

APLASTIC ANEMIA IN HIROSHIMA AND NAGASAKI  
WITH SPECIAL REFERENCE TO INCIDENCE IN ATOMIC BOMB SURVIVORS

広島・長崎の再生不良性貧血  
特に原爆被爆者における発生率

MICHITO ICHIMARU, M.D. 市丸道人  
TORANOSUKE ISHIMARU, M.D., M.P.H. 石丸寅之助  
TAISO TSUCHIMOTO, M.D. 土本泰三  
JACK D. KIRSHBAUM, 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。

APLASTIC ANEMIA IN HIROSHIMA AND NAGASAKI  
WITH SPECIAL REFERENCE TO INCIDENCE IN ATOMIC BOMB SURVIVORS

広島・長崎の再生不良性貧血  
特に原爆被爆者における発生率

MICHITO ICHIMARU, M.D. 市丸道人  
TORANOSUKE ISHIMARU, M.D., M.P.H. 石丸寅之助  
TAISO TSUCHIMOTO, M.D. 土本泰三  
JACK D. KIRSHBAUM, M.D.



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

## ACKNOWLEDGMENT

### 謝 辞

The authors express their sincere thanks to Dr. Sylvester E. Gould, Dr. Gilbert W. Beebe, and Dr. Kazuyoshi Sato who suggested this study. They are also grateful to Dr. Joseph L. Belsky and Mr. Seymour Jablon for their advice. Especially, they are indebted to the Japanese physicians in the community hospitals and clinics in Hiroshima and Nagasaki for their cooperation on the case detection program over the years.

著者らは、本研究を提案された Dr. Sylvester E. Gould, Dr. Gilbert W. Beebe, および佐藤和義先生に対し深く感謝する。また、助言をいただいた Dr. Joseph L. Belsky および Mr. Seymour Jablon に対しても感謝の意を表す。特に多年にわたり症例探知に協力していただいた広島・長崎両市の各種医療機関のかたがたに謝意を表す。



An abstract of this report was presented at the 11th General Meeting of Late Effect of Atomic Bomb Survivors, Hiroshima, June 1970, and at the Symposium of the 13th Meeting of International Hematology Congress, Munich, August 1970.

本報告書の要約は、1970年6月広島市で開催された第11回原爆後障害研究会および1970年8月、ミュンヘンで開催された第13回国際血液学会シンポジウムにおいて発表した。

## CONTENTS

### 目 次

Summary	要 約 .....	1
Introduction	緒 言 .....	1
Material and Method	調査材料ならびに調査方法 .....	2
Results	成 績 .....	4
Discussion	考 察 .....	10
References	参考文献 .....	15
List of Aplastic Anemia Cases	再生不良性貧血例の一覧表 .....	16
Table 1.	A-bomb survivors in the JNII-ABCC Life Span Study Extended Sample by tentative total dose and city	
表	予研-ABCC 寿命調査拡大サンプルにおける被爆者分布: 暫定総線量別および都市別 .....	4
2.	Cases screened by final review diagnosis and availability of autopsy material 選定した症例の分布: 最終診断別および剖検材料の有無別 .....	5
3.	Definite and probable aplastic anemia by sample classification and total dose 診断確定およびほぼ確定の再生不良性貧血の分布: サンプルの分類別および総線量別 .....	5
4.	Comparison of diagnosis of aplastic anemia between underlying cause of death and present review diagnosis among Extended Life Span Study Sample in Hiroshima and Nagasaki 広島・長崎の寿命調査拡大サンプルにおける再生不良性貧血の原死因診断と本調査の診断結果との比較 .....	6
5.	Period prevalence rate and incidence rate of definite and probable aplastic anemia among A-bomb survivors in the Extended Life Span Study Sample, Hiroshima and Nagasaki combined by total dose 寿命調査拡大サンプル中の被爆者の診断確定およびほぼ確定の再生不良性貧血の期間有病率および発生率, 広島・長崎合計: 総線量別 .....	7
6.	Comparison of major clinical course of definite and probable aplastic anemia among A-bomb survivors between cases with 1 rad and more and cases with less than 1 rad 被曝線量 1 rad 以上と 1 rad 未満の原爆被爆者の診断確定およびほぼ確定な再生不良性貧血のおもな臨床経過の比較 .....	8
7.	Comparison of risk for aplastic anemia among irradiated persons 放射線被曝者における再生不良性貧血の risk の比較 .....	12
Figure 1.	Survival rate /1000, definite and probable aplastic anemia by T65 dose	
図	診断確定およびほぼ確定な再生不良性貧血患者の生存率(1000人当たり): T 65線量別 .....	9

Approved 承認 24 September 1970

APLASTIC ANEMIA IN HIROSHIMA AND NAGASAKI  
WITH SPECIAL REFERENCE TO INCIDENCE IN ATOMIC BOMB SURVIVORS

広島・長崎の再生不良性貧血  
特に原爆被爆者における発生率

MICHITO ICHIMARU, M.D. (市丸道人)<sup>1\*</sup>; TORANOSUKE ISHIMARU, M.D., M.P.H. (石丸寅之助)<sup>2\*\*</sup>;  
TAISO TSUCHIMOTO, M.D. (土本泰三)<sup>1†</sup>; JACK D. KIRSHBAUM, M.D.<sup>3</sup>

Departments of Medicine,<sup>1</sup> Statistics,<sup>2</sup> and Pathology<sup>3</sup>

臨床部,<sup>1</sup> 統計部<sup>2</sup> および病理部<sup>3</sup>

**SUMMARY:** Review of the data accumulated at ABCC during the past 20 years revealed 156 cases of aplastic anemia. Forty cases were confirmed in A-bomb survivors. Analysis of the incidence of this disease in relation to exposure dose showed that the relative risk of aplastic anemia in the survivors who received 1 rad or more was 1.8, as compared with those who received less than 1 rad (negligible amount). The increase in risk was not statistically significant, however the number of cases is small. Aplastic anemia among A-bomb survivors did not show any particular clinical characteristic. The risk of aplastic anemia among patients treated with radiation and workers exposed to occupational radiation was examined in relation to the results of the present study.

要約: 過去20年間にわたってABCCで収集した医学資料を検討し、156名の再生不良性貧血を確認した。原爆被爆者からは40名の症例を確認した。被曝線量と本症の発生率との関係について解析したが、1 rad以上の放射線を受けた者と1 rad未満(無視できる線量)を受けた者とを比較した結果、前者における再生不良性貧血の相対的 risk は1.8であった。この risk の増加は統計学的に有意ではなかったが、ともかくその症例数は少ない。被曝者に認められた再生不良性貧血には、特定の臨床的特徴は認められなかった。放射線治療を受けた患者および職業上で放射線を受けた者の本症による死亡の risk とわれわれの今回の調査結果とについての比較検討を行なった。

INTRODUCTION

The severe hematopoietic disturbances which developed immediately following exposure to ionizing radiation from the A-bombs and led to death among proximally exposed persons have been described in detail by the Joint Commission.<sup>1</sup> On the other hand, among possible late

緒言

至近距離で原爆の電離放射線に被曝した直後、重篤な造血障害をきたして死亡した者については、日米合同調査団の報告<sup>1</sup>に詳しく記述されている。他方、被曝の後影響として再生不良性貧血の risk が増加したかどうか

\*Department of Hematology, Atomic Disease Institute, Nagasaki University School of Medicine; Visiting Research Associate, ABCC

長崎大学医学部原爆後障害研究施設治療部門, ABCC 非常勤研究員

\*\*Hiroshima Branch Laboratory, Japanese National Institute of Health, Ministry of Health and Welfare

厚生省国立予防衛生研究所広島支所

†Department of Internal Medicine, Research Institute for Nuclear Medicine and Biology, Hiroshima University; Visiting Research Associate, ABCC

広島大学原爆放射能医学研究所内科部門, ABCC 非常勤研究員

effects of such exposure no systematic study has determined whether the risk of aplastic anemia has been increased among A-bomb survivors. Aplastic anemia is a very rare condition, with a lower incidence than leukemia, and not necessarily readily diagnosed. Reports by hematologists in Hiroshima and Nagasaki, and studies based upon death certificate diagnoses, have been published concerning aplastic anemia among A-bomb survivors,<sup>2-10</sup> but there are no definitive conclusions for risk of aplastic anemia in A-bomb survivors.

Auxier et al have developed new estimates (T65D) of the air-dose curves for radiation from the A-bomb.<sup>11</sup> Cheka et al have reported a method for estimating the radiation dose received by individual A-bomb survivors which utilizes shielding information for exposed persons.<sup>12</sup> These data are applied to the fixed sample of A-bomb survivors at ABCC for the calculation of individual radiation doses.<sup>13</sup>

A comprehensive review of medical information accumulated during the past 20 years at ABCC has now been undertaken for a systematic study of the prevalence and incidence of aplastic anemia in relation to exposure to the A-bomb, with emphasis on individual radiation dose.

## MATERIAL AND METHODS

**Screening of Cases.** All cases suspected as aplastic anemia (coded as 292.4 or 294.5 according to the 7th revision of the International classification of Diseases) were selected from the data collected as of June 1967 in the ABCC Leukemia Registry,<sup>14</sup> autopsy protocols,<sup>15</sup> and the mortality study of the fixed sample<sup>16</sup> of A-bomb survivors; 340 cases thus obtained were screened for the above classifications.

**Diagnostic Criteria.** The definition of aplastic anemia was based upon the classification of Wintrobe.<sup>17</sup> The study was based solely upon available medical information. Most of the patients were dead, and for some cases with no available autopsy material or bone marrow specimens, data were insufficient to judge by the criteria of Wintrobe. Therefore, the collaborating hematologists also made a classification of the certainty of the diagnosis:

*Definite or Probable.* A case with pancytopenia in the peripheral blood, and the bone marrow was listed as aplastic, hypoplastic or, occasionally, hyperplastic when there was no evidence of other diseases of the hemato-poietic system such as leukemia, anemia due to other causes, myelofibrosis, hypersplenism, multiple myeloma or metastatic cancer in the bone marrow.

については系統的に調査されてはいない。しかし、本症の発生率は白血病よりもさらに低くきわめてまれな疾患であり、またその診断は必ずしも容易でない。いままでに原爆被爆者の再生不良性貧血については、広島・長崎の血液学専門医からの症例報告や死亡診断書をもとにした調査報告もされているが、<sup>2-10</sup> 被爆者の再生不良性貧血のriskの増加については明確な結論が出されていない。

Auxierらは、原爆による放射線の新しい推定空気線量を報告した(T65線量)。<sup>11</sup> Chekaらは、被爆者の遮蔽調査の資料を用いて、個々の被爆者の受けた線量を推定する方法を研究した。<sup>12</sup> これらの資料をもとに、ABCCは、被爆者の固定集団について各個人の被曝線量を計算した。<sup>13</sup>

そこで過去20年間にわたって、ABCCで収集した各種の医学資料を広く検討し、個々の被爆者の被曝線量に重点を置いて、再生不良性貧血の有病率や発生率と被爆との関係に関して系統的に研究した。

## 調査材料ならびに調査方法

**症例の選別.** 1967年6月現在におけるABCCの白血病登録、<sup>14</sup> 剖検記録<sup>15</sup> および被爆者の固定サンプルの死亡調査記録<sup>16</sup> から再生不良性貧血(第7回改訂国際疾病分類符号292.4または294.5)の疑いのあるものを抽出し、340例の症例を選別した。

**診断基準.** 再生不良性貧血の定義は、Wintrobeの分類<sup>17</sup>に基づいた。本調査はもっぱら既存の医学的資料に基づいて行なわれた。大部分の対象者はすでに死亡していた症例であり、剖検材料または骨髄標本が入手されていないものについては、資料不足のためWintrobeの診断基準に基づいて検討できない場合もあった。そこで、共同研究者である血液学専門医らは診断の確実度の組み分けをもあわせて行なった。

診断確実またはほぼ確実の症例。これは末梢血液に汎血球減少が認められ、骨髄に無形成、低形成または、ときには過形成像があり、他の造血器疾患、たとえば白血病、他の原因による貧血、骨髄線維症、脾機能亢進症、多発性骨髄腫や骨髄への転移癌が証明できないものである。

*Possible.* Available medical information suggested aplastic anemia, but the diagnosis could not be confirmed because materials, particularly bone marrow findings, were inadequate.

**Review of Material.** Cases with autopsy material available were reviewed by one pathologist and two hematologists independently. After their diagnoses were recorded, an effort was made to resolve any disagreement in diagnosis by discussion between the three investigators. For cases with no autopsy material available, the two hematologists independently reviewed the medical information.

In practice, however, an attempt to achieve agreement on the diagnosis for all cases by review of available medical information only does not completely eliminate differences in diagnosis. Therefore, in the present analysis the certainty of the final diagnosis was classified as follows:

#### *Aplastic Anemia*

*Definite.* Autopsy cases in which the diagnosis of the pathologist and both hematologists was aplastic anemia.

*Probable.* Autopsy cases in which the diagnosis of the pathologist and one of the hematologists was aplastic anemia. Cases without autopsy material in which the diagnosis of both hematologists was aplastic anemia and the certainty of diagnosis as evaluated by both hematologists was definite or probable.

*Possible.* Other cases in which the diagnosis of the pathologist or one of the hematologists was aplastic anemia (including possible cases).

#### *Other Disease*

Cases diagnosed as not aplastic anemia after review of material by the pathologist and two hematologists. Cases without autopsy material were not reviewed by the pathologist.

Only cases of definite and probable aplastic anemia were used in the analysis of the prevalence, incidence, and clinical findings. Each case was evaluated with no knowledge of the exposure status. After the final diagnosis had been recorded, exposure information was obtained from the ABCC Department of Statistics. The extended sample of approximately 110,000 persons for the JNIH-ABCC Life Span Study for the investigation of late effects of A-bomb exposure includes about 82,000 survivors in both cities. This sample was selected from those resident in either Hiroshima or Nagasaki as of 1 October 1950. Ascertainment of mortality in this sample is accom-

診断不確定の症例。これは既存の医学的記録から再生不良性貧血が疑われるが、検討すべき資料、特に骨髄所見が不足していて診断の確定できないものである。

資料の検討。剖検資料のある症例について、ひとりの病理学専門医とふたりの血液学専門医とがそれぞれ個々に検討した。それぞれ診断を記録した後、もし、その診断が一致しない場合には、この3人の研究者が協議し合意に達するよう努めた。剖検材料のない症例についてはふたりの血液学専門医(市丸、土本)がそれぞれ医学的資料を検討した。

しかしながら、実際には、既存の医学的資料の検討のみによっては、全症例についての診断の一致はえられず、診断の不一致を完全には排除することができなかった。そこで、本調査の資料解析にあたっては、最終診断の確実度を次のように分類した。

#### 再生不良性貧血

**診断確定。** ひとりの病理学専門医とふたりの血液学専門医の診断が再生不良性貧血であった剖検例。

**診断ほぼ確定。** ひとりの病理学専門医といずれかひとりの血液学専門医が再生不良性貧血と診断した剖検例。剖検材料がない例ではふたりの血液学専門医がともに再生不良性貧血と診断し、その診断の確実度をふたりともに診断確定またはほぼ確定と分類した症例。

**診断不確定。** 上記以外の例で病理学専門医または血液学専門医のいずれかひとりが再生不良性貧血(診断不確定を含む)と診断した症例。

#### その他の疾患

ひとりの病理学専門医とふたりの血液学専門医が資料を検討し、再生不良性貧血ではないと診断した症例。剖検材料のない場合には、病理学専門医は検討に加わらなかった。

本症の有病率、発生率および臨床所見の解析にあたっては、診断確定とほぼ確定の再生不良性貧血のみを用いた。各症例の検討は、被爆状態を知らされないで実施され、最終診断が記録された後になって、ABCC統計部から被爆に関する資料が入手された。被爆の後影響を調査するための予研-ABCC寿命調査の拡大サンプルは、約11万人で構成されており、そのうち原爆被爆者は両市で約82,000人である。この対象群は1950年10月1日広島または長崎に居住していた人々から選ばれ、毎年戸籍照合を



TABLE 1 DISTRIBUTION OF A-BOMB SURVIVORS IN THE JNII-ABCC LIFE SPAN STUDY  
EXTENDED SAMPLE BY TENTATIVE TOTAL DOSE AND CITY

表1 予研-ABCC 寿命調査拡大サンプルにおける被爆者分布: 暫定総線量別および都市別

City 都市		T65D 総線量 (rad)				Total 計
		≥100	99-1	<1	Not estimated 未推定群	
Hiroshima	No. 人数	3138	27187	29973	1676	61974
広島	%	5.0	43.9	48.4	2.7	100.0
Nagasaki	No. 人数	2542	11642	4702	1462	20348
長崎	%	12.5	57.2	23.1	7.2	100.0
Total	No. 人数	5680	38829	34675	3138	82322
計	%	6.9	47.2	42.1	3.8	100.0

plished by yearly koseki\* checks. Table 1 shows the distribution of exposed members of the extended Life Span Study sample by dose and city. Radiation doses have been calculated for 97.3% of Hiroshima subjects and 92.8% in Nagasaki. The 3138 persons for whom dose estimates have not yet been calculated all had heavy shielding such as an air raid shelter or concrete building for which no method has yet been developed for calculating the exposure dose.

The prevalence and incidence of confirmed aplastic anemia among A-bomb survivors were analyzed in relation to dose using the extended Life Span Study sample, and the clinical characteristics of aplastic anemia among A-bomb survivors were examined using all cases available including those not in the sample.

## RESULTS

Table 2 shows the final diagnoses of the 340 cases screened by certainty of diagnosis and availability of autopsy material, definite or probable aplastic anemia was confirmed in 69 cases in Hiroshima and in 87 cases in Nagasaki for a total of 156 cases. The confirmation rate by availability of autopsy material also is shown in Table 2. No significant difference is seen among cases with and without autopsy material, the confirmation rate being 43.6% (48/110) for cases with autopsy material and 47.0% (108/230) for cases without autopsy material.

**Distribution of Confirmed Aplastic Anemia by T65D and Exposure Status.** Table 3 shows the distribution of the 156 patients with definite and probable aplastic anemia by exposure status, dose, and sample classification.

行ない死亡者の確認が行なわれている。表1には寿命調査拡大サンプルの被爆者の分布を被曝線量別と都市別で示した。被曝線量は広島では対象者の97.3%, 長崎で92.8%について計算されている。線量計算未完了の3138人は、すべて防空壕内やコンクリート建築物等の重遮蔽下にいた者であって、これらについての線量計算法はまだ開発されていない。

原爆被爆者において確認された再生不良性貧血の有病率や発生率と線量との関係は、寿命調査拡大サンプルを用いて解析し、被爆者の再生不良性貧血の臨床的特徴に関しては、この対象者以外のものをも含めて確認した全症例について調べた。

## 成績

表2には診断の確実度によって選別された340例についての最終診断および剖検材料の有無別の分布を示した。診断確実またはほぼ確実の再生不良性貧血例は広島では69例、長崎では87例、合計156例であった。また、表2に剖検材料の有無別の確認率をも示したが剖検例では確認率は43.6% (48/110)であり、剖検材料欠如例では47.0% (108/230)であって剖検材料の有無により確認率に有意の差はなかった。

暫定65線量(T65D)と被爆状態別とからみた再生不良性貧血確定例の分布。表3には、診断確実またはほぼ確実の再生不良性貧血156例の被爆状態別、線量別、サン

\*The official family registration system based on a permanent address (HONSEKI). Changes of address and vital events must be reported to the local office of custody of the records. The record itself is the KOSEKI, the office of custody is the KOSEKI-KA

TABLE 2 DISTRIBUTION OF CASES SCREENED BY FINAL REVIEW DIAGNOSIS AND AVAILABILITY OF AUTOPSY MATERIAL

表2 選定した症例の分布：最終診断別および剖検材料の有無別

Final review diagnosis 最終診断	Cases screened and availability of autopsy slide 選定した症例数と剖検材料の有無別					
	Yes あり		No なし		Total 計	
	No. 例数	%	No. 例数	%	No. 例数	%
Aplastic anemia 再生不良性貧血	55	50.0	194	84.3	249	73.2
Definite 診断確実	45	40.9	-	-	45	13.2
Probable ほぼ確実	3	2.7	108	47.0	111	32.6
Possible 不確実	7	6.4	86	37.4	93	27.4
Other disease 他の疾患	55	50.0	36	15.7	91	26.8
Total 計	110	100.0	230	100.0	340	100.0

TABLE 3 DISTRIBUTION OF DEFINITE AND PROBABLE APLASTIC ANEMIA BY SAMPLE CLASSIFICATION AND TOTAL DOSE

表3 診断確実およびほぼ確実の再生不良性貧血の分布：サンプルの分類別および総線量別

Sample classification サンプルの分類		T65D 総線量 (rad)				Not in city 市内不在者	Born after August 1945 1945年8月以降に生まれた者	Total 計
		100+	99-1	<1	Not estimated 未推定群			
Extended Life Span Study sample 寿命調査拡大サンプル	No.	1	7	4	0	4	-	16
	%	6.3	43.8	25.0	-	25.0	-	100.0
Reserve part of Master Sample 基本サンプル予備群	No.	-	-	3	0	4	-	7
	%	-	-	42.9	-	57.1	-	100.0
Other その他	No.	2	3	18	2	75	33	133
	%	1.5	2.3	13.5	1.5	56.4	24.8	100.0
Total 計	No.	3	10	25	2	83	33	156
	%	1.9	6.4	16.0	1.3	53.2	21.2	100.0

Among these 156 cases, 40 were A-bomb survivors, 20 in Hiroshima and 20 in Nagasaki. The remaining 116 cases were either not-in-city (beyond 10,000 m) at the time of the bomb (ATB), or were born after August 1945. In the extended Life Span Study sample, which is a population defined for the study of A-bomb survivors and for which mortality information is complete and dose estimates available for 96.2%, only 16 cases of aplastic anemia have been confirmed of whom 12 are A-bomb exposed persons. Even with the accumulation of 20 year's data, because of the rarity of this disease, only these few cases were available for analysis.

The accuracy of the death certificate diagnosis of aplastic anemia among 19,091 deaths between 1 October 1950 to December 1968 in the extended Life Span Study sample was studied by comparison with the diagnosis in the present study (Table 4). The confirmation rate for death

プル分類別の分布を示す。156例中40例が被爆者であり、その内訳は広島20例、長崎20例であった。残りの116例は原爆時市内にいなかった者(10,000m以遠の距離)または1945年8月以後出生した者であった。死亡が確認されており、線量が96.2%のサンプルについて計算されているところの被爆者調査のための固定集団である寿命調査拡大サンプルからはわずかに16例の再生不良性貧血が確認されたにすぎず、そのうちのわずかに12例のみが被爆者であった。過去20年間にわたって蓄積された資料であるにもかかわらず、本症のようなきわめてまれな疾患については、このような少数例しか解析に利用できなかった。

寿命調査拡大サンプルのうち1950年10月1日から1968年12月までに死亡した19,091例の死亡者について、死亡診断書の死因が再生不良性貧血となっていた者の正確性を検討して、本調査によって得られた診断と比較した(表

TABLE 4 COMPARISON OF DIAGNOSIS OF APLASTIC ANEMIA BETWEEN UNDERLYING CAUSE OF DEATH AND PRESENT REVIEW DIAGNOSIS AMONG EXTENDED LIFE SPAN STUDY SAMPLE IN HIROSHIMA AND NAGASAKI (1 OCTOBER 1950 - 31 DECEMBER 1968)

表4 広島・長崎の寿命調査拡大サンプルにおける再生不良性貧血の原死因診断と本調査の診断結果との比較 (1950年10月1日-1968年12月31日)

Present review diagnosis 本調査での診断	Underlying cause of death 原死因	
	Aplastic anemia (7th ICD 292.4, 292.5) 再生不良性貧血 (第7回死因統計分類: 292.4 ないし 292.5)	Other その他
Definite or probable aplastic Anemia 診断確実またはほぼ確実な再生不良性貧血	8 (a)	3 (b <sub>1</sub> )
Possible aplastic anemia 診断不確実な再生不良性貧血	7 (c <sub>1</sub> )	4 (b <sub>2</sub> )
Others その他	12 (c <sub>2</sub> )	19057 (d)

Confirmation rate 確認率:  $a/(a+c_1+c_2) = 8/27 \times 100 = 29.6\%$   
 Detection rate 発見率:  $a/a+b_1 = 8/11 \times 100 = 72.7\%$

certificate diagnosis was about 30% and the detection rate was about 70%. Therefore, the reliability of the diagnosis of aplastic anemia on the death certificate is very poor because of differences in diagnostic criteria between individual physicians. Cases certified as aplastic anemia on the death certificate have been found to include some cases of leukemia, pernicious anemia, and severe anemia due to other causes.

**Prevalence and Incidence of Confirmed Aplastic Anemia Among A-bomb Survivors by Dose.** Among 79,184 A-bomb survivors in the extended Life Span Study sample with dose estimates, 12 cases of aplastic anemia were found during the 16 years and 9 months from 1 October 1950 to June 1967. Eight cases had received doses of more than 1 rad and include one case with onset prior to 1 October 1950. Only four cases were found among the group exposed to a negligible dose (less than 1 rad).

Although there are differences between Hiroshima and Nagasaki in the quality of radiation received due to the difference in the radiation spectrum of the bombs, the small number of cases made it necessary to combine both cities for examination of the relation between total dose (gamma plus neutrons) and the prevalence or incidence of this disease. The results are summarized in Table 5.

The crude period prevalence and crude annual incidence were increased by only about 50% in the proximal group exposed to a dose of 1 or more rad in comparison with

4). 死亡診断書の死因の確認率は約30%であり、その発見率は約70%であった。したがって、死亡診断書に記載してある再生不良性貧血の診断の信頼性はきわめて低い。これは医師間の診断基準に差異があることによるものである。死亡診断書に再生不良性貧血と記載された症例の中には、白血病、悪性貧血および他の原因による重篤な貧血が含まれていた。

原爆被爆者に確認された再生不良性貧血の線量別にみた有病率と発生率。被曝線量が計算されている原爆被爆者79,184例の寿命調査拡大サンプルから、1950年10月1日から1967年6月までの16年9か月の間に12例の再生不良性貧血が確認された。1 rad以上の線量を受けた者は8例であって、そのうちに1950年10月1日以前に発病した者1例が含まれている。ほとんど無視しうる程度の線量(1 rad未満)しか受けなかった群からは4例が確認されたにすぎない。

広島と長崎の原爆は放射線スペクトルが異なっていて線質に差はあるが、例数が少ないために、両市の対象者を合計して総線量(ガンマ線量と中性子線量との単純和)と本症の有病率または発生率との関係を検討してみた。その結果をまとめて表5に示した。

1 rad以上の線量を受けた近距離被爆群と1 rad未満の遠距離被爆群とを比較してみると、粗期間有病率および粗年間発生率は前者において約50%増大しているにすぎ

TABLE 5 PERIOD PREVALENCE RATE & INCIDENCE RATE OF DEFINITE & PROBABLE APLASTIC ANEMIA AMONG A-BOMB SURVIVORS IN THE EXTENDED LIFE SPAN STUDY SAMPLE, HIROSHIMA & NAGASAKI COMBINED BY TOTAL DOSE (OCTOBER 1950 - JUNE 1967)

表5 寿命調査拡大サンプル中の被爆者の診断確定 およびほぼ確定の再生不良性貧血の期間有病率および発生率, 広島・長崎合計: 総線量別 (1950年10月-1967年6月)

Classification 分類	T65D 線量 (rad)			Not estimated 未推定群
	100+	99-1	<1	
Subjects 対象例	5680	38829	34.675	3163
Definite and probable aplastic anemia 診断確定およびほぼ確定の再生不良性貧血例	1	7*	4	0
Crude period prevalence rate/10,000 粗期間有病率 (人口1万人につき)	1.76	1.80	1.15	0
Person years risk risk の人年数	686066.8		532468.3	
Crude annual incidence rate/1,000,000 粗年間発生率 (人口百万人につき)	10.203		7.512	
Standardized annual incidence rate adjusted/1,000,000 by sex and age 性・年齢により訂正した標準化年間発生率 (人口百万人につき)	10.680		5.972	
Relative risk for standardized annual incidence rate 標準化年間発生率に対する相対的 risk		1.8	1.0	
Difference for standardized incidence rate between 1+ rad and < 1 rad 1+ radと< 1 rad 間の標準化発生率の差				
		$\chi^2_{(1)} = .773, P: > .05$		

\*1 case developed the disease before 1 October 1950 1例は1950年10月1日以前に本疾患が発生した。

the distally exposed with less than 1 rad. Although the number of cases was small, no tendency was found for the risk to increase with dose. The risk in each group was compared by examination of the sex-age adjusted annual incidence. The relative risk in the 1 rad or more group was only 1.8 which is not statistically significant.

**Clinical Characteristics of Aplastic Anemia in A-bomb Survivors.** Among the 40 cases of definite and probable aplastic anemia among A-bomb survivors are two patients exposed proximally but with heavy shielding for which no method has yet been developed for estimating the exposure dose. However, dose estimates are available for the remaining 38 patients. Although the number of cases is few, they were subdivided into two groups (13 cases with a dose of 1 rad or more and 25 cases with a dose of less than 1 rad) for a comparison of various clinical characteristics such as age ATB, age at onset, initial hematologic data, frequency of abnormal bone marrow findings, and prognosis. The results are shown in Table 6. The 5-year survival curve, calculated by the Life Table Method, and plotted at 3-month intervals is shown in Figure 1. Comparison of the average age ATB, average age of onset, average number of months from exposure to onset, 2-year

なかった。例数は少ないが、線量の増大とともに risk の増加する傾向は認められなかった。ついでこの2群における risk をそれぞれ性別年齢構成を標準化した年間発生率について比較してみたところ、1 rad 以上の被爆群の相対的 risk は 1.8 にすぎず、統計的に有意の差は認められなかった。

原爆被爆者の再生不良性貧血の臨床的特徴。40例の原爆被爆者において確認された診断確定またはほぼ確定の再生不良性貧血例のうち、近距離被爆者のうち、まだ線量測定方法の開発されていないところの重遮蔽者が2例あったが残りの38例の症例については、その線量推定値は入手されている。例数は少ないが、これらをさらに次の2群、すなわち、1 rad 以上の線量を受けた13例と1 rad 未満の線量を受けた25例とに分けた。この2群について、原爆時年齢、発病時年齢、初期の血球検査所見、骨髓標本異常の頻度、予後など種々の臨床的特徴を比較した。表6にこの結果を示した。発病後5年までの生存率曲線を Life Table の方法を用いて解析し3か月ごとに観察し、その結果を図1に示した。平均原爆時年齢、平均発病時年齢、被爆から発病までの平均月数、2年と5年の生存率、初期血球検査値(赤血球数、白血球数、ヘモグ

TABLE 6 COMPARISON OF MAJOR CLINICAL COURSE OF DEFINITE AND PROBABLE APLASTIC ANEMIA AMONG A-BOMB SURVIVORS BETWEEN CASES WITH 1 RAD AND MORE AND CASES WITH LESS THAN 1 RAD

表6 被曝線量1 rad以上と1 rad未満の原爆被爆者の診断確実およびほぼ確実な再生不良性貧血のおもな臨床経過の比較

Item of comparison 比較項目		Group A, 1 rad and more A群, 1 rad以上を受けた者	Group B, less than 1 rad B群, 1 rad未満を受けた者
1. Cases 症例数		13	25
2. Age at B 原爆時年齢	Mean 平均	31.3	35.7
	SD 標準偏差	17.08	19.72
3. Age at onset 発病時年齢	Mean 平均	45.5	49.3
	SD 標準偏差	19.48	20.60
4. Interval between bomb and onset (months) 被爆から発病までの期間(月)	Mean 平均	166.2	161.3
	SD 標準偏差	67.75	61.63
5. Survival rate 生存率(1000)	2 years 2年		
	Rate 率	307.7	480.0
	Standard error 標準誤差	128.0	99.9
	5 years 5年		
	Rate 率	230.8	320.0
	Standard error 標準誤差	116.9	93.3
6. Etiology 病因			
	Idiopathic 特発性	13	24
	Drug-induced 薬剤起因性	0	1
7. Initial hematologic data 初期の血液学的資料			
RBC 赤血球	Mean 平均	179.5 × 10 <sup>4</sup>	154.6 × 10 <sup>4</sup>
	SD 標準偏差	74.3 × 10 <sup>4</sup>	73.07 × 10 <sup>4</sup>
WBC 白血球	Mean 平均	3110	2687
	SD 標準偏差	1637.8	1436.05
Hemoglobin 血色素量 (g/100 ml)	Mean 平均	6.1	5.6
	SD 標準偏差	2.49	2.26
Platelet count 血小板数	Mean 平均	42180	26972
	SD 標準偏差	37072	19765
8. Major bone marrow findings (proportion) おもな骨髄所見(比率)			
Aplastic marrow 再生不良性骨髄		61.5	29.2
Hypocellular marrow 低細胞性骨髄		23.1	54.2
Hypercellular marrow 高細胞性骨髄		23.1	4.2
Normocellular marrow 正常細胞性骨髄		0	20.8
Erythroid hypoplasia 赤血球形成不全		53.8	33.3
Erythroid hyperplasia 赤血球過形成		7.7	33.3
Plasmacytosis 形質球増加症		23.1	50.0
Lymphocytosis リンパ球増加症		53.8	37.5

and 5-year survival rates, initial hematologic findings (RBC, WBC, hemoglobin, and platelet count), and frequency of major bone marrow findings did not show any statistically significant difference between the two groups except for one comparison. The variation in the initial platelet count differed significantly between the two groups, being larger in the group exposed to a dose of 1 rad or more in comparison with the less than 1 rad group.

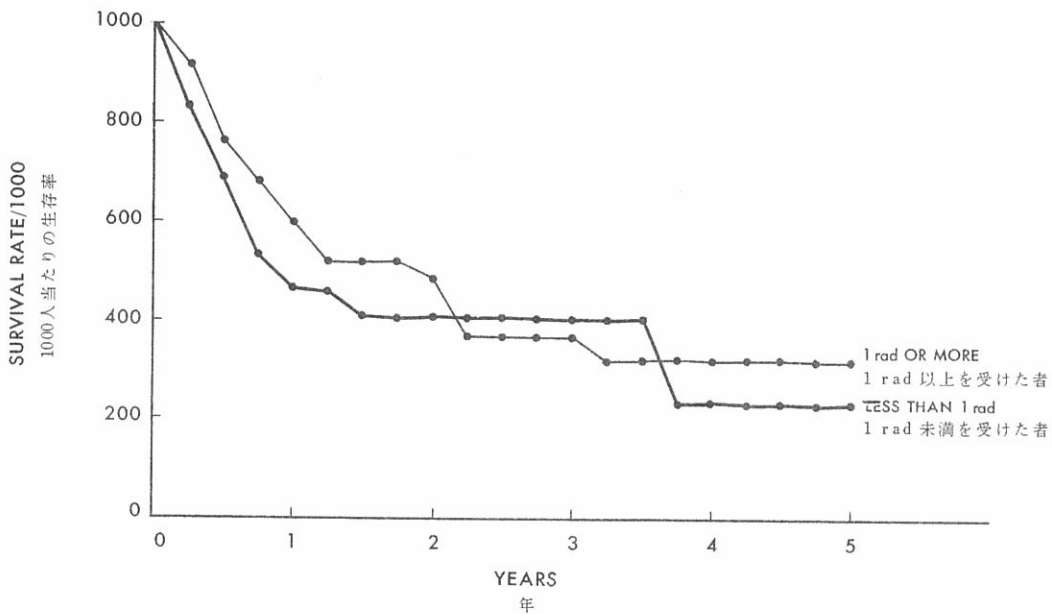
Among the group estimated to have been exposed to a dose of 1 rad or more, only three cases had dose estimates greater than 100 rad. These cases will be briefly described.

ロビン, 血小板数), ならびにおもな骨髄検査の異常所見の頻度について比較した. その結果両群の間に統計学的に有意の差のある項目は一つを除いては認められなかった. すなわち, 初期血小板数の分散は両群間に有意の差があり, 1 rad以上の線量を受けた被爆者では1 rad未満の群に比較して, その分散がより大であった.

1 rad以上の線量を受けたと思われる症例のうち100 rad以上を受けたものはわずかに3例であった. これらの3例について簡単に記述する.

FIGURE 1 SURVIVAL RATE/1000, DEFINITE & PROBABLE APLASTIC ANEMIA BY T65 DOSE

図1 診断確実およびほぼ確実な再生不良性貧血患者の生存率(1000人当たり): T 65線量別



Case 1. 51-year-old male (MF [redacted]). Exposed at Nagasaki at 1100 m. Estimated exposure dose 381 rad (gamma 377 rad, neutron 4 rad).

症例 1. 51歳の男性 (MF [redacted]), 長崎で被爆。被爆距離1100m, 推定被曝線量 381 rad (ガンマ線 377 rad, 中性子 4 rad)。

At the time of the A-bomb, the patient had been pinned beneath a collapsed house and temporarily lost consciousness. He had acute symptoms of epilation and diarrhea.

原爆時, 倒壊家屋の下敷きとなり, 暫時意識不明, 脱毛および下痢の急性症状があった。

From about August 1951, general malaise developed for no known cause and he was hospitalized on 24 October 1951. Blood findings at time of admission showed hemoglobin 15%, WBC 3200 mm<sup>3</sup> (with 46% lymphocytes), and platelet count 32,000 mm<sup>3</sup>. A diagnosis of aplastic anemia was made and he died on 3 November only 10 days after admission. The autopsy diagnosis also was aplastic anemia.

1951年8月ごろからなんらの誘因もなく全身倦怠感が現われ, 同年10月24日入院, 当時の血液像は血色素15%, 白血球数3200 mm<sup>3</sup> (うちリンパ球46%), 血小板数32,000 mm<sup>3</sup> で, 再生不良性貧血と診断されたが, 入院後わずか10日目の11月3日に死亡した。剖検診断も再生不良性貧血であった。

Detailed review of the bone marrow material obtained at autopsy revealed mild generalized hypoplasia, but there were some areas of hyperplasia with findings suggesting comparatively marked regeneration, particularly of granulopoiesis. Many eosinophils also were noted and the bone marrow showed a considerably unique picture which could not be called typical aplastic anemia.

剖検時の骨髄材料を詳細に観察すると, 全般的にやや低形成性ではあるが, 部分的にはむしろ過形成性を示し, ことに顆粒球造血に比較的強い再生像を思わせる所見があった。また多数の好酸球の存在が認められ, 定型的再生不良性貧血骨髄とは言いにいく, かなり特異な像を示していた。

Case 2. 54-year-old male (MF [redacted]). This patient had been exposed at the Ohashi Weapons Factory in Nagasaki

症例 2. 54歳の男性 (MF [redacted]), 被爆距離1200m.

at 1200 m. Estimated exposure dose 338 rad (gamma 330 rad, neutron 8 rad).

He had experienced temporary loss of consciousness and subsequently developed acute symptoms of pharyngitis, gingival bleeding, and epilation. It was also noted that the patient had oliguria, edema (of lower extremities), and proteinuria late in 1954. In 1955, he began to complain of general malaise, and episodes of epistaxis and subcutaneous hemorrhage occurred. He died on 13 August 1955.

Unfortunately, the hematologic data for this case are not available, but examination of the autopsy material showed marked generalized hypoplasia compatible with aplastic anemia. However, amyloidosis of the spleen and kidney was seen and severe renal arteriosclerosis was noted so that the possibility of marked medullary hypoplasia associated with renal insufficiency and uremia can not be ruled out.

Case 3. 61-year-old female (MF [redacted]). Exposed at Hiroshima at 1000 m. Estimated exposure dose 283 rad (gamma 167 rad, neutron 116 rad).

The patient developed gingival bleeding ATB which presumably had occurred as an acute symptom. In 1963, symptoms of anemia such as general malaise and palpitation occurred. Blood findings in March 1963 showed marked pancytopenia with RBC 2,100,000 mm<sup>3</sup>, WBC 2600 mm<sup>3</sup> (with 75% lymphocytes), and platelet count 10,000 mm<sup>3</sup>. Bone marrow revealed marked hypoplasia. The patient died on 18 May 1963. This is considered to be an almost typical case of aplastic anemia.

The remaining 10 cases of aplastic anemia among the 1 rad or more group, excluding the above three cases, had estimated doses in the range of 1-42 rad, which is small and not considered to be significant exposure. There was no particularly characteristic pattern seen and all cases had hypoplasia or aplasia of the bone marrow. In one of these, there was the possibility of an association with drug allergy following treatment for asthma, and in another case the development of aplastic anemia was preceded by laryngeal cancer, but there was no evidence of metastasis to the bone marrow.

## DISCUSSION

The bone marrow is most sensitive to ionizing radiation. Extensive hematopoietic disturbances developed due to the acute effects of radiation and resulted in many deaths among persons exposed to the A-bomb.<sup>1</sup> The most

長崎市大橋兵器廠にて被爆。推定被曝線量338 rad (ガンマ線330 rad, 中性子 8 rad)。

被爆時一時失神状態となり、その後、咽頭炎、歯齦出血、脱毛等の急性症状が認められた。また1954年末には乏尿、浮腫(下肢)および蛋白尿等も認められた。1955年にはいり全身倦怠感を訴え、鼻出血および皮下出血を訴えるようになり、同年8月13日に死亡した。

残念なことに本例の血液学的検査成績は入手できなかったが、剖検材料では骨髄は全般的に強度の無形成性を示し、再生不良性貧血の所見に一致していた。脾腎に類澱粉症の存在を認めた。また腎には強い動脈硬化像が認められ、腎不全、尿毒症に併発する強い骨髄低形成の可能性も考えられる。

症例3。61歳の女性(MF [redacted]) 広島で被爆。被爆距離1000m, 推定被曝線量283 rad (ガンマ線167 rad, 中性子116 rad)。

原爆時、急性症状と思われる歯齦出血を認めた。1963年から全身倦怠感および心悸亢進のような貧血症状が出現した。1963年3月、血液所見は赤血球数210万、白血球数2600 mm<sup>3</sup> (うちリンパ球75%)、および血小板数10,000 mm<sup>3</sup> であって、強度の汎血球減少症を呈した。骨髄穿刺においても強い低形成骨髄を示した。1963年5月18日死亡。本例はほぼ定型的再生不良性貧血と思われる。

上記の3例を除く1 rad以上の線量を受けた10例の推定総被曝線量は1-42 radの少量であり、さほど有意の線量を受けたとは思われない。病像にも特に特徴的なものはみられず、全例の骨髄は低形成性ないし無形成性であった。これらの10例中1例は喘息の治療後の薬物アレルギーの関与が考えられ、また他の1例には再生不良性貧血発症に先立ち喉頭癌があったが、骨髄への癌転移は認められなかった。

## 考 察

骨髄は電離放射線に対して非常に感受性が強い。急性放射能障害として広範な造血障害が起り、その結果、多くの被爆者が死亡した。<sup>1</sup> また、骨髄における後障害の

important late disturbance of the bone marrow is the increased incidence of leukemia.<sup>18</sup> It was thought that another disease associated with abnormal medullary hematopoiesis which may occur at an increased rate as a late A-bomb effect is aplastic anemia. For this reason, hematologists in Hiroshima and Nagasaki have had great interest in aplastic anemia and have directed great efforts toward case detection. Fortunately, American and Japanese hematologists at ABCC have been engaged in a study of leukemia in A-bomb survivors in which virtually complete detection is made of all cases among residents of the two cities as well as among members of the fixed sample, and medical information on related diseases including aplastic anemia has been accumulated as part of this study.

In the present study, two hematologists and a pathologist jointly reviewed available data using standardized diagnostic criteria and confirmed 156 cases of aplastic anemia. However, only 12 of the aplastic anemia cases among A-bomb survivors were in the extended Life Span Study sample and could be used for the analysis of the risk of aplastic anemia. The analysis of the relation between exposure dose and the incidence of this disease failed to show statistically significant increase in risk as a late effect of exposure to the A-bomb.

The reported risk of aplastic anemia occurring as a late effect of radiation exposure in humans is compared between patients with ankylosing spondylitis treated with radiation in England,<sup>19</sup> American radiologists,<sup>20</sup> and A-bomb survivors<sup>10</sup> in Table 7. Court Brown and Doll<sup>19</sup> reported that observed deaths were approximately 30 times higher than expected in their series, and Lewis<sup>20</sup> found that the number of observed deaths was 17 times greater than expected among American radiologists. In the mortality study of A-bomb survivors, Beebe et al<sup>10</sup> noted a tendency suggesting that the risk of this disease is increased somewhat with increasing radiation dose. In contrast to this, we were unable to confirm an increased risk in our present study. Each of the three other studies reporting an increased risk were based upon death certificate diagnoses, whereas in our present study the diagnoses had been confirmed by detailed review of medical information so that the accuracy of the diagnosis is considered extremely high.

Court Brown and Doll report that deaths attributed to aplastic anemia occurring within several years after radiation therapy also included a considerable number of misdiagnosed cases which actually were not aplastic anemia. We know of no data with which to evaluate the reliability of the diagnosis of aplastic anemia among

一つとして白血病の発症増加が認められている。<sup>18</sup> 骨髄の造血機能異常による疾病で注目されるもう一つの疾患として、再生不良性貧血の発症が原爆の後影響として増加するか否かは大きな関心事の一つであった。したがって、広島・長崎の血液学専門医は被爆直後から重大な関心をもって再生不良性貧血の症例探知に努めてきた。ABCCでは幸いにも日米の血液学専門医が被爆者の白血病について、両市の市民および固定サンプルから発生した症例を完全に検知するために、調査を実施してきており、またこの調査の一部として再生不良性貧血を含む関連疾患についても並行して医学的資料を収集し蓄積してきた。

今回血液学専門医2名と病理学専門医1名が共同して既存の資料を、標準化した診断基準に基づいて検討し、156例の再生不良性貧血症を確認した。しかしながら、本症のriskの解析に利用できる寿命調査拡大サンプルからは被爆者12例が確認されたにすぎなかった。被曝線量と本症の発生率との関係について解析したが、被爆の後影響として再生不良性貧血のriskが増大することは確認できなかった。

放射線被曝の後影響として発生した再生不良性貧血のriskに関して、表7に英国における放射線治療を受けた強直性脊椎炎患者、<sup>19</sup> 米国放射線専門医<sup>20</sup> および原爆被爆者<sup>10</sup> についての比較を示した。Court Brown および Doll<sup>19</sup> は、観察死亡者数はその報告例における期待値の約30倍も高かったと報告し、また Lewis<sup>20</sup> は、観察死亡数が米国放射線専門医間の期待死亡値の17倍も大きかったことを認めている。Beebeら<sup>10</sup> は、被爆者の死亡率調査において、本症のriskが放射線量の増加とともに多少とも増加することを思わせる傾向を示すことを認めた。これに対して、本調査では再生不良性貧血のriskの増加を確認することはできなかった。riskの増加を報告した他の三つの調査は、いずれも死亡診断書に基づいたものであるが、本調査では、診断は医学的資料の詳細な検討によって確認されたものであり、したがって診断の正確性はきわめて高いものと考えられる。

Court Brown と Doll は、放射線治療後数年以内に再生不良性貧血によって死亡した例には、誤診例もかなり含まれていたと報告している。米国の放射線専門医における再生不良性貧血の診断がどの程度信頼性のあるものかについて評価する資料を知らないが、死因に記載されて



TABLE 7 COMPARISON OF RISK FOR APLASTIC ANEMIA AMONG IRRADIATED PERSONS

表7 放射線被曝者における再生不良性貧血のriskの比較

Subject 研究対象	Source 資料源	Kind of radiation 放射線の種型	Risk		Cases studied 調査例数
Ankylosing spondylitis patients <sup>19</sup> 強直性脊椎炎患者	Death certificate 死亡診断書	X-ray treatment X線治療	O/E 観察死亡例数 / 期待死亡例数 29.4		15
American radiologists <sup>20</sup> 米国放射線専門医	Death certificate 死亡診断書	Medical X-ray 医療用X線	O/E 観察死亡例数 / 期待死亡例数 17.4		4
A-Bomb survivors Hiroshima and Nagasaki 広島・長崎の原爆被曝者					
Mortality study <sup>10</sup> 死亡率調査	Death certificate 死亡診断書	Mixed radiation 混合放射線	T65D	O/E	
			0.9	0.8	
			10-39	0.8	
			40-179	1.3	
			180+	4.4	25
Present study 本調査	Hematologic data 血液学的資料	Gamma & neutron ガンマおよび中性子	Relative risk for standardized incidence rate 標準化発生率に対する相対的risk (T65D : 1+) 1.8		7

American radiologists, but it is likely that the death certificate diagnosis of this disease is of limited accuracy.<sup>21</sup> Ichimaru et al in their earlier review of the clinical records, blood smears, bone marrow specimens, and autopsy data on previously reported cases of aplastic anemia among A-bomb survivors found that three of the cases in Nagasaki were pernicious anemia or myeloma, and two of the cases reported in Hiroshima could not be definitely said to be aplastic anemia.<sup>8</sup> In another four cases in Nagasaki and three cases in Hiroshima, the bone marrow was hypercellular, and in many cases the cellular infiltration of various organs and peripheral blood picture suggested leukemia although the findings were not typical. Moreover, it is interesting to note that almost all of the reported cases among the proximally exposed had findings suggesting leukemia, while many of the cases found to have some other disease had been comparatively distally exposed. A similar impression is gained from the present review of aplastic anemia.

In the case of A-bomb survivors, exposure had been to single whole body irradiation, and of those receiving a very large radiation dose many died of acute hematopoietic disturbances of the bone marrow. On the other hand, those who had been exposed to a moderate dose developed comparatively mild disturbances and recovered rapidly. It is possible that in such cases who survived for 5 or more years, the risk of developing an aplastic anemia-like condition due to bone marrow disturbances may not differ from those exposed distally to a negligible dose or the nonexposed.

いる本症の診断の正確性は乏しいものであることは容易に推察できる。<sup>21</sup> かつて市丸らは、被曝者の再生不良性貧血としてすでに報告された症例の臨床記録、血液塗抹標本、骨髓標本ならびに剖検資料について検討して報告しているが、長崎の症例中3例は悪性貧血や骨髓腫であったことが判明し、広島の報告症例中の2例は再生不良性貧血であるとは確診できなかった。<sup>8</sup> そのほか長崎で4例、広島で3例において、骨髓が細胞に富み、かつ多くの例では臓器細胞浸潤や末梢血所見からして、定型的とはいいがたいにしても、白血病を示唆した。なお、報告された近距離被曝症例のほとんどすべてが白血病を思わせる所見を示し、他の疾患を有する症例は比較的遠距離での被曝であったことは興味あることである。今回の再生不良性貧血症例の検討からも同様の印象が得られた。

原爆被曝者の場合は、1回の全身照射であり、その際きわめて大量の放射線を受けた者のうち多くは、急性の骨髓造血障害のため死亡した。他方、中等量の放射線に被曝し比較的軽度の造血機能障害のあった者はすみやかに回復した。被曝後5年以上を経た生存者に再生不良性貧血様の状態を呈する骨髓障害が起こるriskは、無視しうるほど微量の線量しか受けなかった遠距離被曝者や非被曝者の場合と差がないのではないかと考えられる。

In contrast to this, patients treated with radiation have received intermittent localized exposure to massive doses, and the American radiologists had received continuous occupational exposure to minute doses of radiation during the period from 1941 to 1955 when radiation protection may have been inadequate. Because of such differences in exposure conditions (site, dose, rate, and frequency) between these cases and A-bomb exposed persons, there possibly is a difference in the mechanism by which the hematopoietic disturbance of the bone marrow occurred.

Regarding the development of aplastic anemia in relation to the time elapsed from exposure to radiation, Court Brown and Doll<sup>19</sup> reported that the risk is increased until 3 to 5 years after radiation therapy after which there is a decline. This trend is very similar to that of radiation-induced leukemia, but the decline in risk of aplastic anemia at more than 5 years after irradiation is reported to be much more marked than that in leukemia. The sample for the present study is a population resident in Hiroshima and Nagasaki as of 1 October 1950 and who had survived for more than 5 years after the A-bomb so that the risk of aplastic anemia within the 5 years after the A-bomb cannot be discussed. However, among the cases confirmed in the present study, all three cases with large doses in excess of 100 rad had onset later than October 1950, and unless case detection within 5 years after the A-bomb had been particularly poor, there is no evidence that the risk had been high in that period. It must be mentioned that some cases of leukemia have been confirmed among heavily exposed persons even prior to October 1950.

In the comparison of the clinical characteristics of aplastic anemia between A-bomb survivors exposed to significant doses (1 rad or more) and those distally exposed no significant difference was noted in the major clinical findings. It is noteworthy that a patient exposed at Nagasaki to a massive dose of 377 rad and with onset in 1951 did not show a typical bone marrow picture of aplastic anemia on review of the autopsy protocol.

It is worthwhile noting the reports by Miyoshi and Miwa,<sup>22</sup> and Amano et al<sup>23</sup> concerning long-term radiation effects among X-ray workers. Although the findings in these cases are similar to aplastic anemia, immature cells are seen in the peripheral blood, and the histologic picture of the bone marrow shows proliferation of immature cells, retainment of relatively active hematopoietic foci and the presence of eosinophils as well as marked generalized fibrosis. Miyoshi and Miwa<sup>22</sup> regarded this as a special form which is neither aplastic anemia nor leukemia,<sup>21</sup> while Amano considered this to be transition to mixed leukemia.<sup>23</sup> The bone marrow findings in the case

これに対し、放射線治療患者では局部的に大量の放射線を間欠的に受けており、また米国の放射線専門医の場合には、放射線の防御方法の十分でなかった1941-55年の間に職業上持続的に微量の放射線に被曝していた。このように放射線の被曝条件(部位、総線量、線量率および回数)が原爆被爆者と著しく異なるため、両者間の骨髄造血機能障害を起こす機序に差があることが考えられる。

放射線被曝後の時間の経過と再生不良性貧血の発生について、Court Brown と Doll<sup>19</sup> は、放射線治療後3-5年まではriskが高く、その後は低下する傾向を認め、この傾向は放射線誘発白血病のそれとわけて類似しているが、再生不良性貧血の場合、被曝後5年以上たつてのriskの低下は白血病に比べて著しいと報告している。今回の調査対象は1950年10月1日に広島・長崎に居住していた被曝後5年以上経過した集団であるので、原爆被曝後5年以内における再生不良性貧血のriskについては言及することはできない。しかし、本調査で確認された症例のうち100 rad以上の大量の放射線を受けた3例はいずれも1950年10月以後の発病であり、被曝後5年以内の症例の検知が特に不備なものでなかったとすれば、この期間においてriskが高かったという証拠はない。ちなみに、白血病は1950年10月以前においても若干の症例が高線量被曝者の中から確認されている。

被爆者の再生不良性貧血の臨床的特徴について有意の線量を受けた者(1 rad以上)と有意の線量を受けなかった遠距離被爆者とを比較検討してみたが、主要な臨床所見に有意の差は認められなかった。注目すべきは、377 radの大量の放射線を受けて1951年に発病した長崎の症例ではその剖検記録の検討により必ずしも定型的再生不良性貧血の骨髄像を示していなかったことである。

ここで、三好および三輪<sup>22</sup>ならびに天野ら<sup>23</sup>によるX線取扱者にみられた慢性X線障害例の報告について述べておく必要がある。これらの報告に紹介されている症例においては一見再生不良性貧血の様相を呈しながらも、幼若細胞の末梢血出現、幼若細胞の骨髄組織における増殖、比較的活動性のある造血巣の残存、好酸球の存在ならびに全般的に著明な線維組織増殖が認められた。三好および三輪<sup>22</sup>は、これを再生不良性貧血でも白血病でもない特殊な病型であるとし、<sup>21</sup>天野は混合型白血病への移行と考えた。<sup>23</sup>ここであげた1例は、骨髄の所見

described here are quite similar to the cases of Miyoshi et al although no immature cells or fibrosis of the bone marrow is seen so that this patient is classified here as a probable case. As mentioned earlier, in the detailed review of previously reported cases, seven exposed patients were not classified as aplastic anemia in view of the findings of immature cells in the peripheral blood, fibrosis of the bone marrow, and infiltration by immature cells in extramedullary organs. These cases are interesting in view of the similarity to patients with chronic X-ray disturbances, but we feel that they are lesions which possibly may undergo transition to leukemia or so-called myeloproliferative disorders and therefore should be considered apart from aplastic anemia. Moreover, it is interesting that these cases had developed around 1950 when the frequency of leukemia among A-bomb survivors was the highest and this suggests that the nature of these cases is similar to leukemia. Such unique cases have not developed among A-bomb survivors in any other period.

It cannot be denied altogether that there is some uncertainty concerning the etiology for individual cases in the present study. However, as evident in our clinical study, idiopathic aplastic anemia is relatively more frequent in the Japanese than in Europeans and Americans, whereas secondary aplastic anemia induced by various drugs, especially chloramphenicol, is frequently found among Europeans and Americans. In view of this, there may possibly be a difference in the risk of radiation-induced aplastic anemia by race.

からはかなり三好らの例に近いものかと思われるが、幼若細胞の出現はなく、骨髄に線維増殖も認められなかったため、ほぼ確実な症例として分類した。さきに述べたように、以前報告された症例を詳細に検討した結果、末梢血への幼若細胞の出現、骨髄の線維増殖および髄外臓器における幼若細胞の浸潤の所見からして被爆者中に認められた7例は再生不良性貧血としては分類されなかった。これらの例は慢性X線障害例に類似する症例として興味もたれるが、著者らはおそらく白血病に移行すると思われる性質をもった病変、ないしは、いわゆる、骨髄増殖性障害 ( Myeloproliferative disorder ) とでもいべきものであって、再生不良性貧血とは区別されるべきものではないかと考えている。なお、これらの例が被爆者白血病の最多発時期である1950年ころに発生していることも白血病への近似的性質をもつものとして興味ある事実である。その他の時期にはこのような特異な被爆例はみられていない。

本調査における個々の症例の原因については、不明確な点があることは完全には否定できないが、われわれの臨床的調査からも明らかなように、特発性再生不良性貧血は欧米人に比較して日本人に比較的多く認められる反面、欧米人では、種々の薬物、特にクロラムフェニコールの誘発による薬剤に起因する続発性再生不良性貧血がしばしば認められる。このことからすると、放射線誘発による再生不良性貧血のriskは、人種によっても異なることを考えなければならないかもしれない。

## REFERENCES

### 参考文献

1. OUGHTERSON AH, LEROY GW, et al: Medical effects of atomic bombs. Section 6. Hematology; Section 7. Studies on bone marrow obtained by biopsy. The report of the Joint Commission for the Investigation of the effects of the atomic bomb in Japan. USAEC NP-3038, 1951. Vol 3
2. LANGE RD, WRIGHT SW, et al: Refractory anemia occurring in survivors of the atomic bombing in Nagasaki, Japan. Blood 10:312-24, 1955
3. 川北靖夫: 日本における再生不良性貧血. 第14回日本医学会総会講演集. 東京, 医学出版協会, 1955年  
(KAWAKITA Y: Aplastic Anemia in Japan. Special Report at 14th General Japanese Medical Meeting. Tokyo, Igaku-shuppan Kyokai, 1955)
4. BLAISDELL RK, AMAMOTO K, OKAMOTO A: Clinical, epidemiological and physiological studies of anemia in atomic bomb survivors and control individuals in Japan. Proc 8th Int Cong Hemat 186-90, 1960
5. BEEBE GW, ISHIDA M, JABLON S: JNIIH-ABCC Life Span Study. Report 1. Description of study mortality in the medical subsample, October 1950 - June 1958. ABCC TR 5-61
6. 市丸道人, BLAISDELL RK, NAKAMURA RM: 原爆後障害としての再生不良(能)性貧血について. 原爆後障害研究会講演集, 昭和35年. 長崎医学会雑誌36巻特集号. pp 211 - 5  
(ICHIMARU M, BLAISDELL RK, NAKAMURA RM: Problem of aplastic anemia as a late radiation effect in atomic bomb survivors. 2nd Annual Meeting of Late A-bomb Effects Research Society. Nagasaki Igakkai Zasshi - Nagasaki Med J 36(Special Ed), 1962. pp 211-5)
7. 糸賀 敬, 市丸道人, 豊田成樹: 長崎原爆被爆者の白血病, 再生不良性貧血並びにリンパ腺腫の統計的観察. 広島医学15: 165 - 9, 1962年  
(ITOGA T, ICHIMARU M, TOYODA N: Clinical statistics of leukemia, aplastic anemia and lymphoma among Nagasaki A-bomb survivors. Hiroshima Igaku-J Hiroshima Med Ass)
8. 市丸道人: 原爆後期障害としての再生不良性貧血について. 広島医学15: 983 - 6, 1962年  
(ICHIMARU M: Aplastic anemia as a late effect in atomic bomb survivors. Report 3. Hiroshima Igaku-J Hiroshima Med Ass)
9. 志水 清: 広島原爆被爆者にみられた再生不良性貧血の統計的観察(第1報). 広島医学17: 681 - 94, 1964年  
(SHIMIZU K: Aplastic anemia among A-bomb survivors in Hiroshima - a statistical study (part 1). Hiroshima Igaku-J Hiroshima Med Ass)
10. BEEBE GW, KATO H, LAND CE: JNIIH-ABCC Life Span Study, Hiroshima and Nagasaki. Report 5. Mortality and radiation dose, October 1950 - September 1966. ABCC TR 11-70
11. AUXIER JA, CHEKA JS, et al: Free-field radiation-dose distribution from Hiroshima and Nagasaki bombings. Health Phys 12:425-9, 1966
12. CHEKA JS, SANDERS FW, et al: Distribution of weapons radiation in Japanese residential structures. USAEC CEX-62.11, 1965
13. MILTON RC, SHOHOJI T: Tentative 1965 radiation dose estimation for atomic bomb survivors, Hiroshima-Nagasaki. ABCC TR 1-68
14. FINCH SC, HRUBEC Z, et al: Detection of leukemia and related disorders, Hiroshima and Nagasaki, Research plan. ABCC TR 5-65
15. ZELDIS LJ, MATSUMOTO YS: ABCC-JNIIH Pathology Studies, Hiroshima-Nagasaki. Provisional Research Plan. 1. Description and scope of program. ABCC TR 4-61
16. BEEBE GW, USAGAWA M: The major ABCC samples. ABCC TR 12-68
17. WINTROBE MM: Clinical Hematology: 5th Ed. Philadelphia, Lea and Febiger, 1961. p 552
18. ISHIMARU T, HOSHINO T, et al: Leukemia in atomic bomb survivors, Hiroshima and Nagasaki, 1 October 1950 - 30 September 1966. ABCC TR 25-69
19. COURT BROWN WM, DOLL R: Mortality from cancer and other causes after radiotherapy for ankylosing spondylitis. Brit Med J 2:1327-32, 1965
20. LEWIS EB: Leukemia, multiple myeloma and aplastic anemia in American radiologists. Science 142:1492-4, 1963
21. WALLERSTEIN RO, CONDIT PK, et al: Statewide study of chloramphenicol therapy and fatal aplastic anemia. JAMA 208:2045-50, 1969
22. 三好和夫, 三輪史朗: 放射線に因る貧血, 特に人における貧血の特徴. 医学の動向16: 127, 1958年  
(MIYOSHI K, MIWA S: Aplastic anemia due to radiation with special reference to characteristics of human anemia, late effect of A-bomb survivals. Igaku no Doko-Trend Med)
23. 天野重安: 再生不良性貧血(原爆症を含む)の骨髓病変について. 血液討議会報告7: 332 - 71, 1954年  
(AMANO S: Bone marrow finding of aplastic anemia including cases from A-bomb survivors. Ketsueki Togikai Hokoku - Symposium on Hematology)

LIST OF DEFINITE AND PROBABLE APLASTIC ANEMIA, HIROSHIMA AND NAGASAKI  
 診断確定 およびほぼ確定な再生不良性貧血例の一覧表 広島・長崎

A. Cases in Extended Life Span Study Sample  
 寿命調査拡大サンプルに属する症例



\*not in city ATB 原爆時市内にいなかった者を示す

B. Cases Other Than the Extended Life Span Study Sample  
 寿命調査拡大サンプル以外の症例

