomegaly. JAMA 539:1671, 1927  
(骨髓癆性脾腫大)
23. FAVRE M, CROIZAT P, GUICHARD A: La myelose aleucemique megacaryocytaire. Ann de Med 35:5, 1934  
(非白血性巨核球性骨髓症)
24. KORST DR, CLATANOFF DV, SCHILLING RF: On myelofibrosis. Arch Intern Med 97:169, 1956  
(骨髓線維症について)
25. WINTROBE MM: Clinical Hematology. Philadelphia, Lea and Febiger, 1961. p 582  
(臨床血液学)
26. WEISKOTTEN HG: The normal life span of the neutrophil (amphophile) leukocyte (rabbit). The action of benzol IX. Amer J Path 6:183, 1930  
(兔の（両染）好中球の正常な寿命)
27. GALL EA: Benzene poisoning with bizarre extramedullary hematopoiesis. Arch Path 25:315, 1938  
(異様な骨髓外造を伴ったベンゼン中毒症)
28. LINSMAN JF, McMURRAY CA: Fluoride osteosclerosis from drinking water. Radiology 40:474, 1943  
(飲料水による弗化骨硬化症)
29. BUNTING CH: Experimental anemias in the rabbit. J Exp Med 8:625, 1906  
(兔における実験的貧血)
30. FIRKET J, CAMPOS ES: Generalized megalocaryocytic reaction to saponin poisoning. Bull Johns Hopkins Hosp 33:271, 1922  
(サポニン中毒に対する全身性巨核球性反応)
31. KISTLER GH: Sequences of experimental infarction of the femur in rabbits. Arch Surg 29:589, 1934  
(兔における大腿骨の実験的梗塞の後発影響)
32. GARDNER W, PFEIFFER CA: Influence of estrogens and androgens on the skeletal system. Physiol Rev 23:139, 1943  
(骨格系に対する発情物質およびアンドロゲンの影響)

33. CASTRODALE D, BIERBAUM O, *et al*: Comparative studies of the effects of estradiol and stilbesterol upon the blood, liver and bone marrow. *Endocrinology* 29:363, 1941  
(血液、肝臓および骨髄に対するエストラジオールおよびスチルベストロールの影響の比較)
34. MILLER EW, ORR JW, PYBUS FC: The effect of oestrone on the mouse skeleton with particular reference to the Newcastle bone tumor (NBT) strain. *J Path Bact* 55:137, 1943  
(マウスの骨格に対するエストロンの影響、特にNewcastle(NBT)系骨腫瘍との関係について)
35. SILBERBERG M, SILBERBERG R: A comparison of the effects of anterior pituitary hormone on skeletal tissues of young and mature guinea pigs. *Amer J Path* 15:547, 1939  
(幼弱および成熟モルモットの骨格組織に対する下垂体前葉ホルモンの影響の比較)
36. SILBERBERG M, SILBERBERG R: Growth processes in cartilage and bone subsequent to gonadectomy and administration of anterior pituitary extract of cattle in immature male and female guinea pigs. *Amer J Path* 15:55, 1939  
(性腺切除後、牛の下垂体前葉抽出物を投与した未熟な雄・雌モルモットの軟骨ならびに骨における成長過程)
37. SELYE H: On stimulation of new bone formation with parathyroid extract and irradiated ergosterol. *Endocrinology* 16:547, 1932  
(上皮小体エキスおよび放射線照射を受けたエルゴステロールによる骨の新生に対する刺激)
38. ERF LA, HERBUT PA: Primary and secondary myelofibrosis (a clinical and pathological study of thirteen cases of fibrosis of the bone marrow). *Ann Intern Med* 21:863, 1944  
(原発性および続発性骨髄線維症 - 骨髄線維症13例の臨床的および病理的研究)
39. MORTLAND HS: The occurrence of malignancy in radioactive persons. *Amer J Cancer* 15:2435, 1931  
(放射線を受けた人における悪性疾患の発生)
40. HELLER EL, LEWISOHN MG, PALIN WE: Aleukemic myelosis. *Amer J Path* 23:327, 1947  
(非白血病性骨髄症)
41. DAMESHEK W: Some speculations on the myeloproliferative syndromes. *Blood* 6:372, 1951  
(骨髄増殖性症候群についての考察)
42. ROSENTHAL MC: Extramedullary hematopoiesis: Myeloid metaplasia. *Bull New Engl Med Center* 12:154, 1950  
(髄外造血、骨髄様化生)
43. HUTT MSR, PINNIGER JL, WETHERLEY-MEIN C: The myeloproliferative disorders with special reference to myelofibrosis. *Blood* 8:295, 1953  
(骨髄増殖性疾患、特に骨髄線維症について)
44. ROSENTHAL N, ERF LA: Clinical observations on osteopetrosis and myelofibrosis. *Arch Intern Med* 71:793, 1943  
(骨化石症および骨髄線維症の臨床観察)
45. BLOCK M, JACOBSON LO: Myeloid metaplasia. *JAMA* 143:1390, 1950  
(骨髄様化生)
46. JORDAN HE, SCOTT JK: A case of osteosclerosis with extensive extramedullary hemopoiesis and a leukemic blood reaction. *Arch Path* 32:895, 1941  
(広範髄外造血および白血病様血液像を呈した骨硬化症)
47. THOMPSON WP, ILLYNE CA: Clinical and hematologic picture resulting from bone marrow replacement. *Med Clin N Amer* 24:841, 1940  
(骨髄置換の臨床像および血液像)
48. COURT-BROWN WM, DOLL R: Leukemia and aplastic anemia in patients irradiated for ankylosing spondylitis. Medical Research Council special report series, No. 295. London, Her Majesty's Stationery Office, 1957  
(強直性脊椎炎に対して放射線を受けた患者における白血病および再生不良性貧血)
49. FOLLEY JH, BORGES W, YAMAWAKI T: Incidence of leukemia in survivors of the atomic bomb in Hiroshima and Nagasaki, Japan. *Amer J Med* 13:311, 1952  
(広島・長崎両市の原爆被爆生存者における白血病の発生率)
50. LANGE RD, MOLONEY WC, YAMAWAKI T: Leukemia in atomic bomb survivors. I. General observations. *Blood* 9:574, 1954  
(原爆被爆生存者における白血病。I. 一般的観察)
51. WALD N, TRUAX WE, *et al*: Leukemia in Hiroshima City atomic bomb survivors. *Science* 127:699, 1958  
(広島市の原爆被爆生存者における白血病)
52. NAGAI GS, CRADDOCK CG, FIGUEROA WG: Agnogenic myeloid metaplasia. *Ann Intern Med* 57:419, 1962  
(原因不明骨髄様化生)

53. WASSERMAN LR: Polycythemia vera - its course and treatment: relation to myeloid metaplasia and leukemia. Bull NY Acad Med 30:343, 1954  
(真性多血球血症 - その経過および治療: 骨髓様化生および白血病との関係)
54. BEYREDER J, RIEDER H: Diagnosis and clinical course of osteomyelosclerosis. Acta Haemat 16:299, 1956  
(骨・骨髓硬化症の診断および臨床経過)
55. DUNLAP CE: Effects of radiation on the blood and the hematopoietic tissues, including the spleen, the thymus and the lymph nodes. Arch Path 34:562, 1942  
(脾臓, 胸腺, リンパ節等, 血液および造血組織に対する放射線の影響)
56. MULLIGAN RM: Effects of small doses of roentgen rays on canine blood and bone marrow. Proc Soc Exp Biol Med 48:607, 1941  
(犬の血液および骨髓における微量X線照射の影響)
57. ANDERSON RE, YAMAMOTO T: Unpublished observations.  
(未発表観察結果)
58. CHURG J, WACHSTEIN M: Osteosclerosis, myelofibrosis and leukemia. Amer J Med Sci 207:141, 1944  
(骨硬化症, 骨髓線維症および白血病)
59. DONHAUSER JL: The human spleen as a hematoplastic organ, as exemplified in a case of splenomegaly with sclerosis of the bone marrow. J Exp Med 10:559, 1908  
(造血器官としての人間脾臓 - 骨髓硬化症における脾臓腫大)
60. CRAIL HW, ALT HL, NADLER WH: Myelofibrosis associated with tuberculosis - a report of 4 cases. Blood 3:1426, 1948  
(結核に伴った骨髓線維症 - 4例の報告)
61. ANDRE J, SCHWARTZ R, DAMESHEK W: Tuberculosis and myelosclerosis with myeloid metaplasia. JAMA 178:1169, 1961  
(結核および骨髓様化生を伴った骨髓硬化症)
62. MULLER GL: Clinical Significance of the Blood in Tuberculosis. New York, Commonwealth Fund, 1943. p 11-9, 168-71  
(結核における血液の臨床的意義)