

AUTOPSY STUDY OF LEUKEMIA IN HIROSHIMA

広島における白血病の剖検調査

ROBERT E. ANDERSON, M.D.

TSUTOMU YAMAMOTO, M.D. 山本 務

ATSUSHI YAMADA, M.D. 山田 敦

DRAKE W. WILL, M.D.



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。

AUTOPSY STUDY OF LEUKEMIA IN HIROSHIMA

広島における白血病の剖検調査

ROBERT E. ANDERSON, M.D.

TSUTOMU YAMAMOTO, M.D. 山本 務

ATSUSHI YAMADA, M.D. 山田 敦

DRAKE W. WILL, M.D.

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

Introduction	緒言	1
Methods and materials	方法および材料	1
Results	成績	3
Discussion	考案	9
Summary	要約	13
References	参考文献	14

TABLES

表

1. General clinical and autopsy data by type of leukemia and exposure status 臨床・剖検材料：白血病型および被曝状態別	6
2. Characterization of cases of chronic myelogenous leukemia with and without diffuse bone marrow fibrosis; comparative data for myelofibrosis 瀰漫性骨髄線維化を有する慢性骨髄性白血病例と有さないものの特性，骨髄様化生についての比較資料	8

FIGURES

図

1. Distribution of cases by exposure status and age at death 白血病症例の被曝状態・死亡時年齢別分布	5
2. Atomic bomb survivors in 1950 Census by age and sex 1950年国勢調査で得た原爆被爆生存者の年齢・性別分布	5

AUTOPSY STUDY OF LEUKEMIA IN HIROSHIMA

広島における白血病の剖検調査

INTRODUCTION

Leukemia is known to be increased in prevalence following exposure to ionizing radiation.¹⁻⁵ At present there is no evidence that leukemia developing in survivors of the atomic bomb explosion of 6 August 1945 is different clinically or chemically from the 'natural' type which develops in the nonexposed Japanese.⁵⁻¹⁰ It has been the general impression of the pathologists who have studied these cases at autopsy that there are also no morphologic differences between radiation-induced leukemia and the 'naturally' occurring variety. However, no systematic study has been made in an effort to document this impression. The present report concerns 157 cases of leukemia autopsied at the Atomic Bomb Casualty Commission (ABCC), Hiroshima, Japan during 1949-62. Correlations are made between exposure status and type of leukemia, age, duration of symptoms and degree of organomegaly. Attention is also directed to diffuse bone marrow fibrosis in association with leukemia and the possible pathogenesis of this phenomenon.

METHODS AND MATERIALS

Autopsy protocols and histologic slides were reviewed in all 171 cases recorded as leukemia at ABCC Hiroshima prior to 1 January 1963. The weights of the liver and spleen were noted in each case; significant organomegaly in other tissues was recorded. The extent and character of the leukemic infiltrates was examined, not only in relation to the reticuloendothelial system, but also in those tissues known to be most severely altered in acute radiation injury, e.g., testes, ovaries, which might prove to be unusually susceptible to subsequent leukemic involvement. Associated diseases, the presence or absence of other neoplasms of a benign or malignant nature and the terminal complications of the primary disease process were recorded. Tuberculosis in association with this series of leukemia cases is reported separately¹¹ as are the central nervous system findings in leukemia.¹² The

緒言

白血病の発病率が電離放射線照射後に増加することはすでに知られている。¹⁻⁵ 1945年8月6日の原爆の被爆生存者に発現している白血病が、被爆していない日本人に発現する「自然発生」型と比べて、臨床的もしくは、化学的に差があるという証拠は現在ない。⁵⁻¹⁰ 放射線誘発白血病と「自然発生」白血病との間には形態学的な相違もないということがこれらの症例の剖検調査を行なった病理学者の一般的な所感である。しかし、この所感を実証するための系統的な調査はなされていない。本報告は1949-62年の間に広島原爆傷害調査委員会(ABCC)において解剖を行なった157の白血病症例に関するものである。被曝状態および白血病病型、年齢、症状の持続期間ならびに臓器腫大度の相関関係を求めた。白血病と慢性骨髄の線維化との関連ならびに本現象の病因にも注意が向けられた。

方法および材料

1963年1月1日までに広島ABCCで白血病と記録された171症例全部の剖検記録および組織標本の検討を行なった。各症例の肝臓と脾臓の重さおよびその他の組織における著明な臓器腫大が記録された。白血病侵襲の程度および特性については、細網内皮組織だけでなく、急性放射線傷害によって最も重篤な変化の起きることが判明している組織、すなわち、睪丸、卵巣など特に白血病に感受性があるものについて検討した。関連疾患、その他の良性または悪性腫瘍の有無および原発疾患の死亡時における合併症を記録した。この白血病症例における結核¹¹ および中枢神経系¹² に関する所見については別に報告がなされている。特殊な染色法を用いて骨髄の評価を

bone marrow was evaluated using special stains; specifically noted were the degree of cellularity, the preservation, if any, of the various normal cell types, the character of the leukemic involvement and the presence of medullary fibrosis. Bone marrow fibrosis was classified as focal or diffuse. 'Diffuse,' as used in this report, indicates that fibrosis was not sharply circumscribed and was generally present throughout histologic sections of bone marrow sampled from at least 2 anatomically different sites.

Following a review of the autopsy material, premortem peripheral blood smears and bone marrow aspirates were examined when available. In all cases considered morphologically to represent leukemia unequivocally, the clinical record was examined. Specifically noted, in addition to general information, was the nature of antileukemic therapy and the duration of the clinical course after the onset of symptoms referable to leukemia, i.e., the duration of clinically manifest leukemia as estimated from the history submitted by the referring physician. The initial symptoms were generally those ascribable to anemia, thrombocytopenia, massive splenomegaly or altered resistance to infection. Occasionally a case was diagnosed on a routine examination in the absence of symptoms suggestive of leukemia; in such instances, the examination date was designated as the time of onset. The cases were then classified according to standard diagnostic criteria.¹³

The same cases have been examined by Finch and co-workers as a part of the ABCC Leukemia Detection Program.¹⁴ Their diagnoses, as to type of leukemia, were compared with those established by the present reviewers. All cases in which disagreement existed as to cell type were excluded. In 6 cases where there was disagreement as to whether the leukemic process was acute, subacute or chronic, the subclassification of the Leukemia Detection Program was arbitrarily used. Also excluded were all cases of myelofibrosis including those showing a transition to leukemia¹⁵ and cases with inconclusive or inadequate autopsy material. The remaining 157 cases comprised the basis of this study.

Ideally, cases should be grouped by the amount of radiation absorbed at the time of the atomic bomb (ATB), however, uncertainties exist regarding air dose estimates and the degree of attenuation (shielding) provided by man-made and natural objects. These problems are discussed in detail elsewhere.^{5, 15-17} In general, a good though rough correlation exists between the individual's distance from the hypocenter and the amount of radiation absorbed ATB. Thus, in the present study, cases were grouped with distance from the hypocenter as a relative index of exposure.

行なった。細胞充実性の程度、正常な細胞が認められる場合にはその存在、白血病性侵襲の性質および骨髓の線維化の存在には特に注目した。骨髓の線維化を限局性または瀰漫性に分類した。本報告書で用いた「瀰漫性」とは線維化が明確に境界を画さず、少なくとも解剖学的に異なる2つの部位から採取した骨髓組織切片の全体に認められた状態を示す。

剖検材料の検討後に、死亡前の末梢血液塗抹標本ならびに骨髓穿刺材料が入手できる場合はそれらも検討した。形態学的に明白に白血病であると考えられるすべての症例について臨床記録を検討した。一般的資料のほかに、抗白血病療法の種類および白血病症状発生後の臨床経過の期間、すなわち紹介医が提供した病歴から臨床的に白血病症状の認められた推定罹病期間に特に注目した。初期症状は一般に貧血、血小板減少症、高度の脾腫大あるいは感染症に対する抵抗の変化に起因するものであった。時には、通常の診察において、白血病を示唆する症状がないのに白血病の診断がなされた症例もあった。このような場合には、その診察の日を発病の日と定めた。次に標準診断基準¹³に従って症例を分類した。

ABCCの白血病探知計画¹⁴の一環として、同じ症例について Finch とその共同研究者によって調査が行われた。かれらの白血病人型の診断と本報告の筆者らによって得られた診断とを比較して、細胞型について一致を見なかった症例はすべて除外した。白血病の過程が急性、亜急性または慢性的のいずれであったかについて意見が分かれた6例には、白血病探知研究計画書の小分類を任意に適用した。また、白血病への移行を含む骨髓線維症の全症例¹⁵および剖検材料の不確実または不十分なものを除外して、残りの157例をこの調査の基礎とした。

理想的には、症例は原爆投下時の放射線吸収線量別に分類すべきであろうが、推定空中線量および人工または自然の物質によって与えられた減弱(遮蔽)の程度については不明確な点が存在する。これらの問題については他の報告に詳述してある。^{5, 15-17} 概して、個人の爆心地からの距離と原爆時の吸収放射線量との間にはかなりよい相関関係が存在する。そこで本調査では、被曝の相対的指標として爆心地からの距離によって症例を分類した。

Uncertainties also exist as to the demarcation point between those individuals who absorbed a significant amount of radiation ATB and in whom a possible causal relationship can be postulated with respect to subsequent disease entities and those persons who absorbed an amount of questionable biologic significance and in whom the development of subsequent disease states must be considered as possibly coincidental. Recent ABCC studies have divided the population at 1400 m^{11, 12, 16, 18-20} to isolate a group of survivors who absorbed a significant dose of radiation on 6 August 1945. The dose in persons located within 1400 m from the hypocenter, is thought to be of biologic importance since certain disease entities, especially those primarily involving the reticuloendothelial system, have been shown to be increased within this group.^{5, 15, 16} Therefore, the cases that comprise this report were grouped as follows:

Persons located at 0-1399 m from the hypocenter; those at 1400-9999 m; and, those not in the city of Hiroshima ATB.

A few comments about the survivor population in Hiroshima and the Leukemia Detection Program may facilitate an understanding of the subsequent discussion. Although estimates vary widely, the civilian population of Hiroshima on 6 August 1945 was probably close to 255,000.²¹ Of this number, about 64,600 were killed, others died subsequently, and many permanently left the city following the explosion so that by the 1953 census there were less than 12,000 persons still residing in Hiroshima who had been within 1400 m from the hypocenter. A large post-war influx brought the population of Hiroshima to over 385,000 by 1958. Therefore, survivors were greatly outnumbered during the period of this study by newcomers who were not in the city ATB.

Since 1948, ABCC, in cooperation with local physicians, has made intensive efforts to detect all hematologic abnormalities among survivors and the immigrant population and it is thought that few, if any, cases of leukemia have escaped detection. Even prior to 1948, the likelihood of missing a case of leukemia in Hiroshima or the area immediately surrounding the city was probably small due to the efforts of local physicians and teams of scientists from other parts of Japan and the United States.⁵ Of all the cases of leukemia known to have died prior to 1 January 1963, approximately 40% have been autopsied at ABCC.

RESULTS

Figure 1 shows the distribution of leukemia cases by exposure status and age at death. There are proportionately

原爆時に有意な放射線量を吸収し、その後発生する疾患とその因果関係を仮定することができる人々と、生物学的に有意性の疑わしい線量を吸収し、その後発生する疾病状態が偶然であると考えなければならない人々との間の区分についても不明確な点が存在する。ABCCの最近の調査では、1945年8月6日に有意な放射線量を吸収した被爆者群とそうでない者を区別するために距離1400mで対象者を分けている。^{11, 12, 16, 18-20} 特定の疾患、主として細網内皮組織を侵す疾患が爆心地から1400m以内にいた者に増加していることが認められている^{5, 15, 16}ので、この人々の受けた線量は生物学的に重大であると考えられた。したがって本報告を構成する症例を次のとおり分類した。

爆心地より0-1399mの地点にいた者、1400-9999mにいた者、および原爆時に広島市にいなかった者。

広島市の被爆人口集団および白血病探知計画について若干説明を加えることにより以下の討議の理解が容易になるかもしれない。1945年8月6日の広島市の民間人の数は、推定数には大きな差異があるけれども約255,000人であった。²¹ このうち、約64,600人は間もなく死亡し、ほかにその後死亡した者もいる。また原爆投下後に広島市を永久に離れた者も多数いるので、爆心地から1400m以内にいた者で1953年人口調査まで依然広島市に居住していた者は、12,000人足らずであった。戦後の大規模な転入によって広島市の人口は1958年までに385,000人以上になった。したがって本調査期間中原爆時に市内にいなかった新居住者が被爆者を数の上で大きく上回った。

ABCCは地元の医師と協力して1948年以来被爆生存者および転入者におけるあらゆる血液学的異常を発見するために非常な努力を傾注しており、かりに探知できなかった白血病患者がいたとしてもごく少数であったと思われる。1948年以前においても、地元の医師ならびに日本および米国からの科学者の努力によって、広島またはその隣接地域における白血病症例を見のがした可能性は少なかったと思われる。⁵ 1963年1月1日以前に死亡が判明している全白血病例のうち、ABCCではその約40%につき剖検を行なった。

成績

白血病症例の被曝状態および死亡時年齢分布を図1に示す。原爆時に市内にいなかった者は、他の年齢

more persons who were not in the city ATB in the 0-19 year age group in comparison with the other age groups and fewer in the 60+ age group. Also, the male:female ratio in the group not in the city ATB is almost double that in the survivors group (1.9:1 vs 1.1:1). There are at least 2 explanations for these differences and both relate to epidemiologic peculiarities of the survivor population.

The distribution by age and sex of the survivor population is shown in Figure 2. Relatively few males were in the middle age groups. These men were presumably engaged in war work away from the city of Hiroshima on 6 August 1945. The post-war immigrants to Hiroshima form a more symmetric population when grouped by age and sex and therefore this group contained relatively, and absolutely, more males than the survivor population.

The survivor population is, by definition, a fixed cohort and thus gains no new members. By 31 December 1962, there was no survivor under the age of 17 years and consequently, during most of the period of the present study, a segment of the population with a high incidence of leukemia, 0-5 years, was not represented in the survivor group. Conversely, the more symmetric immigrant group is representative of all ages. The survivors are therefore also of older average age than the immigrants. These facts probably account for the differences shown in Figure 1.

Because of these and other discrepancies, direct comparisons between these groups are often misleading. For example, such a comparison involving the duration of survival following onset of symptoms could suggest that persons not in the city ATB have a shorter clinical course than survivors; however, such a difference might actually be due to a proportionately greater number of childhood leukemia cases, often accompanied by an especially short survival, represented in the group not in the city ATB. Therefore, although data were included for not-in-city cases, direct comparisons were made only between the survivors within 1400 m and those at 1400-9999 m ATB.

Table 1 shows the distribution of cases by type of leukemia and exposure status and includes general clinical information and autopsy data. The cases of leukemia were distributed as shown in the following tabulation. There were no cases of chronic lymphatic leukemia at ABCC Hiroshima during 1949-62. The low incidence of this type of leukemia in Japan has been noted by others.^{5,22}

階級群に比べて0-19歳の群にある者が比較的多く、60歳以上の群は他の者よりも少なかった。また、原爆時に市内にいなかった者における男女比は、被爆者群における比率のほとんど2倍であった(1.9:1 対 1.1:1)。これらの相違については少なくとも2つの解釈があり、いずれも被爆生存者人口集団の疫学的特性と関係がある。

被爆生存者人口集団の年齢および性別分布が図2に示してある。中年階級群における男性の数は相対的に少ない。たぶん、この人々は1945年8月6日当日は軍事業務に従事し広島市にはいなかったと思われる。戦後広島へ転入した者は年齢および性別によりつり合いのとれた人口集団からなっていた。したがって、この集団には被爆生存者よりも相対的にも絶対的にもより多くの男性が含まれていた。

定義によれば被爆生存者人口集団は固定集団であり、したがって新しい構成員は加えられない。1962年12月31日現在では17歳以下の被爆生存者はいなかった。したがって、本調査実施期間中の大半においては、白血病発生率の高い人口集団の一部分、すなわち、0-5歳の者は被爆生存者集団に含まれなかった。逆に、よりつり合いのとれた転入者群は全年齢からなっている。したがって、被爆生存者はこれら転入者よりも平均年齢が高い。これらの事実がおそらく図1に示す差を説明すると思う。

これらをはじめいろいろの相違のために、これら集団間の直接比較はしばしば誤解を招く。たとえば、症状発現後の生存期間の比較では、原爆時市内にいなかった者は、被爆生存者よりも臨床経過が短いことを示唆することもありうる。しかし、このような差異は実際には原爆時市内にいなかった群に生存期間が特に短い幼少年期の白血病症例数が比較的多く認められることに起因するかもしれない。したがって、市内にいなかった症例の資料を含めただけでも原爆時1400m未満にいた者および1400-9999mにいた者の間の直接比較だけを行なった。

白血病症例の病型別分布および被曝状態を表1に示し、一般的臨床資料および剖検資料を付記した。白血病症例分布は次の表のとおりであった。1949-62年の間に広島ABCCでは慢性リンパ性白血病症例は1例もなかった。日本におけるこの白血病型の低い発病率は他の研究者によりこれまでに認められている。^{5,22}

FIGURE 1 DISTRIBUTION OF CASES BY EXPOSURE STATUS AND AGE AT DEATH

図1 白血病症例の被曝状態・死亡時年齢別分布

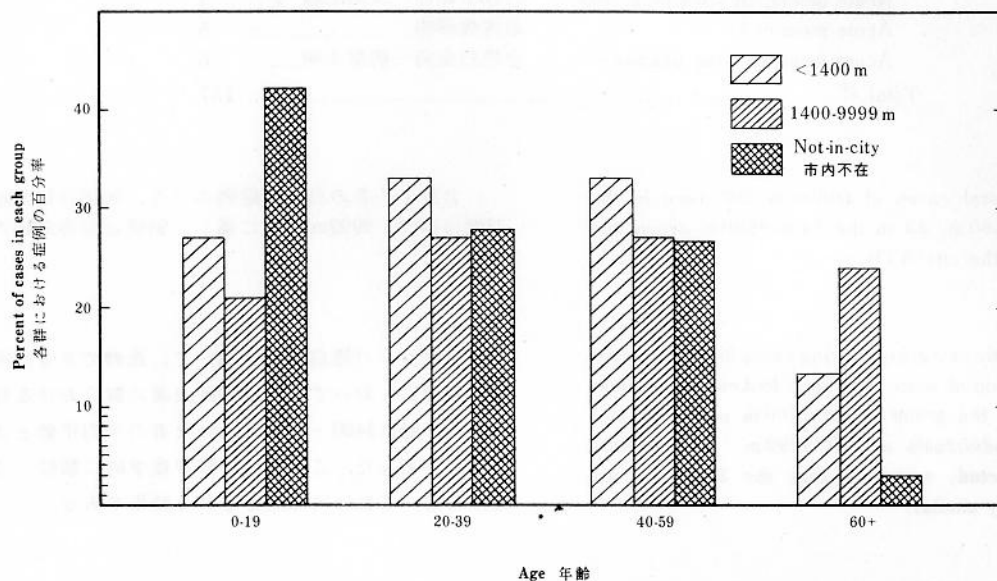
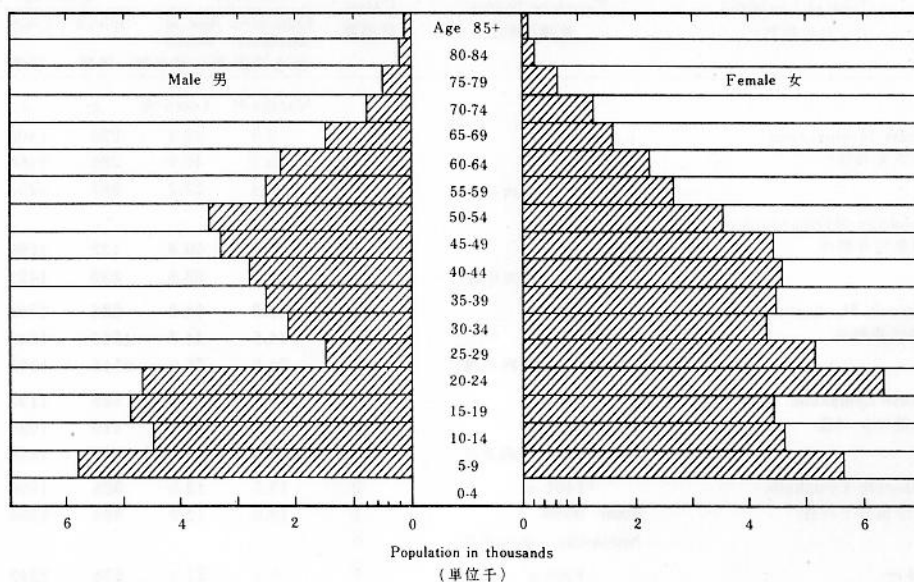


FIGURE 2 ATOMIC BOMB SURVIVORS IN 1950 CENSUS BY AGE AND SEX

図2 1950年国勢調査で得た原爆被爆生存者の年齢・性別分布



Acute myelogenous	急性骨髄性	48
Subacute myelogenous	亜急性骨髄性	16
Chronic myelogenous	慢性骨髄性	41
Acute lymphatic	急性リンパ性	30
Subacute lymphatic	亜急性リンパ性	3
Acute myelomonocytic (Naegeli type)	急性骨髄単球性 (Naegeli 型)	5
Acute monocytic (Schilling type)	急性単球性 (Schilling 型)	3
Acute stem cell	急性幹細胞	5
Acute leukemia-type unknown	急性白血病-病型不明	6
Total 計		157

Of the 157 total cases of leukemia, 30 were in the group within 1400 m, 33 in the 1400-9999 m group and 94 were not in the city ATB.

合計 157 名の白血病症例のうち、30例は1400m未満、33例は1400-9999mの群に属し、94例は原爆時市内にいなかった。

In the diagnostic categories having cases for comparison, with the exception of acute lymphatic leukemia, the mean age at death in the group within 1400 m nearly equated with that for individuals at 1400-9999 m. This is what would be expected, assuming that the 2 groups are epidemiologically similar.

急性リンパ性白血病を除いて、比較できる症例のある診断項目においては、1400m未満の群における死亡時の平均年齢は1400-9999mにいた者の平均年齢とほとんど同じであった。この2つの群が疫学的に類似しているとすれば、これは当然期待される結果である。

TABLE 1 GENERAL CLINICAL AND AUTOPSY DATA BY TYPE OF LEUKEMIA AND EXPOSURE STATUS

表1 臨床・剖検資料：白血病型および被曝状態別

Type of Leukemia 白血病型	Exposure Status 被曝状態	Cases 症例数	Clinical Data 臨床資料		Autopsy Findings 剖検所見	
			Estimated Duration	Age at Death	Spleen	Liver
			推定期間	死亡時年齢	脾臓	肝臓
			Months 月	Years 年	g	g
Acute Myelogenous 急性骨髄性	<1400 m	6	3.5	42.7	235	1400
	1400 - 9999	12	5.3	40.9	286	1468
	Not-in-city 市内不在	30	5.4	23.2	267	1251
Subacute Myelogenous 亜急性骨髄性	<1400 m	0	-	-	-	-
	1400 - 9999	5	11.8	50.8	132	1296
	Not-in-city 市内不在	11	7.3	33.5	233	1421
Chronic Myelogenous 慢性骨髄性	<1400 m	13	33.3	44.8	636	1762
	1400 - 9999	10	44.5	44.3	1663	1939
	Not-in-city 市内不在	18	24.9	35.9	1116	1967
Acute Lymphatic 急性リンパ性	<1400 m	4	3.7	12.5	525	1193
	1400 - 9999	3	3.0	34.3	110	1080
	Not-in-city 市内不在	23	9.6	18.8	438	1459
Subacute Lymphatic 亜急性リンパ性	<1400 m	2	13.5	13.0	325	1390
	1400 - 9999	1	13.0	12.0	560	1300
	Not-in-city 市内不在	0	-	-	-	-
Other その他	<1400 m	5	6.2	27.4	278	1592
	1400 - 9999	2	1.0	30.5	700	1370
	Not-in-city 市内不在	12	3.9	23.8	497	1029

The duration of the estimated total clinical course in *myelogenous leukemia* was shorter in the survivors within 1400 m than in those beyond 1400 m; this was true for both the acute form where the average difference is 1.8 months and the chronic form where it is 11.2 months. There being no cases of subacute *myelogenous leukemia* in survivors within 1400 m comparisons involving this subgroup were not possible.

A similar comparison with *lymphatic leukemia* showed an average difference of 0.7 months and 0.5 months in the acute and subacute variants respectively with persons within 1400 m having a longer clinical survival; these differences do not appear to be of biologic significance.

In the group designated as *other*, the 5 individuals within 1400 m averaged 6.2 months between the onset of hematologic symptoms and death; the comparable figure for the 2 persons beyond 1400 m was 1.0 months.

Except in acute lymphatic leukemia, the spleens weighed less in the cases within 1400 m than in those beyond 1400 m. This difference ranged from an average of 50 g in *acute myelogenous leukemia* to an average 1027 g in *chronic myelogenous leukemia*, 235 g in *subacute lymphatic leukemia* and 420 g in the group designated *other*. In *acute lymphatic leukemia*, the spleens weighed an average 415 g less in those within 1400 m. The average weights of the liver showed no such striking relationships in comparing the 2 distance groups and, since the average weight difference for all diagnostic categories was only 115 g, hepatic weight comparisons did not appear to have significance.

The only other feature that possibly distinguished the leukemias in survivors within 1400 m autopsied at ABCC was an unusual number of cases of *chronic myelogenous leukemia* with diffuse bone marrow fibrosis.* Thus, 4 of the 13 cases within 1400 m (39.9%) were found to have such a change while no similar instance was found among 10 individuals beyond 1400 m. A total of 6 cases of leukemia with diffuse medullary fibrosis were identified and all were in association with *chronic myelogenous leukemia*. The 2 cases among persons not in the city ATB constituted 11.1% of this group.

* An examination of bone marrow sections from all autopsies performed at Hiroshima during 1949-62 (2348 cases) showed that diffuse or focal bone marrow fibrosis was extremely rare and only associated with either an expected etiology (i.e., miliary tuberculosis, metastatic tumor) or with primary hematologic disease. 'Idiopathic' diffuse fibrosis was found only in association with *chronic myelogenous leukemia* or myelofibrosis with myeloid metaplasia.

1949-62年の間に広島で行なった全剖検例(2348例)の骨髓切片の検査では瀰漫性または限局性骨髓線維化は非常にまれで、予想される病因(すなわち、粟粒結核、転移性腫瘍)または原発性血液学的疾患のいずれかの場合にのみ認められた。「特発性」瀰漫性の線維化は慢性骨髄性白血病もしくは骨髄様化生を伴う骨髓線維症の場合にのみ認められた。

骨髄性白血病における全臨床経過の推定期間は1400 m未満の被爆者の方が1400 m以遠にいた者よりも短かった。これは平均差が1.8か月の急性型と平均差が11.2か月の慢性型の双方にも認められたことである。1400 m未満の被爆者に亜急性骨髄性白血病症例がなかったため、この群に関する比較は不可能であった。

リンパ性白血病についての上記と同様な比較においては1400 m未満の被爆者の臨床生存期間の長い人々における急性および亜急性型の平均差はそれぞれ0.7か月および0.5か月であって、これらの差には生物学的有意性は見られないようである。

その他として定められた群においては1400 m未満にいた5名は血液学的症状の発現より死亡までの期間は平均6.2か月であった。これに対応する1400 m以遠の2名の場合は1.0か月であった。

急性リンパ性白血病症例を除いては、1400 m未満にいた症例の脾臓の重さは1400 m以遠にいた者よりも軽かった。この差は、急性骨髄性白血病における平均50 gから、慢性骨髄性白血病における平均1027 g、亜急性リンパ性白血病における235 gおよびその他と定めた群における420 gの範囲に及んだ。急性リンパ性白血病において、1400 m未満の症例では脾臓の重さは平均415 g軽かった。肝臓の平均重量については、2つの距離群においてこのような顕著な関係は認められなかった。全診断例に対する平均重量差が115 gにすぎないので、肝臓の重さの比較は有意でないように見える。

ABCCにおいて剖検を行なった1400 m未満の被爆生存者における白血病と1400 m以遠の被爆生存者におけるそれとを区別する他の唯一の特徴は、前者において瀰漫性の骨髓線維化*を伴う慢性骨髄性白血病症例が異常に多かったことであった。すなわち1400 m未満にいた13例のうち4例(39.9%)にこのような変化を認めたが、1400 m以遠にいた10例にはこのような事実は1例も認められなかった。瀰漫性の骨髓線維症を伴う合計6例の白血病症例が確認されたが、いずれも慢性骨髄性白血病であった。原爆時に市内にいなかった2例はこの群の11.1%に相当した。

Table 2 compares these 6 individuals and the remainder of the chronic myelogenous group in whom bone marrow fibrosis was absent or focal; data is also given for 12 cases of myelofibrosis with myeloid metaplasia which have been reported previously.¹⁵ The most striking difference between the 2 former groups was that leukemic individuals with diffuse bone marrow fibrosis lived an average of 12 months longer after the onset of symptoms than did persons without fibrosis even though 4 of the 6 cases in the former group were individuals within 1400 m and therefore presumably had a shortened survival. As implied previously, a greater proportion of persons with diffuse fibrosis were at distances less than 1400 m in comparison with the group having focal or absent fibrosis (67% vs 26%). In a similar comparison, involving exposure status, between individuals with diffuse fibrosis and cases of myelofibrosis with myeloid metaplasia, this difference was much less (67% vs 58%); indeed, if the cases of myelofibrosis located at 1402 m were included in the group within 1400 m the results would be identical.

これら6例と残りの慢性骨髄性白血病症例中骨髄線維化の認められなかったもの、または限局されていたものとの比較を表2に示した。以前に報告を行なった骨髄様化生を伴う骨髄線維症12例についての資料も示した。¹⁵ 前述の2つの群の間の最も著しい差は瀰漫性骨髄線維化を有する白血病症例が、線維化を有さなかった症例よりも、症状の発現後平均12か月も長く生存したことである。しかも前者の6例中4例は1400m未満にいた人々であったので、おそらく生存期間も短縮されていたはずである。先に述べたように、限局性の線維化またはそれを欠く群に比較して、瀰漫性線維化の認められた者の多くは、1400m未満の距離にいた(26%対67%)。また同様に瀰漫性の線維化の認められた症例と骨髄性化生を伴う骨髄線維症の認められた症例との被曝状態についての比較において差ははるかに少なかった(67%対58%)。実際にはもし1402mの地点にいた骨髄線維症の症例を1400m未満の群に含めたならば結果は相等しくなる。

TABLE 2 CHARACTERIZATION OF CASES OF CHRONIC MYELOGENOUS LEUKEMIA WITH AND WITHOUT DIFFUSE BONE MARROW FIBROSIS; COMPARATIVE DATA FOR MYELOFIBROSIS

表2 瀰漫性骨髄線維化を有する慢性骨髄性白血病症例と有さないものの特性、骨髄様化生についての比較資料

Category 区分	Character of Fibrosis 線維化の特性	Cases 症例数	Estimated Duration 推定期間	Age at Death 死亡時年齢	Spleen 脾臓	Liver 肝臓	Group 群 <1400 m
			Months 月	Years 年	g	g	%
Chronic Myelogenous 慢性骨髄性	Absent or Focal なしあるいは限局性.....	35	30.6	40.5	1017	1905	26.0
	Diffuse 瀰漫性.....	6	42.8	42.7	1025	1842	67.0
Myelofibrosis 骨髄様化生	Generally Diffuse 概して瀰漫性.....	12	32.5	50.5	530	1645	58.0

Chemotherapy has been implicated in the development of medullary fibrosis in association with leukemia. The possibility, therefore, exists that the 6 individuals with diffuse fibrosis received unusually large amounts of a variety of antileukemic agents during a protracted clinical course and thus had a greater opportunity to develop fibrosis than did persons with a less prolonged survival. It is difficult to quantitate therapy but there appeared to be no difference of this type between the 2 groups. Also, the 6 individuals with diffuse medullary fibrosis were treated with a variety of therapeutic regimens. Furthermore, in the majority of these cases, therapy was restricted to antileukemic agents not associated, at least experimentally, with bone marrow fibrosis and none of these 6 persons received P³² or extensive X-ray. Finally, such an

化学療法は白血病に付随して起こる髄質線維化の発現に関係があるとされている。したがって、瀰漫性の線維化の認められた6症例は長い臨床経過の間に非常に大量の各種抗白血病剤投与を受け、それによって生存期間が短かった人々よりも線維症の発生する機会が多かったという可能性がある。療法を量的に示すことは困難であるが、2群の間にこの病型に関しては差はないようである。また、瀰漫性骨髄の線維症の認められた6例はいろいろな療法による治療を受けた。さらにこれらの症例の大部分が受けた療法は少なくとも実験的には骨髄線維化と関係のない抗白血病剤に限定され、これら6例のうちP³²または広範囲のX線療法を受けた者はない。最後に、各被曝区分にいた症例はいずれも同程度の治療を受けて

interpretation would not explain the increased prevalence in individuals within 1400 m since all exposure categories received comparable therapy. From the present study, the investigators have a distinct impression that, while some forms of chemotherapy will be associated in rare cases with focal discrete areas of fibrosis, the generalized or diffuse form is not directly related to therapy with the possible exception of P^{32} or extensive X-ray to multiple sites.

Splenic fibrosis was prominent in the 6 cases with diffuse bone marrow fibrosis and roughly correlated with the degree of fibroblastic proliferation in the bone marrow. A similar relationship has been noted in myelofibrosis with myeloid metaplasia.¹⁵ However, other frequent target organs for leukemic infiltration (liver, lymph nodes, kidneys, soft tissues) were not found to participate in this fibroblastic response. Therefore, it seems unlikely that the malignant myeloid cell can elicit a desmoplastic reaction in a manner analogous to some epithelial tumors.

No significant differences were observed in associated diseases or tumors, terminal complications of the leukemic process or the magnitude or character of the leukemic infiltrates other than those noted previously. No morphologic changes were evident to enable identification of an individual case as radiation-induced.

DISCUSSION

In the present study, no method was found to designate an individual case of leukemia as radiation-induced on the basis of gross or histologic autopsy findings. However, in survivors within 1400 m cases of acute and chronic myelogenous leukemia averaged a shorter estimated clinical course and a smaller spleen than those beyond 1400 m; diffuse bone marrow fibrosis was more common in the former than in the latter group but paradoxically was characterized by a longer survival than found in patients without such fibrosis. These findings may or may not be related.

Bone marrow fibrosis in association with or secondary to myelogenous leukemia is a well known phenomenon although the literature contains but few examples.²³ In a large series of chronic myeloid leukemia cases²⁴ bone marrow fibrosis was found in about 7%. Unfortunately, the type or extent of fibrosis was not characterized and many of these cases had received previous therapeutic irradiation to the region from which the single autopsy bone marrow sample had been subsequently obtained. Personal observations and communications from others²⁵ indicate that diffuse medullary fibrosis in association with leukemia is very rare.

いるので、このような解釈では1400 m未満の人々における有病率の増加を説明できない。この調査により、著者らはある種の化学療法がまれには限局性の線維化と関係のあることを認めるが、全身性または瀰漫性型においては、 P^{32} および広範のX線を多部位に照射した場合を除いては治療と直接関係がないという明確な印象を得た。

脾臓の線維化は瀰漫性骨髄線維化の認められた6症例に著しく、骨髄における線維芽細胞増殖の程度とおおむね相関関係が認められた。骨髄様化を伴う骨髄線維症において同様な関係が認められた。¹⁵ しかし、白血病性侵襲をよく受ける他の器官（肝臓、リンパ節、腎臓、軟組織）はこの線維芽細胞反応には関係がなかった。したがって、悪性の骨髄性細胞がある種の上皮腫瘍と類似の方法で結合組織形成反応を誘発することができることは思えない。

すでに認められたもの以外の関連疾患または腫瘍、白血病過程の末期的合併症あるいは白血病性侵襲の程度または特色においては有意な差は観察されなかった。放射線により誘発された症例を他と識別することができる形態学的変化は認められなかった。

考 案

本調査において、肉眼的および組織学的剖検所見に基づいて、放射線により誘発された白血病であると断定する方法は発見されなかった。しかし、1400 m未満の被爆生存者において、急性および慢性骨髄性白血病例は1400 m以遠にいた者よりも平均して推定臨床経過が短く脾臓は小さかった。瀰漫性の骨髄線維化は後者においてよりも前者に多かったが、逆に生存期間はこのような線維化を有さない患者よりも長いという特徴があった。これらの所見の関係については不明である。

文献には2, 3の例があるにすぎないけれども、骨髄性白血病に付随する骨髄線維化あるいは続発する線維化はよく知られた現象である。²³ 慢性骨髄性白血病例²⁴ において、約7%に骨髄線維化を認めた。不幸にして線維化の病型や範囲の特質は明らかにされていず、またこれらの症例の多くではただ1枚の剖検時の骨髄標本が、治療のために以前放射線照射を受けた部位から採取されていたのである。個人的観察ならびに他の研究者²⁵ との通信によると、白血病に付随する瀰漫性髄質の線維化は非常に珍しい。

The most reasonable explanation for the high prevalence of diffuse medullary fibrosis in the present series of cases is to assume that many, if not all, cases of leukemia with associated bone marrow fibrosis originate as myelofibrosis with myeloid metaplasia. The latter disease is known to be markedly increased following exposure to ionizing radiation.¹⁵ A significant number of myelofibrosis cases terminate as myelogenous leukemia^{15,26,27} and at autopsy show evidence of both hematologic processes. Such individuals would be expected to survive for a longer period since myelofibrosis is compatible with a prolonged clinical course. It has been shown previously that the fibroblastic proliferation of myelofibrosis is limited to the bone marrow and spleen.¹⁵ Finally, the myeloproliferative theory postulates a close relationship between myelofibrosis and chronic myelogenous leukemia but not the other types of leukemia;²⁸ this would explain why diffuse medullary fibrosis was found exclusively in association with chronic myelogenous leukemia. It might seem peculiar that individuals with chronic myelogenous leukemia and diffuse medullary fibrosis actually had a longer average clinical course than persons with myelofibrosis (42.8 vs 32.5 months); however, several of the myelofibrosis cases died of nonhematologic causes at a time when their basic disease process was quiescent, while the cases of chronic myelogenous leukemia with diffuse bone marrow fibrosis all died of complications of the primary hematologic disease.

A discussion of apparent differences in spleen size and estimated duration of disease is much more difficult. In this study discrepancies between those leukemia cases within 1400 m and those beyond 1400 m were so unexpected that it is important to explore the possibility that these differences are artifactual. However, before doing so, it is important to emphasize that the results reported herein are often limited by the small number of cases in many of the study groups. For this reason and also because this is an interim report from a continuing project, the present results were not analyzed statistically.

The chronic myelogenous leukemia cases represented a group of moderate size and the differences between the 2 distance groups were dramatic and certainly of biologic significance. The acute myelogenous group was smaller and the differences much smaller and of questionable biologic significance. However, these latter were in the same direction as the changes of greater magnitudes found in the chronic form and strongly suggest discrepancies between myelogenous leukemia cases within 1400 m and those beyond 1400 m. Conversely, in the acute lymphatic leukemia group, survival following the onset of symptoms was slightly longer and the spleen size was considerably larger in the group within 1400 m in comparison with

この調査対象症例における瀰漫性髄質線維化の高い有病率に対する最も妥当な説明は、骨髓線維化を伴う白血病症例の全部ではないとしても、その多くは、最初は骨髓様化生を伴う骨髓線維症として発生していると仮定することである。後者は電離放射線照射後に著しく増加することが判明している。¹⁵ 骨髓線維症患者の有意数は骨髓性白血病となって死亡し、^{15,26,27} 剖検では両方の血液学的過程の形跡を示す。骨髓線維症は臨床経過が長いので、これらの患者はより長く生存することが期待される。骨髓線維症の線維芽細胞増殖は骨髓および脾臓に限定されることが前に証明されている。¹⁵ 最後に、骨髓増殖に関する理論では骨髓線維症と慢性骨髓性白血病との間に密接な関係があると仮定しているけれども、その他の白血病型との間にはそのような関係はない。²⁸ これにより瀰漫性髄質線維化が慢性骨髓性白血病だけと関連を持つ理由が説明できる。慢性骨髓性白血病および瀰漫性髄質の線維化の認められた患者が、実際には骨髓線維症と認められた者よりも平均して臨床経過が長かった(42.8か月対32.5か月)ということは奇異に思われるかもしれない。しかし、骨髓線維症例のうちの数例は、その原疾患過程の休止期間中に血液疾患以外の原因で死亡したが、瀰漫性骨髓線維化の認められた慢性骨髓性白血病例はいずれも原発性血液疾患の合併症で死亡した。

脾臓の大きさおよび疾患の推定持続期間における明白な差について討議することはさらに困難である。本調査において1400m未満の白血病例ならびに1400m以遠の病例との間の差は期待以上であったので、これらの差が人為的であるという可能性を検討することは重要である。しかし、その前にここで報告した結果は、調査対象群の多くにおいて症例数が少ないことにより、しばしば制約されることを強調する必要がある。このような理由や、この研究計画が継続的なものであってこの報告書は中間報告であるという理由から現在の成績は統計的に解析しなかった。

慢性骨髓性白血病症例数は中等度の大きさのものであって、2つの距離群の間の差はきわめて著しく、生物学的に有意であった。急性骨髓性白血病群の規模は小さく、また群間の差も小さく生物学的有意性は疑わしかった。しかし、後者には慢性型に認められた大きい変化と同様な傾向があり、1400m未満の骨髓性白血病例と1400m以遠のそれとの間における差異を強く示唆する。逆に急性リンパ性白血病群において1400m未満の群では1400m以遠の群に比較して発病後の生存期間はわずかに長く、

those beyond 1400m. However, the total number of cases is rather small and, since the subacute lymphatic leukemia group is even smaller and there are no cases of chronic lymphatic leukemia, there is no group within this cell type to support these results on comparison. The cases classified as *other* are so heterogeneous that differences are difficult to evaluate. Because of these factors, primary attention was focused on the myelogenous leukemias.

Although spleen size is known to vary greatly between individual cases of leukemia and a single very large or unusually small organ can influence averages unduly, this did not appear to be an important factor in relation to this discussion. The only spleens of unusual size among the myelogenous leukemias were found in the not-in-city group which has not been included in individual comparisons.

The questions might be raised as to why the subacute cases were not grouped with the acute form of the same cell type or the myelomonocytic leukemias included with the acute myelogenous form. The investigators believe that such a classification is valid and have employed it in other reports.^{11,12} If the present case materials were regrouped according to this classification, the differences in estimated duration, while essentially unchanged in the lymphatic group, become considerably larger in a comparison between the cases of acute myelogenous leukemia within 1400m and those beyond 1400m, e.g., 3.5 vs 7.5 months. This is because persons with the subacute variant generally have a longer clinical course than do individuals with the acute form and there were no subacute cases of myelogenous leukemia in the group within 1400m. Therefore, it might be misleading to group subacute cases with the acute form. Spleen size is not significantly affected by this rearrangement. Since myelomonocytic leukemia is not universally accepted as a variant of the myelogenous form, it was classified in the *other* group.

The problem of bias in the ABCC Autopsy Program has been reviewed in detail elsewhere.²⁹ Because of a strong interest in the relationship between hematopoietic disorders and radiation, there has been a disproportionate effort by ABCC lay autopsy contactors³⁰ to obtain autopsy permission in individuals with a death certificate diagnosis of leukemia. However, within the leukemia group, no known extraneous selection has occurred with respect to type of leukemia, age, sex, etc. Also, it is difficult to visualize how bias in autopsy procurement could be a contributing factor in producing the subtle dissimilarities found in this study.

脾臓はかなり大きかった。しかし、全症例数はやや少なく、亜急性リンパ性白血病群はさらに例数が少なく、慢性リンパ性白血病例は1例もなかったもので、比較においてはこれらの成績を支持する群はこの細胞型にはない。その他に分類された症例は非常に異質なものであるためその差は評価しにくい。これらの要因に鑑みて骨髄性白血病に主として焦点を合わせた。

脾臓の大きさは個々の白血病例の間で大きく異なることが知られており、一個の非常に大きいものまたは異常に小さいものは平均値を不当に左右するけれども、この検討ではこのことは重要な要因であるとは思われなかった。骨髄性白血病例の中で異常に大きな脾臓を有した症例は原爆時に市内にいなかった群の中のみ発見されたが個々の比較の中には含まなかった。

亜急性の症例を同じ細胞型の急性症例といっしょにしなかった理由や、骨髄性単球性白血病を急性骨髄性の病例に含めなかったことについて疑問が生ずるかもしれない。著者の考えでは、このような分類は有効であり、他の報告書の中でもそれを使用した。^{11,12} もし、この分類に従って現在の症例を再分類すれば、推定期間の差は、リンパ性病例群においては本質的に不変であるが、急性骨髄性白血病例の1400m未満と1400m以遠の病例の間の比較における差はかなり大きくなる。すなわち、3.5か月対7.5か月となる。これは亜急性白血病患者は急性の患者よりも一般に臨床経過が長いためであり、1400m未満の群においては亜急性骨髄性白血病例はなかったからである。したがって、亜急性の症例を急性型といっしょに分類することは誤解を招くおそれがある。脾臓の大きさはこの再分類によって大した影響は受けない。一般に骨髄性単球性白血病は骨髄性型の一変種として認められていないので、その他の群に分類した。

ABCCの剖検計画におけるかたよりの問題は他の報告書で詳細に検討されている。²⁹ 造血障害と放射線の間関係には強い関心が持たれているので、死亡診断書に白血病の診断がなされている人々についての剖検許可を得るため、ABCCの剖検連絡員(医師ではない)によって特別の努力が払われてきた。³⁰ しかし、白血病群の範囲内では、白血病情型、年齢、性別その他に関しては、何ら特別の選択は行なわれていない。また、剖検材料入手におけるかたよりが、いかにして本調査に認められる微細な相違を作るのに寄与する要因となりうるかを知ることが困難である。

Therefore, although the results of the present study could have been influenced artifactually by some unknown factor(s), this appears to be unlikely on the basis of present experience. Assuming then that the differences described are not artifactual and are representative of all leukemias occurring in survivors, the most obvious explanation would be to relate the small spleen to a shortened clinical course attendant upon the effects of a hypothetical latent effect of radiation absorbed ATB; such a latent effect might only become apparent in conjunction with another disease, i.e., myelogenous leukemia. However, although the spleen in chronic leukemia is generally larger than that in the acute form of the same cell type, there is no direct correlation between spleen size and duration of disease.³¹

The possibility exists that the survival differences in myelogenous leukemia between the 2 distance groups are not due to a shortened survival on the part of the group within 1400 m but rather a protracted clinical course among individuals beyond 1400 m. This is an attractive hypothesis and indeed there is some experimental evidence that minimally irradiated mice have fewer infections than normal controls.³² Also, that survival among the not-in-city cases with chronic myelogenous leukemia (24.9 months), is shorter than that found in survivors of both distance groups, would seem to support this concept. Although the investigators have cautioned previously against comparisons of this type between survivors and not-in-city cases, elimination of all individuals less than 18 years of age does not appreciably change the survival figures among the various comparison groups. However, there are probably dissimilarities between the survivor and immigrant populations, in addition to the obvious differences in age and sex distribution, that render conclusions based on the latter source nebulous. Furthermore, although the hypothesis that survivors beyond 1400 m enjoy a prolonged clinical survival in leukemia cannot be disproved, it would be necessary to postulate a protective effect afforded by an amount of irradiation presently thought to be of little, if any, biologic significance.

Evidence suggests a markedly increased prevalence of active tuberculosis among survivors within 1400 m with chronic myelogenous leukemia.¹¹ Since these persons were included in the present study, it might be thought that the differences in survival and spleen size are secondary to this complication. However, in chronic myelogenous leukemia, a comparison between persons with and without active tuberculosis shows essentially no difference in spleen size or estimated survival.

The results of the present study in conjunction with the apparent increase in prevalence of active tuberculosis in

したがって、本調査の成績はある未知の要因によって人為的に影響されたという可能性はあるけれども、本調査における経験をもとに考えれば、まずこういうことはあり得ないと思われる。そこでこの相違は人為的なものではなく、被爆生存者に発生するすべての白血病に認められると仮定するならば、最も明解な説明は、この小さい脾臓を原爆時に吸収した放射線によると仮定される潜伏性影響に伴う臨床経過の短縮と関連づけることである。このような潜伏性影響は別の疾患、たとえば骨髄性白血病と合併した時のみ認められるかもしれない。しかし、慢性白血病における脾臓は、同じ細胞型の急性型におけるものよりは大きいけれども、脾臓の大きさと罹病期間の間に直接の相関関係はない。³¹

2つの距離群における骨髄性白血病の生存期間の差は、1400 m未満の群の生存が短縮されたためではなくて、むしろ1400 m以遠の症例の臨床経過が長いためであるという可能性がある。これは興味ある仮説であり、実際に、きわめて軽微な照射を受けたハツカネズミが正常な対照よりも感染症が少ないという若干の実験的結果に関する報告もある。³² さらに、原爆時に市内にいなかった慢性骨髄性白血病症例の生存期間(24.9か月)が、両方の被爆距離群の生存期間よりも短いということはこの考え方を支持するように思える。本調査の研究者らは被爆生存者および市内にいなかった症例との間におけるこの白血病型についての比較はすべきではないと以前述べたけれども、18歳未満の症例全部を除外しても、各比較群の間の生存期間はあまり変わらない。しかし、年齢および性別分布における明白な差のほかに、被爆生存者人口ならびに転入者人口の間にも差異があると思われる。これらの差異は年齢および性別分布に基づく結論を不明確なものにする。さらに、1400 m以遠の被爆生存者における白血病の臨床生存期間が延長されたという仮説は誤りであることを証明することはできなくとも、現在生物学的意義はたとえあるにしても、ごくわずかであると考えられている程度の照射線量によって防禦的效果が提供されると仮定する必要がある。

慢性骨髄性白血病を有する1400 m未満の被爆生存者の間における活動性結核有病率に、著しい増加のあることが資料によって示唆されている。¹¹ 本調査にはこれらの人々を含めたので、生存期間および脾臓の大きさにおける差は、この疾患の併発を考慮する場合二義的なものと考えられる。しかし、慢性骨髄性白血病症例において、活動性結核に罹患している者と罹患していない者との間の比較では、脾臓の大きさまたは推定生存期間に本質的な差を認めない。

本調査の成績と1400 m未満の慢性骨髄性白血病症例における活動性結核の有病率の明確な増加から、放射線

chronic myelogenous leukemia cases within 1400 m suggest possible fundamental dissimilarities between radiation-induced leukemia and the 'naturally' occurring variety involving some, or perhaps all, cell types. Rather than attempt an individual explanation for each of these differences, it would seem more reasonable to postulate that a basic alteration, or lack of one, distinguishes radiation-induced leukemia from the spontaneous type. Although no clinical differences have been noted in persons with leukemia between the various exposure groups, these patients have been followed by a number of clinicians and hematologists making contrasts, especially of a subtle nature, extremely difficult.⁵ Biochemical comparisons involving this case material have been very limited. Efforts in this area are unfortunately limited by a paucity of information concerning leukocyte metabolism; however, it seems clear that basic differences will not be discovered from morphologic studies and that as the incidence of leukemia in proximally exposed survivors approaches that in the general population the opportunity for defining possible alterations will vanish.

SUMMARY

The present study concerns 157 cases of leukemia autopsied at ABCC Hiroshima during 1949-62. The epidemiologic characteristics of the survivor and immigrant populations are discussed with special reference to leukemia and to the comparability of the various exposure groups. A comparison between leukemia cases in the groups within 1400 m and beyond 1400 m showed the following: 1) Cases within 1400 m with acute and chronic myelogenous leukemia had a shorter clinical survival after the onset of symptoms ascribable to leukemia. 2) This same group of cases had much smaller spleens than those beyond 1400 m. 3) Diffuse bone marrow fibrosis was increased in cases of chronic myelogenous leukemia within 1400 m and, when compared to leukemic individuals without this finding, was associated with a longer clinical course. The possible interpretations of these findings are discussed. No other morphologic differences were found between leukemia cases in the group within 1400 m and the groups beyond 1400 m or not in the city ATB and it was not possible to identify an individual case as radiation-induced.

誘発白血病と「自然発生」白血病の一部または全病型の間に根本的差異が存在する可能性を示唆する。これらの相違の個々について説明を試みようとするよりも、むしろ基本的変化の存在もしくはその欠如が、放射線誘発白血病と自然発生白血病とを識別すると仮定するのがより妥当であるように思われる。各被爆群における白血病患者の間に臨床的变化を認めなかったけれども、これらの患者は多数の臨床医および血液専門医により経過観察がなされてきたので比較を行なうことは困難であり、特に微妙な特性上の比較は著しく困難である。⁵ この症例資料に関する生化学的比較は非常に少ない。白血球代謝に関する資料が少ないので、不幸にしてこの領域における努力には限界がある。しかし、形態学的調査からは、基本的相違は発見されないであろうし、近距離被爆生存者の白血病発生率が一般人口のそれに近づくにつれて、変化を明確にする機会が失われてくることは明らかである。

要 約

この調査は1949-62年の広島ABCCにおける157例の白血病解剖例に関するものである。被爆人口集団および転入人口集団の疫学的特性、特に白血病ならびに各被爆群の対応性について検討した。1400 m未満と1400 m以遠の被爆例とにおける白血病症例の比較において、次のことを認めた。1) 1400 m未満の急性および慢性骨髄性白血病例は白血病症状の発現後の臨床経過が短かった。2) 脾臓の大きさも1400 m以遠の例に比してはるかに小さかった。3) 1400 m未満の慢性骨髄性白血病例における瀰漫性骨髄線維化は増加しており、骨髄線維化のない白血病と比較すると臨床経過は長い。これらの所見に対する解釈の検討が行なわれた。1400 m未満と1400 m以遠、または非被爆例との間にはその他の形態学的相違は認められなかった。また、個々の症例について放射線により誘発されたものであるかどうかを鑑別することはできなかった。

REFERENCES

参考文献

1. 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照射を受けた患者における白血病ならびに再生不能性貧血)
2. MORTLAND HS: The occurrence of malignancy in radioactive persons. Amer J Cancer 15:2435, 1931
(放射線を受けた人間における悪性腫瘍の発生)
3. SIMPSON CL, HEMPELMANN LH, FULLER LM: Neoplasia in children treated with X-rays in infancy for thymic enlargement. Radiology 64:840, 1955
(幼児期に胸腺肥大に対しX線療法を受けた子供における新生物形成)
4. 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)
5. HEYSSEL R, BRILL AB, et al: Leukemia in Hiroshima atomic bomb survivors. Blood 15:313, 1960
(広島原爆被爆者における白血病)
6. LANGE RD, MOLONEY WC, YAMAWAKI T: Leukemia in atomic bomb survivors. 1. General observations. Blood 9:574, 1954
(原爆被爆生存者における白血病 1. 一般的観察)
7. MOLONEY WC, LANGE RD: Leukemia in atomic bomb survivors. 2. Observations on early phases of leukemia. Blood 9:663, 1954
(原爆被爆生存者における白血病 2. 白血病初期の観察)
8. MOLONEY WC, LANGE RD: Cytologic and biochemical studies on granulocytes in early leukemia among atomic bomb survivors. Texas Rep Biol Med 12:887, 1954
(原爆被爆生存者における白血病初期の顆粒球に関する細胞学および生化学的研究)
9. MOLONEY WC: Leukemia in survivors of atomic bombing. New Eng J Med 253:88, 1955
(原爆被爆生存者における白血病)
10. MOLONEY WC, KASTENBAUM MA: Leukemogenic effects of ionizing radiation on atomic bomb survivors in Hiroshima City. Science 121:308, 1955
(広島市の原爆被爆生存者における電離放射線の白血病発生効果)
11. MORROW LB, ANDERSON RE: Active tuberculosis in malignant disease of reticuloendothelial origin. ABCC TR 16-64
(細網内皮組織の悪性疾患における活動性結核)
12. PHAIR JP, ANDERSON RE, NAMIKI H: The central nervous system in leukemia. Ann Intern Med 61:863, 1964
(白血病における中枢神経系)
13. WINTROBE MM: Clinical Hematology. 5th Ed, Philadelphia, Lea and Febiger, 1961
(臨床血液学)
14. FINCH SC, HRUBEC Z: Program for the investigation of leukemia and related disorders at ABCC. (in preparation)
(ABCCにおける白血病ならびに関連疾患の研究のための計画)
15. ANDERSON RE, HOSHINO T, YAMAMOTO T: Myelofibrosis with myeloid metaplasia in survivors of the atomic bomb in Hiroshima. Ann Intern Med 60:1, 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)
16. ANDERSON RE, ISHIDA K: Malignant lymphoma in survivors of the atomic bomb in Hiroshima. Ann Intern Med 61:853, 1964
(広島原爆被爆生存者における悪性リンパ腫)
17. ARAKAWA ET: Radiation dosimetry in Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivors. New Eng J Med 263:488, 1960
(広島及び長崎被爆生存者に関する放射線量測定)
18. FREEDMAN LR, FUKUSHIMA K, SEIGEL D: ABCC-JNIH Adult Health Study. Report 4. 1960-62 cycle of examinations, Hiroshima, Nagasaki. ABCC TR 20-63
(ABCC-予研成人健康調査 1960-62年 周期診察 広島・長崎)

19. JABLON S, ISHIDA M, YAMASAKI M: JNII-ABCC Life Span Study. Report 3. Mortality from October 1950-September 1960. ABCC TR 15-63
(予研-ABCC寿命調査 第3報, 1950年10月-1960年9月の死亡率)
20. SOCOLOW EL, HASHIZUME A, et al: Thyroid carcinoma in man after exposure to ionizing radiation. New Eng J Med 268:406, 1963
(電離放射線を受けた人間の甲状腺癌)
21. OUGHTERSON AW, WARREN S, Ed: Medical Effects of the Atomic Bomb in Japan. New York, McGraw-Hill, 1956. p 86
(日本における原子爆弾の医学的影響)
22. FINCH SC, HOSHINO T, et al: Chronic lymphocytic leukemia in Hiroshima and Nagasaki, Japan. (in preparation)
(広島・長崎における慢性リンパ性白血病(準備中))
23. HUTT MSR, PINNIGER JL, WETHERLEY-MEIN G: The myeloproliferative disorders with special reference to myelofibrosis. Blood 8:295, 1953
(骨髄増殖性障害, 特に骨髄線維症)
24. CHURG J, WACHSTEIN M: Osteosclerosis, myelofibrosis and leukemia. Amer J Med Sci 207:141, 1944
(骨硬化症, 骨髄線維症および白血病)
25. WALFORD RL: Personal communication
(私信)
26. NAGAI GS, CRADDOCK CG, FIGUEROA WG: Agnogenic myeloid metaplasia. Ann Intern Med 57:419, 1962
(原因不明の骨髄様化生症)
27. BEYREDER J, RIEDER H: Diagnosis and clinical course of osteomyelosclerosis. Acta Haemat 16:299, 1956
(骨髄硬化症の診断と臨床経過)
28. 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若干の考察)
29. 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)
30. ANGEVINE DM: An unusual autopsy service. Arch Path 76:593, 1963
(異例の剖検材料入手業務)
31. KRUMBHAAR ER, STENGEL A: The spleen in the leukemias. Arch Path 34:117, 1942
(白血病における脾臓)
32. LAMSON BC: Personal communication
(私信)