

CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA

HIROSHIMA - NAGASAKI, 1946-65

慢 性 リ ン パ 性 白 血 病

広 島 - 長 崎 , 1946 - 65 年

STUART C. FINCH, M.D.

TAKASHI HOSHINO, M.D. 星野 孝

TAKASHI ITOGA, M.D. 糸賀 敬

MICHITO ICHIMARU, M.D. 市丸道人

ROLAND H. INGRAM, Jr., M.D.



ATOMIC BOMB CASUALTY COMMISSION

国立予防衛生研究所 - 原爆傷害調査委員会

JAPANESE NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH OF THE MINISTRY OF HEALTH AND WELFARE

## 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。

# CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA

HIROSHIMA - NAGASAKI, 1946-65

慢性リンパ性白血病

広島 - 長崎, 1946 - 65 年

STUART C. FINCH, M.D.

TAKASHI HOSHINO, M.D. 星野 孝

TAKASHI ITOGA, M.D. 糸賀 敬

MICHITO ICHIMARU, M.D. 市丸道人

ROLAND H. INGRAM, Jr., M.D.

*Department of Medicine*

臨床部

*Approved 承認 1 September 1967*



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

† Surgeon, US Public Health Service. National Center for Radiological Health, Population Studies Program, assigned to ABCC

米国公衆衛生局放射線保健センター人口調査計画部門所属医師で ABCC へ派遣

## CONTENTS

### 目 次

Introduction	緒 言 .....	1
Method of Study	方 法 .....	1
Results	成 績 .....	2
Discussion	考 察 .....	5
Summary	要 約 .....	7
References	参考文献 .....	8
Table 1. Chronic lymphocytic leukemia by area of ascertainment		
表	慢性リンパ性白血病: 確認地域別 .....	3
2. Clinical features and findings		
	臨床的特徴と所見 .....	4

## ACKNOWLEDGMENT

### 謝 辞

The authors are deeply indebted to the many physicians in the Hiroshima and Nagasaki area who have permitted evaluation of their leukemia patients by physicians at ABCC. The authors also wish to thank Dr. Toranosuke Ishimaru and Dr. Paul S. Anderson for their valuable assistance in statistical analysis of the data and in revision of this report.

著者らは、白血病患者を ABCC 医師の検診に供された広島・長崎地区の多数の医師のかたがたに深甚の感謝を捧げる。さらに、資料の統計学的解析および本報の改訂にあたって有益な援助をたまわった石丸寅之助博士および Paul S. Anderson 博士にも感謝の意を表したい。

A paper based on this report was submitted to Blood

本報告に基づく論文は雑誌 Blood に提出した。

## CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA, HIROSHIMA - NAGASAKI, 1946-65

慢性リンパ性白血病，広島－長崎，1946－65年

### INTRODUCTION

Chronic lymphocytic leukemia is a rare disease in Japan. Since ABCC initiated its leukemia case-detection program in 1950 only a few patients with this disorder have been identified in the cities of Hiroshima and Nagasaki. In this report the incidence of chronic lymphocytic leukemia during a 20-year period in both Hiroshima and Nagasaki is compared with the incidence in Japan and the United States.

Throughout most of Japan chronic lymphocytic leukemia constitutes only 2%-3% of all leukemia.<sup>1-4</sup> A recent review of 3454 cases of leukemia that occurred between 1956-61 showed that 2.6% were chronic lymphocytic in type.<sup>5</sup> The overall incidence of leukemia in Japan is about 30 per million per year.<sup>6</sup> On the basis of these figures the chronic lymphocytic leukemia rate in Japan is about 0.8 per million per year. In the United States the leukemia incidence is about 60 per million per year, with chronic lymphocytic leukemia representing from 20% to 30% of the total.<sup>7-9</sup> Thus the incidence of chronic lymphocytic leukemia in the United States is about 15 per million per year, about 20 times that of Japan. The virtual absence of this type of leukemia in Japan, however, does not entirely account for the great disparity in the leukemia rates of Japan and the United States.

### METHOD OF STUDY

The Leukemia Detection Program at ABCC is conducted uniformly in both Hiroshima and Nagasaki.<sup>10</sup> Attention is focused primarily on the occurrence of leukemia in residents of these cities but many patients with leukemia and related disorders are referred from outlying areas. Within each city all persons with leukemia, whether or not exposed to the atomic bombs of 1945, are carefully studied. The incidence rate of each type of leukemia is calculated for the city populations of Hiroshima and Nagasaki for calendar year and for age of the patient at the onset of the disease.

### 緒言

慢性リンパ性白血病は，日本ではまれな疾患である。ABCCが1950年に白血病探知計画を開始して以来，広島・長崎の両市においてごく少数の慢性リンパ性白血病が確認されているにすぎない。本報告には，広島・長崎両市における過去20年間の慢性リンパ性白血病の発生率を，日本全国および米国における発生率と比較検討した成績を示す。

日本における慢性リンパ性白血病は全白血病のわずか2%—3%にすぎない。<sup>1-4</sup> 1956—61年の間に発生した3454例の白血病例を検討した最近の報告でも，その2.6%が慢性リンパ性白血病であったと述べられている。<sup>5</sup> 日本の全白血病の発生率は年間人口100万当たり約30人であるので，<sup>6</sup> この数字を基準にすれば日本における慢性リンパ性白血病発生率は，年間人口100万当たり約0.8となる。米国では，全白血病の発生率は年間人口100万当たり約60であり，慢性リンパ性白血病はその20%—30%を占めている。<sup>7-9</sup> したがって，米国における慢性リンパ性白血病の発生率は年間人口100万当たり約15であり，これは日本の約20倍にあたる。しかし，日本にこの型の白血病がほとんど認められないことをもって，日本と米国の白血病発生率に相違のあることのじゅうぶんな説明とはならない。

### 方法

ABCCの白血病探知計画は，広島・長崎の両市ともに統一した方法で行なわれている。<sup>10</sup> この計画の実施にあたっては，両市の住民における白血病の発生に重点がかけられているが，周辺の地域からも白血病およびその関連疾患の患者が多数紹介されている。両市における白血病患者に対しては，1945年の原爆被爆の有無にかかわらずことごとく詳細な検討を加えており，各病型の白血病の発生率は，発病年における広島および長崎の人口を分母として，また発病時の患者年齢を基準にして計算される。

For the present report, clinical records and histologic material at ABCC were reviewed for all patients who developed leukemia in the years 1946-65. Particular attention was focused on patients with lymphocytic leukemia. Smears of peripheral blood and aspirated bone marrow were available from all patients suspected of having chronic lymphocytic leukemia except for three in whom bone marrow aspiration was not performed.

The diagnosis of chronic lymphocytic leukemia was established on the basis of the usual cytological and clinical findings which are well described.<sup>11-13</sup> An increased absolute count of mature small lymphocytes in the peripheral blood in association with marrow infiltration with similar cells was observed. Clinical findings on physical examination were varied according to the progress of disease, but generalized lymphadenopathy and hepatosplenomegaly were considered to be significant abnormalities when inflammatory, toxic, metabolic, and malignant diseases which may cause these findings were excluded. Chronicity of leukemia was primarily based on the maturity of the predominant lymphocytes. Excluded were those patients with lymphocytes containing nucleoli, fine chromatin network, or nuclear fissures. Histological sections made from various organs obtained at autopsy had to be characterized by marked hyperplasia of lymphoid tissue with destruction of lymphoid architecture along with generalized tissue infiltration.

## RESULTS

The diagnosis of chronic lymphocytic leukemia was confirmed in six patients who were residents of Nagasaki City at the onset of their disease in the 1946-65 interval. During this 20-year period the diagnosis of any type of leukemia was confirmed in 170 residents of this population. Thus, chronic lymphocytic leukemia represented 3.5% of all leukemia in Nagasaki City (Table 1), and its incidence for this period was 0.88 per million per year.

The total number of patients with leukemia, including those from the surrounding areas, studied at ABCC in Nagasaki during 1946-65 was 364. Among this number, there were 11 cases of chronic lymphocytic leukemia, representing 3.0% of the total (Table 1).

There was no case of chronic lymphocytic leukemia among the 233 patients in whom the onset of leukemia occurred while they were residents of Hiroshima City in the interval 1946-65. A meaningful rate, therefore, cannot be calculated for the Hiroshima City population.

本報告にさいしわれわれは、1946—65年の間に発生した白血病患者全員について、ABCCの臨床記録および組織学的資料の検討を行なった。リンパ性白血病患者には特に注意し、骨髓を採集していない3例を除いて、慢性リンパ性白血病と疑われる患者全員から末梢血液と骨髓標本を入手し、検討を加えた。

慢性リンパ性白血病の診断基準は成書<sup>11-13</sup>で述べられている特有の細胞学的および臨床的所見によった。すなわち、末梢血液中における成熟小リンパ球の絶対数の増加と、骨髓におけるリンパ球の浸潤像との両所見を必要とした。全身検査時の臨床所見は疾患の経過によって異なるが、全身のリンパ腺腫脹および肝脾肥大は、その原因となりうる炎症性、中毒性、代謝性および悪性疾患の存在を認めえない場合に、有意な異常所見とみなした。白血病が慢性であるか否かの判定には、著増せるリンパ球の核小体の有無、核網の繊細度、核分裂像の存在などに重点をおき、そのリンパ球が成熟しているか否かによって決定した。さらに剖検で得られた各臓器の組織切片には、リンパ構造の破壊と全身的な浸潤像を伴うリンパ組織の顕著な増殖像の存在を必要条件とした。

## 成績

1946—65年の20年間に於いて、発病時長崎に居住した6人の患者に慢性リンパ性白血病の診断を確認しえた。同じ20年間にこの集団中より、各種の白血病が170例確認されている。したがって、慢性リンパ性白血病は長崎市における全白血病例の3.5%にあたり(表1)、この観察期間中における発生率は年間人口100万当たり0.88であった。

周辺の地域における症例を含めて、1946—65年の間に長崎ABCCで調査した白血病患者の総数は364例である。このうち、慢性リンパ性白血病は11例であり、これは全体の3.0%にあたる(表1)。

1946—65年の期間において、広島市の居住者より発生した白血病233例の患者中、慢性リンパ性白血病例は認められなかった。したがって広島市の集団について有意な発生率を求めることはできない。



TABLE 1 CHRONIC LYMPHOCYTIC AND OTHER TYPES OF LEUKEMIA BY AREA  
OF ASCERTAINMENT, 1946-65

表1 慢性リンパ性白血病およびその他の病型の白血病：確認地域別，1946—65年

Type of leukemia 白血病の病型	City cases only 市内居住例のみ		Total referral area 紹介区域全域	
	Number	例数	Number	例数
Nagasaki 長崎				
Chronic lymphocytic 慢性リンパ性白血病 .....	6	3.5	11	3.0
Other その他 .....	164	96.5	353	97.0
Total 計 .....	170	100.0	364	100.0
Hiroshima 広島				
Chronic lymphocytic 慢性リンパ性白血病 .....	0	0	2	0.4
Other その他 .....	233	100.0	485	99.6
Total 計 .....	233	100.0	487	100.0

Only two patients with chronic lymphocytic leukemia have been identified at ABCC in Hiroshima among all 487 patients known to have developed leukemia during 1946-65, including patients from the surrounding area. Thus, only 0.4% of all leukemia seen at ABCC in Hiroshima has been chronic lymphocytic in type. Whether the population of Hiroshima actually has a lower risk of chronic lymphocytic leukemia than the Nagasaki population, as suggested by these observations, remains moot. The 0 and 6 division, corresponding to average populations of 442,000 and 367,000 in the 20-year interval, is the least probable sampling result under the null hypothesis, and corresponds to a probability of about .048, but since the test is not on an a priori hypothesis, any judgment of probability is arbitrary. At the level of 2 per 487 vs 11 per 364 for the entire referral areas, the discrepancy is more impressive, especially in a two tailed test, but again it is one suggested by the data and thus warrants no more than the verdict "suggestive."

All of 13 patients with chronic lymphocytic leukemia had 70% or more mature-type small lymphocytes in their peripheral blood smears and with two exceptions the total leukocyte count exceeded 40,000 per mm<sup>3</sup> (Table 2). Every smear of aspirated bone marrow showed the characteristic marked generalized increase in mature lymphocytes, including the above two patients whose mature lymphocytes were 90% of the total nucleated marrow cells. The majority of patients had generalized lymphadenopathy and hepatomegaly, and less frequently splenomegaly.

周辺の地域からの症例をも含めて，1946—65年の間に発生した白血病 487例のうち，広島 ABCC で診断を確認した慢性リンパ性白血病はわずか 2 例であった．これは，広島 ABCC で収集した全白血病例のわずか 0.4% にすぎない．これらの観察が示すように，広島集団における慢性リンパ性白血病の危険率が長崎集団のそれよりも実際に低いか否かについては，なお議論の余地がある．0 および 6 の区分は，20 年間ににおける平均人口 442,000 および 367,000 に相当するもので，帰無仮説のもとで最も確率の低い抽出結果であり，約 .048 の確率に相当するが，その検定は事前仮説によらないので確率の判定は任意のものとなる．各地域全体を含めた場合の 487 例当たり 2 例対 364 例当たり 11 例の値では，特に 2 側検定においては，差はいつそう明らかであるが，それはただ資料によって示唆されるものであるから，「示唆的」であるという判定以上のことはいえない．

慢性リンパ性白血病患者 13 人全員の末梢血液標本では，70% 以上に成熟型の小リンパ球を認め，例外の 2 例を除けば，白血球総数は 1 mm<sup>3</sup> 当たり 40,000 を越えていた（表 2）．成熟リンパ球が骨髓全有核細胞の 90% 以上を占めた上記 2 例をも含め，どの骨髓標本にも特有な著しい成熟リンパ球の瀰漫性増加が認められた．患者の大半に全身のリンパ腺腫脹と肝臓肥大を認めたが，脾腫は少数例に認めたにすぎなかった．

TABLE 2 CLINICAL FEATURES AND FINDINGS OF PATIENTS WITH CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA, 1946-65

表2 慢性リンパ性白血病患者の臨床的特徴と所見, 1946-65年

MF No. 基本名簿 番号	City 市別	Year of dx 診断年	Age 年齢	Sex 性	Findings at time of diagnosis 診断時の所見									Survival in months 生存月数	Remarks 備考
					Symptoms 症状	Gener- alized adenop- athy 全身の リンパ腺腫脹	Hepato- megaly 肝肥大	Spleno- megaly 脾腫	Hgb 血色素 g/ml	WBC ×1000 mm <sup>3</sup> 白血球数	lymphs blood 血中 リンパ球 %	lymphs marrow 骨髓 リンパ球 %			
	N	1951	42	M	Adenopathy リンパ腺腫脹 Skin rash 皮疹	+	+	0	14.4	61	95	-	(living 生存 ) 205	Asymptomatic 無症候	
	N	1958	49	F	Adenopathy リンパ腺腫脹 Weakness 衰弱	+	+	+	8.5	73	92	90	38	Died of bronchopneumonia 気管支肺炎で死亡	
	*† N	1959	57	M	Weakness 衰弱 Skin rash 皮疹	+	+	+	13.4	127	88	73	4	Died of bronchopneumonia, liver abscess 気管支肺炎と肝臓膿瘍で死亡	
	*† N	1959	51	F	Malaise 倦怠 Nausea 嘔気	0	+	+	9.9	199	70	30	5	Died of miliary tuberculosis 粟粒結核で死亡	
	*† N	1960	51	M	Malaise 倦怠 Night sweat 盗汗	±	+	+	14.7	7.5	90	58	7	Cytomegalic inclusion disease, active pulmonary tuberculosis at autopsy 剖検で巨大細胞封入体症と 活動性肺結核を認めた	
	N	1961	45	F	Adenopathy リンパ腺腫脹 Fever 熱	+	0	0	13.5	50	92	65	2	Died of cryptococcal meningitis クリプトコッカス性髄膜炎で死亡	
	*† N	1961	59	M	Weakness 衰弱	0	0	0	12.8	53	95	90	(living 生存 ) 69	Asymptomatic 無症候	
	N	1961	64	F	Malaise 倦怠	+	+	+	13.6	48	75	37	3	Thyroid cancer at autopsy 剖検で甲状腺癌を認めた	
	* N	1964	39	F	Adenopathy リンパ腺腫脹 Skin rash 皮疹	+	+	+	11.6	18.3	75	90	(living 生存 ) 36	Asymptomatic 無症候	
	*† N	1965	61	F	None なし	0	0	0	15.2	35	85	50	(living 生存 ) 24	Asymptomatic 無症候	
	N	1965	55	F	Ankle edema 足背浮腫	0	+	+	8.5	143	74	-	6	Died of advanced pyelonephritis 進行した腎盂腎炎で死亡	
	H	1957	49	F	Adenopathy リンパ腺腫脹	+	0	0	8.0	56.7	95	-	6	Cause of death unknown 死因不明	
H	1958	59	M	None なし	+	0	0	14.0	169	95	60	62	Died of bronchopneumonia 気管支肺炎で死亡		

\*Resident in city at onset of leukemia

†In city ATB 原発時に市内にいた

患者は発病時に市内に居住していた

N=Nagasaki 長崎

H=Hiroshima 広島

M=Male 男

F=Female 女



The most frequent reason for hematologic investigation was lymphadenopathy, but in two patients the disease was discovered accidentally. Response to chemotherapeutic agents was not unusual. Among 13 patients, 7 died within 1 year after the diagnosis was established due mainly to severe complications of tuberculous, viral, fungal, or acute bacterial infections. The mean age of onset was 52 years and of the 13 patients, 5 were male and 8 were female. At the time of the atomic bomb (ATB) in Hiroshima and Nagasaki, five of the patients who later developed chronic lymphocytic leukemia were within the city limits but each was more than 3000 m from the hypocenter.

## DISCUSSION

The present review confirms the rare occurrence of chronic lymphocytic leukemia in Japan. Reasons for the relative infrequency of this particular lymphoproliferative disorder in Japan, however, are not known. It has been suggested that genetic factors probably are of greater importance than environmental influences.<sup>14</sup> Although chronic lymphocytic leukemia is primarily a disease of later life, its low incidence in Japan is not accountable for on the basis of reduced life expectancy. It also does not appear that there is a compensatory increase in the other lymphoproliferative disorders. The incidence of malignant lymphoma in Japan is about one third that in the United States and the ratio of death from all leukemia to all lymphoma in Japan is about 1.5 times higher than in the United States.<sup>15,16</sup> The lymphoma most frequently confused with chronic lymphocytic leukemia is lymphosarcoma. In Japan 20%-30% of all lymphomas have been classified as lymphosarcoma.<sup>17-20</sup> In two large series in the United States 25%-44% of all lymphomas were diagnosed as lymphosarcoma.<sup>21,22</sup> About 20% of all leukemias in our study were of the subacute or acute lymphocytic types. In several large leukemia studies in the United States and England from 15%-30% of all patients with leukemia were acute lymphocytic in type.<sup>23-25</sup> The figures may vary, however, from virtually 100% in children to somewhere between 4%-7% in persons over age 30.<sup>24,25</sup> In Hiroshima and Nagasaki leukemia in children practically always is of the acute lymphocytic type, but in persons over 30 years it has been observed in less than 5% of all leukemia in that age group.<sup>6</sup> Thus there is no evidence for an increase in either lymphosarcoma or the more acute forms of lymphocytic leukemia to possibly account for the low incidence of chronic lymphocytic leukemia in the populations of Hiroshima and Nagasaki. Perhaps the study of chronic lymphocytic leukemia in the Japanese residents of other countries will help to determine reasons for its rarity in Japan.<sup>26</sup>

血液検査を受けたほとんどの理由はリンパ腺腫脹のためであったが、2例においてはその疾患が偶然発見されたものであった。化学治療剤に対する反応には特に異常な例は認めなかった。13例中7例は、診断後1年以内に主として結核性、ビールス性、真菌性または急性細菌性感染の重篤な合併症で死亡している。発病時の平均年齢は52歳であり、13例中5例は男子、8例は女子であった。5例は、広島・長崎の原爆時に市内にいたが、いずれも爆心地から3000 m以遠の地点であった。

## 考 察

本調査で、日本においては慢性リンパ性白血病の発生がまれであることを確認した。しかし、日本でこのリンパ球増殖異常が相対的に少ない理由は不明である。環境的影響よりもおそらくは遺伝的因子がより重要であろうと考えられている。<sup>14</sup> 慢性リンパ性白血病は主として高齢層の疾患であるが、その発生率が低いのは日本人の寿命が短いためと説明することはできない。また、慢性リンパ性白血病の代わりに他のリンパ球増殖異常が増加しているとも思われない。すなわち、日本における悪性リンパ腺腫の発生率は米国の約3分の1であり、また日本における全白血病対全リンパ腺腫の死亡比は、米国のそれよりも約1.5倍高い。<sup>15,16</sup> 慢性リンパ性白血病とよく混同されるリンパ腺腫はリンパ肉腫である。日本では全リンパ腺腫の20%-30%が、リンパ肉腫に分類されているが、<sup>17-20</sup> 米国における2つの大調査例においては、全リンパ腺腫の25%-44%がリンパ肉腫と診断されている。<sup>21,22</sup> われわれの調査における全白血病例の約20%は亜急性または急性リンパ性白血病であったが、米国および英国における大規模な白血病調査では全白血病例の15%-30%が急性リンパ性白血病であると報告されている。<sup>23-25</sup> しかし、この割合は年齢層によって大きく変動し、児童ではほとんど100%が急性リンパ性型であるが、30歳以上の成人では約4%-7%が急性リンパ性型を呈するにすぎない。<sup>24,25</sup> 広島および長崎でも児童の白血病は多くは急性リンパ性であるが、30歳以上の年齢群では全白血病の5%以下が急性リンパ性白血病である。<sup>6</sup> したがって、広島・長崎の集団における慢性リンパ性白血病の発生率が低い事実に対する説明になると考えられるリンパ肉腫または急性リンパ性白血病の増加はこれを認めることができなかった。外国に居住する日本人の慢性リンパ性白血病について調査を行えば、日本においてまれである理由を究明するのに役立つであろう。<sup>26</sup>

The fact that only two patients with chronic lymphocytic leukemia have been detected amongst the large number of leukemia patients in the Hiroshima area in contrast to the 11 found in the relatively smaller Nagasaki area was of some interest. Kawakita has reported that 6% of all leukemia in the Kumamoto area is chronic lymphocytic in type.<sup>27</sup> This region is in close proximity to Nagasaki. If, indeed, the incidence of chronic lymphocytic leukemia is higher in Nagasaki than in Hiroshima and elsewhere in Japan, it would be intriguing to consider the possibility that Western influences may be relevant, for Nagasaki was the only port continuously open to Western trade between 1637-1859.

There was some evidence from this study that chronic lymphocytic leukemia might even be over diagnosed in certain areas of Japan. Several patients referred in Nagasaki with the diagnosis of chronic lymphocytic leukemia eventually were found to have either subacute lymphocytic leukemia or other type of lymphoma with blood stream invasion. The general reporting of the more acute forms of lymphocytic leukemia differed little in the two cities, however (Table 1).

Chronic lymphocytic leukemia is thought to be a form of malignant lymphoma characterized by a marked increase in the number of mature lymphocytes in the circulating blood accompanied by their generalized tissue infiltration. It corresponds to a well differentiated form of lymphosarcoma (i.e., the lymphocytic form of malignant lymphoma). The circulating leukemia cells show striking uniformity and, by ordinary cytologic means one usually cannot distinguish them from normal small lymphocytes. In the terminal stage of some cases of malignant lymphoma, leukemic manifestations characterized by dissemination of malignant cells in the circulating blood and involvement of the bone marrow are observed. In such cases, however, the lymphocytes in the blood and bone marrow smears usually are medium to large in size, with nuclear fissures, indentations, or clefts and often have a nucleolus. These cells often are classified as leukosarcoma cells. The clinical course of the disease in these patients usually is rapidly downhill, with a poor response to chemotherapeutic agents, and death within 4 to 8 months. On the basis of the clinical and histological features of these disorders, chronic lymphocytic leukemia usually can be distinguished from leukosarcoma and other forms of malignant lymphoma although sometimes their precise clinical classification is most difficult.

The short survival of about half of the patients suggested that their lymphoproliferative diseases were more malignant than chronic lymphocytic leukemia. On the other hand,

広島地区では多数の白血病例中わずか2例の慢性リンパ性白血病が発見されたにすぎないという事実は、比較的狭い長崎地区で11例が発見されたことと比較して興味深い。河北<sup>27</sup>は熊本地区における全白血病の6%は慢性リンパ性であると報告している。熊本は長崎にきわめて近い位置にある。もし長崎の慢性リンパ性白血病の発生率が広島やその他の地域よりも実際に高いのであれば、西欧の影響の可能性を考えるのもおもしろい。なぜなら、長崎は、1637年から1859年まで西欧貿易の唯一の開港地であったからである。

本調査にさいし、日本のある地域では慢性リンパ性白血病が過剰診断されているのではないかという形跡が認められた。慢性リンパ性白血病の診断で長崎ABCCに紹介された数例の患者で、結局、その後の検査により亜急性リンパ性白血病か、血中播種を伴うリンパ腺腫かのいずれかであることが認められた。しかし、広島・長崎両市の間では急性リンパ性白血病に関する報告にはほとんど差を認めなかった(表1)。

慢性リンパ性白血病は、悪性リンパ腺腫の一種であって成熟リンパ球の流血中における著増と、全身の組織における浸潤とを特徴とする。慢性リンパ性白血病はよく分化した細胞によるリンパ肉腫(すなわち、リンパ球性悪性リンパ腺腫)に相当する。循環血中の白血病細胞はきわめて画一的な形状を示すが、通常の細胞学的検査法ではそれらを正常小型リンパ球と区別できないのが普通である。悪性リンパ腺腫の末期においては、循環血中で悪性細胞が増殖することと骨髄における浸襲によって示される白血病性の徴候が認められることがある。しかし、このような例においては、普通血液および骨髄標本に認められるリンパ球は中型ないし大型で、核分割、核の陥凹または切れ込み形成を伴い、またしばしば核小体が認められ、かかる細胞はよく白血肉腫細胞として分類される。このような患者の病状は急速に悪化し、化学療法に対する反応に乏しく、4-8か月を経ないで死亡するのが普通である。以上のようにこれら疾患の臨床的および組織学的特徴に基づいて、慢性リンパ性白血病と白血肉腫およびその他の悪性リンパ腺腫との鑑別は普通可能であるが、ときには正確な臨床的分類は非常に困難である。

われわれの患者の約半数においてその生存期間が短いという事実は、これらの症例におけるリンパ球増殖疾患が慢性リンパ性白血病よりもさらに悪性であったものではな

the clinical presentations of each of these patients were chronic lymphocytic in type, and early death was the result of some severe complication, usually infectious in nature. The possibility of a lymphocytic leukemoid reaction to tuberculosis was considered in the two patients with this disease.<sup>28</sup> Lymphocytosis, however, rarely occurs with tuberculosis and in both such patients tuberculosis was felt to be a complication of the underlying leukemia.<sup>29</sup>

Previous exposure to ionizing radiation is not related to the development of chronic lymphocytic leukemia in Hiroshima and Nagasaki. Although 5 of the 13 with this disorder were within the city limits of either city ATB, none was closer to the hypocenter than 3000 m. The dose of ionizing radiation at 3000 m from the hypocenters has been estimated at less than 1 rad.<sup>30</sup> Reports from ABCC have failed to demonstrate any excessive leukemia incidence beyond 1600 m from the hypocenter.<sup>6</sup> If exposure to ionizing radiation had been an important factor, one would have expected chronic lymphocytic leukemia to have developed more frequently in the proximally exposed populations of both cities. This has not been observed. Other studies in man have not found chronic lymphocytic leukemia to be related to excessive radiation exposure.<sup>31</sup> On the other hand, Anderson et al have noted some increase in occurrence of total malignant lymphoma among the heavily irradiated subjects in Hiroshima and Nagasaki on the basis of studies of autopsy and surgical pathology materials at ABCC.<sup>20</sup> Further study on the incidence and type distribution of lymphoma in relation to radiation exposure is in progress at ABCC.<sup>32</sup> It is anticipated that these studies will provide additional conceptual support for the interrelationship between leukemia and lymphoma.

## SUMMARY

In Hiroshima and Nagasaki chronic lymphocytic leukemia is rare in comparison to the United States. No chronic lymphocytic leukemia was identified among the residents of Hiroshima City during a 20-year period of study. The incidence of chronic lymphocytic leukemia in Nagasaki City was similar to that for Japan. The development of chronic lymphocytic leukemia in these cities was not related to exposure to the atomic bombs of 1945.

いかと考えられるが、一方、これらの患者のすべてにおいて臨床徴候は慢性リンパ性白血病であり、早期死亡の原因は重篤な合併症、通常感染性疾患の合併であった。また、2例において結核に対するリンパ球の類白血病性反応の可能性が考えられた。<sup>28</sup> しかし、結核に著しいリンパ球増多症が発生することはまれであり、前記2例においても結核は白血病による合併症であると考えられた。<sup>29</sup>

広島・長崎における電離放射線の被曝と慢性リンパ性白血病の発現との関係は認められなかった。すなわち、慢性リンパ性白血病の13例中5例は原爆時に長崎市内にいたが、いずれの症例も爆心地から3000m以内の被爆者ではなかった。爆心地から3000mの距離における線量は、1 rad 以下と推定されている。<sup>30</sup> ABCC の調査では、1600m以遠の距離においては白血病発生率の増加を認めていない。<sup>6</sup> 電離放射線被曝が重要な因子であるとするれば、両市の近距離被爆集団には慢性リンパ性白血病が多く発生するものと期待されるが、このようなことは観察されていない。人間を対象にしたその他の調査でも、大量の放射線照射と慢性リンパ性白血病との関係は認められていない。<sup>31</sup> 一方、Anderson らは、ABCC の剖検および外科病理材料に基づいて、広島・長崎の高線量被曝者における全悪性リンパ腺腫の発生率に若干の増加があることを認めている。<sup>20</sup> ABCC では、放射線被曝とリンパ腺腫の発生率および病型別分布との関係についてさらに調査を進めており、<sup>32</sup> それによって、白血病とリンパ腺腫との相関についてさらに概念的な裏づけが得られる見込みがある。

## 要 約

広島および長崎における慢性リンパ性白血病は、米国に比べるとまれである。20年間の調査によれば、広島市の住民には慢性リンパ性白血病は確認されなかった。長崎市における慢性リンパ性白血病の発生率は、日本全国のそれに類似したものであった。広島・長崎両市における慢性リンパ性白血病の発生と、1945年の原爆被曝との関係は認められなかった。

## REFERENCES

### 参考文献

1. WAKISAKA G: Clinical and statistical research of leukemia in Japan, especially in the Kinki District. *Acta Haemat Jap* 21:240-58, 1958  
(日本, ことに近畿地方における白血病の臨床的ならびに統計的研究)
2. OTA K: Clinical and statistical studies of leukemia in the Tokai district. *Acta Haemat Jap* 21:279-85, 1958  
(東海地方における白血病の臨床統計)
3. NAKAJIMA A: Statistical and clinical studies on leukemia (Kanto Area) especially around Tokyo. *Acta Haemat Jap* 21:269-78, 1958  
(白血病の臨床的および統計的研究(関東地方) — 東京を中心として)
4. WAKISAKA G, UCHINO H, et al: Two cases of chronic lymphocytic leukemia. *Acta Haemat Jap* 25:109-17, 1962  
(慢性リンパ性白血病の2例)
5. WAKISAKA G, UCHINO H, et al: Present status of leukemia in Japan with special reference to epidemiology and studies on the effect of chemotherapy. *Acta Haemat (Basel)* 31:214-24, 1964  
(日本の白血病の現状, 特にその疫学と化学療法の効果を中心として)
6. BRILL AB, TOMONAGA M, HEYSSEL RM: Leukemia in man following exposure to ionizing radiation. A summary of the findings in Hiroshima and Nagasaki, and a comparison with other human experience. *Ann Intern Med* 56:590-609, 1962  
(電離放射線を受けた人間に発生する白血病. 広島および長崎における所見の総括ならびに他の照射例との比較)
7. SHIMKIN MB: Mortality from leukemia and the lymphomas in the United States. In *Proceedings of the Third National Cancer Conference*. Philadelphia, J.B. Lippincott, 1957. pp 305-11  
(米国における白血病およびリンパ腫による死亡率)
8. BEST WR, LIMARZI LR: Age, sex, race and hematologic classification of 916 leukemia cases. *J Lab Clin Med* 40:778 1952  
(白血病 916 例の年齢, 性, 人種および血液学的分類)
9. ROSENTHAL N: The lymphomas and leukemias. *Bull NY Acad Med* 30:583-600, 1954  
(リンパ腫および白血病)
10. FINCH SC, HRUBEC Z, et al: Detection of leukemia and related disorders, Hiroshima and Nagasaki. Research plan. 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)
11. WINTROBE MM: Clinical Hematology. 6th Ed., Philadelphia, Lea and Febiger, 1967. pp 995-1009  
(臨床血液学第5版)
12. DAMESHEK W, GUNZ F: Leukemia. 2nd Ed., New York, Glune and Stratton, 1964. pp 232-45  
(白血病第2版)
13. HAYHOE FGJ: Leukaemia, Research and Clinical Practice. Boston, Little Brown, 1960. pp 262-86  
(白血病, 研究および臨床治療)
14. FIRKIN B, MOORE CV: Clinical manifestations of leukemia. Recent contributions. *Amer J Med* 28:764-76, 1960  
(白血病の臨床学的徴候)
15. 瀬木三雄: 悪性リンパ腫の統計. 最新医学 19: 1788—98, 1964年  
(SEGI M: Statistics of malignant lymphoma. *Saishin Igaku-Mod Med*)
16. 脇坂行一: わが国における悪性リンパ腫の統計. 最新医学 19: 1799—1813, 1964年  
(WAKISAKA G: Statistics of malignant lymphoma in Japan. *Saishin Igaku-Mod Med*)
17. 宮地 徹, 游 鴻儒, ほか: 10年間のわが国の剖検例(昭和21年—30年)における悪性腫瘍の頻度について. 癌 48: 523—4, 1957年  
(MIYAJI T, YUH HJ, et al: The incidence of malignant tumors in autopsy cases of Japan during the ten years from 1946 to 1955 inclusive. *Gann*)
18. 十九浦照夫: 東日本における昭和21年より昭和30年までの10年間の悪性腫瘍剖検例の統計. 医療 13: 70—90, 1959年  
(TSUZURA T: Statistical observation on autopsy cases of tumors in Eastern Japan during ten year period 1946 to 1955 inclusive. *Iryo-Therapeutics*)

19. 西尾幸子：剖検例および生検例から見たわが国の悪性リンパ腺腫の統計的および組織学的研究．大阪大学医学雑誌11：5273－83，1959年  
(NISHIO S: A statistical and histological study of malignant lymphoma in Japan based on autopsy and biopsy cases. Osaka Daigaku Igaku Zasshi-Med J Osaka Univ)
20. ANDERSON RE, 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)
21. GALL EA, MALLORY TB: Malignant lymphoma: a clinico-pathologic survey of 618 cases. Amer J Path 18:381-429, 1942  
(悪性リンパ腫 618 例の臨床病理学的調査)
22. ROSENBERG SA, DIAMOND HD, et al: Lymphosarcoma; A review of 1269 cases. Medicine 40:31-84, 1961  
(リンパ肉腫．1269例の検討)
23. BETHELL FH: Leukemia; The relative incidence of its various forms, and their response to radiation therapy. Ann Intern Med 18:757-71, 1943  
(白血病．各病型の相対的発生率および放射線治療に対する反応)
24. GAULD WR, INNES J, BOBSON HN: A survey of 647 cases of leukemia, 1938-51. Brit Med J 1:585-9, 1953  
(647 の白血病例の調査，1938－51年)
25. BOGGS DR, WINTROBE MM, CARTWRIGHT GE: The acute leukemias. Analysis of 322 cases and review of the literature. Medicine 41:163-225, 1962  
(急性白血病．322 例の解析および文献の検討)
26. SHIMKIN MB, LOVELAND DB: A note on mortality from lymphatic leukemia in Oriental populations of the United States. Blood 17:763-6, 1961  
(米国における黄色人種におけるリンパ性白血病による死亡率について)
27. KAWAKITA Y: Clinical and statistical research of leukemia in Kyushu, especially in the Kumamoto District. Acta Haemat Jap 21:295-300, 1958  
(九州，特に熊本地方における白血病の臨床統計的観察)
28. GARDNER FH, METTIER DH: Lymphocytic leukemoid reaction of the blood associated with miliary tuberculosis. Blood 4:767-75, 1949  
(粟粒結核例におけるリンパ球の類白血病性反応)
29. CORR WP Jr, KYLE RA, BOWIE EJ: Hematologic changes in tuberculosis. Amer J Med Sci 248:709-14, 1964  
(結核における血液学的変化)
30. AUXIER JA, CHEKA JS: Free-field radiation-dose distributions from the Hiroshima and Nagasaki bombings. Health Phys 12:425-29, 1966  
(広島および長崎の原爆投下による無遮蔽放射線量分布)
31. CRONKITE EP: The etiologic role of radiation in the development of leukemia. Blood 18:370-6, 1961  
(白血病の発生における放射線の病因学的役割)
32. NISHIYAMA H, OKABE N, et al: Malignant lymphoma and multiple myeloma in Hiroshima and Nagasaki. ABCC RP 8-67  
(悪性リンパ腫および多発性骨髄腫，広島・長崎)