

MALIGNANT LYMPHOMA IN SURVIVORS OF THE ATOMIC BOMB
HIROSHIMA

広島 の 原 爆 被 爆 生 存 者 に お け る 悪 性 リ ン パ 腫

ROBERT E. ANDERSON, M.D.

KENZO ISHIDA, M.D. 石田健蔵



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。

MALIGNANT LYMPHOMA IN SURVIVORS OF THE ATOMIC BOMB HIROSHIMA

広島の原爆被爆生存者における悪性リンパ腫

ROBERT E. ANDERSON, M.D.

KENZO ISHIDA, M.D. 石田健蔵

Department of Pathology

病理部



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

(米国原子力委員会, 厚生省国立予防衛生研究所および米国公衆衛生局の研究費による)

CONTENTS

目次

Introduction 緒言	Page 1
Methods and Materials 方法および材料	1
Results 結果	5
Discussion 考案	11
Summary 要約	13
References 参考文献	14

TABLES 表

1. Lymphoma prevalence in autopsy and surgical cases 剖検および外科的病理検査例におけるリンパ腫有病率	5
2. Autopsy prevalence by type of lymphoma 剖検によるリンパ腫の病型別有病率	6
3. Estimated absorbed radiation 推定吸収放射線量	8

FIGURES 図

1. Distribution by age 年齢別分布	9
2. Atomic bomb survivors in 1950 census 1950年国勢調査による原爆被爆生存者	10
3. Distribution by sex 性別分布	11

MALIGNANT LYMPHOMA IN SURVIVORS OF THE ATOMIC BOMB HIROSHIMA

広島 の 原 爆 被 爆 生 存 者 に お け る 悪 性 リ ン パ 腫

INTRODUCTION

A causal relation between leukemia and ionizing radiation has been well documented in both man and laboratory animals.¹⁻⁴ Similarly, there is an increased frequency of myelofibrosis with myeloid metaplasia in survivors of the atomic bomb in Hiroshima.⁵ Since a close relationship between the myeloproliferative disorders and malignant lymphomas is now generally accepted, an increased occurrence of the malignant lymphomas might be expected in survivors of the atomic bomb.

This report concerns the prevalence of Hodgkin's disease, lymphosarcoma, reticulum cell sarcoma, and multiple myeloma in the surgical and autopsy material examined at the Atomic Bomb Casualty Commission (ABCC), Hiroshima, Japan during 1949-62. The study includes 91 cases of unequivocal malignant lymphoma diagnosed by lymph node biopsy or autopsy, or both. An analysis of this material shows an increased prevalence of malignant lymphoma in those examined at autopsy who were within 1400 m from the hypocenter at the time of the bomb (ATB).

METHODS AND MATERIALS

All autopsies for 1949-62 recorded as demonstrating malignant lymphoma, malignant reticulo-endotheliosis, leukemia, or unexplained lymphadenopathy were reviewed histologically. All diagnostic lymph node biopsies examined at ABCC in the same period were also examined. 'Diagnostic' refers to a lymph node biopsy that might be expected to yield a diagnosis of lymphoma in contradistinction to a therapeutic lymph node extirpation as a part of another surgical procedure, e.g., a radical mastectomy with an axillary lymph node dissection. A person represented by more than one biopsy with the same pathologic diagnosis was considered as one case.

緒 言

白血病と電離放射線との因果関係は、人間ならびに実験動物のいずれについても十分立証されている。¹⁻⁴ また、広島 の 原 爆 被 爆 者 に も、骨 髄 様 化 生 を 伴 う 骨 髄 線 維 症 の 頻 度 が 増 加 し て い る。⁵ 骨 髄 増 殖 性 疾 患 と 悪 性 リ ン パ 腫 と の 間 に 密 接 な 関 係 が あ る こ と は、現 在 一 般 に 認 め ら れ て い る の で、原 爆 生 存 者 に は 悪 性 リ ン パ 腫 発 生 率 の 増 加 が あ る の で は な い か と 考 え ら れ る。

本報告は、1949-62年の期間に広島原爆傷害調査委員会(ABCC)において検査した外科病理標本および剖検材料で認められたホジキン病、リンパ肉腫、細網細胞肉腫および多発性骨髄腫の有病率に関するものである。本調査には、リンパ節の生検または剖検、あるいはその両方によって診断された明確な悪性リンパ腫91例が含まれている。この資料を解析したところ、原爆時に爆心地より1400m未満で被爆した剖検例に悪性リンパ腫有病率の増加が認められた。

方法および材料

1949-62年の剖検材料中、悪性リンパ腫、悪性細網内皮腫、白血病または原因不明のリンパ節腫脹と記録されたものすべてに対して、組織学的再検討を行なった。同一期間にABCCで行なった診断用リンパ節生検の材料も全部再検討した。「診断用」とは、リンパ腫の診断が得られる可能性のあるリンパ節生検を指し、一方、治療用リンパ節摘除術は別の外科的処置、たとえば、根治的乳房切断術に伴って行なわれる腋窩リンパ節切除術を指す。1人について2つ以上の生検で同じ病理学的診断を得た場合は1例として取り扱った。

All autopsy and surgical cases tentatively considered to represent malignant lymphoma were next evaluated clinically and hematologically. The putative type of lymphoma was then determined by each author independently. The age and sex of the patient were noted. The date of the initial histologic diagnosis and the onset of symptoms referable to lymphoma, usually unexplained lymphadenopathy, were recorded.

Based on the histologic appearance, the resultant 91 cases of unequivocal lymphoma were divided into 4 categories: Hodgkin's disease, reticulum cell sarcoma, lymphosarcoma and multiple myeloma. No cases of giant cell follicular lymphoma were identified. Hodgkin's disease was diagnosed only in the presence of unequivocal Reed-Sternberg cells. Multiple myeloma is certainly not universally accepted as a lymphoma; however, because of the growing evidence of a close relationship between multiple myeloma and lymphosarcoma, the former has been included in the present report. No cases of plasmacytoma, extra-osseous myeloma, or plasma cell leukemia were found in either the surgical or the autopsy material.

Four persons were included in both the autopsy and surgical series. These cases had both a diagnostic lymph node biopsy examination and autopsy at ABCC. They were purposely retained in both series since the autopsy and surgical materials are analyzed separately and since certain temporal relationships between the 2 series are examined.

It is emphasized that only those cases considered to represent unequivocal lymphoma were included in the present study. There are undoubtedly additional cases of lymphoma, especially among the lymph node biopsies for which insufficient clinical and/or hematologic data often made it impossible to exclude the possibility of leukemia. Exclusion of all such cases was felt to be important since the inclusion of only a few cases of leukemia, known to be increased post irradiation, would bias the study. Therefore, cases of lymphoma demonstrated by other than 'diagnostic' lymph node biopsy were excluded from the study. Such material, mainly gastric resections, was generally accompanied by insufficient clinical and hematologic

暫定的に悪性リンパ腫と考えられたすべての剖検例および生検例を臨床的、血液学的に評価した。さらに、リンパ腫の推定病型の決定を各研究者がそれぞれ別々に行なった。患者の年齢・性別を記録した。初回組織検査の年月日およびリンパ腫に起因すると考えられる症状(通常原因不明のリンパ節腫脹)の発現年月日を記録した。

組織像に基づいて明確なリンパ腫91例を4種類、すなわちホジキン病、細網細胞肉腫、リンパ肉腫および多発性骨髄腫に区分した。巨大濾胞性リンパ腫の症例は認められなかった。明確な Reed-Sternberg 細胞が認められた場合にかぎりホジキン病と診断した。多発性骨髄腫は、リンパ腫として広く認められていないが、多発性骨髄腫とリンパ肉腫との密接な関係を示す証拠が増加しているので、これを本報告書に含めた。形質細胞腫、骨外性骨髄腫または形質細胞性白血病の症例は、生検材料または剖検材料のいずれにも認められなかった。

剖検と生検とをともに受けていた者は4例あった。これらの症例については、診断用リンパ節生検および剖検をABCCにおいて行なっている。剖検資料および生検資料は別々に解析し、両者間のある種の時間的関係を検討したので、これらの症例をいずれの資料にも含めておいた。

ここで強調したいことは、明確なリンパ腫と考えられた症例のみを本調査に入れたことである。臨床検査資料または血液検査資料が不十分のため、白血病の可能性を除外できなかった例が、特にリンパ節生検の資料の中に多いので、明確なリンパ腫以外のリンパ腫例もあると思われるが、このような症例はすべて除外することが肝要であると考えられた。というのは、放射線照射後増加すると知られている白血病例を少しでも含めれば、調査成績にかたよりが導入されるからである。したがって「診断用」リンパ節生検以外で証明されたリンパ腫例は本調査より除外した。この種の検査材料は主として胃切除術材料で臨床検査資料および血液検査資料が一般

data to exclude other diagnostic possibilities. Also, identification of pseudolymphomas of the gastrointestinal tract is occasionally difficult solely on the basis of a single specimen.^{6,7}

After classification of the cases included in this report, the exposure data were examined. The problems and inaccuracies in determining individual dosages of absorbed radiation from the atomic bomb explosion on 6 August 1945 have been detailed elsewhere.^{3,5,8} In general, an individual's distance from the hypocenter is accurate and a basis for an estimation of absorbed radiation. However, the other factors necessary for calculation of individual dosages are subject to considerable error since uncertainties still exist regarding air doses at various exposure gradients and the attenuation from man-made and natural objects. Therefore, individual dose estimates have not been included in the present report and exposure gradients have been determined solely by horizontal distance from the hypocenter. Three major comparison groups were used: Cases within 1400 m; cases at 1400-9999 m; and, those not in the city ATB. Additional groupings in the analysis were based on increments of 500 m. Prevalence was expressed per 10⁵ autopsies or diagnostic lymph node biopsies. This denominator was selected arbitrarily since it had been used in previous reports.^{3,5}

The autopsy program was formally initiated in Hiroshima in June 1949 although a few cases were included from 1948. Initially, autopsy permission was obtained by family physicians and ABCC professional staff, often according to specific interests. This and other related areas of bias are discussed elsewhere.⁹ The problems were most acute in persons dying with a clinical diagnosis of a disease thought to be radiation-induced, e.g., leukemia or aplastic anemia. Since 1954 autopsy permission has been obtained by lay autopsy contactors. More recently post-mortem examinations have been almost entirely limited to members of the JNII-ABCC Life Span Study,¹⁰ a carefully selected sample of atomic bomb survivors and matched individuals who were not in the city ATB. In Hiroshima this sample includes approximately 74,000 individuals.

に不足してその他の診断の可能性を排除することはできない。なお、1つの標本のみに基づいて、胃腸管の偽リンパ腫の確認をすることは困難なことが時々ある。^{6,7}

本報告に含まれる症例を分類した後に、線量資料を検討した。1945年8月6日の原爆による吸収放射線線量の決定に伴う諸問題および誤差は別の報告に詳しく述べてある。^{3,5,8} 概して、爆心地すなわち爆源の直下の地点からの距離は正確な吸収放射線量推定の基礎である。しかし、各被爆距離における空中線量および人工物や天然物による放射能減弱度は依然として不確実であるので、個々の線量の算定に必要なその他の因子にはかなりの誤差がある。したがって、個々の線量推定値は本報告には含まれていない。被曝程度はもっぱら爆心地からの水平距離によって決定した。なお、下記の通り3つの主要比較群を用いた。すなわち、1400 m未満の者、1400-9999 mの者および原爆時に広島市内にいなかった者がこれである。解析の際に500 mごとに細区分を行った。有病率は、剖検または診断用リンパ節生検10万例当りの数値で示した。この分母は、以前の報告書^{3,5} で用いたので、これを便宜上用いた。

剖検は1948年から少数行なわれていたが、剖検調査計画は1949年6月に広島で正式に開始した。最初には特殊の問題のために主治医およびABCC医師が剖検を要求することが多かった。このためのかたよりおよびその他関連したかたよりについては別の報告⁹ で論じた。この問題は、放射線によって誘発されると考えられる疾患、たとえば白血病または再生不良性貧血の臨床診断を受けて死亡する者において最も大きい。1954年以来、剖検承諾は病理連絡員が得ている。最近に至って、剖検はほとんど予研-ABCC寿命調査¹⁰ の対象者、すなわち原爆被爆生存者および原爆時に広島市内にいなかった対照者の選択標本にかぎられている。広島では、この標本には約74,000人が含まれている。

A possible relationship between the lymphomas and radiation in humans was not suspected until recently. The lymphoma prevalence figures may be biased by an early concentration on obtaining autopsies in persons dying with malignancies; however, this may not be an important factor since only 3 cases of lymphoma were autopsied at ABCC prior to 1954.

Surgical pathology was initiated in 1949 mainly as a community service. It was realized that a few patients of primary interest to ABCC would be more correctly diagnosed because of this service; however, the fundamental concern was to provide pathologic examination of surgical specimens in a large community then without a sufficient number of surgical pathologists. During 1949-62, specimens examined numbered 27,194. Approximately 68% of the examinations were on tissues from patients not in Hiroshima ATB. Also, only about 15% of the specimens in Hiroshima were from patients in the Life Span Study sample which comprises the primary research responsibility of ABCC.¹⁰ Now, with the establishment of several surgical pathology services in Hiroshima, ABCC examines only about 50% of the surgical tissues removed locally.

There are several sources of bias in the surgical pathology material. Since leukemia is increased in incidence among survivors of the atomic bomb, bone marrow examinations are more frequent in this group, especially among those nearest the hypocenter. Of primary importance is the group selected, from the Life Span Study sample, for intensive clinical investigation in the ABCC-JNIH Adult Health Study.¹⁰ This medical subsample consists of approximately 20,000 persons who undergo periodic health examinations at ABCC. The subsample is purposely weighted to emphasize proximity to the hypocenter and the occurrence of major radiation symptoms. Individuals at 2000-2999m are excluded and only about 25% of the sample were not in the city ATB. In the periodic medical examinations, a Papanicolaou smear is taken and submitted to pathology, unless the person objects. This study group supplies approximately 40% of all such smears examined at ABCC. In addition, a disproportionate number of other specimens from this group is submitted to pathology

人間におけるリンパ腫と放射線との関係は、最近までは考えられていなかった。初期には悪性腫瘍の診断を受けて死亡する者の剖検入手に努力を集中したため、リンパ腫の有病率はかたよっているであろう。しかし、1954年までにABCCで剖検したリンパ腫例は3例のみにとどまっているので、これは重要な因子ではないであろう。

外科的病理検査は、主として地域社会へのサービスとして1949年に開始した。このサービスによってABCCにとって最も関心の持てる少数の患者に対してより正確な診断を下すことができると考えられたが、その主要目的は、外科病理医師が不足していた当時の広島で外科的病理標本の病理学的検査を行なうことであった。1949-62年の期間に検査した標本の数、27,194件に達した。検査の約68%は原爆時に広島にいなかった患者の組織について行なった。また、広島では検査の約15%のみをABCCの研究の主要目標である寿命調査標本に属している者から得ている。¹⁰ 現在、広島では外科的病理検査施設が数か所あるので、ABCCでは市内で採取される組織の約50%を検査するにすぎない。

外科的病理検査材料には、かたよりの原因となる要因がいくつかある。原爆被爆生存者においては白血病罹患率は増加しているので、この群、特に至近距離で被爆した者については骨髄検査がより多く行なわれる。ABCC-予研成人健康調査において徹底的な臨床調査を行なうためには寿命調査標本から選択した群が最も重要である。¹⁰ この医学調査副標本は、ABCCで定期的健康診断を受ける約20,000人よりなる。この標本は爆心地に近い所で被爆し、主要な放射線症状を呈した者の比率が高い。2000-2999mの地点で被爆した者は除外してあり、標本の約25%のみが原爆時に広島市内にいなかった。定期的健康診察の際、被検者が反対しないかぎりPapanicolaou塗抹標本を採取して、病理部に提出する。ABCCで検査したこの種の塗抹標本の約40%はこの調査群から得られる。なお、この群から得た他の標本が病理部に提出されるので、外科的病理検査材料全体の

and thus 10% of the total surgical pathology material comes from the medical subsample.¹⁰ However, the number of lymph node biopsies from the medical subsample is not disproportionately large and only 3 cases of lymphoma have been diagnosed histologically from this source. For these reasons, observations in the present study are related to the number of diagnostic lymph node biopsies rather than total surgical specimens.

RESULTS

Prevalence of Lymphoma

Table 1 summarizes the prevalence of all cases of malignant lymphoma for various distance groups as demonstrated at ABCC both by diagnostic lymph node biopsy and autopsy. The prevalence of malignant lymphoma in both the surgical and autopsy material increases from about 2000 m as the distance from the hypocenter decreases.

TABLE 1 LYMPHOMA PREVALENCE IN AUTOPSY AND SURGICAL CASES BY DISTANCE FROM HYPOCENTER
ABCC, 1948-62

表1 剖検および外科的病理検査例におけるリンパ腫有病率:爆心地からの距離別, ABCC検査(1948-62年)

Category 区分	Distance 距離 (m)					Total 合計	
	<1000	1000-1499	1500-1999	2000-2499	2500+	0-9999	Not in city 市内不在
Autopsies 剖検数	49	248	314	247	467	1325	962
Cases of lymphoma as shown by autopsy 剖検によるリンパ腫件数	5	4	5	3	7	24	13
Estimated prevalence of lymphoma per 10 ⁵ autopsies 剖検10万当りのリンパ腫推定有病率	10,204	1613	1593	1215	1499	1809	1351
Diagnostic lymph node biopsies 診断用リンパ結節生検件数	9	24	23	18	76	150	412
Cases of lymphoma as shown by lymph node biopsy リンパ結節生検によるリンパ腫件数	4	6	4	1	7	22	32
Estimated prevalence of lymphoma per 10 ⁵ lymph node biopsies リンパ結節生検10万当りのリンパ腫推定有病率	44,444	25,000	17,391	5555	9210	14,666	7769

Autopsy Prevalence by Type of Lymphoma

Table 2 shows the prevalence per 10⁵ autopsies of the various types of lymphoma within comparison groups at ABCC and the prevalence for the remainder of Japan. This latter figure is derived from several autopsy series including one with 38,107 autopsies and is considered reliable.¹¹⁻¹³

10%はこの副標本から得られる。¹⁰ しかし、この標本から得たリンパ節生検件数は格別に多くはないし、リンパ腫3例のみがこの標本から組織学的に診断された。したがって、本調査における観察は外科的病理検査標本の総数よりはむしろ診断用リンパ節生検件数と関係がある。

結 果

リンパ腫の有病率

表1にABCCで行なった診断用リンパ節生検および剖検によって確定した距離別比較群の悪性リンパ腫全例の有病率を総括した。生検材料ならびに剖検材料で認められた悪性リンパ腫の有病率は、約2000mの距離から距離に反比例して増加する。

剖検によるリンパ腫の病型別有病率

表2にABCCの比較群に認められた病型別のリンパ腫の剖検および日本のその他の地域におけるリンパ腫の10万当りの有病率を示した。後者はいくつかの施設で行なった剖検成績で、38,107例も扱った施設も含まれているので信憑性があると考えられる。¹¹⁻¹³

TABLE 2 AUTOPSY PREVALENCE BY TYPE OF LYMPHOMA/10⁵ AUTOPSIES

表2 剖検によるリンパ腫の病型別有病率 (剖検10万当り)

Type 型	Hiroshima 広島		Not in city 市内不在	Remainder of Japan 日本の他の地域
	Distance 距離 (m)			
	<1400	1400-9999		
Hodgkin's disease ホジキン病	1255	368	207	349
Lymphosarcoma リンパ肉腫	1674	184	416	335
Reticulum cell sarcoma 細網細胞肉腫	418	552	624	980
Multiple myeloma 多発性骨髄腫	418	276	104	141
Total 合計	3766	1381	1351	1804

It is apparent from Table 2 that the prevalence of lymphosarcoma, Hodgkin's disease and multiple myeloma is increased in the group within 1400 m in comparison with the other groups. Less reticulum cell sarcoma occurred in the group within 1400 m than in any other group. In the group within 1400 m there are 4 cases of lymphosarcoma, 3 cases of Hodgkin's disease, and one each of reticulum cell sarcoma and multiple myeloma. In this group lymphosarcoma and Hodgkin's disease show a definite increase in prevalence in comparison with the other 2 groups and the remainder of Japan. This increase averages 4-fold with Hodgkin's disease and 5-fold with lymphosarcoma. Therefore, lymphosarcoma appears to show the greatest increase in frequency, both in comparison with the other lymphomas in the group within 1400 m and in a comparison between this group and the other groups. Multiple myeloma is slightly increased in prevalence in the group within 1400 m in comparison with the other groups. A similar comparison with reticulum cell sarcoma shows that the prevalence of this lymphoma is from 25%-57% less in the group within 1400 m than in the other groups. The reasons for this seeming paradox are obscure. Since reticulum cell sarcoma and Hodgkin's disease are frequently confused histologically, it might be suspected that some cases of reticulum cell sarcoma were erroneously diagnosed as Hodgkin's disease in the present study. However, this does not seem to be a contributory factor since rigid criteria were used in the diagnosis of Hodgkin's disease.

表2から判断すると、1400m未満の群に見られるリンパ肉腫、ホジキン病および多発性骨髄腫の有病率は他の群と比較して、明らかに増加している。細網細胞肉腫の頻度は他の群よりも、1400m未満の群において低かった。1400m未満の群では、リンパ肉腫4例、ホジキン病3例および細網細胞肉腫ならびに多発性骨髄腫各1例がみられる。他の2群および日本のその他の地域と比較して、この群ではリンパ肉腫およびホジキン病の有病率は明確に増加している。増加の平均はホジキン病で4倍、リンパ肉腫で5倍である。したがって、1400m未満の群における他のリンパ腫と比較して、またこの群と他の群と比較して、リンパ肉腫の頻度は最大の増加を示しているように思われる。他の群と比較して、1400m未満の群においては多発性骨髄腫の有病率がやや増加している。同様に細網細胞肉腫と比較すると、その有病率は他の群よりも1400m未満の群において25-57%低い。この表面上の矛盾の理由は不明である。細網細胞肉腫およびホジキン病は組織学的にしばしば混同されるので、本調査においては若干の細網細胞肉腫例をホジキン病と誤診しているのではないかとと思われる。しかし、ホジキン病の診断には厳重な判定規準を用いるので、これは有力な因子ではないように思われる。

In this connection, no morphologic differences were apparent between the corresponding diagnostic categories of lymphoma in any comparison group and no method was found to determine histologically if an individual case was radiation-induced or naturally occurring.

The overall rate of lymphoma in the group within 1400 m is 2.7 times the rate in the group 1400-9999 m and the group not in the city ATB, and, 2 times the rate in the remainder of Japan.

The relative frequencies of the various lymphomas as demonstrated by lymph node biopsy are not included because of the known propensity of such tumors to change type during the course of the disease. In general, however, similar relationships are found except that there are relatively more cases of lymphosarcoma in the group within 1400 m.

American pathologists at ABCC and Japanese pathologists who have studied in the United States concur that the comparative frequency of the various types of malignant lymphoma in Japan differs from that in the United States. The most striking difference is in reticulum cell sarcoma which, although relatively rare in the United States, is the most common malignant lymphoma in Japan.

It is difficult to determine the demarcation point for individuals who experienced sufficient irradiation ATB to permit the postulation of a possible causal relationship to subsequent disease states and those with insignificant irradiation in whom the development of subsequent disease entities must be considered coincidental. The exposure data relative to this problem are outlined in Table 3 and involves especially those at 1400-2000 m. It is emphasized that the absorbed radiation doses in this table are for an unshielded individual and hence maximal estimates. Also, these dosage estimates are subject to considerable error, and are probably too large, perhaps by as much as a factor of 2.^{3,5,8} In a previous report,⁵ 2000 m was selected as the limit for biologic effects attributable to radiation absorbed ATB. More recently it has been suggested that this figure may be unduly conservative and that 1400 m might be a more accurate demarcation point.^{14,15}

各比較群にみられた各種リンパ腫の同一診断の間には形態学的差異はなかった。また放射線によって誘発されたものであるか、自然発生的なものであるかを組織学的に鑑別する方法は発見されなかった。

1400 m未満の群におけるリンパ腫の総合発生率は1400-9999 mの群および原爆時に広島市内にいなかった群における発生率の2.7倍で、日本の他の地域における発生率の2倍である。

リンパ腫瘍は経過中その病型を変える傾向があることがわかっているので、リンパ節生検によって診断された各種リンパ腫の相対的頻度は含まれていない。しかし、1400 m未満の群においてはリンパ肉腫例が他の群よりも比較的多いことを除いては同様の関係が一般に認められる。

ABCCの米人病理学者および米国で研究してきた日本人病理学者は、日本における各種悪性リンパ腫の相対的頻度は米国のそれとは異なるという点で意見が一致している。最も著しい差は細網細胞肉腫にある。これは米国では比較的にまれであるが、日本では最も多い悪性リンパ腫である。

被爆後の罹病状態と因果関係があるとみなし得る程度の放射線量を原爆時に受けた者と、被曝線量がきわめて少なく被爆後の罹病が偶然によるものと考えられる者を鑑別する境界は設定しがたい。この問題と関係のある被曝資料は表3に要約してあり、重点は1400-2000 mの被爆者に置いた。この表における吸収放射線量は遮蔽がなく、最大推定線量であることを強調したい。なお、この推定線量には相当な誤差があって、おそらく係数2程度過大であろうと思われる。^{3,5,8} 以前の報告⁵では、爆心地から2000 mを原爆時に吸収された放射線による生物学的影響の限界として選定した。最近になって、この距離ははなはだしく控え目であろうと考えられ、1400 mがより正確な境界点であろうと示唆された。^{14,15} 理

Theoretically, as the critical demarcation point is passed, the frequency of a specific disease entity should approach the frequency in the population not in the city ATB. In this connection, Table 2 shows that the prevalence of malignant lymphoma in individuals at 1400 m or more, nearly equates with the prevalence in the ABCC autopsy population not in the city ATB.

論的には臨界点をこえると疾病の頻度は原爆時に広島市内にいなかった集団における頻度に接近すべきである。この点について、表2によると、1400m以遠の被爆者における悪性リンパ腫の有病率は原爆時に広島市内にいなかったABCC剖検集団に認められた有病率にほとんど等しいことがわかる。

TABLE 3 ESTIMATED ABSORBED RADIATION (T 57 D) BY DISTANCE FROM HYPOCENTER

表3 推定吸収放射線量 (T 57 D): 爆心地からの距離別

Distance 距離 (m)	Estimated Dose* (rad) 推定線量	Surviving 被爆生 Population† 生存者数	Remarks 摘要
<1000	—	1400	Maximum exposure-survival unlikely by an unshielded individual 遮蔽がない場合、最大線量では生存の可能性が少ない
1000-1399	177-1060	29,590	Biologic effects universally accepted 生物学的影響は一般に認められている
1400-1599	77-177	.	Biologic effects questioned by many observers 生物学的影響は多くの観察者によって疑問視されている
1600-1799	34-77		
1800-1999	15-34		
2000-9999	0-15	67,267	General agreement that this group received negligible radiation この群が受けた放射線量は無視してさしつかえないと一般に認められている
10,000			Original demarcation point selected arbitrarily has proved unduly conservative 任意に選定した境界は過度に控え目であることがわかった

* Absorbed by an unshielded individual 遮蔽なしの場合

† 1950 Japanese National Census 1950年度国勢調査による

Distribution by Age

Figure 1 indicates the distribution by age at death of all cases of malignant lymphoma autopsied at ABCC prior to 1 January 1963. In the group within 1400 m there are 9 cases averaging 39 years of age at death. The average age at death in the 1400-9999 m group (15 cases) is 56 years and in the not-in-city group (13 cases) 49 years and these figures compare well with those of Tsuzura, based on 22,661 autopsies, which shows that the largest percentage of deaths from malignant lymphoma in the remainder of Japan is in the 50-59 age group.¹¹

Although the numbers are small, the data in Figure 1 suggest a shift to a younger than average age at death among the cases of lymphoma in the

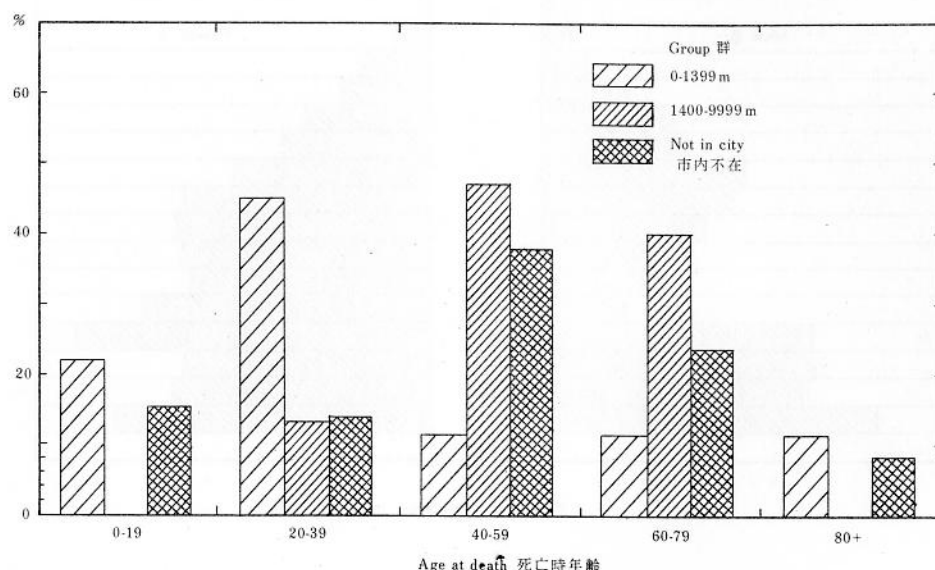
年齢別分布

図1には1963年1月1日以前にABCCで剖検を行なった悪性リンパ腫全例の死亡時年齢別分布が示してある。1400m未満の群においては、悪性リンパ腫が9例あり、その平均死亡時年齢は39歳である。1400-9999mの群(15例)および原爆時に広島市内にいなかった群(13例)における平均死亡時年齢はそれぞれ56歳および49歳で、これらの数字は、剖検例22,661に基づく十九浦の数字とよく一致する。すなわち、それによれば、日本の他の地域において悪性リンパ腫が死亡の最も高い比率を示すのは、50-59歳の年齢群にある。¹¹

数は少ないが、図1の資料によると1400m未満の群におけるリンパ腫例では死亡時年齢が平均よりも若くなっているように思われるし、放射線がその

FIGURE 1 DISTRIBUTION BY AGE AT DEATH OF AUTOPSIED CASES OF LYMPHOMA,
ABCC HIROSHIMA, 1948-62

図1 1948-62年広島ABCCで行なったリンパ腫解剖例の死亡時年齢別分布

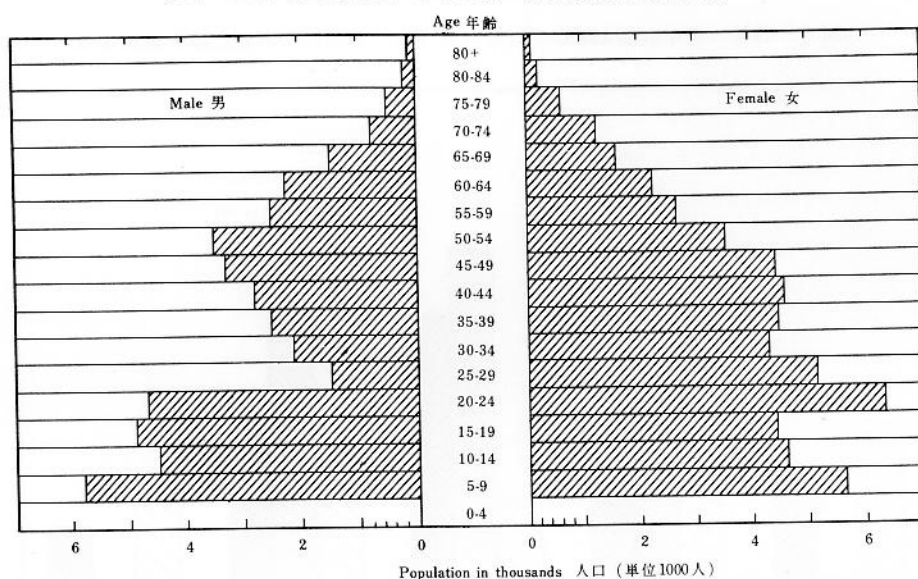


group within 1400 m and implies that radiation may be the causative factor. This hypothesis may be true but other factors must be considered. The surviving population in Hiroshima is unusual in that most of the healthy young male citizens were away in the armed forces ATB. This is evident from Figure 2 which depicts the surviving population in Hiroshima at the October 1950 National Census. However, the striking difference in age at death between those within 1400 m and those at 1400-9999 m suggests that the asymmetry of the surviving male population is probably not a significant factor in the age shift in the cases within 1400 m. A second factor is the inevitable aging of the survivor population, since it gains no new young members. By 31 December 1962 the youngest survivor was 17 years of age. However, the result of this effect, if any, would be expected to only raise still more the average age at death of members of this population with lymphoma. Therefore, there appears to be a true shift in the age at death from malignant lymphoma among those within 1400 m in comparison with those at 1400-9999 m and those not in the city ATB; also, this shift may be even greater than is apparent in Figure 1 because of the peculiarities of the survivor population.

原因であると思わせる。この仮説は正しいかもしれないが、他の要因も考える必要がある。健康な青年男子は原爆時に兵役に服していて不在であったという点において広島の被爆生存者人口の分布には異常がある。これは1950年10月の国勢調査に認められた広島の被爆生存者人口を示す図2でよくわかる。しかし、1400m未満の者と1400-9999mの者との死亡時年齢には著しい差があるので、被爆生存男子の非対称性分布は1400m未満の者における死亡時年齢の変化の有意な要因ではないであろう。被爆生存者人口には青年は新たに加わらないので、第2の要因はこの集団の必然的加齢である。1962年12月31日では最も若い被爆生存者は17歳であった。しかし、この要因の効果があるならば、この集団におけるリンパ腫による平均死亡時年齢を一層高めるにすぎないであろう。したがって、原爆時に1400-9999mにいた者および市内にいなかった群と比較して、1400m未満の者にみられる悪性リンパ腫による死亡者の死亡時年齢は真に変化しているように思われる。なお、原爆被爆生存者人口の分布に特殊性があるので、この変化は図1に示されているよりも大きいかもしれない。

FIGURE 2 ATOMIC BOMB SURVIVORS IN 1950 CENSUS BY AGE AND SEX

図2 1950年国勢調査による年齢・性別原爆被爆生存者



Distribution by Sex

Figure 3 indicates the distribution by comparison group and sex of all cases of malignant lymphoma autopsied at ABCC prior to 1 January 1963. The prevalence of lymphoma was slightly increased among males within 1400 m but this may not be significant. However, there were relatively fewer male survivors, especially in the middle ages of 30 to 60 years where lymphoma is more frequent (Figure 2).

Temporal Relationships

The average date of the initial histologic diagnosis at ABCC by diagnostic lymph node biopsy obtained from atomic bomb survivors is May 1954; the average date of death among the 24 cases of lymphoma in survivors autopsied at ABCC is August 1956. Although the surgical and autopsy case materials are not related, these are generally expected time relationships, assuming a single peak in the incidence of lymphoma following a single lymphomogenic stimulus. The estimated duration of the clinical course, the estimated total symptomatic course and the course post histologic diagnosis of lymphoma, did not differ significantly between the survivors and others autopsied.

性別分布

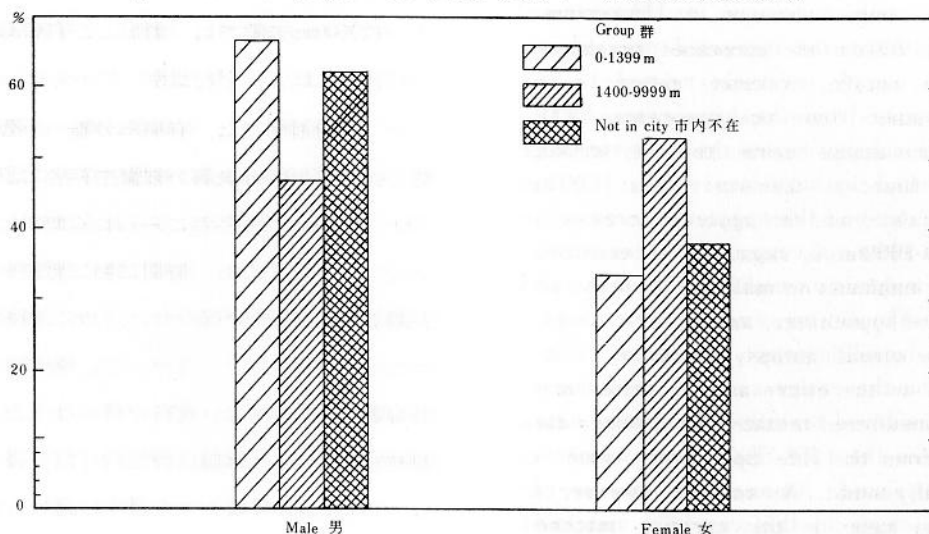
図3には1963年1月1日以前にABCCで剖検を行なった悪性リンパ腫全例の比較群および性別分布が示してある。リンパ腫の有病率は1400m未満の男子においてやや増加していたが、これは有意ではないようである。しかし、男子の生存者が相対的に少なく、リンパ腫の頻度が高い30-60歳の中年者が特に少なかった(図2)。

時間的關係

被爆生存者の診断用リンパ節生検について、ABCCで初めて下した組織学的診断の平均年月は、1954年5月であって、ABCCで剖検を行なった被爆生存者のリンパ腫24例の平均死亡年月は1956年8月である。組織検査例と剖検例との間には関係はないが、これらは一般に予期された時間的關係であって、単一のリンパ腫誘発性刺激を受けたあとに、リンパ腫発生率にひとつのピークがみられる。臨床経過、全症状経過およびリンパ腫の組織学的診断後の経過の推定期間には被爆生存者その他の剖検例の間では有意差はなかった。

FIGURE 3 DISTRIBUTION BY SEX OF AUTOPSIED CASES OF LYMPHOMA, ABCC HIROSHIMA, 1948-62

図3 1948-62年広島ABCCで行なったリンパ腫解剖例の性別分布



DISCUSSION

Although much experimental effort has been expended employing a variety of laboratory animals, the relationship between radiation and malignant lymphoma remains unclear. The majority of experiments used mice, with resultant confusion from thymic lymphoma. This unique neoplasm embodies characteristics of both leukemia and lymphoma, is probably virus-linked¹⁶ and is increased in a direct relationship with dose following irradiation.⁴ Also, the onset of this malignancy is hastened by irradiation.⁴ In mice exposed to varying doses of neutrons and gamma-rays during an experimental atomic detonation, nonthymic lymphomas decrease strikingly and the incidence appears to be inversely proportional to dose, i.e. the larger the dose the lower the incidence of nonthymic lymphoma.⁴ This surprising relationship persists even after appropriate corrections for differences in longevity.

The relationship between irradiation and neoplasia has been studied extensively in the rat. At present, there appears to be no increase in malignant lymphoma in rats exposed acutely or chronically to radiation.¹⁷⁻¹⁹ Similarly no increased incidence of lymphoma has been found in rabbits, dogs or guinea pigs chronically exposed to radiation.¹⁸

考案

各種の実験動物を使用して多大の実験的努力が払われているが、放射線と悪性リンパ腫との関係は依然として不明である。実験の大部分にはマウスを使用した、その結果、胸腺リンパ腫との混同を生じた。この独特の新生物は白血病ならびにリンパ腫の特徴を備えており、おそらくウイルスと関係が有って、¹⁶ 放射線量と直接比例して増大する。⁴ なお、この悪性腫瘍の発現は照射によって促進される。⁴ 原爆実験中各種線量の中性子およびガンマ線を受けたマウスにおいては、非胸腺性リンパ腫は著しく減少するし、その発病率は放射線量に反比例していると思われる。すなわち、放射線量が多いほど非胸腺性リンパ腫の罹病率が低下するように思われる。⁴ 寿命差を適当に補正したあとでさえもこの驚くべき関係は認められた。

照射と新生物との関係はラットについて広範囲に研究されている。現在では、一時的または長期的に放射線照射を受けたラットでは悪性リンパ腫は増加していないように思われる。¹⁷⁻¹⁹ 同様に、長期的に照射を受けた家兎、犬またはモルモットにはリンパ腫罹病率の増加は認められていない。¹⁸

The present study demonstrates a moderate increase in the frequency of malignant lymphoma among atomic bomb survivors in Hiroshima. Within around 2000 m the increased prevalence appears to be roughly inversely related to an individual's distance from the hypocenter ATB. However, in the autopsy series the only striking increase was found in survivors within 1000 m from the hypocenter and the apparent increase in those at 1000-1999 m is regarded as equivocal. Also the early emphasis on malignant disease and proximity to the hypocenter, among other things, has biased the overall autopsy population. Conclusions based on the entire autopsy series must therefore be considered tentative until better data are available from the Life Span Study which is epidemiologically sound. An analysis, however, of total lymphoma cases in this carefully matched sample shows increased lymphoma among those within 1400 m with almost the same prevalence figures reported in the present series for the various study groups, although the total number of cases is too small to be statistically significant.²⁰ This study sample contains little or no bias with respect to autopsy procurement in malignant tumors.²⁰ Also, the demonstration of the relationship between radiation and lymphoma in 2 essentially independent sources of case material, i.e. the surgical and autopsy material, is felt to be very important. Thus, although the numbers of cases are relatively small and differences in prevalence between the comparison groups are occasionally not dramatic, a definite causal relationship between radiation and lymphoma appears to exist in the pathology material at ABCC Hiroshima.

The differential diagnosis between lymphoma and leukemia on histologic grounds is often difficult, especially on the basis of a single lymph node biopsy. Leukemia is known to be increased by exposure to ionizing radiation. It might be suspected, therefore, that the present study has been biased inadvertently by a few cases of leukemia that were incorrectly diagnosed as lymphoma. For this reason all equivocal cases were excluded from consideration. Also, the most difficult distinction to make histologically, especially on a lymph node biopsy, is between lymphosarcoma

本研究では、広島における被爆生存者には悪性リンパ腫の頻度が中等度に増加していることがわかる。約2000 m未満では、増加した有病率は爆心地からの距離にほとんど反比例しているように思われる。しかし、剖検例では、有病率の唯一の著しい増加は爆心地から1000 m未満の被爆生存者に認められたが、1000-1999 mの生存者にみられる増加は意義曖昧であると考ええる。なお、初期に特に悪性疾患および近距離被爆者に重点が置かれたために剖検集団全体にかたよりを生じた。したがって、疫学的に完備した寿命調査からよりよい資料が得られるまで、この全剖検例に基づいた結論は暫定的に取り扱うべきである。この入念に対応させた標本に認められたリンパ腫全例を解析した所、1400 m未満群にリンパ腫の増加を認めたが、各比較群の有病率は本調査のそれとほとんど一致している。²⁰ しかし、リンパ腫例の総数は少なすぎるので統計的に有意ではない。この調査標本には悪性腫瘍の剖検例入手についてかたよりはほとんどみられない。²⁰ なお、本質的に独立した2つの入手源、すなわち外科的病理材料および剖検材料において、放射線とリンパ腫との関係が立証されていることがきわめて重要であると思われる。例数は比較的になく、比較群間の有病率の差は時として大きくないが、広島ABCCの病理学的検査資料は放射線とリンパ腫との因果関係を明らかに示すように思われる。

リンパ腫と白血病とを組織学的に鑑別診断することはしばしば困難であるが、単一のリンパ節生検の場合は特にそうである。白血病は電離放射線を受けると増加するものとして知られている。したがってリンパ腫と誤診された白血病の少数例によって本調査にかたよりが導入されたと疑われることもあるので、診断不確実な症例はすべて除外して考察した。なお、特にリンパ節生検ではリンパ肉腫と慢性リンパ性白血病との組織学的鑑別が困難である。

and chronic lymphatic leukemia. An increase in chronic lymphatic leukemia related to the atomic bomb has not been observed.³

Of special interest, in connection with the present study, is the work of Kaplan showing young mice to be markedly more susceptible than older mice to the induction of lymphocytic lymphomas by radiation.²¹ The maximum incidence of radiation-induced lymphoid tumors was in mice exposed at 2 months and subsequent ages. In the autopsy cases reviewed herein there appears to be a shift to younger age at death. It might be suspected that individuals nearer the hypocenter died at a younger age because irradiation had induced a more fulminate course with shortened survival. However, those within 1400 m, those at 1400-9999 m and those not in the city ATB show no differences in length of survival after onset of symptoms referable to lymphoma or in total course after reported histologic diagnosis. Therefore, the shift in age at death suggests either that persons irradiated at younger ages are more susceptible to radiation-induced lymphomas or that persons predisposed to develop lymphoma do so at a younger age following irradiation than they would otherwise. Continued observation theoretically would resolve this question. If the hypothesis is correct that radiation accelerates tumor induction in predisposed individuals, a period with lowered prevalence would be expected after the peak frequency has passed.

SUMMARY

The present study demonstrates an increased prevalence of Hodgkin's disease, lymphosarcoma and multiple myeloma in survivors within 1400 m from the hypocenter in Hiroshima who had surgical or post-mortem examinations at ABCC. Reticulum cell sarcoma appears to have decreased prevalence in this same group. The pathologic material demonstrating these relationships consists of 91 cases of unequivocal malignant lymphoma and is drawn from two essentially independent ABCC sources, the autopsy series and diagnostic lymph node biopsies. A consideration of the epidemiologic

原子爆弾と関係のある慢性リンパ性白血病の増加はみられていない。³

本調査に関連して、若年マウスは老年マウスよりも放射線誘発性のリンパ球性リンパ腫に著しく罹患しやすいという Kaplan の報告は特に興味のあるものである。²¹ 放射線誘発性のリンパ様腫瘍の最大罹患率は生後 2 か月以後に放射線を受けたマウスにみられた。本報告において検討した剖検例では死亡時年齢が若年化する傾向がみられる。近距離被爆者においては放射線照射が電撃の経過をもたらし、生存を短縮したので、若年で死亡したものと思われる。しかし、原爆時に 1400m 未満にいた者、1400-9999 m にいた者および市内にいなかった者にはリンパ腫に起因する症状の発現後の生存期間または組織学的診断後の全経過に差は認められない。したがって、死亡時年齢の変化は、若年で放射線を受けた者は放射線誘発性のリンパ腫に罹患しやすいか、またはリンパ腫を生じやすい者は若年で放射線を受けた場合に罹患するか、そのいずれかを示唆するものである。引き続いて観察を行えば、理論上この問題は解決されるであろう。放射線は腫瘍にかかりやすい素質のある者に腫瘍誘発を促進するという仮設が正しいものであれば、頻度のピークがあったあとに有病率低下の期間が来るはずである。

要 約

本調査で、ABCC において外科的病理検査または剖検を受けた広島における爆心地から 1400m 未満の原爆被爆者においてホジキン病、リンパ肉腫および多発性骨髄腫の有病率の増加が認められた。この群では、細網細胞肉腫の有病率は低下しているように思われる。これらの関係を証明する病理学的資料は診断確実な悪性リンパ腫 91 例からなっており、本質的に独立した 2 つの ABCC 入手源である剖検例お

characteristics of this material supports the view that the increase in prevalence is a reflection of the occurrence of lymphoma in the general population of survivors within 1400 m of the hypocenter. In addition, among such persons autopsied at ABCC there appears to be a shift to death at an earlier age than is found in the other comparison groups. The possible implications of this are discussed. A comparison of the lymphomas examined shows no morphologic differences in the corresponding diagnostic categories between the various comparison groups.

よび診断用リンパ節生検例から得たものである。この資料の疫学的特徴を考慮したところ、有病率の増加は1400 m未満の被爆者におけるリンパ腫の発生を反映するという見解が裏付けられる。なお、ABCCで剖検を受けた者は他の比較群よりも若い年齢で死亡している傾向がみられる。その意義についても論じた。検査したリンパ腫を比較したところ、各種比較群間の対応する診断の間には形態学的差は認められない。

REFERENCES

参考文献

1. COURT-BROWN WM, DOLL R: Leukaemia and aplastic anaemia 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照射を受けた患者における白血病および再生不能性貧血)
2. MARTLAND HS: Occurrence of malignancy in radioactive persons; general review of data gathered in study of radium dial painters, with special reference to occurrence of osteogenic sarcoma and interrelationship of certain blood diseases. Amer J Cancer 15:2435-561, 1931
(放射能を受けた者における悪性腫瘍の発生)
3. HEYSSEL R, BRILL AB, et al: Leukemia in Hiroshima atomic bomb survivors. Blood 15:313-31, 1960
(広島原爆被爆者における白血病)
4. FURTH J, UPTON AC, KIMBALL AW: Late pathologic effects of atomic detonation and their pathogenesis. Radiat Res Suppl 1:243-64, 1959
(原爆の病理学的後影響とその病原論)
5. ANDERSON RE, HOSHINO T, YAMAMOTO T: Myelofibrosis with myeloid metaplasia in survivors of the atomic bomb in Hiroshima. Ann Intern Med 60:1-18, 1964
(広島原爆被爆者における骨髓様化生を伴う骨髓線維症)
6. JACOBS DS: Primary gastric malignant lymphoma and pseudolymphoma. Amer J Clin Path 40:379-94, 1963
(原発性の胃の悪性リンパ腫および偽リンパ腫)
7. SNODDY WT: Primary lymphosarcoma of the stomach. Gastroenterology 20:537-53, 1952
(胃の原発性リンパ肉腫)
8. ARAKAWA ET: Radiation dosimetry in Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivors. New Eng J Med 263:488-93, 1960
(広島および長崎の被爆生存者に関する放射線量測定)
9. 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1950-59)
10. Research plan for joint ABCC-NIH pathology studies in Hiroshima and Nagasaki. ABCC TR 12-62
(広島および長崎におけるABCCと国立予防衛生研究所が共同で実施する病理学的研究に関する研究企画書)
11. 十九浦照夫: 東日本に於ける昭和21年より30年迄10年間の悪性腫瘍剖検例の統計. 医療13: 79, 1959年
(TSUZUURA T: Statistical observation on autopsy cases of tumors in Eastern Japan during the 10-year period from 1946 to 1955 inclusive. Iryo-Therapeutics)
12. 宮地 徹, 游 鴻儒, ほか: 10年間のわが国の剖検例(昭和21年-30年)における悪性腫瘍の頻度について. 癌48: 523, 1957年
(MIYAJI T, YUH H, et al: The incidence of malignant tumors in autopsy cases of Japan during the 10 years from 1946 to 1955 inclusive. Gann)

13. 西尾幸子: 剖検例及び生検例から見たわが国の悪性リンパ腺腫の統計的及び組織学的研究. 大阪大学医学雑誌11: 317, 1959年
(NISHIO S: A statistical and histological study of malignant lymphoma in Japan based on autopsy and biopsy cases. Osaka Daigaku Igaku Zasshi-Osaka Univ Med J)
14. JABLON S, ISHIDA M, YAMASAKI M: JNII-ABCC Life Span Study Hiroshima Nagasaki. Report 3. Mortality from October 1950 to September 1960. ABCC TR 15-63
(予研-ABCC 寿命調査 第3報. 1950年10月から1960年9月までの死亡率)
15. SOCOLOW EL, HASHIZUME A, *et al*: Thyroid carcinoma in man after exposure to ionizing radiation; a summary of the findings in Hiroshima and Nagasaki. New Eng J Med 268:406-10, 1963
(電離放射線を受けた人間の甲状腺癌)
16. GROSS L: Viral etiology of 'spontaneous' mouse leukemia: A review. Cancer Res 18:371-81, 1958
(“自然”発生のマウスの白血病におけるウィルス病因)
17. LAMSON BG, BILLINGS MS, BENNETT LR: Neoplasms and other diseases in aging rats following partial- and total-body X-irradiation. Arch Path 67:471-81, 1959
(X線の部分または全身照射を受けたラットの老齢期に現われる新生物および他の疾病)
18. BLAIR HA, ed: Biological Effects of External Radiation. 1st Ed, New York, MacGraw-Hill, 1954
(外部照射の生物学的影響)
19. FINERTY JC, BINHAMMER RT, *et al*: Neoplasms in rats exposed to single-dose total-body X-radiation. J Nat Cancer Inst 14:149-53, 1953
(X線の1回全身照射を受けたラットにおける新生物)
20. ANGEVINE DM, JABLON S, MATSUMOTO S: ABCC-JNII Pathology Studies Hiroshima and Nagasaki. Report 1. October 1950-September 1962. ABCC TR 14-63
(ABCC-予研病理学的調査 広島・長崎 第1報. 1950年10月-1962年9月)
21. KAPLAN HS: Observations on radiation-induced lymphoid tumors of mice. Cancer Res 7:141-7, 1947
(放射線によって誘発されたマウスのリンパ様腫瘍に関する観察)