

GEOGRAPHIC ASPECTS OF MALIGNANT LYMPHOMA AND
MULTIPLE MYELOMA

悪性リンパ腫および多発性骨髄腫の地理学的検討

SELECT COMPARISONS INVOLVING JAPAN, THE UNITED STATES,
AND GREAT BRITAIN

日・英・米間の比較

ROBERT E. ANDERSON, M.D.

KENZO ISHIDA, M.D. 石田健蔵

YOHEI II, M.D. 井洋平

TORANOSUKE ISHIMARU, M.D., M.P.H. 石丸寅之助

HIROSHI NISHIYAMA, M.D. 西山宏



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。

GEOGRAPHIC ASPECTS OF MALIGNANT LYMPHOMA AND
MULTIPLE MYELOMA

悪性リンパ腫および多発性骨髄腫の地理学的検討

SELECT COMPARISONS INVOLVING JAPAN, THE UNITED STATES,
AND GREAT BRITAIN

日・英・米間の比較

ROBERT E. ANDERSON, M.D.

KENZO ISHIDA, M.D. 石田健蔵

YOHEI II, M.D. 井洋平

TORANOSUKE ISHIMARU, M.D., M.P.H. 石丸寅之助

HIROSHI NISHIYAMA, M.D. 西山宏



ATOMIC BOMB CASUALTY COMMISSION
HIROSHIMA AND NAGASAKI, JAPAN

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

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

原 爆 傷 害 調 査 委 員 会

広島および長崎

米国学士院 - 学術会議と厚生省国立予防衛生研究所
との日米共同調査研究機関

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

CONTENTS

目次

Summary	要約	1
Introduction	緒言	2
Methods and Materials	方法および材料	2
Results	結果	4
Discussion	考察	10
References	参考文献	12
Table 1.	ABCC data by city, diagnosis, & type of material	
表	ABCC資料の構成：都市，診断および材料の型別	4
2.	Malignant lymphoma in Japan, The United States, & Great Britain	
	日本，米国および英国における悪性リンパ腫	6
3.	Lymphoma by cell type	
	リンパ腫の細胞型の分布	6
4.	Age at onset, duration, age at death, & sex ratio	
	発病時年齢，罹病期間，死亡時年齢および性比	9
Figure 1.	ABCC & Western case material by age at onset	
図	ABCC および欧米の症例の発病時年齢別分布	8

A paper based on this report was published in the following journal:

本報告に基づく論文は下記の雑誌に発表した。

American Journal of Pathology 61:85-97, 1970

Approved 承認 26 March 1970

GEOGRAPHIC ASPECTS OF MALIGNANT LYMPHOMA AND MULTIPLE MYELOMA
SELECT COMPARISONS INVOLVING JAPAN THE UNITED STATES, AND GREAT BRITAIN

悪性リンパ腫および多発性骨髄腫の地理学的検討
日・英・米間の比較

ROBERT E. ANDERSON, M.D.^{1†}; KENZO ISHIDA, M.D. (石田健蔵)^{1*}; YOHEI II, M.D. (井洋平)^{1*}
TORANOSUKE ISHIMARU, M.D., M.P.H. (石丸寅之助)^{2*}; HIROSHI NISHIYAMA, M.D. (西山宏)³

Departments of Pathology,¹ Statistics,² and Medicine³

病理部,¹統計部²および臨床部³

SUMMARY: The present study at ABCC in Hiroshima and Nagasaki compares the relative frequency of reticulum cell sarcoma, lymphosarcoma, and Hodgkin's disease in Japan, the United States, and Great Britain. Application of Western diagnostic technics to Japanese case material suggests that a portion of the apparent differences between east and west in this respect may be due to discrepancies in classification and/or histologic interpretation but that not all such differences can be explained on this basis. Reticulum cell sarcoma is the most prevalent form of malignant lymphoma in Japan with a relative frequency (42%) which approaches Hodgkin's disease in Western series (49%). Conversely, Hodgkin's disease is the least frequently encountered form of lymphoma in Japan with a relative frequency (20%) not far removed from reticulum cell sarcoma (18%) in the west. There is little difference in relative prevalence of lymphosarcoma in Japanese and Western experience. Finally, each type of lymphoma in Japan appears to be associated with a shorter estimated clinical course than comparable disease in the United States. It is suggested that these geographic differences may be related to the close interrelationships of the lymphomas and genetically governed variations in host reactivity.

要約: 広島・長崎のABCCで行なわれた今回の調査では、日・英・米における細網肉腫、リンパ肉腫およびホジキン氏病の相対的頻度を検討した。西欧諸国で用いられている診断基準を用い、ABCCの病理標本を再検討した結果、東洋と西洋諸国間に認められている病型別にみた悪性リンパ腫の相対的頻度における差の原因の一部は、疾患の分類方法とその組織学的所見の解釈に若干の差のあることによるかもしれないことが示唆された。しかし、すべての差異をこのことのみによって説明することはできない。日本では、悪性リンパ腫の中で細網肉腫が最も多く、その相対的頻度(42%)は、欧米諸国の研究におけるホジキン氏病の頻度(49%)に近い。一方ホジキン氏病は、日本では悪性リンパ腫の中で最も少なく、その相対的頻度(20%)は、欧米諸国にみられる細網肉腫の頻度(18%)とあまり差がない。リンパ肉腫の相対的頻度は、日本と欧米諸国との間にほとんど差がない。最後に、日本における各種の悪性リンパ腫の臨床経過を検討したところ平均生存期間は米国におけるそれよりも短いようである。このような地理的な差異の原因は遺伝学的にみた宿主要因の相違とリンパ腫の発生との間に密接な関連があるためかもしれない。

† Chief of Pathology, University of New Mexico; Visiting Research Associate, ABCC

New Mexico 大学病理部長; ABCC 客員研究員

* Japanese National Institute of Health, Ministry of Health and Welfare

厚生省国立予防衛生研究所広島・長崎支所

INTRODUCTION

In recent years, geographic variations in the prevalence of the various types of malignant lymphoma have engendered considerable interest. Much of the stimulus for this interest came from the description of a distinctive lymphoma in African children¹ and the suggestion that an arthropod vector might be related to the selective geographic distribution of this tumor. Since Burkitt's original description, there have been scattered reports from other parts of the world of tumors which mimic the Burkitt lymphoma but the high prevalence of this peculiar tumor in a small geographic region remains impressive.

Insofar as is known, there is no lymphoma peculiar to Japan, however, a comparison of several large independent studies from multiple Japanese and American institutions suggests differences in the relative frequencies of the various lymphomas. There has been a tendency to ascribe these apparent discrepancies to differences between Japanese and American pathologists with respect to the histologic interpretation and classification of lymphomas. The present study attempts to apply Western diagnostic criteria, as defined by Rappaport,² to a large series of Japanese cases in an attempt to define putative differences in the relative frequency of reticulum cell sarcoma, Hodgkin's disease and lymphosarcoma in Japan, the United States, and Great Britain. Although not universally accepted as a form of lymphoma, comparable data for multiple myeloma are included because of the apparent close immunologic relationship between this entity and lymphosarcoma.

METHODS AND MATERIALS

The morphologic review of the material reported herein is described elsewhere.³ In summary, 682 cases from the 1945-65 period with a diagnosis of lymphoma or related conditions established at ABCC in Hiroshima and Nagasaki were reviewed. Only cases with adequate available morphologic material (biopsy or autopsy) felt to represent definite or probable lymphoma were included herein. Histologic examination was performed independently by at least two pathologists and cases were classified as reticulum cell sarcoma, Hodgkin's disease, and lymphosarcoma according to the diagnostic criteria outlined by Rappaport.² All other types of lymphoma were classified as "other". Included in this heterogeneous group were several transitional cases (mixed lymphoma of Rappaport), a number of cases of undifferentiated lymphoma, and one example of malignant histiocytic medullary reticulosis of Robb-Smith.⁴ Follicular lymphoma was classified according

緒言

近年、各種悪性リンパ腫の有病率における地理学的な差が相当な関心と呼んでいる。この関心の刺激となったものは、主としてアフリカの児童に特殊なリンパ腫¹が報告されたことである。また、この腫瘍が特定の地区に分布しているので節足動物の媒介と関連があるかもしれないと示唆された。このことを Burkitt が報告した後世界各地に Burkitt 型のリンパ腫に類似した腫瘍例の報告がときどきみられるが、地理的に限定された小さな地域にこの特殊な腫瘍の有病率が高いことは疫学的にみて印象的である。

今までに判明している限りでは、日本に特有のリンパ腫の病型はない。しかし、日米両国における多数の研究機関で行なわれたいくつもの大規模な調査を比較してみると、各種リンパ腫の相対的頻度は差があることが示唆されている。これらの差は、日米両国の病理学者の間にリンパ腫の組織学的な診断と分類方法に違いがあるためと考える傾向がある。今回の調査では、Rappaport²の基準を利用して、欧米の診断基準を日本人の症例に適用し、米国、英国および日本における細網肉腫、ホジキン氏病およびリンパ肉腫の相対的頻度の推定上の差を決定しようと試みた。多発性骨髄腫は、一般にリンパ腫の一種とは認められていないが、リンパ肉腫と免疫学的に密接な関係があると考えられるので、多発性骨髄腫についての資料も今回の調査に含めた。

方法および材料

この報告に利用した材料の形態学的検討については別の報告で述べた。³簡単に説明すると1945-65年の間に広島および長崎のABCCでリンパ腫または関連疾患と診断されている682例の再検討を行なった。じゅうぶんな形態学的材料(生検または剖検材料)が入手されていて、診断が確実またはほぼ確実なリンパ腫と思われる例のみをここに取り上げた。組織学的検査は、少なくとも2人の病理学者が別々に行ない、Rappaport²の診断基準に従って症例を細網肉腫、ホジキン氏病およびリンパ肉腫に分類した。その他の型のリンパ腫はすべて「その他」として分類した。この分類には移行型(Rappaportの混合型リンパ腫)が数例、未分化型リンパ腫が多数例およびRobb-Smithの悪性組織球性髄索細網症⁴の1例が含まれてい

to Rappaport.⁵ Diagnoses of multiple myeloma were based on standard diagnostic criteria and included an evaluation of immunoglobulin production, the roentgenographic appearance of the skeleton and bone marrow morphology. One case each of extra-osseous plasmacytoma (biopsy), osseous plasmacytoma (biopsy), and so-called "plasma cell leukemia" were included with the multiple myeloma group. All pathologic material was considered independently; therefore an individual with lymphoma as demonstrated by both biopsy and autopsy material was retained in both series; however, a person with two or more temporally independent biopsies was counted as only one case.

The prevalence of malignant lymphoma may be increased in closely exposed survivors of the atomic bomb in Hiroshima.^{3,6} Because of possible radiation-related discrepancies in this group of individuals exposed within 1600 m from the hypocenter at the time of the bomb (ATB), such persons were not included in the present study. Thus, the maximum estimated dose (T 65 D estimates)⁷ to an individual included herein is 15 rad.

The population under evaluation at ABCC has been described elsewhere.⁸ Of particular interest with respect to the present report is the existence at ABCC of a surgical pathology program which draws a large volume of material from physicians in the environs of Hiroshima and Nagasaki. Thus, approximately 65% of the surgical specimens reviewed at ABCC are obtained from persons located in neither city ATB and only 15% of the specimens are obtained from individuals in the matched mortality sample which forms the basis of the majority of the studies at ABCC. The remaining 85% of cases will henceforth be referred to as nonstudy material. On the other hand, the majority of the autopsies involve members of the mortality sample in which various categories of exposed persons are matched by age, sex, etc., with individuals who were in neither city ATB. It is also important to note that the mortality sample is markedly skewed because the majority of healthy young men were in the military in 1945 and therefore away from Hiroshima and Nagasaki ATB.

Representative studies from Japan,⁹⁻¹⁴ the United States¹⁵⁻¹⁸ and Great Britain¹⁹⁻²² were selected to establish a balance between autopsy and biopsy material which would approach the experience at ABCC and to prevent reduplication of case material. Despite the latter precaution, there may be a small amount of overlap in the combined Japanese experience. Other unrecognized sources of bias are probably also present. For this reason, statistical analysis was very limited and major emphasis only attached to striking dissimilarities between the involved countries.

る。濾胞性リンパ腫の分類は Rappaport⁵ の基準に従った。多発性骨髄腫の診断は標準的な診断基準に基づいて行なったが、これには免疫グロブリン産生、骨格の X 線像および骨髄形態の評価が含まれている。多発性骨髄腫には、骨外性形質細胞腫(生検)、骨性形質細胞腫(生検)、および、いわゆる「形質細胞性白血病」の各 1 例を含めた。各種の病理材料は、別々に考慮した。すなわち、生検材料および剖検材料がともにリンパ腫であった例は、生検例および剖検例の両方に含まれた。しかし、異なる時期に生検を 2 回以上受けている例は、1 例とみなした。

広島近距離原爆被爆者には、悪性リンパ腫の有病率が増加しているかもしれないと考えられている。^{3,6} 放射線に関連のある差があるかもしれないため、今回の調査では近距離被爆者(原爆時爆心地から 1600 m 未満にいた者)は除外した。したがって、本調査の対象例における吸収線量の推定値(T 65 D 推定値)⁷ は最大 15 rad である。

ABCC で調査の対象となっている集団については、別の報告で説明されている。⁸ 本報告にとって特に重要なことは、ABCC には外科病理検査プログラムがあり、広島および長崎の医師から大量の材料が入手されているということである。ABCC で検査される外科病理標本の約 65% は、原爆時にいずれの市にもいなかった者から入手されたものである。ABCC における調査の大半の基盤をなす死亡調査対象者の標本は、わずか 15% にすぎず、死亡調査対象者を除いた残りの 85% は、以後、調査非該当例の材料と呼ぶこととする。他方、剖検例の大半は死亡調査対象者である。死亡調査対象者は被爆者および原爆時にいずれの市にもいなかった者の年齢・性別構成が一致するように選ばれている。また、健康な若年男性の大半は 1945 年には軍隊にあり、原爆時に広島・長崎にはいなかったという事実のため、死亡調査対象者の構成に著しいゆがみがあることを指摘したい。

生検と剖検との割合が ABCC 調査例とほぼ同じになるように、また、症例の重複を避けるようにして、日本、⁹⁻¹⁴ 米国¹⁵⁻¹⁸ および英国¹⁹⁻²² における代表的な研究を選んで比較検討した。注意を払ったにもかかわらず、日本における調査例の総合計にはある程度の重複があるかもしれない。そのほかにまだ確認されていない偏りの原因となる因子がおそらくあるものと思われる。このため、統計学的解析は非常に限定されたものとなり、比較検討の対象となった諸国間における著明な差異のみについて重点をおくことになった。

RESULTS

Included in the ABCC component of the study as definite or probable lymphoma were 246 biopsies and 121 autopsies from a total of 367 individuals. Table 1 summarizes the distribution of this case material by city and by diagnostic category. It is evident that in this sample reticulum cell sarcoma is the most prevalent form of lymphoma in Japan followed by lymphosarcoma, Hodgkin's disease, and multiple myeloma in that order. Intercity differences of varying magnitude are apparent in all diagnostic categories: reticulum cell sarcoma is relatively more prevalent in Hiroshima than Nagasaki (43.5% vs 36.7%) as is Hodgkin's disease (23.2% vs 15.3%) and multiple myeloma (8.7% vs 7.5%) while the reverse is true with respect to lymphosarcoma (21.0% vs 34.9%). These differences are not statistically significant although the values with respect to lymphosarcoma are somewhat equivocal.

結果

ABCC 調査例中の診断確定またはほぼ確定なリンパ腫は合計 367 例であり、このうちに生検 246 例および剖検 121 例があった。表 1 には、この症例材料の分布を都市および診断病型別に示した。この調査例によれば、日本では細網肉腫が最も多い型のリンパ腫であり、ついでリンパ肉腫、ホジキン氏病および多発性骨髄腫の順であることは明らかである。それぞれの病型の頻度には、両市間に差が認められる：細網肉腫は、広島が長崎よりも多く (43.5% 対 36.7%)、同様のことがホジキン氏病 (23.2% 対 15.3%) および多発性骨髄腫 (8.7% 対 7.5%) にも認められるが、これに対してリンパ肉腫 (21.0% 対 34.9%) についてはその逆である。これらの差は統計学的には有意でないが、リンパ肉腫についての値にはやや疑問を抱かせるものがある。

TABLE 1 COMPOSITION OF ABCC DATA BY CITY, DIAGNOSIS, AND TYPE OF MORPHOLOGIC MATERIAL ACCEPTED AS LYMPHOMA

表 1 ABCC 資料の構成：都市，診断，およびリンパ腫と認められた材料の形態学的型別

City 都市	Diagnosis 診断	Biopsy 生検	Autopsy 剖検	Total 合計	
				No. 例数	%
Hiroshima 広島	Reticulum cell sarcoma 細網肉腫	45	15	60	43.5
	Hodgkin's disease ホジキン氏病	24	8	32	23.2
	Lymphosarcoma リンパ肉腫	20	9	29	21.0
	Multiple myeloma 多発性骨髄腫	6	6	12	8.7
	Other その他	5	0	5	3.6
	Total 計	100	38	138	100.0
Nagasaki 長崎	Reticulum cell sarcoma 細網肉腫	51	33	84	36.7
	Hodgkin's disease ホジキン氏病	19	16	35	15.3
	Lymphosarcoma リンパ肉腫	57	23	80	34.9
	Multiple myeloma 多発性骨髄腫	9	8	17	7.5
	Other その他	10	3	13	5.6
	Total 計	146	83	229	100.0
Total 合計	Reticulum cell sarcoma 細網肉腫	96	48	144	39.2
	Hodgkin's disease ホジキン氏病	43	24	67	18.3
	Lymphosarcoma リンパ肉腫	77	32	109	29.7
	Multiple myeloma 多発性骨髄腫	15	14	29	7.9
	Other その他	15	3	18	4.9
	Total 計	246	121	367	100.0

Table 2 compares the relative frequencies of the various lymphomas in the ABCC series of cases, the remainder of Japan, the United States, and Great Britain. As might be expected, the differences between the latter two countries are minimal and subsequently data from these countries will be grouped and referred to as "Western."

表 2 には、ABCC の調査例、日本におけるその他の報告、米国および英国における調査にみられる各種リンパ腫の相対的頻度を比較した。期待されたように、後者の 2 国間における差はわずかであるので、以後は両国の資料を合計して「欧米の資料」と呼ぶことにする。各国内におい

Intracountry discrepancies of varying magnitude are apparent; this is not unexpected in a study of this type and probably reflects personal bias of individual observers. However, inclusion of a sufficient number of observers should dilute such bias to a non-pivotal level.

Similar comparisons between Western countries and Japan, excluding ABCC, involving the relative distribution of lymphoma cases reveal marked differences as summarized in Table 3. Reticulum cell sarcoma comprises the majority of Japanese lymphoma experience with most of the remainder of the cases approximately equally divided between lymphosarcoma and Hodgkin's disease. The latter is the most frequent lymphoma in the United States and Great Britain and is almost three times as prevalent as reticulum cell sarcoma; in these latter countries, lymphosarcoma prevalence occupies an intermediate position between the other two forms of lymphoma.

The ABCC data, if it is representative of Japan, suggests that a portion of the above described differences may be due to discrepancies between Eastern and Western pathologists with respect to diagnostic criteria and/or classification; however, it is equally apparent that such differences are not entirely artifactual and that the relative frequencies of reticulum cell sarcoma, lymphosarcoma and Hodgkin's disease are apparently not the same in Japan as in the United States and Great Britain; this is also shown in Table 3 where the relative frequency of reticulum cell sarcoma is somewhat less at ABCC than the remainder of Japan but still impressively larger than the comparable figure for the United States and Great Britain; there is an attendant increase in the relative frequency of lymphosarcoma in the ABCC data, in comparison with the remainder of Japan, which approximates the corresponding Western data. Thus, it would appear that the major discrepancy between Western and Japanese pathologists with respect to the histologic diagnosis of malignant lymphoma involves the reticulum cell sarcoma-lymphosarcoma group of cases and that some cases which were interpreted as lymphosarcoma in the present study would have been diagnosed as reticulum cell sarcoma at other Japanese institutions. This may be due to the emphasis in Japan on the reticulum cell as the focal point in malignant disease of the reticulo-endothelial system.

Most reports relevant to lymphoma do not include data pertaining to multiple myeloma. Therefore, because it is difficult to make meaningful geographic comparisons with multiple myeloma it has not been included in the results of Tables 2 and 3. However, reference is made to sporadic reports which include this disease. From these data, it would appear that the prevalence of this form of

ても或種の頻度の差が認められている。このことは、この種の調査では当然予想されるものであり、おそらく各観察者の個人的な偏りを反映するものと思われる。しかし、観察者の数が多くなれば、そのような偏りは重要でない程度にまで減少するはずである。

ABCC 調査例を除き、リンパ腫の相対的分布について欧米と日本との間の病型の比較を行なってみると、表3に示したように著しい差が認められる。日本におけるリンパ腫の大半は細網肉腫であり、残りのほとんどはリンパ肉腫とホジキン氏病にほぼ等分される。後者は、米・英両国では最も多いリンパ腫であり、細網肉腫の頻度のほとんど3倍である；リンパ肉腫の米・英両国における有病率は他の2種類のリンパ腫の間である。

ABCCの資料が日本を代表するものとするならば、上記の差の一部は東洋と西洋の病理学者の診断基準ないし分類法に違いがあることのためかもしれないと考えられる。しかし、この差がすべて人工的なものではないことも明らかである。日本における細網肉腫、リンパ肉腫およびホジキン氏病の相対的頻度は米・英両国とは異なるように思われる。これについては、表3でも示すように、ABCCにおける細網肉腫の相対的頻度は、日本におけるその他の調査よりもいくらか低いが、それでも米英の数値より著しく高い。ABCCにおけるリンパ肉腫の相対的頻度は、日本のその他の調査に比べて高く、欧米の資料に近似する。したがって、欧米と日本との病理学者間における悪性リンパ腫の組織学的診断についての差は、主として細網肉腫およびリンパ肉腫に関するものであり、本調査でリンパ肉腫と診断された例の中には、日本におけるその他の研究機関では細網肉腫と診断されるものが若干あると思われる。これは、日本では細網内皮系の悪性疾患において細網細胞を焦点として重要視していることによるものかもしれない。

リンパ腫に関するほとんどの報告書には、多発性骨髄腫の資料が含まれていない。したがって、この型のリンパ腫について有意な地理的比較を行なうことは困難であり、多発性骨髄腫は表2および表3の結果には含まれていない。しかし、この疾患を含む報告書もときどきはみられるのでこれを参照した。その資料によれば、日本ではこ

TABLE 2 REPRESENTATIVE EXPERIENCE WITH MALIGNANT LYMPHOMA IN JAPAN,
THE UNITED STATES, AND GREAT BRITAIN

表2 日本, 米国および英国における悪性リンパ腫の代表的調査

Country 国名	Ref. 文献番号	Source 出所	Cases 例数	Composition of Case Material 材料の内容	Reticulum Cell Sarcoma 細網肉腫	Lympho- sarcoma リンパ腫	Hodgkin's Disease ホジキン氏病	Other その他
Japan 日本	9	Wakisaka 脇坂	112	Biopsy 生検	36	26	50	-
	10	Ota 太田	237	Biopsy 生検	204	19	7	7
	11	Otsuka 大塚	186	Biopsy 生検	157	2	11	16
	12	Nishio 西尾	1154	Biopsy 763, Autopsy 391 生検 剖検	661	189	174	130
	13	Yoshida 吉田	1232	Biopsy 890, Autopsy 342 生検 剖検	886	154	192	-
	14	Autopsy statistics 剖検の統計	1911	Autopsy 剖検	1167	299	348	97
		Total 計	4832		3111 (64.4%)	689 (14.3%)	782 (16.2%)	250 (5.2%)
	3	ABCC —Hiroshima 広島	126	Biopsy 94, Autopsy 32 生検 剖検	60	29	32	5
	3	ABCC —Nagasaki 長崎	212	Biopsy 137, Autopsy 75 生検 剖検	84	80	35	13
		Total 計	338		144 (42.6%)	109 (32.2%)	67 (19.8%)	18 (5.4%)
United States 米国	15	Gall & Mallory	618	Biopsy 580, Autopsy 135 生検 剖検	127	220	229	42
	16	Hellwig	196	? All autopsy ? すべてが剖検	33	106	48	9
	17	Jackson & Parker	717	Biopsy & Autopsy 生検および剖検	116	233	329	39
	18	Williams et al	3725	Biopsy & Autopsy 生検および剖検	--1733--		1992	-
		Total 計	5256		854 (16.2%)	1712 (32.6%)	2598 (49.7%)	90 (1.7%)
Great Britain 英国	19	Lumb	347	Biopsy & Autopsy 生検および剖検	29	63	194	61
	20	Hilton & Sutton	363	Biopsy — some with follow-up autopsy 生検 — 若干はその後に剖検	85	87	152	39
	21	Hancock	515		102	207	206	-
	22	Symmers	977		269	222	486	-
		Total 計	2202		485 (22.0%)	579 (26.3%)	1038 (47.2%)	100 (4.5%)

Figures in parenthesis indicate percentages for individual types of lymphoma.

かっこ内の数字は各国におけるそれぞれの種類のリンパ腫の占める百分率を示す。

TABLE 3 DISTRIBUTION (PERCENT OF CASES IN GROUP) OF LYMPHOMA BY CELL TYPE

表3 リンパ腫の細胞型の分布

Diagnosis 診断	Japan 日本		United States & Great Britain 英国および米国
	ABCC	Other Series その他	
Reticulum cell sarcoma 細網肉腫	42.6%	64.6%	17.9%
Hodgkin's disease ホジキン氏病	19.8	16.2	48.7
Lymphosarcoma リンパ肉腫	32.2	14.3	30.8
Other その他	5.4	5.2	2.6

lymphoma is increased in Japan, although the magnitude of this difference is difficult to determine.

Figure 1 shows the distribution of the ABCC and Western material by estimated age at onset of symptomatology suggestive of lymphoma, the latter generally painless asymmetrical lymphadenopathy. The age distribution of the two series is remarkably similar with respect to reticulum cell sarcoma and lymphosarcoma; however, the Japanese case material fails to mirror the peak prevalence of Hodgkin's disease in early adulthood (circa 20-30 years) which conspicuously characterizes Western series.

Some of the above discrepancies are also apparent in Table 4 which compares the case material of ABCC and that of Gall and Mallory¹⁵ with respect to: age at onset and death; estimated total duration of symptomatic disease; male:female ratio. Several differences between these two series of cases are readily apparent. A male preponderance is evident with respect to reticulum cell sarcoma, Hodgkin's disease and lymphosarcoma in the ABCC case material but is considerably less pronounced than that noted by Gall and Mallory. Although there is a relative paucity of middle-aged males in the mortality sample followed at ABCC—such men were in the Armed Forces ATB—evaluation of the nonstudy cases shows essentially the same ratios noted in Table 4. For the three major forms of lymphoma, the average age at onset, and death, is older among the Japanese than the Americans; this difference is especially pronounced with respect to Hodgkin's disease where it approximates 10 years. Average estimated survival (estimated onset until time of death) is also uniformly shorter among the Japanese with lymphoma; again this difference is most pronounced with respect to Hodgkin's disease. Again, the paucity of young exposed males may be a factor here—especially with respect to Hodgkin's disease where disease which develops in younger persons is known to be associated with a more favorable prognosis than Hodgkin's disease with an onset later in life.

Comparisons involving survival data are complicated by discrepancies in therapy. This is undoubtedly a factor in the data presented in Table 4. However, the study of Gall and Mallory was selected for comparison because the therapy employed during the period of that study approximated the average Japanese physician's approach to lymphoma during the 1946-66 period represented by the ABCC series. Therapy in the latter series of cases is discussed in more detail elsewhere.³ An additional form of bias exists in the ABCC material. As noted previously, much of the latter, and virtually all of the autopsies, is drawn from the mortality sample, a defined population of

の型のリンパ腫の有病率が高いようであるが、この差の大きさを決定することはむづかしい。

図1には、ABCCと欧米との資料におけるリンパ腫を示唆する症状の発現推定年齢の分布を示したが、症状は一般に無痛性の非対称的リンパ腺症である。両者の年齢分布は、細網肉腫とリンパ肉腫については著しく似通っている。しかし、欧米の調査例では、若年成人(だいたい20-30歳)においてホジキン氏病の頻度が最高であることが特徴であるが、このような所見はわれわれの病理材料にはみられない。

表4では、発病時および死亡時の年齢、有症状性疾患の推定総持続期間および男女比についてABCCの症例とGallおよびMallory¹⁵のそれとを比較したが、ここでも上記の差のいくつか認められる。これら二つの調査の症例に若干の差があることは明らかである。ABCCの材料では、細網肉腫、ホジキン氏病およびリンパ肉腫は男に多いが、GallおよびMalloryの報告よりもかなり少ない。中年男性は、原爆当時に軍隊にいたため、ABCCの死亡調査対象集団には比較的少ないが、調査非該当例について検討してみると、表4で認められたとほぼ同じ比率が認められる。この三つの主要な型のリンパ腫における発病時および死亡時の平均年齢は日本人のほうが米国人よりも高い。この差は、ホジキン氏病の場合に特に大きく、約10歳も差がある。平均推定生存期間(推定発病時から死亡時までの期間)も日本人のリンパ腫例が一樣に短い。この差もまた、ホジキン氏病の場合に最も著しい。このことも、男の若年被爆者が少ないことが一因であるかもしれない—特にホジキン氏病では、若年齢で発病した例の予後は高年齢で発病した場合よりも良好である。

生存期間に関する資料の比較は治療の差のために複雑である。このことが、表4に示した資料にみられる差の一因子である。しかし、GallおよびMalloryの調査が行なわれた当時の治療法は、ABCCで調査した1946-66年の間におけるリンパ腫に対する日本人医師の一般的な治療方法とだいたい同じであったので、その調査をここに比較対照として選んだものである。ABCCの調査例が受けた治療については、他の報告で詳細に述べた。³ ABCCの材料にはその他の形の偏りもある。さきに指摘したように、調査例の大多数および剖検例のほとんどすべては、死亡調査対象者、すなわち、被爆者と原爆時両市にいな

FIGURE 1 DISTRIBUTION OF ABCC & WESTERN CASE MATERIAL BY ESTIMATED AGE AT ONSET

図1 ABCC および欧米の症例の発病時推定年齢別分布

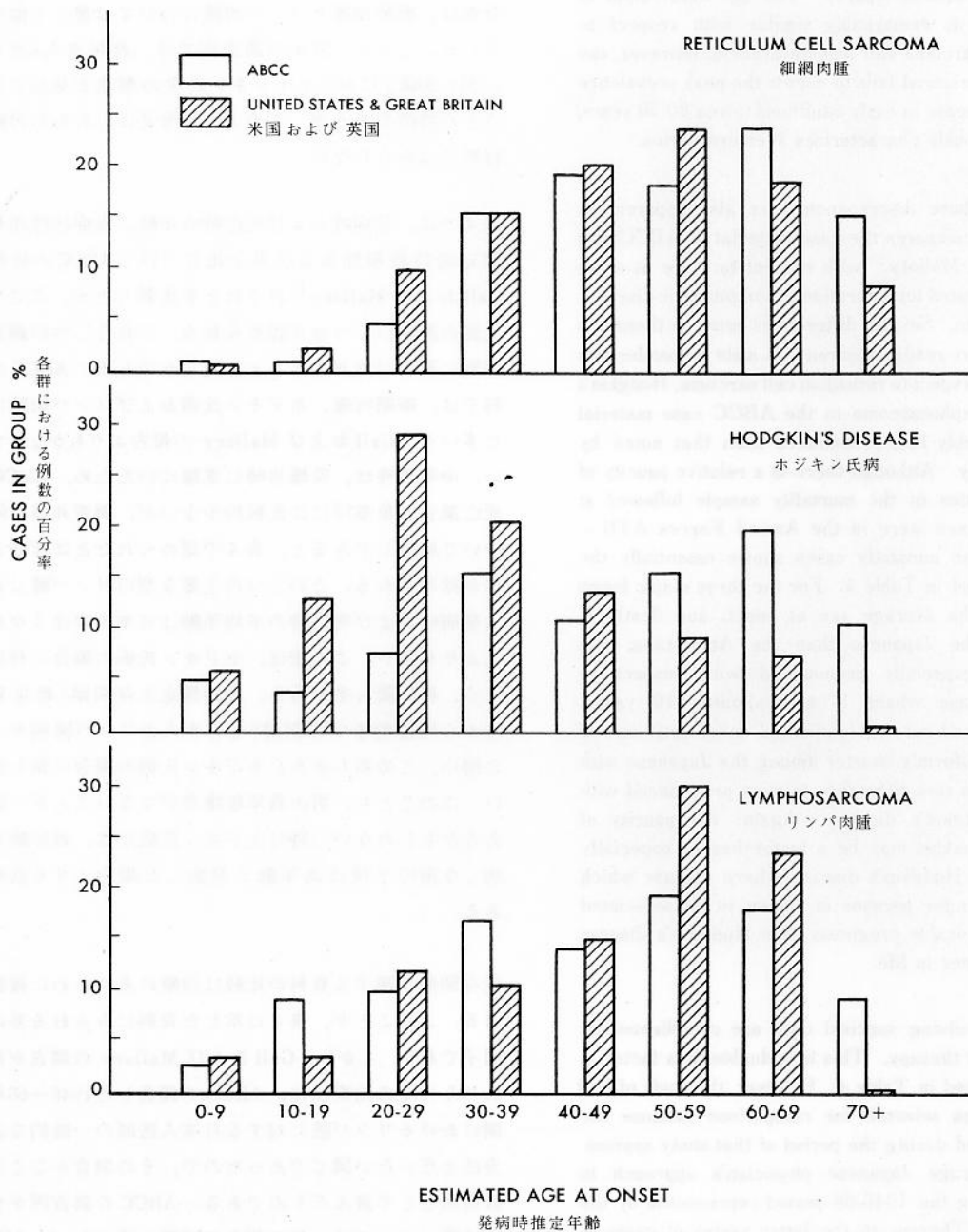


TABLE 4 AVERAGE ESTIMATED AGE AT ONSET, DURATION OF DISEASE, AGE AT DEATH, AND SEX RATIO:
JAPAN & THE UNITED STATES

表4 日本と米国との比較: 発病時の平均推定年齢, 罹病期間, 死亡時年齢および性比

Diagnosis 診断	Japan 日本 (ABCC)				United States 米国 (Gall and Mallory)				
	ABCC Subsample ABCC 副標本	Age at Onset 発病時年齢	Estimated Duration 推定期間	Age at Death 死亡時年齢	M/F Ratio 男/女比率	Age at Onset 発病時年齢	Estimated Duration 推定期間	Age at Death 死亡時年齢	M/F Ratio 男/女比率
		yr. 年	mo. 月	yr. 年		yr. 年	mo. 月	yr. 年	
Hodgkin's disease ホジキン氏病	Study cases 調査対象例	48.0	15.0	49.3	1.9:1	37.9	45.6	41.7	2.6:1
	Nonstudy cases 調査非該当例	47.6	13.3	48.5					
Reticulum cell sarcoma 細網肉腫	Study cases 調査対象例	53.6	12.3	54.6	1.4:1	47.7	22.8	49.6	2.0:1
	Nonstudy cases 調査非該当例	53.8	12.5	54.8					
Lymphosarcoma リンパ肉腫	Study cases 調査対象例	45.8	10.0	47.6	1.4:1	42.9	31.2	45.5	2.7:1
	Nonstudy cases 調査非該当例	46.2	8.6	47.5					

exposed persons matched with individuals who were in neither city ATB. This population is fixed and therefore progressively aged; thus, at the present time, there are no persons in this sample less than 24 years of age. However, with respect to lymphoma, a comparison of study and nonstudy case material, as summarized in Table 4, fails to confirm the suspicion that the progressive aging of the ABCC study sample is responsible for the temporal differences, as described above, between the ABCC and American series.

Putative histologic differences between individual cases or groups of cases which apparently represent a single disease entity are often subtle and difficult to quantitate. Conclusions based on such comparisons often are rightly viewed with suspicion. These comments are especially valid with respect to malignant lymphoma, a spectrum of diseases with a potpourri of morphologic expressions. However, based on the review of the cases reported herein and experience with similar material from United States institutions, a few conclusions appear warranted. Eosinophilia is vanishingly rare in lymphosarcoma and reticulum cell sarcoma in the United States and generally alerts the observer suspicious of lymphoma to the possibility of Hodgkin's disease. Eosinophilia in association with lymphomas other than Hodgkin's disease, especially reticulum cell sarcoma, is considerably more common in Japan. This association might raise the possibility that some cases of Hodgkin's disease have been misdiagnosed as reticulum cell sarcoma; however, extensive examinations of such cases, with up to 20 sections of an involved lymph node, failed to reveal a Reed-Sternberg cell.

かった者とを組み合わせた固定集団から入手されている。この集団は固定されているので、年齢もしだいに増加する。したがって、現在ではこのサンプル中に24歳未満の者はいない。しかし、リンパ腫について、表4に示したように調査対象例と調査非該当例との比較を行なってみても、ABCCの調査例と米国の調査例との間における上記のような時間的な面の差は、ABCC調査対象者の年齢が高いためではないかという疑いについての確認はできなかった。

同一種類の疾患を有すると考えられる個々の患者または患者集団の間にみられる推定上の組織学的差は微妙であり、かつその定量化の困難であることが多い。したがって、そのような比較に基づいて得られた結論は、疑いをもってみられることが多いのは当然である。このことは、種々の形態学的表現を呈する広範囲の疾患から成る悪性リンパ腫の場合に特に当てはまるものである。しかし、ここで報告した症例の検討ならびに米国の研究機関で同様な材料を用いて行なわれた調査の結果によると、いくつかの結論ができるように思われる。米国では、好酸球増多症はリンパ肉腫および細網肉腫においてきわめてまれであり、一般にリンパ腫の疑いがある例では、ホジキン氏病の可能性を示すものと考えられている。日本では、ホジキン氏病以外のリンパ腫、特に細網肉腫においても好酸球増多症がみられることがかなり多い。このために、ホジキン氏病と報告された例の中には細網肉腫と誤診された例も若干あるかもしれない; しかし、これらの例では、侵されたリンパ結節についての20枚にも及ぶ組織切片の広範な検査により、Reed-Sternberg細胞は認められていない。

In contrast with the above, eosinophilia in Hodgkin's disease, although generally present, is considerably less florid in the average Japanese case than in comparable material in the United States. Fibrosis, spontaneous necrosis and neutrophilic and plasma cell infiltration, although generally present, are often not prominent among the Japanese cases reviewed at ABCC. As a result of the above, the histology of the average case of Hodgkin's disease in Japan merges with that of reticulum cell sarcoma, the primary difference being the presence of Reed-Sternberg cells in the former and the absence of these characteristic cells in reticulum cell sarcoma. Finally, lymphosarcoma in Japan is almost exclusively of the lymphoblastic type in contradistinction to the United States where the lymphocytic form predominates.

DISCUSSION

The present report presents evidence to suggest that there are rather impressive differences between Japan on the one hand and the United States and Great Britain on the other with respect to the relative frequencies of the various malignant lymphomas. The genesis of the described differences is unknown. Therefore, at least at the present time, interpretation must be largely speculative and the following should be viewed in this context.

Assuming that the ABCC data is representative of the entire country, the relative frequency of lymphosarcoma is approximately the same in Japan as in Western countries but in common with all forms of lymphoma is associated with a much shorter estimated clinical course in the former country. There are recognized morphologic similarities between lymphosarcoma and lymphocytic leukemia and often the former appears to terminate as an expression of the latter (leukolymphosarcoma). Chronic lymphocytic leukemia is rare in Japan and constitutes at most 2%-3% of all leukemia (vs 20%-30% in the United States). Lymphocytic lymphosarcoma is also rare in Japan where the vast majority of cases of this form of lymphoma are of the lymphoblastic type; this is reflected in the short average survival times of the Japanese with this form of lymphoma. As far as Japan is concerned, there appears to be an increased prevalence of chronic lymphocytic leukemia in Nagasaki²³ and nearby Kumamoto prefecture²⁴ which has been attributed, at least by some observers,²³ to a possible Western influence since Nagasaki was the only Japanese port continuously open to Western shipping between 1637 and 1859. In this connection, it is of interest that the relative frequency of lymphosarcoma is also greater in Nagasaki than in Hiroshima although this difference is of equivocal statistical significance.

一方、日本における代表的なホジキン氏病症例は好酸球増多症が通常みられるとはいえず、米国の材料におけるほど著しくはない。ABCCで検討した日本人例では、線維症、特発性壊死ならびに好中球および形質球浸潤も一般に認められるが、顕著でないことが多い。上記の所見の結果として、日本における代表的なホジキン氏病症例の組織像は、細網肉腫のそれと重なり合い、両者の差は主として前者に Reed-Sternberg 細胞があり、細網肉腫にこの特徴的な細胞がないことである。最後に、日本におけるリンパ肉腫は大部分の症例が、リンパ芽球型のものであるのに対して、米国ではリンパ球型のものが大多数である。

考 察

本報告では、各種の悪性リンパ腫の相対的頻度が日本と米・英両国との間でかなり著しい差があることを示唆する所見を示した。しかし、報告した差の原因は不明である。したがって、少なくとも現在この差異の解釈は主として推測にすぎず、以後の考察もそのように考えるべきである。

ABCCの資料が日本全国を代表すると仮定すれば、日本におけるリンパ肉腫の相対的頻度は欧米諸国のそれとだいたい同じであるが、その他のすべての型のリンパ腫の場合と同様に、日本におけるその臨床経過の推定期間ははるかに短い。リンパ肉腫とリンパ球性白血病との間には形態学的な類似点が認められており、前者は後者の発現となって終わるように思えることが多い(白リンパ肉腫)。日本では、慢性リンパ球性白血病はまれであり、全白血病の2%-3%を占めるにすぎない(これに対して米国では20%-30%である)。日本におけるリンパ肉腫では、リンパ球性のものが少なく、大半はリンパ芽球性である。このことは、日本におけるこの型のリンパ腫では平均生存期間が短いことにも反映されている。日本に関する限りでは、長崎²³とそこからあまり遠くない熊本県²⁴に慢性リンパ球性白血病の増加があるように思われるが、これは少なくとも幾人かの研究者²³によれば、長崎は1637年から1859年までの間、西欧諸国に対する日本唯一の開港場であったために、西欧の影響を受けたことが原因ではないかという。この点に関連して、リンパ肉腫の相対的頻度の、統計学的有意の差は確実ではないが、広島より長崎のほうが多いことは興味のあることである。

Hodgkin's disease is the most prevalent form of lymphoma in the United States and Great Britain and the least prevalent of the major forms of lymphoma in Japan. Furthermore, the characteristic peak in prevalence of this form of lymphoma in early adulthood, especially in the third decade, noted in virtually all Western series of cases, is not apparent in Japan and the male preponderance, although present, is not as marked as in the United States and Great Britain. Finally, Hodgkin's disease in Japan is not associated with an enhanced prognosis, in comparison with lymphosarcoma and reticulum cell sarcoma, as it is in Western countries. Of interest in this connection is the minimal evidence of spontaneous necrosis, fibrosis and inflammatory infiltration in the majority of the Japanese case material. If, as is commonly stated, these tissue reactions are manifestations of the host response, the Japanese in general would appear to be less able to mobilize an effective tissue response than Westerners to the agent(s) responsible for this type of lymphoma. This is also reflected in the survival data where Hodgkin's disease in Japan is associated with an estimated clinical course of approximately 1 year compared with almost 4 years in comparable Western countries. Indeed, the attenuated survival of persons with Hodgkin's disease in Japan approaches that reported for Hodgkin's sarcoma in the United States. In addition, similarities between Hodgkin's disease and reticulum cell sarcoma in histopathology, distribution of cases by age at death and survival data among the Japanese suggest a close relationship between these forms of lymphoma.

Reticulum cell sarcoma is the most prevalent form of lymphoma in Japan. The relative incidence is somewhat less when Western diagnostic criteria are applied to Japanese case material, presumably because of discrepancies in morphologic interpretation involving the lymphoblastic lymphosarcoma-reticulum cell sarcoma cases. The average estimated duration of survival among the Japanese approaches that reported by Gall and Mallory but is still approximately 10 months less. Of interest, and contrary to Western experience, reticulum cell sarcoma in Japan is not associated with the shortest clinical survival among Japanese with lymphoma; the latter distinction belongs to lymphosarcoma.

The genesis of these apparent discrepancies in the relative frequencies of the malignant lymphomas is difficult to define. Similar geographic differences with respect to chronic lymphocytic leukemia suggest the possibility that discrepancies in host reactivity, presumably genetically governed, may be partially or totally responsible for the described differences. Predisposing or synergistic disease(s) might be indigenous to Japan but thus far none

ホジキン氏病は、米・英両国では最も多い型のリンパ腫であり、日本では主要な型のリンパ腫の中で最も少ないものである。しかも、欧米諸国におけるほとんどすべての調査で若年成人、特に30歳代にこの型のリンパ腫の有病率がピークを示すことが特徴であるが、これは日本では認められない。日本でも男子例が多いが、米・英両国におけるほど著明ではない。最後に、日本におけるホジキン氏病は、欧米諸国におけるようにリンパ肉腫や細網肉腫に比べて予後がよいとは認められない。これに関して興味のあることは、日本における症例の大半においては、特発性壊死、線維症および炎症性浸潤の徴候が僅少であることである。一般に述べられているように、これらの組織反応が宿主反応の発現であるとすれば、日本人は一般に欧米人よりもこの型のリンパ腫の原因になる因子に対して有効な組織反応を動員する能力が低いように思われる。このことは生存期間に関する資料にも反映され、日本におけるホジキン氏病の推定臨床経過が約1年であるのに比べ、欧米諸国ではほとんど4年となっている。実際、日本のホジキン氏病患者における生存期間は、米国のホジキン氏肉腫に報告されているものに近い。そのうえ、日本ではホジキン氏病と細網肉腫との間で組織病理学、症例の死亡時年齢別分布および生存期間が類似していることは、これらの型のリンパ腫の間に密接な関係のあることを示唆する。

細網肉腫は日本で最も多い型のリンパ腫である。欧米の診断基準を日本の症例に適用すると、相対的発生率はいくらか少なくなるが、これはおそらくリンパ芽球性リンパ肉腫および細網肉腫例についての形態学的解釈の差によるものと思われる。日本人における平均推定生存期間は、GallおよびMalloryの報告したものに近いが、それでも約10か月短い。日本におけるリンパ腫では、欧米の所見とは対照的に、細網肉腫の生存期間が最も短くはないことが興味深い；最も短いのはリンパ肉腫である。

これらの悪性リンパ腫の相対的頻度の地理的差異の原因については断定しがたい。慢性リンパ球性白血病にも同様の地理的な差が認められていることは、この差の一部または全部が遺伝的に支配されているであろう宿主反応の違いによって生じている可能性が考えられる。日本には、本症の発生の素因となる疾患または相乗作用を有する疾患があるかもしれないが、これまでのところそのような疾患の報告はない。リンパ腫の原因となる因子は地理的

has been described. The agent or agents responsible for lymphoma might be susceptible to geographic influences but this appears a less attractive hypothesis in terms of modern communication and the accelerated contact between populations unless there is a long latent period between contact (? infection) and the clinical expression of disease.

影響を受けやすいものであるかもしれないが、接触(感染?)から疾患の臨床的発現までに長い潜伏期間がない限り、現代の交通の発達に伴う各集団間の接触の増大を考えると、この仮説はあまり重要ではないと考えられる。

REFERENCES

参考文献

1. BURKITT D, O'CONNOR GT: Malignant lymphoma in African children. 1. A Clinical syndrome. *Cancer* 14:258-69, 1961
(アフリカの児童における悪性リンパ腫)
2. RAPPAPORT H: Tumors of the Hematopoietic System. Washington DC, Armed Forces Institute of Pathology, 1966
(造血系の腫瘍)
3. NISHIYAMA H, ANDERSON RE, et al: Malignant lymphoma and multiple myeloma in atomic bomb survivors in Hiroshima and Nagasaki. In preparation
(広島・長崎の原爆被爆者における悪性リンパ腫および多発性骨髄腫)
4. SCOTT RB, ROBB-SMITH AHT: Histiocytic medullary reticulosis. *Lancet* 2:194-8, 1939
(組織球性髄索細網症)
5. RAPPAPORT H, WINTER WJ, HICKS EB: Follicular lymphoma. A re-evaluation of its position in the scheme of malignant lymphoma, based on a survey of 253 cases. *Cancer* 9:792-821, 1956
(濾胞性リンパ腫. 悪性リンパ腫系統におけるその位置について. 253例の調査に基づく再評価)
6. ANDERSON RE, ISHIDA K: Malignant lymphoma in survivors of the atomic bomb in Hiroshima. *Ann Intern Med* 61:853-62, 1964
(広島の原爆被爆者における悪性リンパ腫)
7. MILTON RC, SHOHOJI T: Tentative 1965 radiation dose estimation for atomic bomb survivors, Hiroshima and Nagasaki. ABCC TR 1-68
(原爆被爆生存者の1965年暫定線量(T65D)の推定, 広島・長崎)
8. ZELDIS LJ, MATSUMOTO YS: JNII-ABCC pathology studies in Hiroshima and Nagasaki: provisional research plan. ABCC TR 4-61
(広島および長崎における予研—ABCC病理学的研究—暫定研究計画)
9. 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—813, 1964年
(WAKISAKA G: Statistics of malignant lymphoma in Japan. *Saishin Igaku—Recent Med*)
10. 太田邦夫: 細網肉腫の病理学. 最新医学19: 1686—92, 1964年
(OTA K: Pathology of reticulum cell sarcoma. *Saishin Igaku—Recent Med*)
11. 大塚 久: 悪性リンパ腺腫症, 特に細網肉腫(症)およびHODGKIN氏病の統計学的組織学的観察. 日本病理学会会誌47: 256—64, 1958年
(OTSUKA H: Malignant lymphoma: Statistical and histologic observation of reticulum cell sarcoma and Hodgkin's disease. *Nippon Byori Gakkai Kaishi—Trans Soc Path Jap*)
12. 西尾幸子: 剖検例及び生検例から見た我国の悪性リンパ腺腫の統計的及び組織学的研究. 大阪大学医学雑誌11: 5273—83, 1959年
(NISHIO S: Statistical and histologic study of malignant lymphoma in Japan based on autopsy and biopsy cases. *Osaka Daigaku Igaku Zasshi—Med J Osaka Univ*)
13. 吉田富三: 悪性リンパ腺腫症の研究. 文部省研究費研究報告集録, 医学及び薬学編. 東京, 日本学術振興会, 1956年(p 259) および1957年(p 301).
(YOSHIDA T: Study of malignant lymphoma. In *Annual Report of the Co-operative Research, Ministry of Education—Medicine*. Tokyo, Japan Society for the Promotion of Sciences, 1956 (p 259) and 1957 (p 301))

14. II Y: Unpublished observations obtained from Annual of the Pathological Autopsy Cases in Japan
(日本病理剖検輯報から得た未発表観察)
15. 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)
16. HELLOWIG CA: Malignant lymphoma. Analysis of 202 cases. *Amer J Clin Path* 16:564-73, 1946
(悪性リンパ腫: 202例についての解析)
17. JACKSON H Jr, PARKER F Jr: *Hodgkin's Disease and Allied Disorders*. London, Oxford Univ Press, 1947. pp 17-34
(ホジキン氏病および類似疾患)
18. WILLIAMS HM, DIAMOND HD, et al: *Neurological Complications of Lymphomas and Leukemias*. Springfield, Ill, Charles C Thomas, 1959
(リンパ腫および白血病の神経科的合併症)
19. LUMB G, NEWTON KA: Prognosis in tumors of lymphoid tissue. An analysis of 602 cases. *Cancer* 10:976-93, 1957
(リンパ様組織の腫瘍に対する予後. 602例についての解析)
20. HILTON G, SUTTON PM: Malignant lymphomas: classification, prognosis and treatment. *Lancet* 1:283-7, 1962
(悪性リンパ腫: その分類, 治療および予後)
21. HANCOCK PET: Malignant lymphoma: Clinico-pathologic correlation. In *Cancer*, ed by RAVEN RW. London, Butterworth, 1958. Vol 4, pp 412-28
(悪性リンパ腫: 臨床病理学的相関)
22. SYMMERS WStC: Primary malignant diseases of the lympho-reticular system. In *Cancer*, ed by RAVEN RW. London, Butterworth, 1958. Vol 2, pp 448-83
(リンパ細網系の原発性悪性疾患)
23. FINCH SC, HOSHINO T, et al: Chronic lymphocytic leukemia in Hiroshima and Nagasaki. *Blood* 33:79-86, 1969
(広島および長崎における慢性リンパ球性白血病)
24. 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)