

ACTIVE TUBERCULOSIS IN
MALIGNANT DISEASE OF RETICULOENDOTHELIAL ORIGIN

細網内皮系の悪性疾患における活動性結核

HIROSHIMA 広島 1949-62

LEWIS B. MORROW, M.D.

ROBERT E. ANDERSON, 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。

ACTIVE TUBERCULOSIS IN MALIGNANT DISEASE OF RETICULOENDOTHELIAL ORIGIN

細網内皮系の悪性疾患における活動性結核

HIROSHIMA 広島 1949-62

LEWIS B. MORROW, M.D.¹

ROBERT E. ANDERSON, M.D.²

Departments of Medicine¹ and Pathology²

臨床部¹ および病理部²



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公衆衛生局の研究費による)

CONTENTS

目次

Introduction	緒言	1
Methods	方法	1
Results	成績	3
Discussion	考案	12
Summary	要約	15
References	参考文献	15

TABLES

表

1. Prevalence of active tuberculosis	活動性結核の有病率	4
2. Relationship between active tuberculosis and distance	活動性結核と被爆距離との関係	11

FIGURES

図

1. Prevalence of disseminated tuberculosis by age	年齢別播種性結核の有病率	6
2. Prevalence of pulmonary and disseminated tuberculosis by estimated duration	推定持続期間別肺結核および播種性結核の有病率	6
3. Prevalence of active tuberculosis in chronic myelogenous leukemia and myelofibrosis	慢性骨髄性白血病および骨髄線維症における活動性結核の有病率	9
4. Prevalence of pulmonary and disseminated tuberculosis by hematologic treatment	血液学的治療別肺結核および播種性結核の有病率	9
5. Prevalence of active tuberculosis by hematologic treatment and diagnosis	活動性結核の有病率：血液的治療および診断別	10

ACTIVE TUBERCULOSIS IN MALIGNANT DISEASE OF RETICULOENDOTHELIAL ORIGIN

細網内皮系の悪性疾患における活動性結核

HIROSHIMA 1949-62

広島1949-62年

INTRODUCTION

Much speculation has concerned the significance of the occasional association of malignant reticuloendothelial disease and active tuberculosis, particularly the disseminated type. The purpose of the present study is to evaluate the relationship of these 2 diseases in 213 cases of leukemia, lymphoma, and myelofibrosis autopsied at the Atomic Bomb Casualty Commission (ABCC) Hiroshima during 1949-62.

Some of the individuals included in this report were exposed to a significant amount of ionizing radiation from the atomic bomb on 6 August 1945. A causal relationship has been established between irradiation and leukemia.¹⁻³ Thus far, it has been generally accepted that radiation-induced leukemia is indistinguishable morphologically, chemically and clinically from the 'naturally-occurring' variety which develops among the Japanese.^{4,7} The present study evaluates the relationship between exposure status and the prevalence of active tuberculosis. Additional correlations are made between tuberculosis, hematologic therapy and the estimated duration and type of hematologic disease.

METHODS AND MATERIALS

The autopsy program at ABCC, Hiroshima, was formally initiated in June 1949. The 2348 autopsies performed prior to 1 January 1963 were the basis of the present study. Following a review of autopsy protocols and tissue sections, 213 cases were established as primary malignancies of the reticuloendothelial system which could be classified as leukemia, lymphoma, and myelofibrosis. These broad categories were further subdivided according to standard criteria. This case material has been presented and discussed elsewhere.⁸⁻¹¹ In general, the diagnosis was established following review of the clinical course, pre-mortem peripheral blood smears, biopsies including bone

緒言

悪性細網内皮系疾患に活動性結核、特に播種性結核が時に随伴することの意義については、これまでいろいろの推測が行なわれてきた。今回の研究の目的は1949-62年に広島原爆傷害調査委員会(ABCC)で剖検を行なった白血病、リンパ腫および骨髓線維症213例におけるこれら2疾患の関係を評価することにある。

この報告書で扱う対象のある者は1945年8月6日の原子爆弾によって有意量の電離放射線を受けていた。照射と白血病との因果関係¹⁻³はすでに明らかにされている。これまでは、放射線による白血病は日本人の間にみられる「自然発生的」白血病と形態的、化学的および臨床的に区別しがたいものと一般に考えられてきた。^{4,7} この研究では、被曝状態と活動性結核有病率の関連性について評価を行なう。更に結核、血液学的治療、ならびに血液疾患の推定持続期間とその病型の相関性も合わせ考察する。

方法

広島ABCCの剖検計画が正式に開始されたのは1949年6月である。1963年1月1日以前に剖検の行なわれている2348例が本研究の基礎となった。その中から剖検記録および組織片を検討した結果、細網内皮系の主要悪性腫瘍として213例を確認した。これは白血病、リンパ腫、および骨髓線維症に分類できる。これらの疾患を標準基準に基づいて更に細分した。この症例資料についてはすでに発表され、考察も行なわれている。⁸⁻¹¹ 診断は臨床経過、剖検前末梢血液塗抹標本、入手できれば骨髓穿刺をも含めた生検、ならびに剖検資料を検討した後に決

marrow aspirates when available, and autopsy material. Cases with inadequate or inconclusive histologic material were excluded. The leukemia cases have been reviewed independently as a part of the ABCC Leukemia Detection Program.¹² A comparison of diagnoses determined by the present reviewers and those of the Leukemia Detection Program revealed only minor differences.¹⁰

The estimated duration of clinical symptoms ascribable to the primary hematologic disease and the hematologic treatment were also recorded. The latter was divided into 5 categories: No treatment; steroids; alkylating agents and related compounds (nitrogen mustard, triethylene melamine, myleran, urethane); antimetabolites (aminopterin, methotrexate, 6-mercaptopurine); and X-ray. Persons receiving treatment only during the final 2 days of life were placed in the 'no treatment' group. If more than 1 treatment category was employed in an individual case, e.g., steroids, nitrogen mustard and X-ray, each category appears as a separate case in the analysis of treatment.

Active tuberculosis was classified as follows:

- A Pulmonary - lesion limited to lung(s) and regional lymph nodes.
- B Disseminated - lesions indicative of hematogenous spread.
 - 1 Miliary - pulmonary plus extrathoracic sites.
 - 2 Extrapulmonary - involvement of extrapulmonary sites without evidence of active pulmonary disease.

Lesions were considered active if there was evidence of recent granulomata formation with epithelioid cells; demonstration of acid-fast bacilli in tissue sections was not considered necessary for inclusion in the active group. Inactive tuberculosis was not evaluated; numerous cases were found with healed, fibrotic, calcific lesions that were likely tuberculous in origin but could not be confirmed as such. The broad term 'disseminated' was used rather than 'miliary' reserving the latter term for disseminated tuberculosis with numerous small lesions approximately millet-seed in size. The majority of lesions classified as disseminated were actually miliary; however, to simplify the analysis, 3 cases of extrapulmonary tuberculosis involving spleen and lymph nodes were included in this category although the lesions were not numerous. Examples of primary gastrointestinal, tonsillar, or cutaneous tuberculosis were not found.

The prevalence of active tuberculosis in the remaining 2135 ABCC autopsies was determined in a similar fashion and these cases served as a *comparison series*. The radiation dose absorbed by an individual can be estimated,

定した。資料が組織学的に不適当であるかまたは結論が出ないものである場合はその症例は除外した。白血病例については別にABCC白血病調査の一部として検討が行なわれているが、¹² 今回の研究の検討担当者による診断と白血病調査による診断とを比較したところでは重要な差は認められなかった。¹⁰

原発性血液疾患に起因する臨床的症候の推定持続期間および血液学的治療法についての記録も行なった。後者は次の5つの範疇に分けた。すなわち、治療を受けなかった者と、ステロイド、アルキル基剤および関連化合物(ナイトロジェン・マスタード、トリエチル・メラミン、マイレラン、ウレタン)、抗代謝物(アミノプテリン、メソトレキセート、6-メルカプトプリン)ならびにX線による治療を受けた者がこれである。死亡にさきだつ2日間のみ治療を受けている者は、「治療を受けなかった者」の群に入れた。もし、たとえばステロイド、ナイトロジェン・マスタード、X線など2種以上の治療を受けている場合は、治療法の解析にあたってはそれぞれこれを別個の症例として取り扱った。

活動性結核は次のように分類した:

- A 肺結核一病変が肺およびその所属リンパ節に限定されているもの。
- B 播種性結核一病変に血行性播布の認められるもの。
 - 1 粟粒性一肺および胸腔外ともに認められるもの。
 - 2 肺臓外一肺臓外にあって活動性肺疾患を伴わないもの。

類上皮細胞を伴う新しい肉芽腫を認めた場合はその病変は活動性とみなした。組織切片に好酸性桿菌が認められることをもって活動性の要件とは考えなかった。非活動性結核については評価を行なわなかった。結核性に起因すると思われる治癒した線維状石灰化病変の認められる症例が多数あったが、これには結核性が確認できなかった。「粟粒性」という用語はほぼ粟粒大の多数の小さな病変を示す播種性結核に用いるために取っておき、それよりもむしろ「播種性」という広義の用語を使用した。播種性として分類された病変の大多数は実際には粟粒性であったが、解析を簡単にするため、脾臓およびリンパ節が侵されていた肺臓外結核3例も、病変は多くはなかったがこの範疇に入れた。胃腸、扁桃腺または皮膚の原発性結核例は認められなかった。

残余のABCCの剖検2135例に認められた活動性結核の有病率の決定も同様の方法で行ない、それを対照群として利用した。各人が吸収した放射線量は測定できるが、

however, uncertainties exist regarding air dose estimates and the degree of attenuation from shielding provided by various man-made and natural objects. Problems in dosimetry are reviewed in more detail elsewhere.¹³ In general, a good correlation exists between an unshielded individual's distance from the hypocenter of the explosion and the radiation dose absorbed, therefore, cases in the present study were grouped solely by distance from the hypocenter.

Previous ABCC studies have shown that, by dividing the population at 1400 m, it is possible to isolate a significant number of persons who absorbed a high dose of radiation at the time of the bomb (ATB). Correlations in ABCC studies to date between disease entities and radiation exposure can all be observed in this group.^{9-11, 14-16} Therefore, in the present report the following groupings are used: Persons located 0-1399 m from the hypocenter; persons at 1400-9999 m; and those beyond 10,000 m and not in Hiroshima City ATB.

RESULTS

Case Material and Prevalence Figures The cases comprising this report were distributed as follows:

Leukemia 白血病	Acute myelogenous	急性骨髄性	49
	Subacute myelogenous	亜急性骨髄性	17
	Acute myelomonocytic (Naegeli type)	急性骨髄性単球性(Naegeli 型)...	5
	Chronic myelogenous	慢性骨髄性	43
	Acute lymphatic	急性リンパ性	31
	Subacute lymphatic	亜急性リンパ性	3
	Chronic lymphatic	慢性リンパ性	0
	Acute stem cell	急性幹細胞性	6
	Acute monocytic (Schilling type)	急性単球性(Schilling 型)	3
	Acute leukemia, type unknown	病型不明の急性白血病	7
Lymphoma リンパ腫	Hodgkin's disease	Hodgkin 病	9
	Lymphosarcoma	リンパ肉腫	10
	Reticulum cell sarcoma	細網細胞肉腫	13
	Multiple myeloma	多発性骨髄腫	5
Myelofibrosis with myeloid metaplasia 骨髄様化生を伴う骨髄線維症			12
Total 計			213

The so-called myeloproliferative disorders(myelogenous leukemia, erythroleukemia, polycythemia vera, myelofibrosis) were represented by 126 cases. No case of polycythemia rubra vera was autopsied at ABCC during 1949-62. One possible case of erythroleukemia (Di Guglielmo's disease) was observed; however, this diagnosis was not well

空中線量の推定や種々の人工物ならびに自然物による遮蔽から生じた減衰度は明確でない。線量測定の問題については他の論文で更に詳細にわたって検討が行なわれている。¹³ 一般に遮蔽のなかった者の被爆距離と吸収線量の間には明確な相関性が認められるので、この研究では症例を爆心地からの距離別にだけ類別した。

以前のABCC調査によって、1400mを分割点とすることによって原爆時に、高線量を吸収した有意数の調査対象が得られることが判明している。これまでのABCCの調査での疾病と放射線照射の相関性はすべてこの群で観察できる。^{9-11, 14-16} したがって、この報告書では次の様な分類法を用いた：爆心地から0-1399mの範囲にいた者；1400-9999mの範囲にいた者；原爆時10,000m以遠にいた者および広島市内にいなかった者。

成 績

症例資料と一般有病率 この報告書で扱った症例の分布は次の通りである。

いわゆる骨髄増殖性疾患（骨髄性白血病、赤血白血病、真性多血球血症、骨髄線維症）は126例に認められた。真性多発性多血球血症は、ABCCにおいて1949-62年に行なった剖検の中には1例もない。赤血白血病と考えられるもの（Di Guglielmo 病）が1例観察されているが、

documented and the case was included with the acute myelogenous leukemias since the autopsy material supported only the latter diagnosis. Therefore, in this report, *myeloproliferative disorders* include only acute and chronic myelogenous leukemia and myelofibrosis; italics indicate that the term is being used in this limited sense. No cases of chronic lymphatic leukemia were detected in this study. This is consistent with the low incidences of this type of leukemia reported for Japan.^{3,17}

In the malignant diseases of the reticuloendothelial system, active tuberculosis limited to the lung and regional lymph nodes was infrequent (Table 1); of the only cases found 3 were in association with acute myelogenous leukemia and 2 with chronic myelogenous leukemia. Thus, while active tuberculosis was confined to the chest in 43% of the *comparison series*, it remained localized in only 22% of cases associated with malignant reticuloendothelial disease.

この診断の裏付けがあまりないし、剖検資料としては急性骨髄性白血病の診断を裏付けるものしかなかったの、その方に入れることにした。したがってこの報告書では急性および慢性の骨髄性白血病と骨髄線維症だけを骨髄増殖性疾患に含めることにした。太字で表わしたのは、この用語がそうした限られた意味で用いられていることを示す。慢性リンパ性白血病例はこの調査では発見されなかった。これは日本人にこの種の白血病の発生率が低いと報告されていることと一致している。^{3, 17}

細網内皮系悪性疾患においては、肺および所属リンパ節に局限された活動性結核はあまり発見されなかった(表1)。わずかに発見されたこの種症例のうち、3例は急性骨髄性白血病に、また2例は慢性骨髄性白血病に随伴して認められたものであった。したがって胸部に局限された活動性結核は、対照群においてはその43%に認められたが、悪性細網内皮系疾患と関連のある症例ではわずかにその22%が認められたにすぎない。

TABLE 1 PREVALENCE OF ACTIVE TUBERCULOSIS BY DIAGNOSTIC CATEGORY

表1 診断別にみた活動性結核の有病率

Category 区分	Cases 症例	Tuberculosis 結核					
		Pulmonary† 肺結核		Disseminated 播種性結核		Total 計	
		%	Number 数	%	Number 数	%	Number 数
Acute myelogenous leukemia 急性骨髄性白血病	71	4.3	3	7.0	5	11.3	8
Chronic myelogenous leukemia 慢性骨髄性白血病	43	4.6	2	18.6	8	23.2	10
Acute lymphatic leukemia 急性リンパ性白血病	34	0	-	2.9	1	2.9	1
Other acute leukemias その他の急性白血病	16	0	-	0	-	0	-
Myelofibrosis 骨髄線維症	12	0	-	33.3	4	33.3	4
Malignant lymphoma 悪性リンパ腫	37	0	-	0	-	0	-
Total 計	213	2.3	5	8.5	18	10.8	23
All other ABCC autopsies その他のABCC剖検	2135	5.6	119	7.4	158	13.0	277

† Lesion restricted to lung and regional lymph nodes.

病変が肺および所属リンパ節に局限されたもの。

On the other hand, active disseminated tuberculosis in the reticuloendothelial malignancies was somewhat more common than in the *comparison series* despite the absence of such lesions in association with the malignant lymphomas or the heterogeneous group of 'other acute leukemias.' The largest increase in disseminated tuberculosis was in association with chronic myelogenous leukemia and myelofibrosis where the respective prevalences were 2.5 and 4.5 times that found in the *comparison series*. These differences are statistically significant ($P < 0.05$). The prevalence of disseminated tuberculosis in acute myelogenous leukemia was the same as in the *comparison series*.

一方、活動性播種性結核は悪性リンパ腫ないし異種の「その他の急性白血病」群に随伴するものがなかったにもかかわらず、対照群よりも細網内皮系悪性腫瘍の方にやや多く認められた。播種性結核の最大の増加は、慢性骨髄性白血病および骨髄線維症に随伴した場合に認められ、それぞれ対照群の2.5倍および4.5倍に達している。これらの差は統計的に有意である($P < 0.05$)。急性骨髄性白血病における播種性結核有病率は比較群におけるものと同じであった。

The data suggest that, although persons with malignancies of the reticuloendothelial system generally are not unusually susceptible to tuberculosis, once a pulmonary lesion develops, or becomes reactivated, hematogenous spread ensues more commonly or earlier in the clinical course than in individuals dying with nonhematologic diseases.

The prevalence of total active tuberculosis (pulmonary plus disseminated) in the reticuloendothelial malignancies was slightly less than in the *comparison series* (10.8% vs 13.0%). However, the highest occurrence rates were in association with chronic myelogenous leukemia (23.2%) and myelofibrosis (33.3%); both latter rates are significantly ($P < 0.05$) higher than those for the *comparison series*. The rates of occurrence of active tuberculosis in acute myelogenous leukemia and in the *comparison series* were almost equal so that the prevalence of all forms of tuberculosis in the *myeloproliferative disorders* was somewhat greater than in the *comparison series* (17.5% vs 13.0%). In fact, only 1 other case of active tuberculosis was found in association with the remaining 87 cases with reticuloendothelial malignancies, this in association with acute lymphatic leukemia. Considering other reports,^{18,19} it was surprising that no active tuberculosis was associated with the malignant lymphomas including 9 cases of Hodgkin's disease.

Since almost all active tuberculosis occurred in association with the *myeloproliferative disorders*, subsequent attention is devoted to some of the characteristics of these cases.

Disseminated Tuberculosis by Age Figure 1 compares the prevalence of disseminated tuberculosis in the *myeloproliferative disorders* with the *comparison series*: the cases are grouped by 10-year age increments. The prevalence of such tuberculosis in individuals aged 30-59 years was greater in the *myeloproliferative disorders* than in the *comparison series*. The explanation for low prevalence of disseminated tuberculosis in person with *myeloproliferative disorders* under age 30 is not clear but may partially be related to the paucity of myelofibrosis and chronic myelogenous leukemia in this age group, since, in the present case material, these latter diseases are most frequently associated with tuberculosis.

Comparable data for pulmonary tuberculosis was not included in Figure 1 since no significant difference occurred between the *myeloproliferative disorders* and the *comparison series*. As expected, in both groups pulmonary tuberculosis without dissemination was uncommon under age 20.

資料に示すところによれば、細網内皮系悪性腫瘍患者は一般に結核に特にかかりやすいということはないが、一度肺病変が発生するかまたは再発した場合は、その後の臨床経過に現われる血行性散布は非血液性疾患で死亡する患者の場合よりも多いかもしくは早い。

細網内皮系悪性腫瘍における活動性結核（肺結核および播種性結核）の総合有病率は、対照群のそれよりもやや少なかった（10.8%対13.0%）。しかし、発生率が最高を示したのは、慢性骨髄性白血病（23.2%）および骨髄線維症（33.3%）に随伴した場合で、この場合の発生率はいずれも対照群に比べて有意に高い（ $P < 0.05$ ）。急性骨髄性白血病および対照群における活動性結核の発生率はほとんど同じであるから、骨髄増殖性疾患における結核性疾患の総合有病率は対照群のそれよりもやや大きい（17.5%対13.0%）。事実、残りの87例の細網内皮系悪性腫瘍の場合、これに随伴して認められた活動性結核は他にはわずか1例あったにすぎない。これは急性リンパ性白血病において認められたものである。他の報告^{18,19}から考えると、Hodgkin病9例を含む悪性リンパ腫に活動性結核の随伴が全く認められなかったということは意外であった。

ほとんどすべての活動性結核が骨髄増殖性疾患と関連して発生しているので、以下こういった症例の特性の若干に注目してみる。

年齢別にみた播種性結核 図1は骨髄増殖性疾患群と対照群の間の播種性結核有病率の比較を示す。症例の分類は10歳階級別に行なった。30-59歳層にみられるこの種の結核の有病率は、骨髄増殖性疾患群の方が対照群よりも高かった。30歳以下の骨髄増殖性疾患患者に播種性結核有病率が低い理由は明らかでないが、これは現在の症例資料において骨髄線維症や慢性骨髄性白血病が結核を最も多く伴っているところからみて、この年齢群にこれらの症例が僅少であるということに一部の原因があるのかもしれない。

肺結核については骨髄増殖性疾患群と対照群との間に有意な差がなかったため、図1にはその種の比較資料を含めなかった。予想された通り、この両群とも20歳以下の者では非播種性の結核はまれであった。

FIGURE 1 PREVALENCE OF DISSEMINATED TUBERCULOSIS BY AGE

図1 年齢別播種性結核の有病率

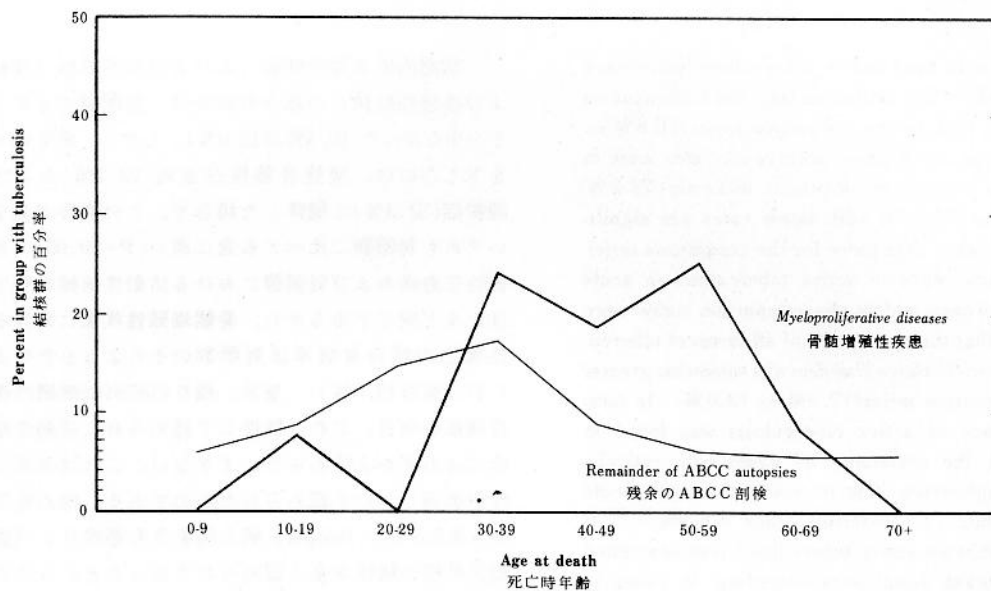
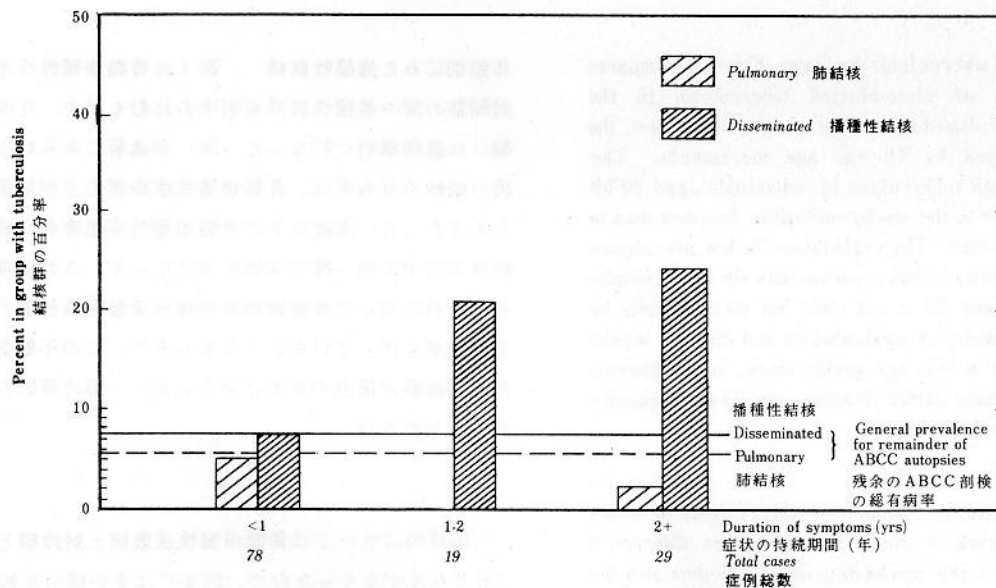


FIGURE 2 PREVALENCE OF PULMONARY AND DISSEMINATED TUBERCULOSIS BY ESTIMATED DURATION OF SYMPTOMS REFERABLE TO MYELOPROLIFERATIVE DISEASES

図2 肺結核および播種性結核の有病率: 骨髄増殖性疾患に起因すると考えられる症候の推定持続期間別



Duration of Disease Figure 2 shows the prevalence of active tuberculosis in relation to the estimated duration of symptoms referable to the primary hematologic disease. The prevalence of disseminated tuberculosis was directly proportional to the estimated duration of the clinical course in the *myeloproliferative disorders*. Thus, of 78 persons surviving less than 1 year after the onset of symptoms, only 6 (7.7%) died with evidence of disseminated tuberculosis. In contrast to this, 4 of 19 (21.1%) individuals surviving 1-2 years and 7 of 29 (24.1%) persons symptomatic for 2 years or longer had autopsy evidence of disseminated tuberculosis.

These results suggest that a protracted clinical course predisposes to the development of disseminated tuberculosis. This could be due to a greater temporal opportunity to contract tuberculosis *de novo* or to dissemination of lesions previously limited to the lungs. The data in Figure 2 pertaining to the prevalence of pulmonary tuberculosis support somewhat the latter hypothesis. In persons with a total symptomatic course of less than 1 year, 40% of all active tuberculosis was confined to the lung and regional lymph nodes; this was almost equal to the comparable figure for the nonhematologic cases in the ABCC autopsy series (43%). In contrast, the equivalent figure for persons with *myeloproliferative disorders* and a clinical course of greater than 1 year was 8%, only 1 case of pulmonary tuberculosis occurred in the 48 individuals who survived 1 year or longer. Thus, as the frequency of disseminated tuberculosis increased with the duration of symptoms, the prevalence of pulmonary tuberculosis not only failed to increase proportionately but remained less than in the *comparison series*. Although some of the above groups contain only a small number of cases making conclusions in this area tenuous, the evidence suggests that hematogenous spread of previously localized pulmonary lesions accounts for the peculiar reciprocal relationship between pulmonary and disseminated tuberculosis seen in Figure 2.

The prevalence of disseminated tuberculosis in persons surviving less than 1 year was almost identical to that for acute myelogenous leukemia; this is expected since most of the latter belonged to this survival group. Therefore, it might be suspected that variations in prevalence, as shown in Figure 2, are not a function of longevity but rather reflect variations in the relative proportion of the various *myeloproliferative disorders* among the 3 survival groups. To explore this possibility, the *myeloproliferative disorders* were divided into the component diagnoses and the data recalculated (Figure 3). Data for acute myelogenous leukemia cases were not included since most survived less than 1 year. Again, a direct relation existed between estimated survival and the prevalence of active tuberculosis except for a slight drop in persons with

罹病期間 図2は原発性血液疾患に起因すると考えられる症状の推定持続期間と活動性結核有病率との関係を示す。播種性結核の有病率は骨髄増殖性疾患の臨床経過の推定期間に正比例した。したがって、症状発現後1年未満で死亡した78人のうち、播種性結核が認められて死亡した者はわずか6人(7.7%)にすぎない。これと対照的に、症状発現後1-2年生存した19例のうち4例(21.1%)および2年以上症状のあった29例のうち7例(24.1%)には剖検にあたって播種性結核を認めた。

これらの結果は臨床経過が長ければ播種性結核が発現しやすいことを示唆するものである。これは結核新感染の機会が多くなるためか、あるいは、それまで肺に限局されていた病変が散布されたことによるとも考えられる。肺結核有病率に関する図2の資料はいくらか後者の説を裏付ける。症状経過が合計1年以下であった者では全活動性結核40%が肺と所属リンパ節に限局されていた。これはABCCの剖検で扱った非血液学的症例に関する同種の統計の示す数字(43%)とほとんど等しかった。それと対照的に、骨髄増殖性疾患患者で臨床経過が1年以上の者においては、これに相当する数字は8%であり、1年以上の生存者48例においては肺結核はわずか1例を認めたにすぎなかった。したがって、播種性結核の有病率は症状持続期間に比例して増加するのに、肺結核の有病率はその割合で増加しないばかりか対照群に比べても低い。上記の群の中には、症例数が少なくこの面における結論を薄弱にしているものもあるが、実際に認められたところから考えれば、以前は肺に限局されていた病変が血行性に散布されたということに、図2にみられるような肺結核と播種性結核との特殊な相互関係が生まれた理由があるように思われる。

発病後の生存期間が1年に満たなかった者における播種性結核有病率は、急性骨髄性白血病におけるそれとほとんど同じであった。これは、後者のほとんどがこの生存者群に属しているところから、予想できる。したがって図2に示すように、有病率の相違は寿命の関数ではなくて、どちらかといえば、3つの生存期間別群における各種骨髄増殖性疾患の相対的比率の相違を反映するとも考えられる。この可能性を追究するために、骨髄増殖性疾患を構成病名別に分け、その資料の再計算を行なった(図3)。急性骨髄性白血病例はそのほとんどが1年未満で死亡しているため、この計算には含まなかった。ここでもまた、2年以上生存した慢性骨髄性白血病患者にやや低下が認められたほかは、推定生存期間と活動性結核の

chronic myelogenous leukemia who survived 2 or more years. A surprisingly large number of individuals with myelofibrosis and chronic myelogenous leukemia survived 1 year or less and since each of the 3 survival groups is of reasonable size, the relation between the prevalence of tuberculosis and the duration of the clinical course is considered valid and not merely a function of sampling variations.

Therapy Chemotherapeutic agents, especially antimetabolites and steroids, have often been implicated in the pathogenesis of tuberculosis in hematologic disorders. Figure 4 shows the relationship between therapy and active tuberculosis in the *myeloproliferative disorders*. Primary comparisons were made between cases in the various therapeutic categories and the group of 39 cases that received no specific hematologic therapy; however, the general prevalence figures for pulmonary and disseminated tuberculosis in the *comparison series* were also included. The prevalence of pulmonary tuberculosis showed little variation between the various treatment groups and in no instance was significantly increased in comparison with the group without antileukemic therapy.

Disseminated tuberculosis was not significantly increased by steroid or antimetabolite treatment but prevalence appeared to increase with the administration of alkylating agents and X-ray. Three of the 39 cases (7.7%) that received no specific therapeutic agent had disseminated tuberculosis at autopsy. The comparable figures for the remaining treatment groups were as follows: 4 of 45 (8.9%) cases receiving steroids; 6 of 51 (11.8%) cases receiving antimetabolites; 13 of 62 (21%) cases receiving alkylating agents; and 6 of 21 (28.6%) cases receiving X-ray.

These differences in prevalence, as related to therapy, could be ascribed to variations in the management of acute myelogenous leukemia as opposed to chronic myelogenous leukemia and myelofibrosis. This appears to be so at least for therapeutic irradiation since only 1 case of acute myelogenous leukemia was treated in this manner. However, the remainder of the therapeutic categories contain a relatively even distribution of cases; this includes the 'no treatment' group. Antileukemic therapy is extremely varied in Japan; this is apparent in Figure 5 where the relation between tuberculosis and treatment is analyzed according to hematologic diagnosis. Chronic myelogenous leukemia and myelofibrosis cases are combined since they were treated almost identically. For Figure 5, each *myeloproliferative* case was analyzed separately for each therapeutic category and is recorded as having received or not having received an agent from that group; thus, primary comparisons are made within each therapeutic group. The width of the 'no treatment' band represents the difference in the prevalence of tuberculosis between

有病率との間には、直接的関係が認められた。生存期間が1年以下の骨髄線維症および慢性骨髄性白血病患者の数は驚くほど大きく、また3つの生存期間別群はそれぞれ適当な規模のものであるから、この結核有病率と臨床経過の期間との関係は確実なもので、単に標本抽出上生じた相違の関数とのみみるべきではないと考えられる。

治療 化学治療薬、特に抗代謝物およびステロイドはしばしば血液疾患における結核の原因となることが認められてきた。図4は骨髄増殖性疾患における治療と活動性結核との関係を示す。比較は主として、各種の治療を受けた症例群と特定の血液学的治療を受けていない39例の群の間で行なった。ただし、対照群における肺結核と播種性結核の総合有病率を示す数字もその中に含めた。肺結核有病率には各種治療群の間にほとんど差が認められず、また、抗白血病療法を受けていない群との比較では有意な増加を示すものは1例もなかった。

播種性結核は、ステロイド治療や抗代謝物治療においては有意な増加は示さなかったが、アルキル基剤およびX線による治療ではその有病率が増加しているように思われた。特定の治療薬の投与を受けていない39例のうち3例(7.7%)には剖検で播種性結核を認めた。残りの治療群に認められた播種性結核の数は次の通りである。すなわちステロイド治療を受けた45例では4例(8.9%)、抗代謝物治療を受けた51例では6例(11.8%)、アルキル基剤治療を受けた62例では13例(21%)、X線治療を受けている21例では6例(28.6%)である。

治療と関連してみた有病率におけるこれらの差異は、慢性骨髄性白血病および骨髄線維症に対する急性骨髄性白血病の治療方法の違いによる可能性もあろう。このことは少なくとも治療用照射の場合にはいえるように思われる。急性骨髄性白血病は1例だけこの方法で治療されているからである。しかしその他の治療群には比較的平均した症例分布がある。これには「治療を受けていない」群も含まれる。日本の抗白血病療法は極端に多様であるが、このことは血液学的診断によって結核と治療との関係を解析した図5をみれば明らかである。慢性骨髄性白血病および骨髄線維症の例は治療方法がほとんど同じなので、これらは合計して扱った。図5では、骨髄増殖性疾患の各症例については治療別にそれぞれ解析を行っており、その各群における投薬を受けた者、あるいは受けなかった者を示した。したがって、主として各治療群のなかで比較を行なった。「治療を受けていない者」を示す帯の幅は、抗白血病療法を受けていない者の中の急性

FIGURE 3 PREVALENCE OF ACTIVE TUBERCULOSIS IN CHRONIC MYELOGENOUS LEUKEMIA AND MYELOFIBROSIS BY ESTIMATED DURATION OF HEMATOLOGIC SYMPTOMS

図3 慢性骨髄性白血病および骨髄線維症における活動性結核の有病率：血液性症候の推定持続期間別

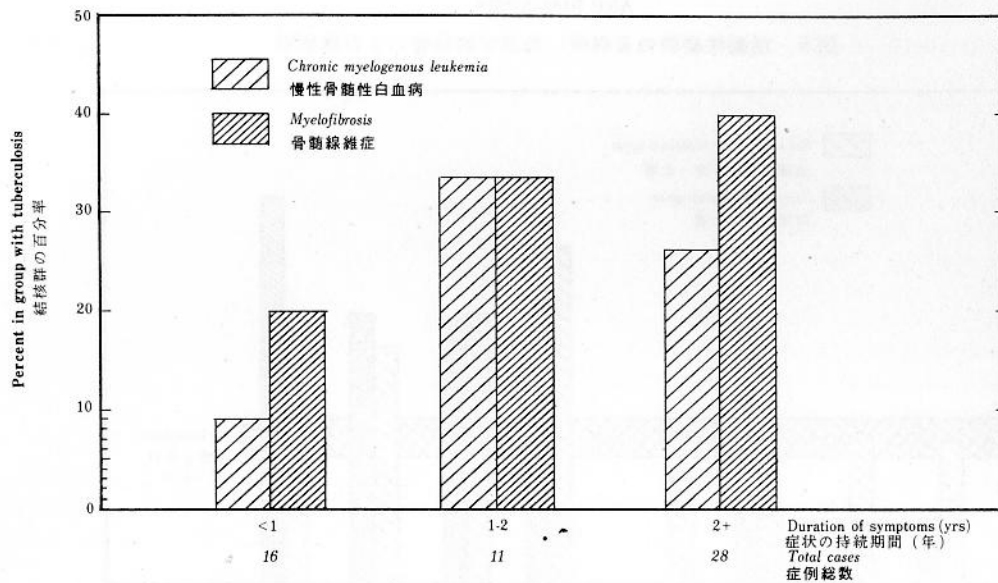


FIGURE 4 PREVALENCE OF PULMONARY AND DISSEMINATED TUBERCULOSIS BY HEMATOLOGIC TREATMENT IN MYELOPROLIFERATIVE DISORDERS

図4 肺結核および播種性結核の有病率：骨髄増殖性疾患の血液学的治療別

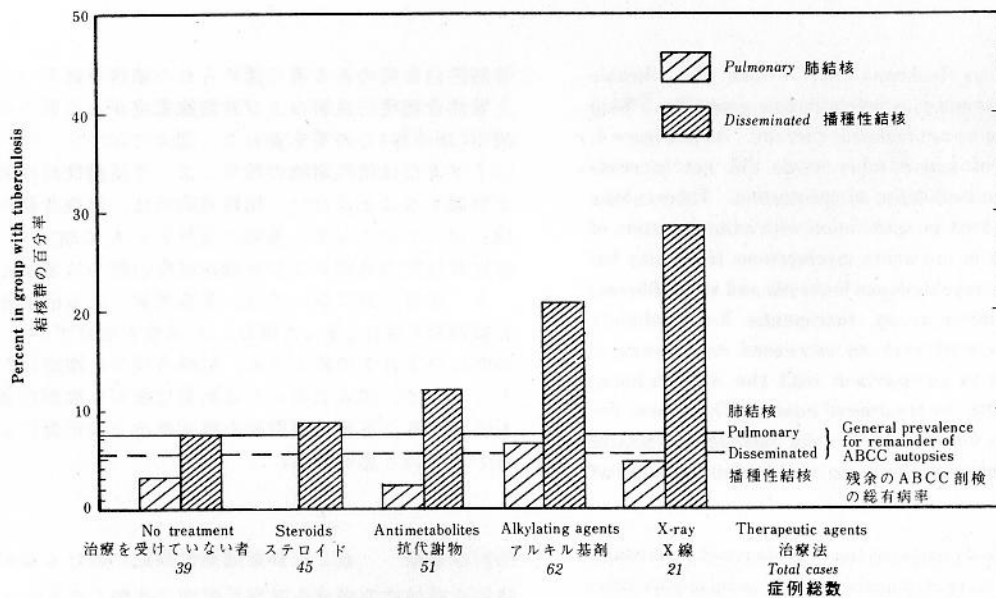
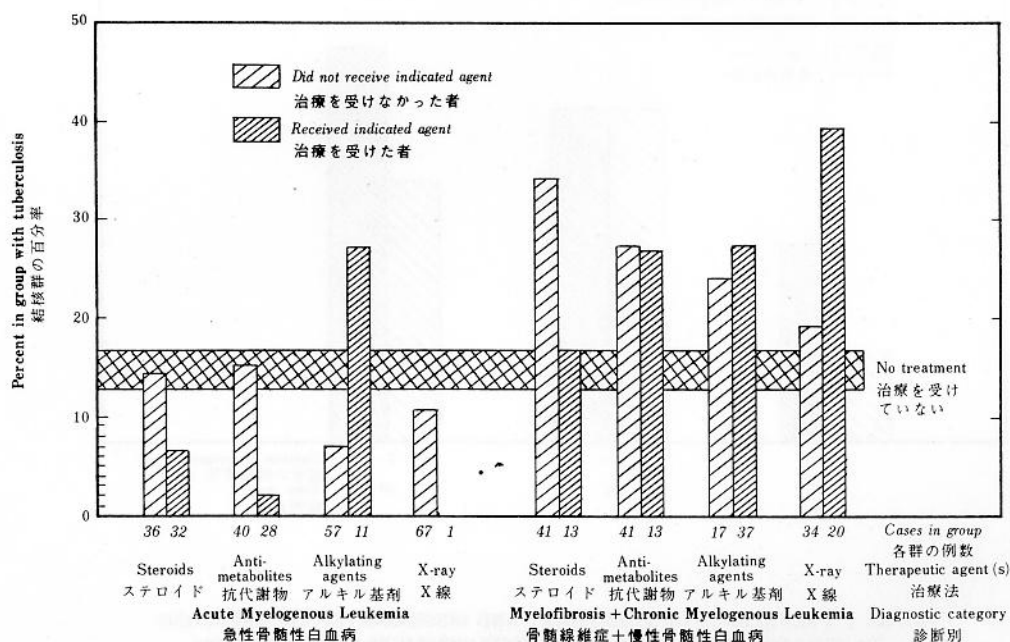


FIGURE 5 PREVALENCE OF ACTIVE TUBERCULOSIS BY HEMATOLOGIC TREATMENT AND DIAGNOSIS

図5 活動性結核の有病率：血液学的治療および診断別



acute myelogenous leukemia (12.7%) and the chronic myelogenous leukemia plus myelofibrosis group (16.5%) in persons receiving no antileukemic therapy. As in Figure 4, the prevalence of active tuberculosis did not increase with steroid or antimetabolite administration. Tuberculosis prevalence increased in association with administration of alkylating agents in the acute myelogenous leukemias but not in the chronic myelogenous leukemia and myelofibrosis group. In this latter group, therapeutic X-ray administration was associated with an increased occurrence of tuberculosis both in comparison with the nonirradiated cases and with the 'no treatment' cases. Therefore, the results in Figure 4 appear to be valid and not attributable to sampling differences between the various treatment categories.

Exposure Table 2 compares the prevalence of pulmonary and disseminated tuberculosis in the *myeloproliferative disorders* grouped by distance from the hypocenter ATB, comparable figures are given for the *comparison series*. In persons within 1400 m with chronic myelogenous

骨髄性白血病のある者に認められた結核有病率(12.7%)と慢性骨髄性白血病および骨髄線維症がある群の結核有病率(16.5%)との差を表わす。図4に示すように、ステロイドまたは抗代謝物の投与によって活動性結核有病率が増加することはない。結核有病率は、急性骨髄性白血病においてはアルキル基剤の投与とともに増加したが、慢性骨髄性白血病および骨髄線維症の群では増加しなかった。後者の群においては、X線照射による治療例には、X線照射を受けなかった例および「治療を受けていない者」の例のいずれと比較しても、結核の発生が増加していたが、図4にみられる結果は確実な根拠に基づくものであり、各種治療群間の標本抽出上の差異によるものではないと思われる。

放射線被曝 表2は骨髄増殖性疾患における肺結核と播種性結核の有病率を被曝距離別に比較したもので、それに対する対照群の数字も示した。1400 m以内で被曝した慢性骨髄性白血病患者にみられる播種性結核は、1400-

leukemia the prevalence of disseminated tuberculosis was significantly ($P < 0.05$) increased both in comparison with those at 1400-9999 m with the same diagnosis, and with the comparison series. Thus, of 15 cases within 1400 m with chronic myelogenous leukemia 6 (40%) had evidence of disseminated tuberculosis. Of 11 cases at 1400-9999 m in this diagnostic group none had such tuberculosis. In the comparison series, of 231 cases 16 (6.9%) had disseminated tuberculosis. Other comparisons within diagnostic groups are limited by insufficient numbers. In persons within 1400 m with myeloproliferative disorders the total prevalence of disseminated tuberculosis was increased; however, this is principally a reflection of the marked increase in prevalence of disseminated tuberculosis in people within 1400 m with chronic myelogenous leukemia. Unexpectedly, all tuberculosis in persons within 1400 m with myeloproliferative disorders was of the disseminated type; in no such persons was the infection limited to the lung and regional lymph nodes. This suggests that previous exposure to significant amounts of ionizing radiation predisposes to dissemination of tuberculosis in individuals with myeloproliferative disorders.

9999 m の範囲にあった同じ疾患患者および対照群に比べて有意な増加 ($P < 0.05$) を示した。すなわち 1400 m 以内にあった慢性骨髄性白血病患者 15 例のうち 6 例 (40%) に播種性結核が認められた。この疾患群に属する 1400 - 9999 m の距離にいた 11 例にはこの種の結核を有するものはなかった。対照群では、231 例のうち 16 例 (6.9%) に播種性結核を認めた。疾患群内でその他の分野の比較を行なうことには、数が不十分のため制限がある。1400 m 以内で被爆した骨髄増殖性疾患患者では、播種性結核の有病率が高かったが、これは主として 1400 m 以内で被爆している慢性骨髄性白血病患者に播種性結核の有病率が著しく高かったことを反映するものである。予期に反して 1400 m 以内で被爆している骨髄増殖性疾患患者に認められた結核はすべて播種性であって、肺および所属リンパ節に局限された感染は全くなかった。これは、骨髄増殖性疾患患者においては有意量の電離放射線を受けると結核の拡散を誘発しやすいことを示唆している。

TABLE 2 RELATIONSHIP BETWEEN ACTIVE TUBERCULOSIS AND DISTANCE FROM HYPOCENTER

表 2 活動性結核と被爆距離との関係

Category 区分	Cases 症例	Pulmonary Tuberculosis 肺結核				Disseminated Tuberculosis 播種性結核			
		0-1399 m		1400+m		0-1399 m		1400+m	
		%	Number 数	%	Number 数	%	Number 数	%	Number 数
Acute myelogenous leukemia 急性骨髄性白血病	25	0	-	11.0	2	16.6	1	5.3	1
Chronic myelogenous leukemia 慢性骨髄性白血病	26	0	-	9.1	-	40.0	6	0	-
Myelofibrosis 骨髄線維症	10	0	-	0	-	14.3	1	33.3	1
Total 計		0	-	9.1	3	28.6	8	6.1	2
Comparison series 対照群		6.5	15	5.5	59	6.9	16	6.2	67

Similar data are not given for those with myeloproliferative disorders who were not in the city ATB. For leukemia cases epidemiologic differences between persons who were in the city ATB and those who were not make interpretations based on comparisons between these groups difficult.¹¹ However, in the present series of cases the prevalence of active pulmonary plus disseminated tuberculosis in persons with myeloproliferative disorders was not significantly different between those at 1400-9999 m and those not in the city.

原爆時市内にいなかった骨髄増殖性疾患患者についてはこの種の資料は示されない。白血病例では原爆時市内にいた者といなかった者とでは疫学的差異があるので、これら 2 つの群の比較によって解釈を加えることは困難となる。¹¹ しかし、今回の調査では、骨髄増殖性疾患患者における活動性肺結核と播種性結核の総合有病率については、1400 - 9999 m の範囲にいた者と市内にいなかった者の間に有意な差は認められなかった。

DISCUSSION

The present study demonstrates an increased prevalence of active tuberculosis in association with chronic myelogenous leukemia and myelofibrosis. Possible explanations for this association include the following:

Tuberculosis is one of the etiologic agents that incite these hematologic disorders;

Chronic myelogenous leukemia and myelofibrosis, as debilitating diseases usually associated with a long clinical course, predispose to tuberculosis in a non-specific fashion;

Treatment of the primary hematologic process with steroids and cytotoxic agents decreases resistance to tuberculosis;

Radiation-induced leukemia is not identical with the 'naturally-occurring' variety and one expression of this is a difference in the susceptibility to tuberculosis;

Leukocyte abnormalities favor development or dissemination of tuberculosis.

Tuberculosis has been implicated in the genesis of myelofibrosis;²⁰⁻²² Andre et al²² recently stated, "there is as much, and perhaps more, evidence clinically for considering tubercle bacilli as causative agents in the leukemias and other hematologic disorders as there is for viruses." Efforts to define the relationship between tuberculosis and hematologic diseases are often complicated by difficulty in deciding clinically or at autopsy which process is primary. Of the 23 persons in the present series found at autopsy to have co-existent active tuberculosis and a malignant disease of reticuloendothelial origin, 5 were known to have tuberculosis prior to the onset of the hematologic disorder. This is slightly larger prevalence of tuberculosis than would be expected on the basis of the *comparison series*, but the difference is not significant. Also, Muller²³ found no increase in the incidence of hematologic disease in a large series of patients with tuberculosis. Finally, assuming that acute and chronic myelogenous leukemia are etiologically related, the difference in prevalence of tuberculosis between the 2 forms is difficult to explain. Therefore, although the possibility cannot be excluded that tuberculosis is involved in the genesis of some of the *myeloproliferative disorders*, the present study does not support this concept.

Tuberculosis is apparently increased in malnutrition²⁴ and may be associated with diabetes mellitus²⁵ and Hodgkin's disease.^{18, 19} The association between diabetes mellitus

考 案

この調査では、慢性骨髄性白血病および骨髄線維症に随伴する活動性結核の有病率が高いことを認めた。この関係については次のような理由が考えられる。

結核はこれらの血液疾患を刺激する病因の1つである、

慢性骨髄性白血病および骨髄線維症は、常に長期の臨床経過をたどる衰弱性疾患であるから、非特異性結核を誘発しやすい、

ステロイドおよび細胞毒素剤による原発性血液疾患の治療は、結核に対する抵抗力を減少させる、

放射線による白血病と「自然発生」的白血病とは同一でない。その1つの表われが結核に対する感受性の差である、

白血球異常は結核の発現または拡散を促進する。

結核が骨髄線維症の発生と関係があることはすでに認められてきた。²⁰⁻²² Andre ら²² は、「結核菌を白血病および他の血液疾患の原因と考えることについては、ヴィールスについてと同様の、あるいはそれ以上の臨床的証拠がある」と最近発表した。結核と血液疾患との関係を確定するための作業は、臨床的にも剖検上もいずれの疾患過程が先かを決定することが困難なため、しばしば複雑となる。この調査の剖検で23例に活動性結核と細網内皮系悪性疾患の併存を認めたが、そのうち5例は血液疾患の発病以前に結核に罹患していたことが判明している。この結核有病率は対照群から予想していたよりやや高いが、しかしその差は有意でない。Muller²³ もまた大規模な結核患者に関する調査を行なったが、血液疾患の発生率の増加が認められなかった。結局、急性と慢性の骨髄性白血病は病因的に関係があるものと想定すると、この2種類の疾患の間にみられる結核有病率の差については説明が困難になる。したがって結核はある種の骨髄増殖性疾患の発生に関係があるという可能性は否定できないけれども、今回の調査ではこの考え方を裏付けるものはない。

結核は栄養失調²⁴ の場合には明らかに増加し、また糖尿病²⁵ および Hodgkin 病と合併して現われることもあろう。^{18, 19} 代謝作用の制御が十分行なわれない場合は明ら

and tuberculosis may also be related to nutrition since poor metabolic control apparently enhances susceptibility.²⁶ The present study showed no relation between Hodgkin's disease and active tuberculosis. Surprisingly, no active tuberculosis was found in 37 cases of malignant lymphoma although the majority of these cases were associated with debilitation and a protracted clinical course. Also, the prevalence of pulmonary and disseminated tuberculosis in 241 stomach carcinoma cases autopsied at ABCC during this same period of time was 11% and slightly less than in the general autopsy population. Stomach carcinoma in Japan is often accompanied by a long clinical course and marked debilitation. Therefore, in the present study, little if any evidence implicates debility *per se* in the association of tuberculosis with the *myeloproliferative disorders*.

The incidence of tuberculosis was very high in Japan following World War II.²⁷ Nutritional factors undoubtedly had some importance. The prevalence of tuberculosis dropped sharply in the past decade following an extensive public health campaign by the Japanese Ministry of Health and Welfare. The ABCC autopsy material and the cases comprising the present study reflect these factors. However, because of emphasis on unequivocal tuberculosis with histologic evidence of activity, a direct comparison between the data presented herein and other reports could be misleading.

Steroids have been more strongly implicated than any other chemotherapeutic agent in the development or dissemination of tuberculosis in patients with *myeloproliferative disorders* and other malignancies of the reticular system. The prevalence of tuberculosis in persons with *myeloproliferative disorders* treated with steroids was essentially the same as in individuals receiving no specific therapy. Also, the majority of the remaining 87 reticulo-endothelial malignancies, not included in the *myeloproliferative disorders*, also received steroids and the prevalence of tuberculosis in this group was extremely low. Active tuberculosis was increased in the *myeloproliferative disorders* receiving therapeutic X-ray. However, although X-ray therapy may be instrumental in the development of some cases of active tuberculosis among the *myeloproliferative disorders*, this factor is probably of minor importance since lymphomas and a variety of other malignant diseases treated in this fashion show no apparent increase in susceptibility to tuberculosis.

Discrepancies involving the prevalence of disseminated tuberculosis between cases within 1400m and those at 1400-9999m with chronic myelogenous leukemia were unexpected and may be artifactual. However, these differences are statistically significant. Moreover, if all of

かに感受性が増すから、糖尿病と結核の関連も栄養と関係があるかもしれない。²⁶ Hodgkin 病と活動性結核との関係はこの調査では認められなかった。悪性リンパ腫37例では、そのほとんどに衰弱や臨床経過の延引が伴ったにもかかわらず、意外にも活動性結核を認めなかった。またこの調査と同時期にABCCで剖検を行なった胃癌241例にみられる肺結核および播種性結核の有病率は11%で、一般剖検対象におけるものよりやや低かった。日本では胃癌はしばしば臨床経過が長びき、著しい衰弱を伴う。したがってこの調査では、結核と骨髄増殖性疾患との関係に対して衰弱自体が関与しているという証拠はほとんど認めなかった。

第2次世界大戦後の日本における結核の発生率はきわめて高かった。²⁷ 栄養的要因の重要性は疑う余地がなかった。日本政府厚生省が広範囲な公衆衛生運動を実施するようになり、10年間に結核有病率は急速に下降した。これらの要因は、ABCCの剖検資料やこの調査の症例にも反映している。しかし組織学的に活動性が認められる明確な結核に重点を置いているため、この報告書の資料を他の報告書のそれと直接に比較することは誤謬を招くおそれがある。

ステロイドが他のどんな化学的治療薬よりも、骨髄増殖性疾患およびその他の細網内皮系悪性腫瘍患者における結核の発現または拡散に関係が深いことはこれまで示唆されてきた。骨髄増殖性疾患患者でステロイド治療を受けた者の結核有病率は、特定の薬物療法を受けていない者の場合と本質的には同じであった。また、骨髄増殖性疾患に含まれなかった残りの細網内皮系悪性腫瘍87例の大半もステロイド治療を受けているが、この群の結核有病率はきわめて低かった。骨髄増殖性疾患患者でX線療法を受けた者においては活動性結核は増加していた。しかしX線療法は骨髄増殖性疾患における若干の活動性結核例の発現を助けたかもしれないが、この方法で治療を受けたリンパ腫およびその他の種類の悪性疾患では結核に対する感受性に明白な増加は認められないから、この要因はさして重要なものとも思われない。

慢性骨髄性白血病例で1400m以内にあったものと1400-9999mの範囲にあったものの間に播種性結核有病率に差があったことは予想外であったが、これは人工的所産かもしれない。ただし、これらの差異は統計的に有

the cases of reticuloendothelial diseases within 1400 m were eliminated from the present study, no significant relationship would remain between tuberculosis and the *myeloproliferative disorders*. Although there has been a disproportionate effort by ABCC lay autopsy contactors²⁸ to obtain autopsy permission in all individuals with a death certificate diagnosis of leukemia, regardless of exposure status, no known selective bias exists within the leukemia population.²⁹ Furthermore, it is difficult to visualize how this could be a contributory factor since superimposed tuberculosis was not suspected clinically in the majority of patients. Finally, no relationship existed between active tuberculosis and exposure status in the remainder of the ABCC autopsies.

Assuming that the relationship between exposure status and tuberculosis is not artifactual, it appears that exposure to ionizing radiation ATB alters the host response to tuberculosis in the presence of leukemia. This suggests that radiation-induced leukemia is not identical with the 'naturally-occurring' variety. There is evidence that this hypothesis may be true since marked differences in longevity and spleen size have been found in myelogenous leukemia cases between persons who were near to and those who were distant from the hypocenter.¹¹

The present study does not exclude the possibility that factors other than radiation are important in the association of tuberculosis and the *myeloproliferative disorders*. Previous reports agree with the present study in showing no overall increase in the prevalence of tuberculosis in leukemia.³⁰⁻³² Unfortunately, the majority of such studies do not consider the incidence of tuberculosis by type of leukemia. Lowther³¹ reviewed 27,104 autopsies and the prevalence of tuberculosis was 6.5%; the comparable figure for 285 cases of leukemia was 5.6% and he concluded that the coexistence of tuberculosis and leukemia was purely coincidental. However, of the 16 cases with coexistent leukemia and tuberculosis, 8 occurred in association with chronic myelogenous leukemia. This prevalence was therefore 12% or nearly twice that in the nonleukemic autopsy population. It is reasonable to suspect that leukocyte abnormalities occurring in the basic hematologic disease might favor the development or dissemination of tuberculosis.³³ Qualitative aberrations are probably of greater importance than changes of a quantitative nature since no active tuberculosis was found in 11 cases of aplastic anemia autopsied at ABCC during the period of this study (1949-62).

Temporal factors must be important also since the acute leukemias showed no increase in the prevalence of tuberculosis. Obviously time is required for reactivation of quiescent disease, dissemination of localized lesions or

意なものである。しかも、もし1400 m以内の細網内皮系疾患例をすべてこの調査から除外していたならば、結核と骨髄増殖性疾患との有意な関係を認めることはできなかったであろう。専門知識のないABCC剖検連絡員²⁸が、被曝状態と無関係に、白血病の死亡診断のあった者全員の剖検承諾を獲得したいという格別な努力をしたことはあったが、白血病群に関するかぎりでは選択上のかたよりとみなされるものはない。²⁹ しかも、ほとんどの患者において結核の随伴は臨床的に認められていないのであるから、どの程度これが有力な要因であり得たかを明確にすることはむづかしい。結局、残りのABCC剖検例には活動性結核と被曝状態との関連性は認められなかった。

被曝状態と結核との関係が人工的なものでないと仮定すれば、原爆時に電離放射線の照射を受けたことによって、白血病患者の結核に対する反応の仕方が変わってくるように思われる。これは放射線による白血病が「自然発生」的白血病と同じでないことを示唆する。爆心地から近距離にいた者と遠距離にいた者とは、骨髄性白血病における寿命および脾臓の大きさに著しい差異が認められているので、この仮説は真でありうるという実証がある。¹¹

この調査では、放射線以外の要因が結核と骨髄増殖性疾患の併発に重要な役割を持っているかもしれないという可能性を否定するものではない。白血病においては結核有病率が全般的に高くはないとしている点では、従来の報告書もこの調査と一致する。³⁰⁻³² あいにく、それらの調査では大抵白血病の病型別結核有病率を考慮していない。Lowther³¹は27,104例の剖検について検討を行なっているが、結核有病率は6.5%であった。更に285例の白血病においては、その率は5.6%であり、彼は結核と白血病の併存は全く偶発的なものであると結論した。³¹ しかし、白血病と結核が併存している16例のうち、8例は慢性骨髄性白血病にみられたものである。したがってこの有病率は12%であって、白血病以外の剖検対象におけるそのほとんど2倍である。基本的な血液疾患において発生する白血球異常は結核の発現または拡散を助けるのではないかと想像することはもっともなことである。³³ この調査の期間中(1949-62年)ABCCで剖検を実施した無形成性貧血11例には活動性結核が認められていないから、質的变化はおそらく量的変化よりも重要であると思われる。

急性白血病には結核有病率の増加が認められないところから、時間的要因もまた重要な役割を果たしているに相違ないと思われる。休止性疾患の再活動、限局性病変の拡散、または原発性結核罹病の機会が十分であるた

sufficient opportunity to contract primary tuberculosis. The acute leukemias in the present series survived only an average of 6.7 months after the onset of symptoms; comparable figures for chronic myelogenous leukemia and myelofibrosis were 30.0 and 32.5 months respectively.¹¹ The demonstration of a direct relationship between the estimated survival and the prevalence of disseminated tuberculosis supports this concept.

SUMMARY

The present study demonstrated an increased prevalence of active disseminated tuberculosis in cases of chronic myelogenous leukemia and myelofibrosis autopsied at the Atomic Bomb Casualty Commission during 1949-62. No such increase was found in association with acute leukemia or malignant lymphoma. The prevalence of disseminated tuberculosis among the *myeloproliferative disorders* was directly proportional to the estimated duration of symptoms of the primary hematologic disease and, with the possible exception of therapeutic X-ray, was little influenced by antileukemic therapy. There appeared to be no increase in tuberculosis in association with previous steroid or antimetabolite administration; the relationship with alkylating agents was equivocal.

Cases of chronic myelogenous leukemia arising in persons within 1400 m of the atomic explosion showed a significantly increased prevalence of disseminated tuberculosis in comparison with cases at 1400-9999 m. The implications of the data are discussed in relation to the pathogenesis of tuberculosis in the *myeloproliferative disorders*.

めには明らかに時間を必要とする。この調査における急性白血病患者は症状発現後平均 6.7 か月生存したにすぎない。慢性骨髄性白血病および骨髄線維症におけるこの平均生存期間はそれぞれ 30.0 か月および 32.5 か月であった。¹¹ 推定生存期間と播種性結核有病率の間に直接関係が認められることはこの考え方を裏付ける。

要 約

この調査では、1949-62年に原爆傷害調査委員会 (ABCC) で剖検を行なった慢性骨髄性白血病例および骨髄線維症例における活動性播種性結核有病率の増加を明らかにした。この種の増加は急性白血病または悪性リンパ腫の場合には認められなかった。骨髄増殖性疾患における播種性結核有病率は原発性血液疾患の症状の推定持続期間に正比例し、例外と考えられる X 線治療の場合を除けば、抗白血病療法によって影響されることはほとんどなかった。以前にステロイドまたは抗代謝物の投与を受けたことによる結核有病率の増加はないように思われた。アルキル基剤との関係ははっきりしない。

1400-9999 m にいた例と比較すると、1400 m 以内の者に発生した慢性骨髄性白血病例には、播種性結核の有病率に有意な増加が認められた。その資料について、骨髄増殖性疾患における結核の病因との関係を検討した。

REFERENCES

参考文献

1. COURT-BROWN, W.M., DOLL, R.: Leukaemia and aplastic anaemia in patients irradiated for ankylosing spondylitis. Medical Research Council special report series, No. 295. Her Majesty's Stationery Office, London, 1957
(強直性脊椎炎に対して放射線療法を受けた患者における白血病および再生不能性貧血)
2. FOLLEY, J.H., 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)
3. HEYSSEL, R., BRILL, A.B., 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)
4. MOLONEY, W.C., LANGE, R.D.: 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)

5. MOLONEY, W.C.: 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)
6. MOLONEY, W.C., KASTENBAUM, M.A.: 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)
7. LANGE, R.D., MOLONEY, W.C., 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)
8. ANDERSON, R.E., HOSHINO, T., YAMAMOTO, T.: Myelofibrosis with myeloid metaplasia in survivors of the atomic bomb in Hiroshima. *Ann Intern Med* 60:1, 1964
(広島原爆被爆生存者における骨髓様化生を伴う骨髓線維症)
9. ANDERSON, R.E., ISHIDA, K.: Malignant lymphoma in survivors of the atomic bomb in Hiroshima. *Ann Intern Med* 61:853-62, 1964
(広島原爆被爆生存者における悪性リンパ腫)
10. PHAIR, J.P., ANDERSON, R.E., NAMIKI, H.: The central nervous system in leukemia. *Ann Intern Med* 61:863-75, 1964
(白血病における中枢神経系)
11. ANDERSON, R.E., YAMAMOTO, et al: An autopsy study of leukemia in Hiroshima. *Arch Path* 78:618-25, 1964
(広島における白血病の剖検)
12. FINCH, S.C., HRUBEC, Z.: Program for the investigation of leukemia and related disorders at ABCC. (In preparation)
(ABCCにおける白血病および関連疾患の調査計画) (作成中)
13. ARAKAWA, E.T.: Radiation dosimetry in Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivors. *New Eng J Med* 263:488-93, 1960
(広島および長崎被爆生存者に関する放射線量測定)
14. SOCOLOW, E.L., 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)
15. 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)
16. FREDMAN, L.R., FUKUSHIMA, K.: ABCC-JNII Adult Health Study. Report 4. 1960-62 cycle of examinations, Hiroshima and Nagasaki. *ABCC TR* 20-63
(ABCC - 予研 成人健康調査. 第4報 1960 - 62年周期診察)
17. FINCH, S.C., HOSHINO, T., et al: Chronic lymphocytic leukemia in Hiroshima and Nagasaki, Japan. (In preparation)
(広島および長崎における慢性リンパ球性白血病) (作成中)
18. EWING, J.: Neoplastic Diseases. 4th Ed., Philadelphia, W.B. Saunders, 1940. p. 416
(新生物性疾患)
19. RAZIS, D.V., DIAMOND, H.D., CRAVER, L.F.: Hodgkin's disease associated with other malignant tumors and certain non-neoplastic diseases. *Amer J Med Sci* 238:327, 1959.
(他の悪性腫瘍およびある種の非新生物性疾患に随伴するホジキン病)
20. DONHAUSER, J.L.: The human spleen as a hematopoietic organ, as exemplified in a case of splenomegaly with sclerosis of the bone marrow. *J Exper Med* 40:559, 1908
(骨髓硬化症を伴う脾腫例に示された血液生成性臓器としての人間の脾臓)
21. CRAIL, H.W., ALT, H.L., NADLER, W.H.: Myelofibrosis associated with tuberculosis - A report of 4 cases. *Blood* 3:1426, 1948
(結核に随伴する骨髓線維症 - 4つの症例報告)
22. ANDRE, J., SOHWARTZ, R., DAMESHEK, W.: Tuberculosis and myelosclerosis with myeloid metaplasia. Report of three cases. *JAMA* 178:1169, 1961
(結核と骨髓様化生を伴う骨髓硬化症)
23. MULLER, G.L.: Clinical Significance of the Blood in Tuberculosis. New York, Commonwealth Fund, 1943. pp 11-9, 168-71
(結核における血液の臨床的意義)
24. JACKSON, C.M.: The Effects of Inanition and Malnutrition Upon Growth and Structure. Philadelphia, P. Blakiston's Sons, 1925
(飢餓による衰弱および栄養不良が成長および構造に及ぼす影響)
25. BOUCOT, K.R.: Diabetes mellitus and pulmonary tuberculosis. *J Chron Dis* 6:256, 1957
(糖尿病と肺結核)

26. WARWICK, M.T.: Pulmonary tuberculosis and diabetes mellitus. *Quart J Med* 26:31, 1957
(肺結核と糖尿病)
27. YAMAGUCHI, M.: Population trend and public health in Japan. *Yale J Biol Med* 32:370, 1959-60
(日本における人口動態および公衆衛生)
28. ANGEVINE, D.M.: An unusual autopsy service. *Arch Path* 76:593, 1963
(異例の剖検調査)
29. STONE, R.S., ANDERSON, P.S. 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)
30. ABBATT, J.D., LEA, A.J.: Leukemia and pulmonary tuberculosis. *Lancet* 273:917, 1957
(白血病と肺結核)
31. LOWTHER, C.P.: Leukemia and tuberculosis. *Ann Intern Med* 51:52, 1959
(白血病と結核)
32. ROSENTHAL, F.D.: Tuberculosis and leukemia. *Brit J Tuberc Dis Chest* 50:313, 1956
(結核と白血病)
33. ARENDS, A.: Blood disease and the so-called generalized non-reactive tuberculosis. *Acta Med Scand* 136:417, 1950
(血液疾患といわゆる全身性非反応性結核)