

OBSERVATIONS ON TYPE-SPECIFIC LEUKEMIA, SURVIVORSHIP AND
CLINICAL BEHAVIOR OF RADIATION-RELATED LEUKEMIA
HIROSHIMA AND NAGASAKI, 1946-64

広島および長崎における放射線関連白血病の病型、
生存期間および臨床態度に関する観察 1946-64年

O. JOSEPH BIZZOZERO, Jr., M.D.

KENNETH G. JOHNSON, M.D.

ANTONIO CIOCCO, Sc.D.

In collaboration with 共同研究者

SHO KAWASAKI, M.D. 河崎 昭

SHIGEKI TOYODA, M.D. 豊田成樹



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。

OBSERVATIONS ON TYPE-SPECIFIC LEUKEMIA, SURVIVORSHIP AND
CLINICAL BEHAVIOR OF RADIATION-RELATED LEUKEMIA IN
HIROSHIMA AND NAGASAKI, 1946-64

広島および長崎における放射線関連白血病の病型、
生存期間および臨床態度に関する観察 1946—64年

O. JOSEPH BIZZOZERO, Jr., M.D.¹ †

KENNETH G. JOHNSON, M.D.¹

ANTONIO CIOCCO, Sc.D.²

In collaboration with 共同研究者

SHO KAWASAKI, M.D.¹ 河崎 昭

SHIGEKI TOYODA, M.D.¹ 豊田成樹

Approved 承認 14 April 1966



ATOMIC BOMB CASUALTY COMMISSION
HIROSHIMA AND NAGASAKI, JAPAN

A Cooperative Research Agency of
U.S.A. NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES · NATIONAL RESEARCH COUNCIL
and
JAPANESE NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH OF THE MINISTRY OF HEALTH AND WELFARE

with funds provided by
U.S.A. ATOMIC ENERGY COMMISSION
JAPANESE NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH
U.S.A. PUBLIC HEALTH SERVICE

原 爆 傷 害 調 査 委 員 会

広島および長崎

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

(米 国 原 子 力 委 員 会、厚 生 省 国 立 予 防 衛 生 研 究 所 お よ び 米 国 公 衆 衛 生 局 の 研 究 費 に よ る)

Departments of Medicine¹ and Statistics²

臨床部¹ および統計部²

† Surgeon, US Public Health Service, Division of Radiological Health, Research Branch, assigned to ABCC

米 国 公 衆 衛 生 局 放 射 線 保 健 部 研 究 部 門 所 属 医 師 で ABCC へ 派 遣

ACKNOWLEDGMENT

感謝のことば

We sincerely acknowledge the careful labor of our predecessors at ABCC who have made this study possible, and especially the contribution of the present consultant and staff hematologists: Dr. S.C. Finch of Yale University, Professor M. Tomonaga, Nagasaki University, and Professor G. Wakisaka, Kyoto University, Dr. T. Hoshino, Kyoto University, Dr. T. Itoga, Nagasaki University, and the present staff statisticians: Dr. R. Milton, Dr. P. Archer, and Mr. K. Omae. In addition, we thank Mr. G. Day for his preparation of the tables and figures, and Mr. K.B. Noble for his general comments.

本調査を可能にした前任者たちの注意深い努力を感謝するとともに、現在の顧問や臨床部血液学専門医のかたがた、すなわち、Yale 大学の Dr. S. C. Finch、長崎大学の朝長正允教授、京都大学の脇坂行一教授、京都大学の星野 孝博士および長崎大学の糸賀 敬博士ならびに現在の統計部職員 Dr. R. Milton, Dr. P. Archer および大前幸吉氏からいただいた協力に特に深謝する。また、図表作成を担当された Mr. G. Day および一般的意見を寄せられた Mr. K. B. Noble に謝意を表す。

A paper based on this report has been submitted to the following journal

本報告に基づく論文は下記の雑誌に提出した

The New England Journal of Medicine

CONTENTS

目次

Introduction 緒言	1
Materials and Methods 材料および方法	1
Results 結果	
Distribution of Specific Leukemia Types 白血病の各病型別分布	2
Incidence of Specific Leukemia Types 白血病の病型別発病率	4
Survival Time 生存期間	7
Clinical Presentation of Three Specific Leukemia Types 3種の白血病型における臨床所見	9
Discussion 考察	9
Summary 総括	12
References 参考文献	13

TABLES

表

1. Leukemia distribution by type 白血病の病型別分布	3
2. Definite and probable leukemia by type 診断確実およびほぼ確実な白血病の病型別分布	4
3. Survival time 生存期間	9

FIGURES

図

1. Leukemia distribution 0-1500 m 白血病分布, 0 - 1500 m 群	3
2. Incidence by leukemia type, year of onset and sex 白血病発病率: 病型・発病年度・性別	6
3. Incidence by leukemia type and year of onset 白血病発病率: 病型・発病年度別	6
4. Incidence by leukemia type and exposure 白血病発病率: 病型・被爆群別	7

OBSERVATIONS ON TYPE-SPECIFIC LEUKEMIA, SURVIVORSHIP AND CLINICAL BEHAVIOR OF RADIATION-RELATED LEUKEMIA IN HIROSHIMA AND NAGASAKI, 1946-64

広島および長崎における放射線関連白血病の病型
生存期間および臨床態度に関する観察 1946-64年

INTRODUCTION

The experience of the Atomic Bomb Casualty Commission (ABCC) in the detection of leukemia in Hiroshima and Nagasaki, Japan for the period 1946-64 was recently reported.¹ Between 1946-54 incidence rates for leukemia were extremely high in persons exposed within 1500 m from the hypocenters at the time of the bombs(ATB). This period reflected maximal radiation effect. Attention was invited also to the remarkably high rate of chronic leukemia in persons under 30 years of age ATB and a shorter appearance time of acute and chronic leukemia for those within 1500 m from the hypocenters who were in this younger age group.

This report concerns the type-specific leukemia characteristics of the period 1946-64. Length of survival and clinical and laboratory observations are also presented.

MATERIALS AND METHODS

The ABCC leukemia case detection and review program has been described in detail by Finch et al² and was summarized in the previous report.¹

The measure of exposure used is the subject's distance in meters from the bombs' hypocenters. This has proved to be a useful index of radiation dosage.

During January 1946 - December 1964 in Hiroshima and Nagasaki, 326 cases of definite or probable leukemia occurred in persons within 10,000 m from the hypocenters ATB. These 326 cases comprise two exposure groups: those within 1500 m (160 cases), and a second group between 1501-10,000 m from the hypocenters (166 cases).

All data available on these 326 cases have been reviewed with regard to leukemia type, certainty of diagnosis, exposure status, age, sex, and date of clinical onset of disease. Pertinent clinical and laboratory data relating to onset, diagnosis, start of therapy, remission and general course were abstracted from individual medical records and recorded on a specially developed work sheet.

緒言

原爆傷害調査委員会 (ABCC) が1946-64年に広島・長崎両市で行なった白血病探知調査の結果についてはさきに報告した。¹ それによれば、1946-54年間には、爆心地から1500m以内で被爆した者に白血病の発病率がきわめて高く、この期間に放射線の影響が最も顕著に現われていた。さらに、原爆当時の年齢が30歳未満であった者に慢性白血病が非常に高率に発生し、この若年齢層における1500m以内の被爆者では急性および慢性白血病の発病時期が早いことを指摘した。

本報告は、1946-64年間の白血病の各病型の特徴に関するものであり、生存期間、臨床所見および臨床検査所見も示す。

材料および方法

ABCC で実施されている白血病症例発見と検討の調査計画については、すでに Finch ら² によって詳細に述べられており、先の報告において要約された。¹

被曝の程度は対象の爆心地からの距離を用い、mで表わした。これは放射線線量の有用な指標とされている。

1946年1月から1964年12月までに、広島と長崎で原爆時爆心地から10,000m以内にいた者において診断確実およびほぼ確実とされた白血病症例は326例であった。これら326例は2つの被爆群からなっている。その1つは爆心地から1500m以内の被爆群(160例)で、他の1つは1501-10,000mの被爆群(166例)である。

この326例について利用しうる全資料は白血病の病型、診断の確実度、被爆状態、年齢、性および臨床的発病年月などについて検討された。発病、診断、治療の開始、寛解および一般経過などに関する適当な臨床ならびに臨床検査所見を各患者の診療録から要約し、特に作成した用紙に転載した。

Month and year of onset of leukemia had been determined for all cases after careful study of collected data. These dates undergo constant review as new data are obtained. Since the onset of acute leukemia generally produces sudden changes in health status, a more satisfactory dating of its onset is possible than with chronic leukemia.

To compute incidence and mortality rates a fixed Life Span Study sample is used.³ This sample consists of approximately 100,000 persons who were alive and resident in Hiroshima or Nagasaki on 1 October 1950. The exposure category (distance in meters from the hypocenter), sex, and age ATB are known for all members of this sample. Of the 326 cases of leukemia detected in those exposed between 0-10,000 m, 88 cases occurred in this fixed population and incidence rates have been computed for this latter group.

In this report median survival time is expressed in months (30 days equalling one month) from the estimated date of onset to the date of death. The accuracy of the survival time determination is limited by the accuracy of dating onset.

RESULTS

Distribution of Specific Leukemia Types Three specific leukemia types, acute granulocytic, acute lymphocytic, and chronic granulocytic, constitute 76.3% of the cases occurring in the 0-1500 m group. In the 1501-10,000 m group 60.3% of the cases belonged to these same three specific leukemia types. The distribution by type, period of onset and exposure for the 326 cases is shown in Table 1.

In the 0-1500 m group, acute granulocytic leukemia and other acute leukemias tended to be equally distributed in the two time periods, 1946-55 and 1956-64. However, chronic granulocytic and acute lymphocytic leukemia in this exposure group showed a definite excess of cases (83.6% and 74.3% respectively) during 1946-55 with only 16.4% and 25.7% respectively occurring between 1956-64. Distribution percentages in the 1501-10,000 m group generally follow a pattern of a lesser percentage of cases in the 1946-55 period compared to the later period 1956-64.

Figure 1 shows the similar distribution curves for cases of chronic granulocytic and acute lymphocytic leukemia developing between 1946-55 in those exposed within 1500 m. This same pattern is also seen for these specific leukemia types occurring in the Life Span Study sample. By contrast acute granulocytic and acute leukemia, other

白血病的発病年月は、全症例について収集されている資料を注意深く検討したあと決定した。この発病年月は、新しい資料が入手される都度再検討される。急性白血病の発病では、一般に健康状態に急変を起こすので、その発病年月は慢性白血病の場合よりもより満足に決定できる。

発病率と死亡率の計算には、寿命調査³の固定人口標本を用いた。この標本は、1950年10月1日現在生存し広島あるいは長崎に居住していた約100,000人で構成されており、その全員の被爆状態(爆心地からの距離)、性別と原爆時年齢がわかっている。0-10,000 mの被爆者に認められた白血病326例中88例はこの固定人口に発生しており、この後者について発病率の計算が行われた。

本報告では生存期間中央値が発病の推定時期から死亡時までの月数(1か月を30日として計算)で表わされている。この生存期間決定の正確度は、発病時期決定が正確であるかどうかで左右される。

結 果

白血病の各病型別分布 0-1500m群に発生した症例の76.3%は、急性骨髄性、急性リンパ性および慢性骨髄性白血病の3つで占められている。1501-10,000m群では症例の60.3%がこの3つの病型に属している。326例についての病型、発病時期および被爆群別による分布は表1に示されている。

0-1500m群では、急性骨髄性白血病とその他の急性白血病が、1946-55年および1956-64年の両期間に均等に分布している傾向があった。しかし、同群の慢性骨髄性白血病と急性リンパ性白血病は、1946-55年間に著しく多く(それぞれ83.6%と74.3%)、1956-64年間にはそれぞれわずかに16.4%と25.7%であった。1501-10,000m群における分布の百分率をみると、1946-55年間の症例の百分率は、後期の1956-64年間に比し一般に低かった。

図1は、1500m以内群において1946-55年間に発生した慢性骨髄性白血病と急性リンパ性白血病の分布曲線が互いに似ていることを示す。同様な傾向は寿命調査標本でもみられる。一方、1500m以内で被爆した急性骨髄性白

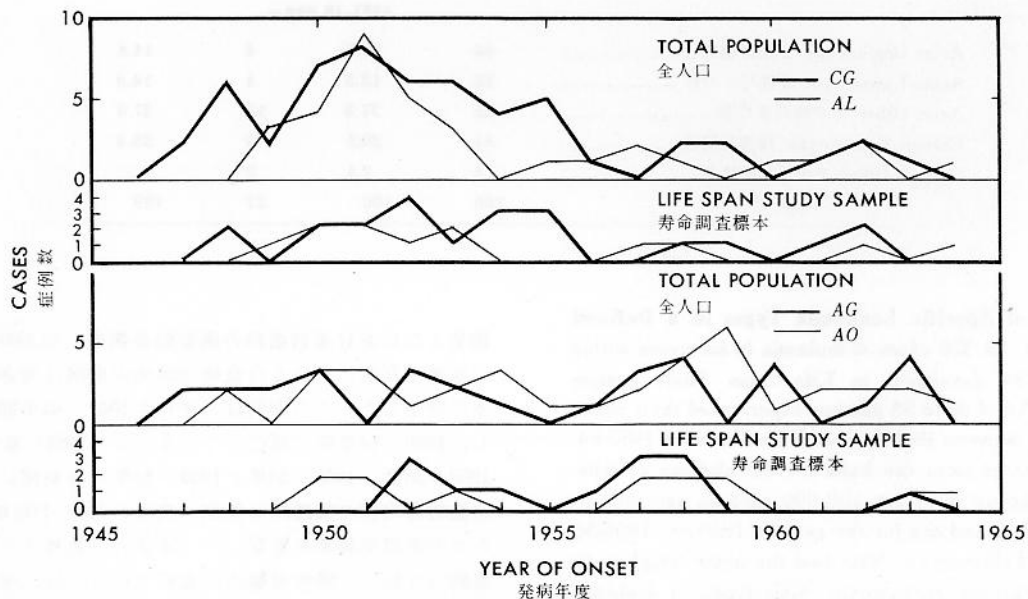
TABLE 1 LEUKEMIA DISTRIBUTION BY TYPE, PERIOD OF ONSET, AND EXPOSURE

表1 白血病の分布：病型・発病時期・被爆群別

Type of leukemia 白血病の病型	Total 計		1946-54		1955-64	
	Number 数	%	Number 数	%	Number 数	%
0-1500 m						
Acute Granulocytic 急性骨髄性.....	32	100	15	46.9	17	53.1
Acute Lymphocytic 急性リンパ性.....	35	100	26	74.3	9	25.7
Acute Other その他の急性型.....	37	100	15	40.5	22	59.5
Chronic Granulocytic 慢性骨髄性.....	55	100	46	83.6	9	16.4
Chronic Other その他の慢性型.....	1	100	1	100	0	-
Total 計	160	100	103	64.4	57	35.6
1501-10,000 m						
Acute Granulocytic 急性骨髄性.....	44	100	11	25.0	33	75.0
Acute Lymphocytic 急性リンパ性.....	22	100	9	40.9	13	59.1
Acute Other その他の急性型.....	62	100	25	40.3	37	59.7
Chronic Granulocytic 慢性骨髄性.....	34	100	13	38.2	21	61.8
Chronic Other その他の慢性型.....	4	100	0	-	4	100
Total 計	166	100	58	34.9	108	65.1

FIGURE 1 DISTRIBUTION OF LEUKEMIA 0-1500 m

図1 0-1500m群における白血病分布



CG chronic granulocytic, AG acute granulocytic, AL acute lymphocytic, AO acute other
CG 慢性骨髄性, AG 急性骨髄性, AL 急性リンパ性, AO その他の急性型

types, exposed within 1500 m are more evenly distributed in both periods of time. The distribution patterns of type-specific leukemia are similar for both cities.

Table 2 shows the distribution of type-specific leukemia by exposure category in the total population and in the Life Span Study sample. Within 1500 m the distribution pattern of type-specific leukemia is similar in these two populations. Thus, the Life Span Study sample may be regarded as representative of the larger population exposed within 1500 m. However, this similarity between populations is not so clear between 1501-10,000 m. This may be ascribed to the small number of leukemia cases occurring in this exposure category of the Life Span Study sample.

白血病とその他の型の急性白血病は両期間ともにより均等に分布している。白血病の病型別分布の様相は両市において類似している。

表2は、全人口および寿命調査標本における白血病の各病型の被爆区分別分布を示す。1500m以内群では、白血病の病型別分布は両人口において同様な傾向を示している。したがって、寿命調査標本は1500m以内の被爆者全人口を代表すると考えてさしつかえないであろう。しかし、1501-10,000mでは両人口間の類似性はあまりはっきりしない。これは、寿命調査標本のこの被爆群に発生した白血病症例が少ないためかもしれない。

TABLE 2 DISTRIBUTION OF DEFINITE AND PROBABLE LEUKEMIA CASES BY TYPE AND EXPOSURE

表2 診断確定およびほぼ確定な白血病の分布：病型・被爆群別

Leukemia 白血病	Total 計		Life Span Study 寿命調査	
	Number 数	%	Number 数	%
0-1500 m				
Acute Granulocytic 急性骨髄性	32	20.0	13	21.3
Acute Lymphocytic 急性リンパ性	35	21.9	12	19.7
Acute Other その他の急性型	37	23.1	13	21.3
Chronic Granulocytic 慢性骨髄性	55	34.4	22	36.1
Chronic Other その他の慢性型	1	0.6	1	1.6
Total 計	160	100	61	100
1501-10,000 m				
Acute Granulocytic 急性骨髄性	44	26.5	4	14.8
Acute Lymphocytic 急性リンパ性	22	13.3	4	14.8
Acute Other その他の急性型	62	37.3	10	37.0
Chronic Granulocytic 慢性骨髄性	34	20.5	9	33.4
Chronic Other その他の慢性型	4	2.4	0	-
Total 計	166	100	27	100

Incidence of Specific Leukemia Types in a Defined Population Of 326 cases of leukemia in survivors within 10,000 m, 88 developed in Life Span Study sample members. All of these 88 persons experienced their onset of leukemia between 1946-64 and all died between 1950-64. These 88 cases form the basis for calculations of type-specific leukemia rates per 100,000 persons per year by exposure group and sex for the periods 1950-54, 1955-59 and 1960-64 (Figure 2). Note that the acute lymphocytic (AL) and chronic granulocytic (CG) types of leukemia parallel one another throughout these periods with peak rates during 1950-54, while acute granulocytic (AG) and

固定人口における白血病の病型別発病率 10,000m以内の被爆生存者における白血病 326例中88例は寿命調査標本に発生した。この88例はいずれも1946-64年間に発病し、1950-64年間に死亡している。この88例に基づいて、1950-54年、1955-59年と1960-64年の各期間における白血病各病型の被爆区分群別一性別の人口 100,000人当たりの年間発病率を計算した(図2)。急性リンパ性白血病(AL)と慢性骨髄性白血病(CG)は、全期間を通じて平行した推移を示し、ともに1950-54年に最高である。これに対して、急性骨髄性白血病(AG)とその

acute leukemia, other types (AO) follow a different pattern with peak rates during 1955-59. The incidence rates for all specific leukemia types in the group within 1500 m definitely exceed the incidence rates of their corresponding types in the 1501-10,000 m group. These latter rates are similar in magnitude to the spontaneous incidence rates observed by MacMahon and Clark⁴ for Brooklyn, New York between 1943-52. Unfortunately type-specific leukemia incidence tables by age and sex are not available for all Japan. In addition, attention is directed to the incidence rates for persons exposed within 1500 m which are generally higher in males during 1950-59. This is particularly true for chronic granulocytic leukemia.

Figure 3 represents type-specific leukemia incidence rates per 100,000 persons per year by age ATB and exposure status during 1950-54, 1955-59 and 1960-64. The following relations are noted:

1950-54 This earlier period was characterized by maximum incidence of leukemia of all types in persons 0-29 years of age ATB and exposed within 1500 m. An increase in acute granulocytic leukemia for people over 30 years of age ATB and exposed within 1500 m is also seen. Only chronic granulocytic leukemia occurring in the group within 1500 m showed increased incidence rates for all age groups analyzed. The high incidence rate (26 cases per 100,000 persons per year) of chronic granulocytic leukemia in those who were 0-14 years of age ATB and exposed within 1500 m is again noted.

1955-59 This middle period was characterized by declining incidence rates in those exposed within 1500 m for all leukemia types except acute granulocytic leukemia in persons over 30 years of age ATB (30 cases per 100,000 persons per year) and acute leukemia, other types, which showed an increase in persons 15-29 years of age ATB (18 cases per 100,000 persons per year) and over 45 years of age ATB (9 cases per 100,000 persons per year).

1960-64 This later period showed a further decline in incidence rates in all leukemia types for all age groups exposed within 1500 m. The rates in the 1501-10,000 m group are increased during this period and reflect the increasing rate of spontaneous leukemia in Japan since 1950.⁵

In Figure 4 annual incidence rates for type-specific leukemia by age ATB (0-29 years and over 30 years) sex and exposure group are pictured. During 1950-59 the rates for males exposed within 1500 m were generally in excess of those for females in all leukemia types except for acute granulocytic and acute leukemia, other types,

他の型の急性白血病 (AO) の傾向は異なっており、1955-59年に最も高率である。1500m 以内の群における白血病の各病型の発病率は、1501-10,000m 群のそれよりも明らかに高率であった。この後者の群にみられる率は、米国のNew York市 Brooklyn地区についてMacMahonとClark⁴が報告している1943-52年間の自然発病率に近い。残念ながら、日本全国の白血病各病型の年齢・性別発病率がわかっていない。加うるに、1500m 以内の被爆者では、1950-59年間の発病率が全般的に男子に高率であることは注意をひき、これは特に慢性骨髄性白血病においてそうである。

図3は、1950-54年、1955-59年および1960-64年の各期間における白血病各病型の人口100,000当たり年間発病率を、原爆時年齢と被爆状態別に示す。この図からは、次の関係が認められる。

1950-54年 初期では、原爆時年齢0-29歳で1500m 以内の被爆者において、各病型の白血病発病率が最高を示したことが特徴である。また原爆時年齢が30歳以上で1500m 以内の被爆者に、急性骨髄性白血病の増加が認められる。1500m 以内群に発生した慢性骨髄性白血病のみは解析の対象となったすべての年齢区分についての発病率の増加を示した。ここでも慢性骨髄性白血病の高い発病率(年間100,000人当たり26例)が原爆時年齢0-14歳で1500m 以内の被爆者において見られる。

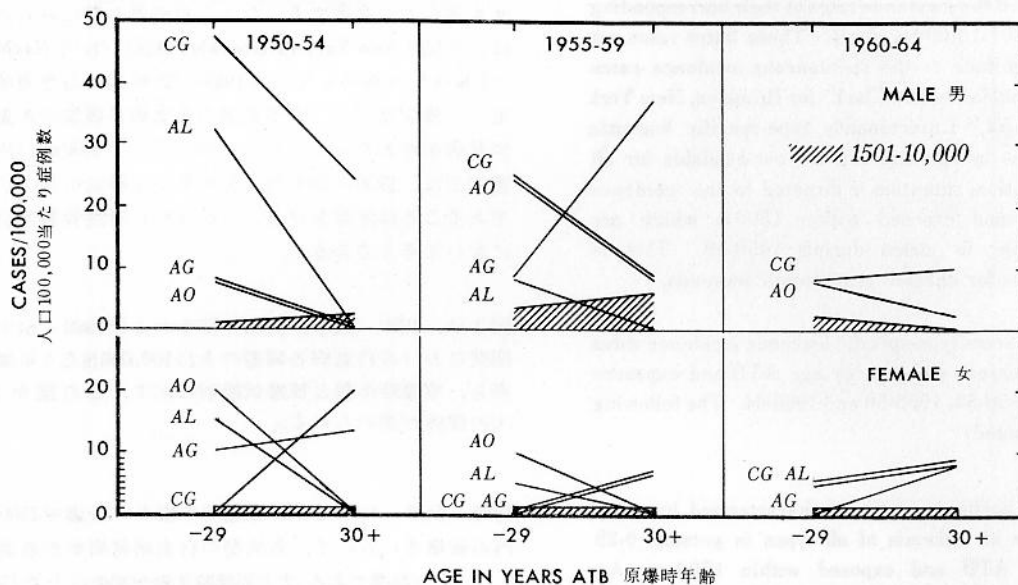
1955-59年 中期になると1500m 以内の被爆者においては白血病の各病型についての発病率の下降が認められるのが特徴であった。ただし例外は、原爆時年齢が30歳以上の者における急性骨髄性白血病(年間100,000人当たり30例)であり、また、その他の型の急性白血病は原爆時年齢15-29歳の者(年間100,000人当たり18例)と45歳以上の者(年間100,000人当たり9例)において増加を示した。

1960-64年 後期では、1500m 以内で被爆したすべての年齢群についての発生率は、白血病の各病型においてさらに減少を示した。1501-10,000m 群における発生率は、この期間に上昇し、1950年以来日本における自然発生白血病の増加⁵を反映している。

図4には、白血病各病型の原爆時年齢(0-29歳と30歳以上)、性および被爆群別の年間発病率が図示されている。1950-59年間の1500m 以内の被爆男子における発生率は、1950-54年間の急性骨髄性白血病と他型の急性

FIGURE 2 ANNUAL INCIDENCE* PER 100,000 BY TYPE OF LEUKEMIA, AGE ATB, YEAR OF ONSET SEX AND EXPOSURE

図2 人口100,000当たりの年間白血病発病率*：病型・原爆時年齢・発病年度・性・被爆群別

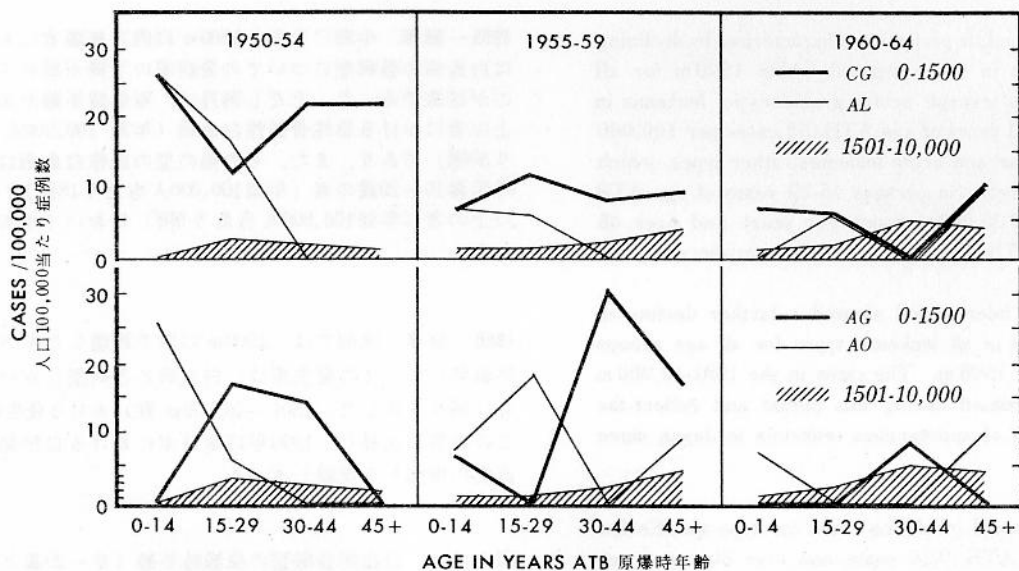


* Calculated from 88 cases in Life Span Study Sample 寿命調査標本88例に基づく計算

CG chronic granulocytic, AG acute granulocytic, AL acute lymphocytic, AO acute other
CG 慢性骨髄性, AG 急性骨髄性, AL 急性リンパ性, AO その他の急性型

FIGURE 3 ANNUAL INCIDENCE* PER 100,000 BY TYPE OF LEUKEMIA, AGE ATB, YEAR OF ONSET AND EXPOSURE

図3 人口100,000当たりの年間白血病発病率*：病型・原爆時年齢・発病年度・被爆群別

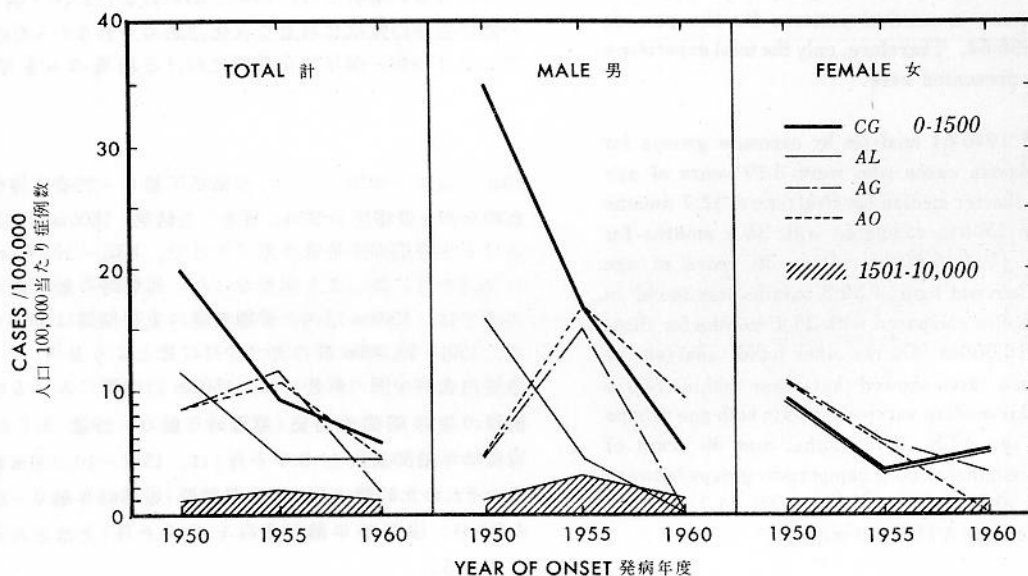


* Calculated from 88 cases in Life Span Study Sample 寿命調査標本88例に基づく計算

CG chronic granulocytic, AG acute granulocytic, AL acute lymphocytic, AO acute other
CG 慢性骨髄性, AG 急性骨髄性, AL 急性リンパ性, AO その他の急性型

FIGURE 4 ANNUAL INCIDENCE* PER 100,000 BY TYPE OF LEUKEMIA, EXPOSURE GROUP AND SEX

図4 人口100,000当たりの年間白血病発病率*：病型・被爆群・性別



* Calculated from 88 cases in Life Span Study Sample 寿命調査標本88例に基づく計算

CG chronic granulocytic, AG acute granulocytic, AL acute lymphocytic, AO acute other

CG 慢性骨髄性, AG 急性骨髄性, AL 急性リンパ性, AO その他の急性型

between 1950-54. Particular attention is called to the predominance of males during 1950-54 with chronic granulocytic leukemia who were 0-29 years of age ATB and exposed within 1500 m. Also during 1955-59 males predominated in those cases of acute granulocytic leukemia in persons over 30 years of age ATB and exposed within 1500 m.

Survival Time In the computation of survival times from onset of leukemia to death the cases of leukemia in each exposure category have been divided into two groups based on age (0-29 years and over 30 years of age ATB). Twelve persons were still alive in December 1965 including 1 case of chronic lymphocytic leukemia between 1501-10,000 m (survived 53.9 months); 5 cases of chronic granulocytic leukemia exposed within 1500 m (survival times range from 32.0 to 129.4 months); 6 cases of chronic granulocytic leukemia between 1501-10,000 m (survival times range from 16.7 to 116.5 months). Of the 12 cases 2 were excluded from the final analysis because the individual survival times, calculated to December 1965, were less than the median survival for their respective groups (one case of chronic granulocytic leukemia exposed within 1500 m and 0-29 years ATB, survived 16.7 months; and one case of chronic granulocytic leukemia between 1501-10,000 m and over 30 years ATB, survived 32.0 months).

白血病を除くすべての型の白血病において一般に女子のそれより高い。特に原爆時年齢0-29歳で1500m以内被爆の慢性骨髄性白血病男子が1950-54年間に於いて他を凌駕しているのが注目される。また1955-59年には、原爆時年齢30歳以上で1500m以内被爆者における急性骨髄性白血病は男子に多い。

生存期間 白血病の発病から死亡までの生存期間の計算では、各被爆群における白血病例を年齢によって2つの群に分類した(原爆時年齢0-29歳と30歳以上)。1965年12月現在では12例がまだ生存していた。すなわち、1501-10,000m間の慢性リンパ性白血病1例(53.9か月生存)、1500m以内被爆の慢性骨髄性白血病5例(32.0から129.4か月の生存範囲)、1501-10,000m間の慢性骨髄性白血病6例(16.7から116.5か月の生存範囲)である。この12例中2例は、それぞれの生存期間がその例の属している分類区分群における1965年12月までの生存期間の中央値よりも短かいので、最終的解析から除外した。すなわち、原爆時年齢0-29歳で1500m以内の被爆者における慢性骨髄性白血病1例(16.7か月生存)と、原爆時年齢30歳以上で1501-10,000m群における慢性骨髄性白血病1例(32.0か月生存)である。

In 1955 therapy for both acute and chronic leukemia entered a new era with resultant prolongation of survival times, however, analyses of each group showed no significant alterations in survival patterns for the periods 1946-55 and 1956-64. Therefore, only the total experience for 1946-64 is presented here.

For the period 1946-64 analysis by exposure groups for all chronic leukemia cases who were 0-29 years of age ATB showed a shorter median survival time of 32.7 months in those within 1500 m compared with 36.1 months for those between 1501-10,000 m. Over 30 years of age ATB a longer survival time of 39.8 months was found in those within 1500 m compared with 36.1 months for those between 1501-10,000 m. On the other hand, analysis of all acute leukemia cases showed that those within 1500 m had almost similar median survival times in both age groups (0-29 years of age ATB - 3.7 months; over 30 years of age ATB - 3.7 months) as their comparison groups between 1501-10,000 m (0-29 years of age ATB - 4.7 months; over 30 years of age ATB - 3.0 months).

Table 3 shows the median survival times for the leukemia types which predominated in Hiroshima and Nagasaki. Survival times in acute granulocytic leukemia for both exposure groups and in both age groups are almost identical. For acute lymphocytic leukemia during 1946-64, the median survival time was slightly shorter in both age groups for those cases exposed within 1500 m when compared with the similar groups between 1501-10,000 m. The median survival time for chronic granulocytic leukemia was shorter in the 0-29 year age group and longer in the group over 30 years for those cases exposed within 1500 m compared with the similar groups between 1501-10,000 m. Finally, for the period 1946-64 those cases of acute leukemia, other types, who were 0-29 years of age ATB and exposed within 1500 m had a median survival time almost identical to that of the comparable group between 1501-10,000 m (3.0 months versus 3.3 months respectively). Conversely, during the same period those cases who were over 30 years of age ATB and exposed within 1500 m had a longer median survival time than their counterparts between 1501-10,000 m (9.0 months versus 3.0 months respectively). This latter finding must be viewed with some suspicion because of the heterogeneity of leukemia types which compose this group.

In general the survival time findings presented must be regarded with caution because no statistically significant differences were noted and with the small number of cases involved any difference observed could be due to random fluctuation.

1955年からは、急性白血病と慢性白血病の治療はともに新しい時代にはいり、その結果生存期間が延長された。しかし各群の解析では、1946-55年および1956-64年との間に生存の傾向に有意な変化は認められなかったもので、ここでは1946-64年の全期間における結果のみを示す。

1946-64年の期間について原爆時年齢0-29歳の慢性白血病全例を被爆区分別に解析した結果、1500m以内群における生存期間中央値は32.7か月で、1501-10,000m群の36.1か月に比しより短かった。原爆時年齢30歳以上の者では、1500m以内の被爆者群の生存期間は39.8か月で、1501-10,000m群の36.1か月に比しより長い。一方、急性白血病全例の解析では、1500m以内群における両年齢群の生存期間中央値(原爆時年齢0-29歳 3.7か月、原爆時年齢30歳以上 3.7か月)は、1501-10,000m群のそれぞれの比較群における生存期間(原爆時年齢0-29歳 4.7か月、原爆時年齢30歳以上 3.0か月)とほとんど同じである。

表3は、広島・長崎で最も多くみられる白血病各病型についての生存期間中央値を示す。急性骨髄性白血病の生存期間は、両被爆区分群と両年齢群においてほとんど同じである。1946-64年間の急性リンパ性白血病では、両年齢群における生存期間中央値は1501-10,000m群と比べて1500m以内被爆例でやや短い。慢性骨髄性白血病については、1500m以内の患者の生存期間中央値は1501-10,000mの者と比べると、0-29歳群に短かく30歳以上群で長い。最後に、1946-64年間の他の病型の急性白血病では、原爆時年齢0-29歳、1500m以内の被爆者の生存期間中央値は、1501-10,000m群の同じ年齢群の者とほとんど同じであった。(それぞれ3.0か月と3.3か月)。一方、この同一期間における30歳以上の1500m以内被爆者の生存期間中央値は1501-10,000m群の同年齢群よりも長い(それぞれ9.0か月と3.0か月)。この最後の所見は、この群が異なった病型の白血病を一緒にしたものであるので、やゝ疑問をもってみられねばならない。

ここに示した生存期間の所見については、一般に統計学的に有意差を示すものではなく、また例数が少ないため観察された差は任意変動に起因することがありうるので注意を必要とする。

TABLE 3 MEDIAN SURVIVAL TIMES IN MONTHS FROM ONSET TO DEATH FOR THE PERIOD 1946-64 BY TYPE OF LEUKEMIA, AGE ATB, AND EXPOSURE CATEGORY

表3 発病から死亡までの生存月数の中央値：白血病病型・原爆時年齢・被爆区分別，1946—64年

Type of Leukemia 白血病の病型	Exposure Category 被爆区分	0-29 Years 歳		30+ Years 30歳以上	
		Number 数	Median 中央値	Number 数	Median 中央値
Acute Granulocytic 急性骨髄性	0-1500 m	19	6.0	13	2.7
	1501-10,000 m	25	5.4	19	3.0
Acute Lymphocytic 急性リンパ性	0-1500 m	30	4.0	5	3.2
	1501-10,000 m	11	5.6	11	4.4
Acute Other その他の急性型	0-1500 m	28	3.0	9	9.0
	1501-10,000 m	29	3.3	33	3.0
Chronic Granulocytic 慢性骨髄性	0-1500 m	29	33.0	26	39.8
	1501-10,000 m	13	36.1	20	35.7

Clinical Presentation in the Three Specific Leukemia Types Comparisons made between the two exposure groups by age ATB for presenting symptomatology and initial physical findings for each specific leukemia type showed no significant differences. These findings are in keeping with reports of previous investigators at ABCC.⁶⁻⁸ Also, analysis of initial white blood cell count or highest white blood cell count achieved during the patient's clinical course showed no significant correlation with exposure category.

Because of the unexpectedly high incidence of chronic granulocytic leukemia in the younger age group, an additional analysis was made for those persons who were 0-29 years of age ATB and had the onset of leukemia before age 30. This group consisted of 20 cases exposed within 1500 m and 10 cases between 1501-10,000 m. No significant differences in terms of presentation or laboratory findings were obtained between the two exposure groups. At this time it must be concluded that in this retrospective study no significant clinical or symptomatologic differences could be found to separate those cases of leukemia exposed within 1500 m from those between 1501-10,000 m.

DISCUSSION

In this report the pattern of sequence of the appearance of type-specific leukemia which developed in Hiroshima and Nagasaki in persons exposed to radiation has been inspected more closely. Three distinctive periods have been characterised; the early period 1946-54, the transitional period 1955-59, and the late period 1960-64.

3種の白血病病型における臨床所見 両被爆区分群における各病型の白血病例に認められた症状と初診時所見を原爆時年齢別に比較した結果、有意な差は認められなかった。この結果は、ABCCにおける以前の研究者らの報告と一致している。⁶⁻⁸ また、最初に求められた白血球数あるいは患者の臨床経過中に認められた最高の白血球数の解析では、被爆区分と有意な相関を示さなかった。

若年齢群の慢性骨髄性白血病が意外に高率であったので、原爆時年齢が0—29歳で、30歳以前に発病している者についてさらに解析を進めた。この群では、1500m以内の被爆者が20例、1501—10,000mの被爆者が10例あった。両被爆群の間で臨床検査所見については有意な差はなかった。現在のところ、この事後調査では、1500m以内と1501—10,000mで被爆した白血病例を区別するような、有意な臨床的ないし症候学的差異は認められなかったと結論せざるをえない。

考 察

本報告では広島・長崎の原爆被爆者に発生した白血病各病型の出現の傾向をさらに注意深く検討した。その結果、3つの明確な時期に分けることができた。すなわち、1946—54年の初期、1955—59年の移行期と1960—64年の後期である。

In the early period, acute lymphocytic leukemia and chronic granulocytic leukemia appeared at a high rate in those persons exposed within 1500 m who were under 30 years of age at the time of their radiation exposure. The pattern of type-specific leukemia thus described was seen only in the early period. Persons exposed within 1500 m with acute lymphocytic leukemia fared as poorly in terms of survival time as their comparison group between 1501-10,000 m. Those within 1500 m who developed chronic granulocytic leukemia lived about as long as the similarly afflicted in the group between 1501-10,000 m. Chronic granulocytic leukemia appeared more frequently during this early period in young males exposed within 1500 m.

The transitional period had one distinctive feature. Acute granulocytic leukemia was detected in a relatively large number who were past 30 years of age in 1945 and exposed within 1500 m.

The late period exhibited an absolute decline in the radiation effect, and is in no other way distinctive.

This retrospective study has not yielded any distinctive clinical or laboratory differences in radiation leukemia. The differences would indeed have to be great to be reflected in gross clinical and laboratory observations. In addition median survival times calculated for the various leukemia types did not differ significantly between exposure groups.

That young males were more sensitive to the effects of radiation on the basis of these observations in leukemia is not entirely without precedent in ABCC studies. A predilection for the male has been noted in the children exposed *in utero* who developed microcephaly and mental retardation⁹ as well as in those exposed at a young age who had subsequent retarded growth and development.¹⁰

The salient points of observation in this study are interpreted as further support to the generally accepted thesis that radiation-induced leukemia is the final expression of a complex interrelationship of the host, his environment and the dose and mode of the radiation received. Specifically, a factor of dose has been delineated (as expressed in distance) and the host factors of relative immaturity, sex, and cell susceptibility in that leukemia developed excessively in those exposed within 1500 m, especially in males who were less than 30 years of age ATB, and that leukemia in the young had its major expression in two cell lines - acute lymphocytic and chronic granulocytic leukemia.

Experimentally, it is apparent that factors of genotype, sex and age, as well as the dose and mode of radiation received

初期には、被爆時に30歳未満で1500 m 以内で被爆した者に急性リンパ性白血病と慢性骨髄性白血病が高率に認められた。このような白血病病型の傾向は初期にのみみられた。1500 m 以内の被爆者の急性リンパ性白血病例の生存期間は、1501-10,000 m 群の比較群と同様に短い。1500 m 以内の慢性骨髄性白血病例は、1501-10,000 m 群の患者とほぼ同じ程度生存した。初期には、1500 m 以内の若い男子に慢性骨髄性白血病が多く発生した。

移行期には1つの特徴的所見が認められた。すなわち、1945年に30歳以上で1500 m 以内で被爆した者に急性骨髄性白血病が多かった。

後期では、放射線影響の絶対的減弱があって、そのほかに特徴的所見はない。

この事後調査では、放射線性白血病において特徴的な臨床的ないし臨床検査的な差は認められなかった。臨床所見および臨床検査所見の観察で差を認めるためには、大きな相違がなければならない。また白血病の各病型について計算した生存期間中央値にも、被爆区分群間に有意な差はなかった。

この白血病の観察結果にみられるように、若い男子が放射線効果に強い感受性をもつことは、ABCCにおける調査で全く前例がないことではない。胎内被爆児に発生する小頭症と知能遅滞は男子に多い傾向があり、⁹ また、小児期に被爆した者におけるその後の成長発育遅滞についても同様のことが認められている。¹⁰

この調査で認められたおもな所見については、宿主、環境、放射線線量および照射様式間の複雑な相互関係の最終的表現として放射線誘発性白血病が発生するという、広く容認されている仮説を支持すると解される。特に、1500 m 以内の被爆者、とりわけ原爆時に30歳未満であった男子に白血病が高率に発生していることと、若年齢群の白血病が主として2つの細胞系、すなわち、急性リンパ性白血病と慢性骨髄性白血病で現わされることは、被曝線量要因（被爆距離）と相対的に若い年齢、性および細胞感受性などの宿主要因の作用を示すものである。

実験によればマウスに誘発される白血病の頻度と病型には、放射線線量と照射様式以外に、遺伝子型、性および

play an interacting role in the frequency and type of leukemia induced in the mouse.¹¹ Generally, in the irradiated immature mouse thymic (lymphoid) leukemia is more readily induced before the thymus undergoes involution. Susceptibility of the irradiated mouse to myeloid leukemia rises with increasing age.

Available information on type-specific leukemia in other human experience discloses that individuals receiving radiation to the thymus during the first year life developed predominantly acute lymphocytic leukemia.¹² The present finding of granulocytic leukemia, acute and chronic, as the dominant type in persons exposed to radiation after age 30 supports a similar finding of this leukemia type in persons who received radiation for the treatment of ankylosing spondylitis.¹³ Indeed, if the present study had been limited to a group of persons well into adult life the role of the lymphocyte in the young in the response of the host to radiation would not have been observed.

That both acute lymphocytic and chronic granulocytic leukemia occurred in the young survivors of Hiroshima and Nagasaki is of particular interest. When more complete estimates of rad doses become available it might be possible to explore quantitatively the alternative pathways in the young which led to either acute lymphocytic or to chronic granulocytic leukemia.

Because chronic granulocytic leukemia is almost uniformly described by an alteration in the 21 chromosome, also seen in familial lymphocytic leukemia and Down's syndrome, it is tempting to speculate that radiation could produce this type of leukemia, which may represent a specific mutation, at a dose differing from that which produced acute lymphocytic leukemia. Cole and Nowell¹⁴ described the cell-killing effect of a single high sublethal dose of radiation which decreased substantially the incidence of spontaneous leukemia in the LAF₁ mouse. The analogy, completely unsupported in the present study, can be made that a given dose of radiation was lethal to the majority of lymphocytes but induced a mutation in the granulocyte, while a dose differing in quantity and kind (neutron or gamma) initiated the process of de-differentiation in the lymphocyte.

It has been shown that ionizing radiation can alter the chromosomal pattern of human leukocytes causing structural aberrations as well as aneuploidy, both of which can persist for a considerably long time.¹⁵⁻¹⁷ The degree and specific types of chromosomal changes induced by radiation may be related to the particular sensitivity of the cell involved. What role these alterations have in the ultimate production of leukemia in an individual is unclear.¹⁸

年齢などの要因が役割を演じていると認められている。¹¹ 一般に放射線照射幼若マウスにて胸腺が退化する前に胸腺性(リンパ性)白血病が容易に誘発され、放射線照射マウスの骨髄性白血病に対する感受性は、年齢とともに増大する。

ほかの人間における経験で求められた白血病の病型についての資料によれば、生後1年以内に胸腺に放射線照射を受けた者には、主として急性リンパ性白血病が発生するという。¹² 今回の調査で、30歳以上の年齢で被爆した者には主として急性と慢性の骨髄性白血病が生じているという所見は、強直性脊椎炎のために放射線療法を受けた患者に同じくこの病型の白血病が認められたという所見を裏づけるものである。¹³ 事実、今回の調査を壮年期の者に限定していたならば、宿主の放射線に対する反応で若年者のリンパ球が果たす役割は見落とされたであろう。

広島・長崎の若い被爆生存者に急性リンパ性白血病と慢性骨髄性白血病がともに発生しているのは特に興味がある。rad線量のより完全な推定値が入手できれば、若年者において急性リンパ性白血病あるいは慢性骨髄性白血病のいずれかの発生に導く径路を定量的に追求できるかもしれない。

慢性骨髄性白血病では第21番目の染色体に変化があるとほとんど一様に報告されており、また、家族性リンパ性白血病とDown症候群にもこのような変化が認められている。したがって、放射線によって特定の突然変異の発現としてこの病型の白血病が、急性リンパ性白血病の場合とは異なる線量で誘発しうるのであろうと考えたくなる。ColeとNowell¹⁴は、LAF₁マウスに対する致死線量下高線量の1回の照射は細胞死を起こす作用があって、その後の白血病自然発生率が相当減少すると報告した。これから類推すれば、放射線のある量は、大部分のリンパ球を死に至らしめ、顆粒球に突然変異を起こすのに対して、これを別の放射線量および放射線の種類(中性子またはガンマ線)ではリンパ球の逆分化過程が始まると考えられるが、今回の調査ではこれに対する裏づけは全く得られなかった。

電離放射線によってヒト白血球の染色体像の変化が生じて、異数倍体数のほかに構造異常が出現して、いずれもかなり長期にわたって持続することがあると報告されている。¹⁵⁻¹⁷ 放射線によって誘発される染色体変化の程度と種類は、その細胞に特有な感受性と関係があるかもしれない。このような変化がある個体における白血病の究極的発生にいかなる役割を演じているかは不明である。¹⁸

SUMMARY

A retrospective study has been made of leukemia which occurred in Hiroshima and Nagasaki, Japan during 1946-64. Type-specific characteristics, length of survival, and clinical and laboratory observations are presented.

Maximal incidence rates for leukemia occurred during 1950-54, especially with chronic granulocytic and acute lymphocytic leukemia in those exposed within 1500 m who were 0-29 years of age at the time of the atomic bombs. This was followed by a transitional period of radiation effect during 1955-59 characterized by elevated incidence rates of acute granulocytic leukemia in those persons who had been over 30 years of age and exposed within 1500 m.

During the 1950-59 period a male preponderance was seen with leukemia occurring in persons exposed within 1500 m. Particularly chronic granulocytic-leukemia during 1950-54 occurred mostly in males who had been under 30 years of age and within 1500 m at the time of exposure.

Generally, no significant clinical or symptomatologic difference appeared to separate those cases of leukemia exposed within 1500 m from those between 1501-10,000 m.

The finding of elevated incidence rates for both acute lymphocytic and chronic granulocytic leukemia in the young age group and granulocytic leukemia, acute or chronic, in the older age group suggests that age at exposure and possibly dose are just two of several factors which may determine the type of specific leukemia response in the human. Experimental investigations in the mouse and other human experience tend to support these observations.

総括

広島・長崎で1946-64年間に発生した白血病の事後調査を行なった。各病型の特徴、生存期間、臨床および臨床検査所見を報告した。

白血病の発病率、特に被爆時年齢が0-29歳で1500m以内の距離で被爆した者における慢性骨髄性白血病と急性リンパ性白血病の発現率は、1950-54年間で最高を示した。それに引き続いて、1955-59年の間に放射線影響の移行期があり、原爆時30歳以上で1500m以内の被爆者における急性骨髄性白血病発病率の増加が特徴的であった。

1950-59年の期間には1500m以内被爆者における白血病は男子に多かった。特に1950-54年間の慢性骨髄性白血病は、主として被爆時に30歳未満で1500m以内で被爆した男子に発生した。

1500m以内および1501-10,000m群の白血病症例の間には、一般に、有意な臨床的ないし症候学的差異はなかった。

若年齢群では急性リンパ性白血病と慢性骨髄性白血病、また高年齢群では急性あるいは慢性の骨髄性白血病の発生率が増加している所見は、被爆時年齢と多分被曝線量が人間における特異的白血病反応の型を決定する諸因子のうちの2つであろうことを示唆している。マウスにおける実験的研究とその他の人間的経験は、この観察を支持しているようである。

References

参考文献

1. BIZZOZERO OJ, Jr, JOHNSON KG, et al: Radiation-related leukemia in Hiroshima and Nagasaki 1946-64. 1. Distribution, incidence and appearance times. *New Eng J Med* 274:1095-102, 1966
(広島および長崎における放射線関連白血病, 1946-64年, 1. 分布, 発病率と発病時期)
2. FINCH SC, HRUBEC Z, et al: Detection of leukemia and related disorders, Hiroshima and Nagasaki. ABCC TR 5-65
(広島・長崎における白血病および関連疾患の探知)
3. ISHIDA M, BEEBE GW: Research plan for joint JNII-ABCC study of life span of A-bomb survivors. ABCC TR 4-59
(国立予防衛生研究所とABCCが共同で実施する原爆被爆者寿命に関する研究企画書)
4. MACMAHON B, CLARK D: Incidence of the common forms of human leukemia. *Blood* 11:871-80, 1956
(人間に一般に発生する病型の白血病の発生率)
5. SEGI M, KURIHARA M, MATSUYAMA T: Cancer Mortality in Japan (1899-1962). Sendai, Department of Public Health, Tohoku University School of Medicine, 1965. pp 14, 23, 45
(日本における癌死亡率)
6. MOLONEY WC: Leukemia in survivors of atomic bombing. *New Eng J Med* 253:88-90, 1955
(原爆被爆生存者における白血病)
7. WALD N: Leukemia in Hiroshima City atomic bomb survivors. *Science* 127:699-700, 1958
(広島市の原爆被爆生存者における白血病)
8. HEYSSEL RM, BRILL AB, et al: Leukemia in Hiroshima atomic bomb survivors. *Blood* 15:313-31, 1960
(広島原爆被爆者における白血病)
9. BURROW GN, HAMILTON HB, et al: Studies of adolescents exposed in utero to the atomic bomb, Nagasaki, Japan. 1. General aspects: Clinical and laboratory data. *Yale J Biol Med* 36:430-44, 1964
(長崎における胎内被爆児の思春期調査. 1. 総論. 診察ならびに臨床検査から得た資料)
10. GREULICH WW, CRISMON CS, TURNER ML: The physical growth and development of children who survived the atomic bombing of Hiroshima or Nagasaki. *J Pediat* 43:121-45, 1953
(広島または長崎における被爆生存児童の身体的成長および発育)
11. CASARETT GW: Experiential radiation carcinogenesis. *Progr Exp Tumor Rev* 7:49-82, 1965
(放射線による癌の実験的発生)
12. SIMPSON CL, HEMPELMANN LH: The association of tumors and roentgen-ray treatment of the thorax in infancy. *Cancer* 10:42-56, 1957
(腫瘍と小児期における胸部X線療法との関係)
13. COURT-BROWN WM, DOLL R: Leukemia and aplastic anemia in patients irradiated for ankylosing spondylitis. Medical Research Council Special Report 295. London, Her Majesty's Stationary Office, 1957
(強直性脊椎炎に対して放射線照射を受けた患者における白血病および再生不能性貧血)
14. COLS LJ, NOWELL PC: Radiation carcinogenesis: The sequence of events. *Science* 150:1782-6, 1965
(放射線による癌発生: 事象の経過)
15. TOUGH IM, BURTON KE, et al: X-ray induced chromosomal damage in man. *Lancet* 2:849-51, 1960
(人間におけるX線誘発性染色体損傷)
16. BURTON KE, JACOBS PA, et al: Study of chromosomal damage persisting after X-ray therapy for ankylosing spondylitis. *Lancet* 2:676-82, 1962
(強直性脊椎炎に対するX線療法後に持続する染色体損傷の研究)
17. BENDER MA, GOOCH PC: Persistent chromosome aberration in irradiated human subjects. *Radiat Res* 18:389-96, 1963
(放射線照射を受けた人間における持続性染色体異常)
18. NOWELL PC, HUNGERFORD DA, COLE LJ: Chromosome changes following irradiation in mammals. *Ann NY Acad Sci* 114:252-8, 1964
(哺乳動物に対する放射線照射後の染色体変化)