

MALIGNANT LYMPHOMA AND MULTIPLE MYELOMA IN ATOMIC BOMB
SURVIVORS, HIROSHIMA - NAGASAKI 1945-65

原 爆 被 爆 者 に お け る 悪 性 リ ン パ 腫 と 多 発 性 骨 髄 腫
広 島 ・ 長 崎 , 1 9 4 5 - 6 5 年

HIROSHI NISHIYAMA, M.D. 西 山 宏
ROBERT E. ANDERSON, M.D.
TORANOSUKE ISHIMARU, M.D., M.P.H. 石 丸 寅 之 助
KENZO ISHIDA, M.D. 石 田 健 蔵
YOHEI II, M.D. 井 洋 平
NOBUKAZU OKABE, M.D. 岡 部 信 和



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。

MALIGNANT LYMPHOMA AND MULTIPLE MYELOMA IN ATOMIC BOMB
SURVIVORS, HIROSHIMA - NAGASAKI 1945-65

原爆被爆者における悪性リンパ腫と多発性骨髄腫
広島・長崎，1945 - 65年

HIROSHI NISHIYAMA, M.D. 西山 宏

ROBERT E. ANDERSON, M.D.

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

KENZO ISHIDA, M.D. 石田健蔵

YOHEI II, M.D. 井 洋平

NOBUKAZU OKABE, M.D. 岡部信和



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	1
Methods and Materials	調査方法および対象	2
Results	結 果	6
Discussion	考 察	14
References	参考文献	17
Table	1. Composition of the JNIIH-ABCC Life Span Study sample, Hiroshima & Nagasaki	3
表	予研一ABCC寿命調査群の構成, 広島・長崎	3
	2. Distribution of cases by diagnostic category, city, & basis of diagnosis	6
	症例分布: 診断分類, 都市および診断の基礎別	6
	3. Confirmation & detection rates by death certificate diagnosis and morphologic type of lymphoma	7
	確認率および発見率, 死亡診断書上の死因およびリンパ腫の組織学的分類別	7
	4. Distribution of malignant lymphoma & multiple myeloma by morphologic type, sex, & city	8
	悪性リンパ腫および多発性骨髄腫の分布: 組織学的分類, 性, および都市別	8
	5. Distribution of malignant lymphoma & multiple myeloma by morphologic type, age at onset, & city	9
	悪性リンパ腫および多発性骨髄腫の分布: 組織学的分類, 発病時年齢および都市別	9
	6. Distribution of malignant lymphoma & multiple myeloma by T65 dose estimates among survivors	9
	被爆者における悪性リンパ腫および多発性骨髄腫の分布: T65線量別	9
	7. Period prevalence of malignant lymphoma & multiple myeloma among survivors in the Extended Life Span Study sample by T65 dose estimate & city	10
	寿命調査拡大対象群の被爆者における悪性リンパ腫および多発性骨髄腫の期間有病率: T65D線量および都市別	10
	8. Period prevalence of malignant lymphoma & multiple myeloma among Hiroshima survivors in the Extended Life Span Study sample by T65 dose estimate & sex	11
	寿命調査拡大対象群中の広島に被爆者における悪性リンパ腫および多発性骨髄腫の期間有病率: T65D線量および性別	11
	9. Crude period prevalence rate of major types of malignant lymphoma among Hiroshima survivors in the Extended Life Span Study sample by T65 dose estimate & type of lymphoma	11
	寿命調査拡大対象群中の広島に被爆者における主要型の悪性リンパ腫の粗期間有病率: T65D線量およびリンパ腫の種類別	11

	10. Malignant lymphoma & multiple myeloma in persons in the Extended Life Span Study sample receiving more than 100 rad by diagnostic category, sex, age ATB, T65 dose estimate, & year of onset	
	寿命調査拡大対象群中の100 rad以上の被爆者における悪性リンパ腫および多発性骨髄腫：診断分類，性，被爆時年齢，T65D線量および発病年度別	12
	11. Distribution of all histologically confirmed cases of malignant lymphoma & multiple myeloma by cell type, T65 dose estimate, & city	
	組織学的検査によって確認された悪性リンパ腫および多発性骨髄腫全例の分布：組織学的分類，T65D線量および都市別	13
	12. Average appearance time by age ATB	
	平均潜伏期間：被爆時年齢別	13
Figure 図	1. Tentative 1965 air dose estimates for neutron & gamma radiation, Hiroshima & Nagasaki 中性子線およびガンマ線に関する1965年暫定空気線量推定地	5

Approved 承認 21 January 1971

MALIGNANT LYMPHOMA AND MULTIPLE MYELOMA IN ATOMIC BOMB SURVIVORS,
HIROSHIMA - NAGASAKI 1945-65

原爆被爆者における悪性リンパ腫と多発性骨髄腫
広島・長崎, 1945 - 65年

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

Departments of Medicine,¹ Pathology,² and Statistics³
臨床部,¹ 病理部,² および統計部³

SUMMARY. The present study demonstrates an increased prevalence of malignant lymphoma and multiple myeloma in survivors of the atomic bomb in Hiroshima exposed to 100 rad or more; a similar relationship is not evident in Nagasaki. This apparent discrepancy is tentatively attributed to known physical differences in the radiation spectrum emitted by the two bombs and/or biological differences between the inhabitants of Hiroshima and Nagasaki.

Other observations of interest include the following: the risk of developing lymphoma appears to be greater in persons exposed at less than 25 years of age than in people who were more than 25 at the time of the bomb; the appearance time is shorter in the younger age group exposed to 100 rad or more in comparison with less heavily exposed persons and also in comparison with heavily exposed persons in the older age groups.

要約: 広島原爆被爆者で100rad以上の線量を受けた者に悪性リンパ腫と多発性骨髄腫の有病率の増加が認められたが、このような増加は長崎ではみられなかった。この差異は、原爆放射線のスペクトルの物理学的な差または広島と長崎の住民の生物学的差異によるものかもしれない。

その他にも若干興味ある知見が認められた。すなわち、リンパ腫のリスクは、原爆時年齢が25歳以上であった被爆者よりも25歳未満であった被爆者に高く、また100 rad以上の線量を受けた若年群における潜伏期間は、軽度被爆者のそれと比較して、また強度被曝の高年齢群のそれと比較しても短い傾向が示唆された。

INTRODUCTION

Exposure to ionizing radiation has been shown to result in an increased prevalence of most forms of leukemia in both experimental animals¹⁻³ and man.⁴⁻⁸ The frequency of myelofibrosis with

緒言

電離放射線を受けた実験動物¹⁻³およびヒト⁴⁻⁸に白血病の発生の増加が認められている。広島近距離被爆者には

† Chief of Pathology, School of Medicine, University of New Mexico; Visiting Research Associate, ABCC
New Mexico 大学医学部病理学教室講座主任, ABCC 非常勤研究員

* Japanese National Institute of Health, Ministry of Health and Welfare
厚生省国立予防衛生研究所

myeloid metaplasia appears to be increased in proximally exposed survivors of the atomic bomb in Hiroshima.^{9,10} There is current general agreement that leukemia, myelofibrosis, and malignant lymphoma are closely related entities and therefore it is of interest to examine the relationship between the latter and previous exposure to ionizing radiation in the surviving populations of Hiroshima and Nagasaki.

A preliminary study in this regard showed an apparent excess of cases of malignant lymphoma and multiple myeloma in Hiroshima individuals located within 1400 m from the hypocenter at the time of the bomb (ATB).¹¹ However, this report included only Hiroshima survivors with their disease documented prior to 1 January 1963 and with morphologic material available for review. Further, the study in question was completed before reasonably accurate dose estimates were available and exposure categories therefore were based upon an individual's distance from the hypocenter ATB, a suboptimal approach to dosimetry. The present study extends the foregoing to include all putative cases of lymphoma including multiple myeloma with clinical and/or morphologic data available for review at ABCC in Hiroshima and Nagasaki for the period 1945-65 inclusive.

METHODS AND MATERIALS

Estimates vary greatly with respect to the populations of Hiroshima and Nagasaki ATB, the number of persons killed and injured and the number exposed to a biologically significant amount of ionizing radiation. The most commonly employed figures¹² record the civilian population in the two cities ATB at 429,000 (Hiroshima 255,000, Nagasaki 174,000); of this number, about 103,000 (Hiroshima 64,000, Nagasaki 39,000) were killed and thousands injured.

In the immediate postwar period, the primary medical efforts of the physicians from the involved countries were directed toward the appropriate treatment of injured survivors; observations with respect to the acute effects documented during this period are summarized elsewhere.^{12,13} Such studies merged imperceptibly into an evaluation of delayed effects and in 1949 the autopsy program at ABCC was formally inaugurated. Initially, autopsy permissions were obtained by ABCC medical personnel and family physicians, often on the basis of specific interests. Such an approach resulted in an undue emphasis on malignancies including lymphoma and on persons with a history suggestive of acute radiation sickness.¹⁴

骨髄様化生を伴う骨髄線維症の発生頻度が増加しているようである^{9,10}。白血病、骨髄線維症および悪性リンパ腫は類縁の疾病であると考えられている。そこで、悪性リンパ腫の発生と電離放射線被曝との関係について広島・長崎の被爆者を対象に研究することは有意義である。

この問題に関しては、すでに、原爆時に1400 m未満の距離にいた広島の被爆者において悪性リンパ腫と多発性骨髄腫の明確な発生増加が認められている¹¹。しかし、この報告は1963年1月1日までに広島の被爆者の組織標本を検査し診断された例に限定されている。さらに、その報告は、正確な被曝線量推定値が得られる前に行なわれたので、用いられた被曝区分は被曝距離に基づくものであって、線量値の立場からみれば不満足である。本調査では、1945-65年の期間にわたる材料を用い、広島・長崎 ABCC において検討できる臨床的あるいは組織学的データのある多発性骨髄腫を含むリンパ腫と思われるすべての例が含まれている。

調査方法および対象

原爆時における広島・長崎両市の人口、その死傷者数および生物学的に有意な電離放射線量を受けた者の数については、推定値に大きな差がある。両市における原爆時人口（軍人を除く）として最もよく引用されている数¹²は、429,000人（広島255,000人、長崎174,000人）であるが、このうち、約103,000人（広島64,000人、長崎39,000人）は死亡し、数万人は負傷した。

終戦直後、関係国の医師団の主要任務は、負傷した被爆者に適当な治療を施すことであった。この時期に認められた急性影響については、すでにその概要が報告されている^{12,13}。このような調査が、やがて遅発性影響の評価を目標とするようになり、1949年に至ってABCCの剖検調査が正式に開始された。最初、剖検は特定の学問的興味に基づいて行なわれ、ABCCの医師や主治医の意向に基づいて行なわれることが多かった。このような方法の剖検では、リンパ腫などの悪性腫瘍や急性放射線疾患¹⁴を示唆する病歴のある者に重点がおかれた。

TABLE 1 COMPOSITION OF THE JNII-ABCC LIFE SPAN STUDY SAMPLE, HIROSHIMA AND NAGASAKI

表1 予研-ABCC寿命調査群の構成, 広島・長崎

Exposure Category 被爆区分	Distance from Hypocenter 爆心地からの距離	T65 Dose Range ¹⁵ 推定線量区間		City of Residence, 1950 Census 1950年国勢調査時の住居地		Total 計
		Hiroshima 広島	Nagasaki 長崎	Hiroshima 広島	Nagasaki 長崎	
Proximal 近距離被爆者	0-1999 m	2.4-2790 rad	18-7090 rad	21200	6600	27800
Distal 遠距離被爆者	2000-2499	0-2.3	0-17	11500	5100	16600
	2499-9999			21200	6600	27800
None exposed 非被爆者				21200	6600	27800
Total 合計				75100	24900	100000

T65線量推定値(参考文献15を参照)

The recognition of these and related areas of bias, in conjunction with the realization that specific alterations pathognomonic of late irradiation injury were unlikely to be found, prompted the definition, beginning in 1957, of a carefully constructed, epidemiologically-sound study program. Members of the latter group, referred to as the Life Span Study sample, form the basis for most of the current studies at ABCC. The composition of this group is summarized in Table 1 and includes proximally exposed survivors many of whom received large doses of radiation matched by age, sex, etc., with individuals who were in the environs of Hiroshima or Nagasaki ATB but were distally located and therefore apparently suffered little or no exposure again matched by age, sex, etc., with a group of persons who were away from the cities ATB. The sample consists of persons who were residents of Hiroshima or Nagasaki on 1 October 1950 and represents the largest cohort of survivors for which complete mortality ascertainment and dosimetry data are available.¹⁵ Since 1961, the vast majority of autopsies have been obtained from individuals within this fixed sample. Recently, approximately 10,000 persons were added to the Life Span Study sample. Systematic autopsy surveillance has not been conducted on this incremental group. However, the total group, known as the Extended Life Span Study sample, is often employed to increase the statistical leverage available to the investigator when appropriate comparisons of prevalence etc., in the subsample shows no significant discrepancies.

In the present study, possible cases of malignant lymphoma and multiple myeloma were screened from a variety of ABCC records including previous reports in this regard,^{10,11} the Leukemia Registry¹⁶

これらの剖検材料入手についての偏りが認識され、かかる方法では、放射線の後影響に起因する変化の発見される可能性の少ないことが指摘されて、1957年の当初慎重に立案された有効な疫学的調査計画が確定されるに至った。このようにして立案された被爆者の研究対象集団は、寿命調査サンプルと呼称され、現在のABCCにおけるほとんどの調査の母体となっている。表1にこのサンプルの構成の概要を示した。すなわち、大量の放射線を受けた近距離被爆者群と、これと年齢・性別構成が一致する原爆時広島または長崎市の周辺の遠距離にいて、ほとんど、または全然、放射線に被曝していない群、ならびに原爆時両市にいなかった群によって構成されている。この対象は1950年10月1日現在広島市または長崎市に居住していた者で、死亡が完全に確認でき、かつ、被曝線量データが入手されている最も大規模な被爆研究集団である¹⁵。1961年以来主としてこの固定集団を対象にして剖検が行なわれている。最近、寿命調査サンプルに約10,000人が追加された。この追加群では組織的な剖検観察は行なわれていない。しかし、副対象群についての有病率などの比較において有意の差が認められない場合には寿命調査拡大対象群とよばれる大きな集団が統計学的検定力を強化させるためによく用いられる。

本調査では、悪性リンパ腫および多発性骨髄腫と思われる例を探知するため、これらに関する以前の報告書^{10,11}などのABCCの各種の記録、白血病登録¹⁶ならびに剖検記

and autopsy and death certificate diagnoses. Morphologic evaluation was performed independently by at least two of the involved pathologists and cases classified as lymphosarcoma, reticulum cell sarcoma, or Hodgkin's disease according to the histologic criteria outlined by Rappaport.¹⁷ All other types of malignant lymphoma were classified as "other". Included in this heterogenous group were: several apparently transitional cases (mixed lymphoma of Rappaport); one example of histiocytic medullary reticulosis of Robb-Smith¹⁸; and several cases of undifferentiated malignant lymphoma. So-called giant follicular lymphoma was classified by cell type as suggested by Rappaport.¹⁹

Multiple myeloma is not included with the malignant lymphomas in Rappaport's classification. However, it is included in the present evaluation because of the increasing reservoir of immunochemical evidence linking this entity with lymphosarcoma. Diagnoses of multiple myeloma were based upon standard criteria and included a review of bone marrow morphology, an evaluation of immunoglobulin production and loss and the roentgenographic appearance of the skeletal system.

The material under study was further classified according to the certainty of the diagnosis as follows:

Diagnosis (malignant lymphoma or multiple myeloma) established with certainty on the basis of a review of autopsy material with or without accompanying biopsies;

Diagnosis established with certainty on the basis of a review of biopsy material only;

Diagnosis of probable or possible malignant lymphoma or multiple myeloma accomplished on the basis of a review of histologic findings reported by pathologists outside of ABCC or after review of pertinent clinical data, the latter without sufficient morphologic documentation to establish an unequivocal diagnosis; and

Diagnoses other than malignant lymphoma or multiple myeloma - this category generally refers to material recorded in the ABCC files as malignant lymphoma, a diagnosis not supported by the present reviewers.

Tentative 1965 dose (T65D) estimates were available for 79,184 out of 82,322 Hiroshima and Nagasaki proximally and distally located members of the Extended Life Span Study sample.¹⁵ On the basis of the foregoing, individuals were grouped into the following exposure categories by total dose

録や死亡診断書を用いてスクリーニングした。少なくとも2名の病理学者が別々に組織標本の評価を行ない、Rappaport¹⁷が記述した病理組織学的基準に基づいてリンパ肉腫、細網肉腫またはHodgkin病に分類した。その他の悪性リンパ腫は“その他”に分類した。この群に含めたのは、移行型(Rappaportの混合リンパ腫)、と思われる数例、Robb-Smithの組織球性骨髄性細網症¹⁸の1例、および未分化悪性リンパ腫の数例であった。いわゆる巨胞性リンパ腫は、Rappaport¹⁹が提案したように細胞型別に分類した。

Rappaportの分類では、多発性骨髄腫は悪性リンパ腫と同一分類に属していない。しかし、骨髄腫がリンパ肉腫と関係があるという免疫化学的知見の報告が増加しているので、今回の評価には骨髄腫を含めた。多発性骨髄腫の診断は標準的基準に基づいて行なった。すなわち、骨髄組織像の検討、免疫グロブリンの産生と喪失の評価、ならびに骨格系のX線像を調べた。

症例を診断の確実度に応じて次のように分類した。

1) 生検を伴う剖検材料または伴わない剖検材料の検討に基づいた診断の確実な例(悪性リンパ腫または多発性骨髄腫)。

2) 生検材料のみの検討に基づく診断の確実な例。

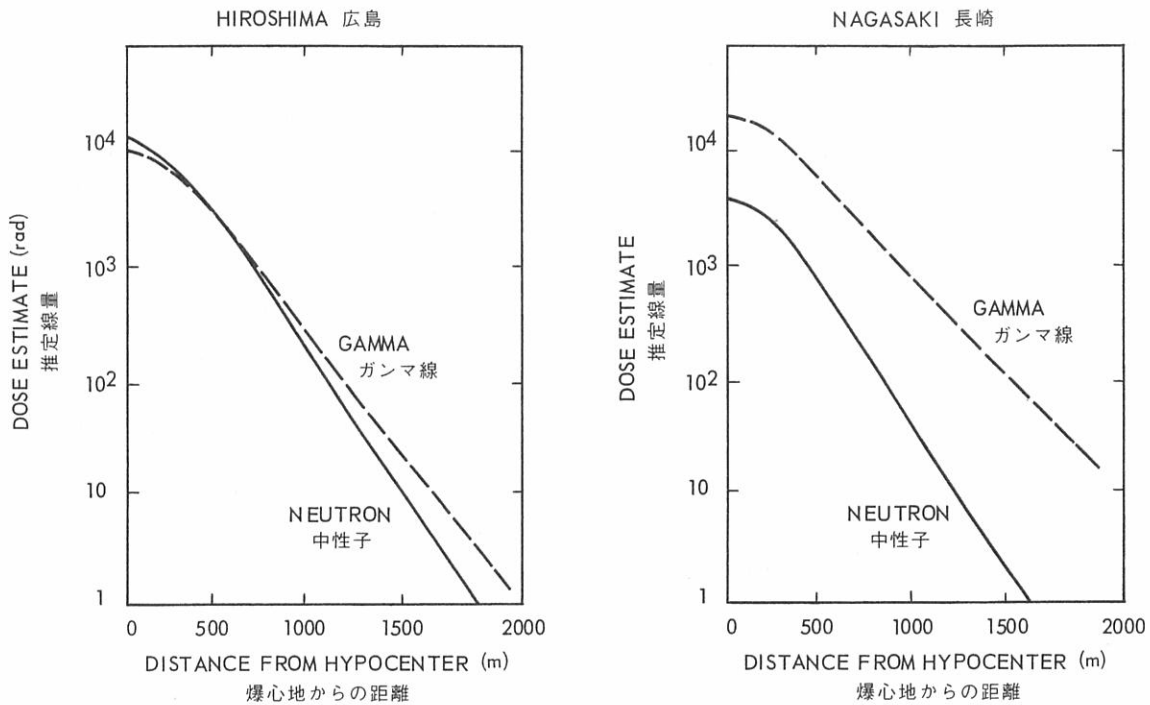
3) ABCC以外の病理学者が報告した組織学的所見あるいは該当臨床資料の検討を行ない診断のほぼ確実な、または不確実な悪性リンパ腫、もしくは多発性骨髄腫の例。臨床資料には十分な組織検査記録がなく、確実な診断をくだすことができない。

4) 悪性リンパ腫または多発性骨髄腫以外の診断 - ABCCの記録では悪性リンパ腫と記載されているが、著者らの検討ではその診断の確認されなかった例。

寿命調査拡大サンプルにおける広島・長崎の近距離および遠距離被爆者82,322人のうち79,184人については暫定1965年線量(T65線量)推定値が入手されている¹⁵。上記に基づき、対象者をガンマ線量および中性子線量の推

FIGURE 1 TENTATIVE 1965 AIR DOSE ESTIMATES FOR NEUTRONS & GAMMA RADIATION, HIROSHIMA & NAGASAKI¹⁵

図1 中性子線およびガンマ線に関する1965年暫定空気線量推定値, 広島・長崎¹⁵



with gamma and neutron estimates combined on a 1:1 basis:

100 or more rad;

1-99 rad;

Less than 1 rad. This category does not include persons not in Hiroshima or Nagasaki ATB;

No estimate available. This category generally consisted of persons located within 2000 m from the hypocenter in shielding situations for which attenuation corrections are not as yet possible.

Similar division of the study population has been employed in recent ABCC studies and appears to provide a reasonable balance between highly exposed survivors, moderately exposed persons and individuals who absorbed dosages of little or no biological significance. In this connection, it is important to note that the radiation spectra emitted by the two bombs were not identical. As shown in Figure 1, at a given dose estimate Hiroshima inhabitants were exposed to considerably more neutrons than did Nagasaki persons; the latter were exposed to relatively more gamma.

定値を1:1の割合で合計した線量別に, 次の各被爆群に分類した.

- 1) 100rad 以上の者.
- 2) 1~99rad の者.
- 3) 1 rad 未満の者. この群には原爆時広島または長崎にいなかった者は含まれない.
- 4) 推定線量値が計算されていない者. この群に属する者は, 爆心地から2000m未満にいた者で, 現在のところ放射線の減弱係数の算定できない遮蔽状態であった者.

最近のABCCの調査では, しばしば上記の調査集団区分が用いられているが, これに強度被曝者, 中等度被曝者, ならびに吸収線量に生物学的有意性のほとんどまたは全然ない者, の三つの群の間に適当な均衡が得られているものと思われる. このほかにも, 両市の原爆による放射線スペクトルは同一のものでなかったことに注目する必要がある. 図1に示すように, 一定の総線量推定値において, 広島の被曝者は長崎のそれよりかなり多量の中性子線に被曝しており, 長崎の被曝者は広島のそれより相対的により多くのガンマ線を受けていた.

RESULTS

Table 2 summarizes the composition of the patient material included herein by city, diagnostic category, and basis of diagnosis. There is no appreciable difference between the two cities with respect to the availability of morphologic material for review; approximately 60% of diagnoses in both cities are substantiated by biopsy or autopsy. In both Hiroshima and Nagasaki, reticulum cell sarcoma is the most prevalent form of malignant lymphoma followed by lymphosarcoma, Hodgkin's disease, and multiple myeloma. With the exception of multiple myeloma, there are more total cases of lymphoma in Nagasaki than Hiroshima despite the greater total population of the latter.

Table 3 relates the death certificate diagnosis (underlying cause of death) for the Extended Life Span Study persons included herein to the diagnostic category as established by the present reviewers. The rather poor confirmation and detection rates, both of which are particularly low when the case material is subdivided by cell type, suggest that primary emphasis in the present evaluation should be placed upon the segment of the study which includes morphologic material available for review.

結 果

表2は、本調査に用いた対象例の構成を市別、診断区別、および診断材料別に要約したものである。検討に用いた組織標本の入手率は、両市間にほとんど差はない。両市における診断の約60%は生検または剖検によって確認されている。広島・長崎のいずれにおいても、悪性リンパ腫のうち最も多い型のは細網肉腫であり、ついでリンパ肉腫、Hodgkin病、多発性骨髄腫の順である。広島市の総人口のほうが多いにもかかわらず、多発性骨髄腫を除けば、長崎のリンパ腫例総数は広島より多い。

表3は、本調査に用いた寿命調査拡大サンプルの死亡診断書記載の診断（原死因）と、著者らが確認した診断との関係を示したものである。確認率および発見率は症例を細胞型別に分類した場合は特に低い。これは、本症のような疾病の調査では再検討しうる組織標本がある例に重点をおく必要のあることを示唆している。

TABLE 2 DISTRIBUTION OF CASES BY DIAGNOSTIC CATEGORY, CITY, & BASIS OF DIAGNOSIS

表2 症例分布：診断分類，都市および診断の基礎別

Diagnosis 診断	Basis of Diagnosis 診断の基礎			Total 計	
	Autopsy	Biopsy Only	Clinical Data Only		
	剖検	生検のみ	臨床資料のみ		
HIROSHIMA 広島					
Lymphosarcoma	リンパ肉腫	14	20	27	61
Reticulum cell sarcoma	細網肉腫	17	43	24	84
Hodgkin's disease	Hodgkin病	12	19	15	46
Other	その他	0	8	11	19
Multiple myeloma	多発性骨髄腫	7	5	20	32
Total	計	50 (20.7)	95 (39.3)	97 (40.0)	242 (100)
NAGASAKI 長崎					
Lymphosarcoma	リンパ肉腫	25	44	36	105
Reticulum cell sarcoma	細網肉腫	35	30	53	118
Hodgkin's disease	Hodgkin病	17	10	21	48
Other	その他	3	10	13	26
Multiple myeloma	多発性骨髄腫	9	5	10	24
Total	計	89 (27.4)	99 (30.8)	133 (41.8)	321 (100)

Percent of cases in individual group in parentheses. かつこ内の数字は各群における例数の百分率。

TABLE 3 CONFIRMATION AND DETECTION RATES BY DEATH CERTIFICATE DIAGNOSIS & MORPHOLOGIC TYPE OF LYMPHOMA

表3 確認率および発見率，死亡診断書上の死因およびリンパ腫の組織学的分類別

Diagnosis 診断	Confirmation Rate 確認率	Detection Rate 発見率
Malignant lymphoma 悪性リンパ腫	24/36 66.7%	24/47 51.1%
Lymphosarcoma & Reticulum cell sarcoma リンパ肉腫および 細網肉腫	10/19 52.6	10/29 34.5
Hodgkin's disease Hodgkin病	3/15 20.0	3/15 20.0
Other その他の型の悪性リンパ腫	0/ 2 0.0	0/ 3 0.0
Multiple myeloma 多発性骨髄腫	5/ 5 100.0	5/ 9 55.6
Total 合計	29/41 70.7	29/56 51.8

Present Diagnosis 現診断	Underlying Cause of Death 原死因		Alive 生存例
	Cause A is named 死因Aを記載	Other than Cause A 死因A以外のもの	
Diagnosis A 診断A	a (Agreement) (一致)	b ₁ (False negative) (疑似陰性)	b ₂
Other than Diagnosis A 診断A以外のもの	c (False positive) (疑似陽性)		

Confirmation rate 確認率 : $a / (a + c) \times 100$

Detection rate 発見率 : $a / (a + b_1 + b_2) \times 100$

Includes only individuals in JNH-ABCC Extended Life Span Study sample; note that many death certificates contained only a diagnosis of malignant lymphoma without subclassification as to cell type.

予研-ABCC寿命調査拡大対象群の例のみを含む。多くの死亡診断書は、悪性リンパ腫の診断のみを記載し、その細胞型について触れていないことに注目する必要がある。

Tables 4 and 5 show the distribution of the various types of lymphoma by sex, estimated age of onset and city. With the exception of multiple myeloma in Hiroshima, the male:female ratio of each of the cell types is approximately 2:1. Further, the relative frequency increases by age in roughly the same fashion in both cities. Neither city shows the biphasic age distribution of cases of Hodgkin's disease which characterizes most large series reported from Western countries;^{20,21} this discrepancy may be related to the inevitable aging of the population under study although a related study implicates differences in host responsiveness between Japanese and Westerners in this regard.²²

As outlined in Table 6, of the individuals under consideration, 187 were in the environs of Hiroshima or Nagasaki ATB. Of these, only 45 (24%) are in the Extended Life Span Study sample and can be utilized in the calculation of prevalence rates as a function of dose. However, as will be seen subsequently, the remaining 142 survivors can be employed to evaluate the latent period between exposure and development of disease, morphologic type of lymphoma in relationship to dose, clinical course, etc.

表4および5は、各型のリンパ腫の分布を性別、推定発病時年齢別、および都市別に示す。広島における多発性骨髄腫を除けば、各細胞型の男女比はだいたい2:1である。さらに、両市における相対的頻度は両市ほぼ同様に年齢とともに増加している。両市とも、欧米で報告されている大規模な調査^{20,21}における特長であるところのHodgkin病の2峰性年齢分布は認められない。これに関連する調査により、日本人-欧米人間の宿主感受性に差のあることが示唆されるが、上記の差異は調査対象集団の不可避的な加齢現象に関係があるのかもしれない。²²

表6に要約したように、対象者のうちの187人は原爆時広島市内または長崎市内にいた。これらのうち、わずか45人(24%)が寿命調査拡大サンプルに属し、線量の関数として有病率の計算に用いることができた。しかし、後述のように、残りの142人の被爆者は、被爆から発病までの潜伏期間、リンパ腫の組織像と線量との関係、臨床経過などの評価に利用できる。

TABLE 4 DISTRIBUTION OF MALIGNANT LYMPHOMA AND MULTIPLE MYELOMA
BY MORPHOLOGIC TYPE, SEX, & CITY

表4 悪性リンパ腫および多発性骨髄腫の分布：組織学的分類，性，および都市別

Morphologic Type 組織学的分類	Hiroshima 広島			Nagasaki 長崎		
	Male 男	Female 女	Total 計	Male 男	Female 女	Total 計
Malignant lymphoma 悪性リンパ腫	143 (68.1)	67 (31.9)	210	196 (66.0)	101 (34.0)	297
Lymphosarcoma リンパ肉腫	41 (67.2)	20 (32.8)	61	67 (63.8)	38 (36.2)	105
Reticulum cell sarcoma 細網肉腫	56 (66.7)	28 (33.3)	84	81 (68.6)	37 (31.4)	118
Hodgkin's disease Hodgkin病	32 (69.6)	14 (30.4)	46	29 (60.4)	19 (39.6)	48
Other その他	14 (73.7)	5 (26.3)	19	19 (73.1)	7 (26.9)	26
Multiple myeloma 多発性骨髄腫	11 (34.4)	21 (65.6)	32	16 (66.7)	8 (33.3)	24
Total 計	154 (63.6)	88 (36.4)	242 (100)	212 (66.0)	109 (34.0)	321 (100)

Percent of cases in individual diagnostic group by city in parentheses.

かっこ内は，都市別の各診断群における例数の百分率。

The prevalence rate of malignant lymphoma and multiple myeloma for the period 1950-65 by dose estimate for both cities is shown in Table 7. In Hiroshima, it appears that the risk of developing malignant lymphoma and multiple myeloma is considerably greater in survivors who received 100 rad or more than in similar individuals exposed to less than 1 rad; when the period prevalence rate was standardized, the relative risks are 8.0 and 4.9 for malignant lymphoma and multiple myeloma respectively in highly exposed survivors as opposed to persons who absorbed dosages of little or no biological significance. The results of a similar comparison between persons who received an estimated dose of 100 rad or more and those individuals with estimates less than this figure are predictably less marked and of only suggestive statistical significance. In contrast to the foregoing data, a comparable increased risk of developing malignant lymphoma or multiple myeloma is not evident among the heavily exposed Nagasaki survivors although the total number of individuals in each exposure category is too small to permit a definitive statement.

As noted previously, the radiation complement of the two bombs was not identical and this discrepancy may be responsible for the inter-city

表7では，1950～65年の期間における悪性リンパ腫および多発性骨髄腫の有病率を両市それぞれ線量推定値別に示した。広島では，悪性リンパ腫および多発性骨髄腫の発生危険率は，100rad以上の線量を受けた者のほうが，1rad未満の被爆者よりもかなり高い。期間有病率を標準化した場合，強度被曝者と生物学的有意性のほとんどまたは全然ない線量を受けた者との相対的危険率は，悪性リンパ腫および多発性骨髄腫において，それぞれ8.0および4.9である。100rad以上の推定線量を受けた者と100rad未満の者について同様な比較を行なった結果は，予想どおり，より著明ではなく，わずかに統計学的な有意性を示唆するのみであった。各被曝群における対象者総数は，明確な所見を求めるにはあまりにも少なすぎるが，長崎の強度被曝者における悪性リンパ腫または多発性骨髄腫の発生危険率には，上記の資料に匹敵する増加は認められない。

前述したように，二つの原爆の放射線スペクトルは同じでなく，この差が上記両市間の差の原因であるかもしれ

TABLE 5 DISTRIBUTION OF MALIGNANT LYMPHOMA & MULTIPLE MYELOMA BY MORPHOLOGIC TYPE, AGE AT ONSET, & CITY

表5 悪性リンパ腫および多発性骨髄腫の分布：組織学的分類，発病時年齢および都市別

Morphologic Type 組織学的分類	Age at Onset 発病時年齢					Total 計
	0-19	20-39	40-59	60+	Unknown 不明	
HIROSHIMA 広島						
Malignant lymphoma 悪性リンパ腫	26 (12.4)	40 (19.0)	64 (30.5)	75 (35.7)	5 (2.4)	210
Lymphosarcoma リンパ肉腫	10 (16.4)	11 (18.0)	17 (27.9)	20 (32.8)	3 (4.9)	61
Reticulum cell sarcoma 細網肉腫	7 (8.3)	18 (21.4)	29 (34.5)	30 (35.7)	0 (0)	84
Hodgkin's disease Hodgkin病	7 (15.2)	8 (17.4)	11 (23.9)	19 (41.3)	1 (2.2)	46
Other その他	2 (10.5)	3 (15.8)	7 (36.8)	6 (31.6)	1 (5.3)	19
Multiple myeloma 多発性骨髄腫	0 (0)	3 (9.4)	12 (37.5)	16 (50.0)	1 (3.1)	32
Total 合計	26 (10.7)	43 (17.8)	76 (31.4)	91 (37.6)	6 (2.5)	242 (100)
NAGASAKI 長崎						
Malignant lymphoma 悪性リンパ腫	15 (5.1)	64 (21.5)	104 (35.0)	97 (32.7)	17 (5.7)	297
Lymphosarcoma リンパ肉腫	7 (6.7)	28 (26.7)	36 (34.3)	26 (24.8)	8 (7.6)	105
Reticulum cell sarcoma 細網肉腫	3 (2.5)	24 (20.3)	44 (37.3)	45 (38.1)	2 (1.7)	118
Hodgkin's disease Hodgkin病	4 (8.3)	8 (16.7)	13 (27.1)	18 (37.5)	5 (10.4)	48
Other その他	1 (3.8)	4 (15.4)	11 (42.3)	8 (30.8)	2 (7.7)	26
Multiple myeloma 多発性骨髄腫	1 (4.2)	3 (12.5)	11 (45.8)	7 (29.2)	2 (8.3)	24
Total 合計	16 (5.0)	67 (20.9)	115 (35.8)	104 (32.4)	19 (5.9)	321 (100)

Percent of cases in individual diagnostic group in parentheses. かつこ内は各診断群における例数の百分率。

TABLE 6 DISTRIBUTION OF MALIGNANT LYMPHOMA & MULTIPLE MYELOMA BY T65 DOSE ESTIMATES AMONG SURVIVORS (HIROSHIMA & NAGASAKI COMBINED)

表6 被爆者における悪性リンパ腫および多発性骨髄腫の分布：T65線量別（広島・長崎合計）

T65 Dose 線量	Sample Classification 集団分類		Total 計
	Extended Life Span Study Sample		
	寿命調査拡大対象群	その他	
< 1 rad	16	112	128
1-49	18	13	31
50-99	0	1	1
100+	10	9	19
Not available 未推定	1	7	8
Total 合計	45	142	187

TABLE 7 PERIOD PREVALENCE OF MALIGNANT LYMPHOMA & MULTIPLE MYELOMA AMONG SURVIVORS IN THE EXTENDED LIFE SPAN STUDY SAMPLE BY T65 DOSE ESTIMATE & CITY (/1000 POPULATION)

表7 寿命調査拡大対象群の被爆者における悪性リンパ腫および多発性骨髄腫の期間有病率：
T65D 線量および都市別（1000人当たり）

		Hiroshima 広島					Nagasaki 長崎				
		<1 rad	1-99	100+	Not Available 未推定	Total 計	<1 rad	1-99	100+	Not Available 未推定	Total 計
Sample	対象者数	29973	27187	3138	1676	61974	4702	11642	2542	1462	20348
MALIGNANT LYMPHOMA 悪性リンパ腫											
Cases	症例数	11	7	8	0	26	3	6	1	1	11
Crude prevalence rate	粗有病率	3.67	2.58	25.49	0	4.19	6.38	5.15	3.93	6.84	5.41
Adjusted prevalence rate*	訂正有病率	3.47	2.48	27.91	0	4.06	7.95	5.88	4.72	6.68	6.20
Relative risk**	相対的危険率	1.0	0.7	8.0	-	-	1.0	0.7	0.6	-	-
MULTIPLE MYELOMA 多発性骨髄腫											
Cases	症例数	2	3	1	0	6	0	2	0	0	2
Crude prevalence rate	粗有病率	0.67	1.10	3.19	0	0.97	0	1.72	0	0	0.98
Adjusted prevalence rate*	訂正有病率	0.61	1.02	3.00	0	0.91	0	1.91	0	0	1.23
Relative Risk**	相対的危険率	1.0	1.7	4.9	-	-	-	-	-	-	-

*Prevalence adjusted to standardized population; this adjustment corrects for the skewed character of the populations of Hiroshima and Nagasaki ATB due to the paucity of civilian males of military age.

標準化人口に訂正した有病率：これによって兵役年齢にある民間男子が少ないため生じた原爆時広島・長崎人口構成の歪曲が訂正される。

**Relative risk calculated from adjusted prevalence with <1 rad exposure category arbitrarily assigned value of 1.0.

訂正有病率に基づいて算定した相対的危険率。ただし1 rad未満の被曝群の相対的危険率を1.0とした。

differences noted above. Because of the apparent increased prevalence of malignant lymphoma and multiple myeloma among heavily exposed survivors in Hiroshima only, these data are recalculated by sex and cell type in Tables 8 and 9.

Table 8 summarizes the period prevalence of malignant lymphoma and multiple myeloma by dose estimate and sex. An excess risk of lymphoma development is apparent in both Hiroshima males and females exposed to 100 rad or more in comparison with persons exposed to less than 1 rad; however, this difference is statistically significant only for males. Although a comparable relationship is noted among female survivors, the figures are too small for this discrepancy to be of statistical significance. Unexpectedly, no examples of multiple myeloma are noted in Hiroshima males of the Extended Life Span Study sample.

The crude period prevalence rates by dose estimate for the major subcategories of malignant lymphoma are shown for Hiroshima survivors in Table 9. Although the number of cases in individual diagnostic categories is too small to warrant statistical analysis, the same general relationship noted in Table 8 is again evident; there appears to be an increased prevalence of lymphosarcoma, reticulum cell sarcoma, and Hodgkin's disease among persons

ない。広島のみ強度被曝者においては、悪性リンパ腫および多発性骨髄腫の有病率は増加しているように思われるので、表8および9では、入手されたデータを性別および細胞型別に再計算した。

表8は、悪性リンパ腫および多発性骨髄腫の期間有病率を線量推定値別および性別に要約したものである。広島男女とも100rad以上の線量を受けた者では、1rad未満の被曝者に比べてリンパ腫の発生危険率は明らかに高い。ただし、この差は男性の場合にのみ統計的に有意である。女性の被曝者でも同様な関係が認められるがこの差についての数値が小さすぎて統計的に有意な差は求められない。予期に反して、寿命調査拡大サンプルの広島の男性には多発性骨髄腫は1例も認められていない。

表9には、広島の被曝者の悪性リンパ腫の主要な病型の粗期間有病率を、線量推定値別に示した。各病型別にみた例数は、統計学的解析を行なうにはあまりにも少ないが、表8に認められたと同じような一般的関係がふたたび認められる。すなわち、100rad以上の線量に被曝した者においては、リンパ肉腫、細網肉腫およびHodgkin病

TABLE 8 PERIOD PREVALENCE OF MALIGNANT LYMPHOMA & MULTIPLE MYELOMA AMONG HIROSHIMA SURVIVORS IN THE EXTENDED LIFE SPAN STUDY SAMPLE BY T65 DOSE ESTIMATE & SEX (/1000 POPULATION)

表8 寿命調査拡大対象群中の広島に被曝者における悪性リンパ腫および多発性骨髄腫の期間有病率：
T65D 線量および性別 (1000人当たり)

		Male 男					Female 女				
		<1 rad	1-99	100+	Not Available 未推定	Total 計	<1 rad	1-99	100+	Not Available 未推定	Total 計
Sample	対象例数	12186	11234	1377	708	25505	17787	15953	1761	968	36469
MALIGNANT LYMPHOMA	悪性リンパ腫										
Cases	症例数	7	3	5	0	15	4	4	3	0	11
Crude prevalence rate	粗有病率	5.74	2.67	36.31	0	5.88	2.25	2.51	17.04	0	3.02
Adjusted prevalence rate*	訂正有病率	5.43	2.68	38.76	0	-	2.06	2.33	20.14	0	-
Relative risk**	相対的危険率	1.0	0.4	7.1	-	-	1.0	1.1	9.8	-	-
MULTIPLE MYELOMA	多発性骨髄腫										
Cases	症例数	0	0	0	0	0	2	3	1	0	6
Crude prevalence rate	粗有病率	0	0	0	0	0	1.11	1.88	5.68	0	1.65
Adjusted prevalence rate*	訂正有病率	-	-	-	-	-	1.05	1.75	5.15	0	-
Relative risk**	相対危険率	-	-	-	-	-	1.0	1.7	4.9	-	-

*, ** See Table 7. 表7参照.

TABLE 9 CRUDE PERIOD PREVALENCE RATE OF MAJOR TYPES OF MALIGNANT LYMPHOMA AMONG HIROSHIMA SURVIVORS IN THE EXTENDED LIFE SPAN STUDY SAMPLE BY T65 DOSE ESTIMATE & TYPE OF LYMPHOMA (/100,000 POPULATION)

表9 寿命調査拡大対象群中の広島に被曝者における主要型の悪性リンパ腫の粗期間有病率：
T65D 線量およびリンパ腫の種類別 (100,000人当たり)

		T65 Dose 線量				Total 計
		<1 rad	1-99	100+	Not Available 未推定	
Sample	対象例数	29973	27187	3138	1676	61974
Lymphosarcoma	リンパ肉腫	1.33 (4)	1.10 (3)	12.75 (4)	0	1.77 (11)
Reticulum cell sarcoma	細網肉腫	1.67 (5)	0.37 (1)	3.19 (1)	0	1.13 (7)
Hodgkin's disease	Hodgkin病	0.67 (2)	1.10 (3)	9.56 (3)	0	1.29 (8)

Number of cases in each group in parentheses. かつこ内は各群における実数.

exposed to 100 rad or more. Of tangential interest in this regard, two of the four individuals with lymphosarcoma in the 100+ rad category demonstrated terminal leukemic transformation (leuko-lymphosarcoma).

Table 10 summarizes the pertinent data with respect to the 10 individuals with lymphoma and multiple myeloma exposed to 100 rad or more. It is of interest that most individuals with lymphosarcoma were exposed at an early age, and developed their disease fairly quickly post-exposure, in

の有病率が増加しているように思われる。なお、100rad以上の被曝群のリンパ肉腫4例中2例は末期に白血病性移行(白血病性リンパ肉腫)を示した。

表10は、100rad以上の被曝者でリンパ腫および多発性骨髄腫を有する10例についての関係資料を要約したものである。他の型のリンパ腫例に比べてリンパ肉腫例のほと

TABLE 10 MALIGNANT LYMPHOMA & MULTIPLE MYELOMA IN PERSONS IN THE EXTENDED LIFE SPAN STUDY SAMPLE RECEIVING MORE THAN 100 RAD BY DIAGNOSTIC CATEGORY, SEX, AGE AT BOMB, T65 DOSE ESTIMATE, & YEAR OF ONSET

表10 寿命調査拡大対象群中の100rad以上の被曝者における悪性リンパ腫および多発性骨髄腫：診断分類，性，被爆時年齢，T65D線量および発病年度別

MF No. 基本名簿番号	Sex 性別	Age ATB 被爆時年齢	T65 Dose 線量			Diagnostic Category 診断分類	Year of Onset 発病年度	
			Gamma ガンマ	Neutron 中性子	Total 計			
HIROSHIMA 広島								
	F 女	13	183 rad	129 rad	312 rad	Lymphosarcoma	リンパ肉腫	1949
	M 男	18	315	117	432	Lymphosarcoma*		1951
	M 男	10	271	117	388	Lymphosarcoma*		1949
	M 男	5	225	57	282	Lymphosarcoma		1959
	F 女	75	218	46	264	Reticulum cell sarcoma	細網肉腫	1955
	M 男	52	82	45	127	Hodgkin's disease	Hodgkin 病	1960
	M 男	42	114	25	139	Hodgkin's disease		1965
	F 女	57	105	23	128	Hodgkin's disease		1965
	F 女	33	452	111	563	Multiple myeloma	多発性骨髄腫	1958
NAGASAKI 長崎								
	F 女	39	211	1	212	Lymphosarcoma	リンパ肉腫	1964

*With terminal leukemic change. 末期性白血病性変化を伴うもの：

comparison with persons with other forms of lymphoma.

As emphasized previously, only members of the Extended Life Span Study sample can be employed to calculate prevalence data in a meaningful fashion; additional survivors have developed lymphoma but the population at risk and the rate of detection in the non-study portion of the population are not accurately known. However, it appears reasonable to use augmented lymphoma series (187 total persons) to evaluate select parameters. Exposure data for this group of persons are shown in Table 11.

The estimated appearance time as a function of an individual's age ATB is shown for both cities in Table 12; not included are 16 persons whose estimated date of onset of symptoms referable to lymphoma or myeloma is not known. Appearance time is defined as the estimated time interval from the bombs until the onset of symptoms suggestive of malignant lymphoma or multiple myeloma. With respect to malignant lymphoma, persons exposed to 100 rad or more demonstrate a shorter latent period than individuals in the other two exposure categories; the number of individuals in each group, however, is insufficient to provide meaningful statistical comparisons and this observation should be viewed with considerable caution. A similar comparison is not possible with multiple myeloma as none of the involved persons was under 25 years of age ATB.

んどは若年時に被爆し，被爆後かなり早期に発病している。

すでに強調したように，有病率を有意義に計算できるのは，寿命調査拡大サンプルだけである。他の被曝者にもリンパ腫が発現しているが，これらについてはその規模も発見率も正確には把握されていない。しかし，被曝者から発生したリンパ腫全例（合計 187例）を用いて特定のパラメーターを評価することは妥当なように思われる。この集団の線量データについては表11に示した。

表12では，両市それぞれ原爆時年齢の関数としての推定潜伏期を示した。リンパ腫および骨髄腫による症状の推定発現時が不明である16例は，これには含めなかった。潜伏期間は，原爆時から悪性リンパ腫または多発性骨髄腫を示唆する症状が発現するまでの推定期間として定義されている。悪性リンパ腫については，100rad以上の被曝者における潜伏期は，他の二つの被曝者群よりも短かった。しかし，各群の例数が不十分であるために有意な統計学的比較を行なうことができず，この所見は相当注意して判断する必要がある。多発性骨髄腫については，原爆時25歳未満であった者にはなかったため，同様の比較を行うことはできない。

TABLE 11 DISTRIBUTION OF ALL HISTOLOGICALLY CONFIRMED CASES OF MALIGNANT LYMPHOMA & MULTIPLE MYELOMA BY MORPHOLOGIC TYPE, T65 DOSE ESTIMATE, & CITY

表11 組織学的検査によって確認された悪性リンパ腫および多発性骨髄腫全例の分布：
組織学的分類，T65D線量および都市別

Morphologic Type 組織学的分類	T65 Dose 線量				Total 計
	< 1 rad	1-99	100 +	Not Available 未推定	
HIROSHIMA 広島					
Lymphosarcoma リンパ肉腫	13	4	7	2	26
Hodgkin's disease Hodgkin病	6	5	3	0	14
Reticulum cell sarcoma 細網肉腫	15	6	2	1	24
Other malignant lymphoma その他の悪性リンパ腫	4	0	3	1	8
Multiple myeloma 多発性骨髄腫	4	4	1	0	9
Total 小計	42	19	16	4	81
NAGASAKI 長崎					
Lymphosarcoma リンパ肉腫	30	4	1	2	37
Hodgkin's disease Hodgkin病	13	4	0	0	17
Reticulum cell sarcoma 細網肉腫	33	2	2	1	38
Other malignant lymphoma その他の悪性リンパ腫	6	0	0	0	6
Multiple myeloma 多発性骨髄腫	4	3	0	1	8
Total 小計	86	13	3	4	106
HIROSHIMA & NAGASAKI 広島および長崎					
Lymphosarcoma リンパ肉腫	43	8	8	4	63
Hodgkin's disease Hodgkin病	19	9	3	0	31
Reticulum cell sarcoma 細網肉腫	48	8	4	2	62
Other malignant lymphoma その他の悪性リンパ腫	10	0	3	1	14
Multiple myeloma 多発性骨髄腫	8	7	1	1	17
Total 小計	128	32	19	8	187

TABLE 12 AVERAGE APPEARANCE TIME BY AGE AT BOMB, BOTH CITIES

表12 平均潜伏期間：被爆時年齢別，両市合計

	Age ATB 被爆時年齢	T65 Dose 線量				Total 計
		< 1 rad	1-99	100 +	Not Available 未推定	
Malignant lymphoma 悪性リンパ腫	< 25	161.6 (10)	147.3 (8)	111.8 (6)	149.0 (3)	144.8 (27)
	25 +	145.0 (102)	150.8 (16)	166.1 (10)	150.7 (3)	147.4 (131)
Multiple myeloma 多発性骨髄腫	< 25	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
	25 +	172.3 (6)	175.8 (6)	160.0 (1)	160.0 (1)	174.8 (14)

Appearance time expressed in months; actual number of cases in each category in parentheses.

潜伏期間は月数で示した。かっこ内は各群における実数。

DISCUSSION

A close relationship between malignant lymphoma, multiple myeloma, and leukemia is generally accepted. The latter appears to be initiated, or precipitated, by a variety of divergent factors including several types of ionizing radiation. Indeed, with the possible exception of the radium dial workers,⁵ each of the carefully studied human populations of significant size exposed accidentally or therapeutically to ionizing radiation appears to exhibit an increased prevalence of leukemia. This includes radiologists,²³ possibly children exposed to large amounts of diagnostic radiation in utero,²⁴ persons receiving radiotherapy for ankylosing spondylitis⁵ and survivors of the atomic bombs of Hiroshima and Nagasaki.⁶⁻⁸ Leukemia may also be a sequellae of exposure to significant quantities of benzene²⁵ and is apparently associated with chloramphenicol-induced bone marrow depression.²⁶ On the basis of the available evidence, it has been postulated that any episode which is associated with significant marrow hypoplasia may predispose to the subsequent development of leukemia.²⁷

Considerably less information is available with respect to the various factors which precipitate or potentiate the development of nonthymic lymphomas in experimental animals and man. With the specific exception of CBA mice, exposure of a variety of laboratory animals to significant amounts of ionizing radiation is an insufficient stimulus to result in an increased incidence of disseminated lymphoma. In man, an increased prevalence of lymphoma is noted only in persons receiving radiotherapy for ankylosing spondylitis²⁸ and as documented herein, Hiroshima atomic bomb survivors exposed to 100 rad or more. Nagasaki survivors do not exhibit a similar increase. This apparent difference could relate to epidemiologic discrepancies between the study populations of the two cities but this appears to be an unlikely explanation. Assuming the epidemiologic soundness of the populations under evaluation, there are at least two explanations for the described differences between Hiroshima and Nagasaki; qualitative differences between the two bombs and the resultant radiation spectrum; and biologic discrepancies between the two populations at risk.

Host factors have been shown to be of critical importance in the pathogenesis of a variety of experimental and human tumors. Recently, the role of the immune response in the development of spontaneous, chemical- and viral-induced tumors has engendered considerable interest. Much of the impetus in this regard resulted from the observation that experimental animals, and apparently humans,

考 察

悪性リンパ腫、多発性骨髄腫および白血病の間には密接な関係があることは一般に認められている。白血病は数種類の電離放射線を含むいろいろな因子によって発現または促進されるようである。事実、ラジウム文字盤従事者⁵の場合を除けば、事故または治療で電離放射線を受けた相当の規模の集団において慎重な調査の結果、白血病の有病率に増加が認められている。すなわち、放射線専門医²³、确实ではないが診断用放射線を胎内で多量に受けた小児²⁴、強直性脊椎炎の放射線治療を受けた者⁵、ならびに広島・長崎の原爆被曝者⁶⁻⁸がこれである。白血病は有意量のベンゼン²⁵による後遺症であることもあり、また chloramphenicol で誘発された骨髄機能低下²⁶と関係があるものと思われる。既知の資料に基づいて類推すれば、有意な骨髄低形成の随伴する疾病では、その後よく白血病の発現する傾向がみられる。²⁷

実験動物およびヒトにおいて、非胸腺性リンパ腫の発現を促進し、あるいは可能にする種々の因子についての知見はかなり少ない。CBA系マウスを除けば、各種実験動物に有意量の電離放射線照射を与えることは、播種性リンパ腫を類発させる刺激としては十分ではない。ヒトの場合、リンパ腫の有病率に増加が認められるのは、強直性脊椎炎に対して放射線治療を受けた者²⁸および本報告に記述したように100rad以上の線量を受けた広島の被曝者においてのみである。長崎の被曝者では、このような増加は認められない。この差異は、両市の調査集団における疫学的な差に起因するのかもしれないが、これのみでは説明になりそうにない。調査集団に疫学的な問題が存在しない場合、前記の広島・長崎間の差に対しては少なくとも次の二つの説明がある。すなわち、1)二つの原爆の性質が違うので、それぞれの放射線スペクトルが異なる。2)二つの観察群の生物学的因子に差がある。

実験動物やヒトにおける各種腫瘍の発現には、宿主要因がきわめて重要な役割を果たしていることが認められている。最近、特発的、化学的およびウイルス誘発性腫瘍の発現に免疫反応の果たす役割が興味をよんでいる。これに対する関心の多くは、特発的のまたは実験的に誘発される免疫学的欠損を有する実験動物およびヒトにおい

with spontaneous or experimentally-induced immunologic deficits appear to develop an excess number of malignancies, and especially neoplasms of the lymphoreticular system; thus:

NZB mice with a potpourri of immune phenomena often develop a terminal lymphoma which in many ways resembles lymphosarcoma;²⁹

Approximately 10% of animals with Aleutian mink disease develop a monoclonal gammopathy and morphologic alteration suggestive of multiple myeloma;³⁰

Immunologically immature mice injected with competent cells and supported through the acute phase of the graft-versus-host reaction often develop a pleomorphic lymphoma which resembles Hodgkin's disease;³¹

Persons with defective development of the thymus and agammaglobulinemia appear to have an increased prevalence of lymphoma.^{32,33} In select situations, the converse of the above is also true - persons with malignant disease of the lymphoreticular system appear to have an increased prevalence of immune abnormalities;³⁴

Chronic administration of antigen (sheep erythrocytes) to CBA mice alters the total incidence and morphologic expression of the various lymphomas which subsequently develop;³⁵

Persons undergoing appendectomy early in life develop an excessive number of malignant tumors including lymphomas;³⁶ and

Suggestive data is now available that people receiving large amounts of antilymphocyte serum post organ transplantation subsequently have an increased proclivity for the development of lymphoma.

Therefore, the available evidence, albeit somewhat circumstantial, suggests that whereas leukemia may often follow marrow hypoplasia occasioned by one of several factors, lymphoma is perhaps more closely associated with disruption of immunologic homeostasis. Experimentally, the latter is more difficult to depress significantly with ionizing radiation than is the bone marrow. This observation may be responsible for the difference in the relative prevalence of leukemia (very high) and lymphoma (low) in Hiroshima survivors of the atomic bombs.

The considerable discrepancy between the radiation spectrum of the two bombs may also be responsible

て、悪性腫瘍、特にリンパ細網系の新生物の発現が増加するらしいという観察結果に基づくものである。すなわち：

種々の免疫現象を有するNZB系マウスは、多くの面でリンパ肉腫²⁹に類似する末期性リンパ腫を頻発する。

アリューシャンミンク病をもつ動物の約10%に monoclonal gammopathy ならびに多発性骨髄腫³⁰を示唆する形態的变化がみられる。

免疫学的に未成熟なマウスに、適応細胞を注射し、移植片対宿主反応の急性期の間それを保護すれば、Hodgkin 病³¹に似た多形性リンパ腫の発現することが多い。

胸腺の発育異常および無ガンマグロブリン血症がある例には、リンパ腫の頻度に増加があるように思われる^{32,33}。特定の状態においては、前記の逆の場合もある。すなわち、リンパ細網系の悪性疾患を有する例では、免疫異常の頻度が増加している³⁴。

CBAマウスに対して抗原（ヒツジの赤血球）を反復投与すると、続発する各種リンパ腫の発生率および形態像が変化する³⁵。

若年時に虫垂切除術を受けた者では、リンパ腫などの悪性腫瘍が多く発現する³⁶。

臓器移植後に大量の抗リンパ球血清を投与された者には、その後リンパ腫の発現傾向が増大していることを示唆する知見がある。

したがって、この入手されている知見は多少偶発的のものではあるけれども、白血病が若干の因子の一つによって発現する骨髄低形成に続いてしばしば発現するのに対し、リンパ腫は免疫学的恒常性の崩壊により密接な関係のあるらしいことを示唆する。実験的には、後者は骨髄の場合よりも、電離放射線によって有意に抑制させることはむずかしい。広島原爆被爆者における白血病（きわめて高率）およびリンパ腫（低率）の相対的有病率に差があることは、この観察結果と関連があるのかもしれない。

また二つの原爆の放射線スペクトルにかなりの差があることも、広島と長崎の強度被曝者におけるリンパ腫の有

for the difference between Hiroshima and Nagasaki with respect to the prevalence of lymphoma among highly exposed persons; indeed, it is difficult to imagine that the immuno-suppressive effect of neutrons and gamma rays would be equivalent. At comparable dose rates, the relative biological effectiveness of the two modalities is considerably different as is the life shortening response and the mutagenic effect.³⁷ As noted previously, at a given dose estimate Nagasaki inhabitants were exposed relatively to more gamma rays than Hiroshima residents who absorbed a radiation mixture consisting of gamma rays and neutrons.

Many of the foregoing comments also relate to possible genetic discrepancies between the inhabitants of Hiroshima and Nagasaki as a possible explanation for the differences in lymphoma prevalence among highly exposed survivors. There are several bits of evidence to suggest that the populations may not be as biologically homogenous as one would suspect. Utilizing two relatively independent statistical sources, the mortality rate of malignant lymphoma and multiple myeloma is apparently greater in the general population of Nagasaki than Hiroshima;³⁸ a significant number of cases of chronic lymphocytic leukemia, virtually unknown in the remainder of Japan including Hiroshima, has been reported as occurring in Nagasaki residents.³⁹ The basis of these discrepancies is unclear but it has been suggested that the genetic matrix of the population of Nagasaki may reflect the fact that this city constituted the only port open to foreign trade during Japan's prolonged period (1635-1859) of self-imposed isolation.

On the basis of the present study, it is not possible to address the question of a threshold dose with respect to the development of lymphoma and multiple myeloma in atomic bomb survivors. However, it is possible to state that on the basis of presently available data persons exposed at very low dosages do not exhibit an increased prevalence; on the contrary, such individuals may actually demonstrate a reduced frequency in comparison with the nonexposed segment of the study population. In this connection, the observation that small dosages of radiation may be immunostimulatory is of interest.⁴⁰

病率に差がみられる原因であるかもしれない。事実、中性子線とガンマ線の免疫抑制効果が同等であるとは想像しがたい。同じ線量比においては、中性子とガンマ線との相対的生物学的効果には、寿命短縮や変異誘発性効果³⁷におけるように、かなりの差が認められる。さきに述べたように、一定推定線量においては、長崎の被曝者は、ガンマ線および中性子線の混合したものを吸収した広島に被曝者よりも、ガンマ線を比較的多量に受けた。

上記の多くの記述は、広島と長崎の住民に認められる遺伝学的の差が両市における強度被曝者間のリンパ腫の有病率の差異を説明するものとして述べたものでもある。両市の住民は想像されるほど生物学的に均質なものではないかもしれないということを示唆する報告がいくつかある。比較的独立した二つの統計学的資料源を利用した時、長崎の一般住民における悪性リンパ腫および多発性骨髄腫の死亡率は、広島の場合よりも高いようである。³⁸ 広島を含めた全日本ではほとんど知られていない慢性リンパ球性白血病患者が、長崎の住民にはかなり発生していることが報告されている。³⁹ これらの差の根拠は明らかではないが、長崎の集団の遺伝学的構造は、この都市が日本の鎖国時代(1635~1859年)唯一の開港であった事実を反映しているのかもしれない。

本調査に基づいて、原爆被曝者におけるリンパ腫および多発性骨髄腫の発現に関して線量の閾値の問題を論ずることはできない。しかし、現在入手されている資料によれば、非常に低い線量で被曝した者の有病率に増加は認められず、反対に、このような例は非被曝者群と比べると、実際には頻度が低いかもしれないといえる。これに関連し低線量の放射線は免疫学的な刺激となるかもしれないという観察は興味深い。⁴⁰

REFERENCES

参考文献

1. FURTH J, FURTH OB: Neoplastic diseases produced in mice by general irradiation with X-rays. 1. Incidence and types of neoplasms. *Am J Cancer* 28:54-65, 1936
2. KAPLAN HS, BROWN MD: A quantitative dose-response study of lymphoid-tumor development in irradiated C-57 black mice. *J Natl Cancer Inst* 13:185-208, 1952
3. RICH MA: *Experimental Leukemia*. New York, Appleton-Century-Crofts, 1968
4. MARTLAND HS: The occurrence of malignancy in radioactive persons. *Am J Cancer* 15:2435, 1931
5. COURT BROWN WM, DOLL R: Leukemia and aplastic anemia in patients irradiated for ankylosing spondylitis. *Medical Research Council Special Report Series, N. 295*. London, Her Majesty's Stationery Office, 1957
6. HEYSSEL R, BRILL AB, WOODBURY LA, NISHIMURA ET, GHOSE T, HOSHINO T, YAMASAKI M: Leukemia in Hiroshima atomic bomb survivors. *Blood* 15:313, 1960 (ABCC TR 2-59)
7. BIZZOZERO OJ Jr, JOHNSON KG, CIOCCO A: A radiation-related leukemia in Hiroshima and Nagasaki, 1946-1964. 1. Distribution, incidence and appearance time. *N Engl J Med* 274:1095, 1966 (ABCC TR 17-65)
8. BIZZOZERO OJ Jr, JOHNSON KG, CIOCCO A, KAWASAKI S, TOYODA S: Radiation-related leukemia in Hiroshima and Nagasaki 1946-1964. 2. Observations on type-specific leukemia, survivorship, and clinical behavior. *Ann Intern Med* 66:522, 1967 (ABCC TR 6-66)
9. ANDERSON RE, HOSHINO T, YAMAMOTO T: Myelofibrosis with myeloid metaplasia in survivors of the atomic bomb in Hiroshima. *Ann Intern Med* 60:1-18, 1964 (ABCC TR 10-63)
10. ANDERSON RE, YAMAMOTO T: Myeloproliferative disorders in atomic bomb survivors. In *Myeloproliferative Disorders of Animals and Man*. Ed by Clarke WJ, Howard EB, Hackett PL, U.S. Atomic Energy Commission, Proceedings of the Eighth Annual Hanford Biology Symposium at Richland, Washington, May 20-23, 1968
11. ANDERSON RE, ISHIDA K: Malignant lymphoma in survivors of the atomic bomb in Hiroshima. *Ann Intern Med* 61: 853-62, 1964 (ABCC TR 2-64)
12. OUGHTERSON AW, OUGHTERSON W, WARREN S (Ed): *Medical Effects of the Atomic Bomb in Japan*. Natl Nuclear Energy Ser: Manhattan Project Tech. Section: Division 8, Manhattan Project 8:1956
13. LIEBOW AA: Encounter with disaster - A medical diary of Hiroshima, 1945. *Yale J Biol Med* 38:61-239, 1965
14. STONE RS, ANDERSON PS Jr: Epidemiologic evaluation of ABCC autopsies, Hiroshima 1950-59. ABCC TR 22-60
15. MILTON RC, SHOHOJI T: Tentative 1965 radiation dose estimation for A-bomb survivors, Hiroshima and Nagasaki. ABCC TR 1-68
16. FINCH SC, HRUBEC Z, NEFZGER MD, HOSHINO T, ITOGA T: Detection of leukemia and related disorders, Hiroshima and Nagasaki. Research plan. ABCC TR 5-65
17. RAPPAPORT H: *Tumors of the Hematopoietic System*. Washington DC, Armed Forces Institute of Pathology, 1966
18. SCOTT RB, ROBB-SMITH AHT: Histiocytic medullary reticulosis. *Lancet* 2:194-98, 1939
19. 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
20. MACMAHON B: Epidemiological evidence of the nature of Hodgkin's disease. *Cancer* 10:1045-54, 1957
21. MACMAHON B: Epidemiology of Hodgkin's disease. *Cancer Res* 26:1189-2000, 1966
22. ANDERSON RE, ISHIDA K, II Y, ISHIMARU T, NISHIYAMA H: Geographic aspects of malignant lymphoma and multiple myeloma: Select comparisons involving Japan, England and the United States. *Am J Pathol* 61:85-97, 1970 (ABCC TR 5-70)
23. MARCH HC: Leukemia in radiologists, ten years later: with review of pertinent evidence for radiation leukemia. *Am J Med Sci* 242:137, 1961
24. FORD DD, PATERSON JCS, TREUTING WL: Fetal exposure to diagnostic X-rays and leukemia and other malignant disease in childhood. *J Natl Cancer Inst* 22:1093, 1959

25. GALL EA: Benzene poisoning with bizarre extramedullary hematopoiesis. *Arch Path* 25:315, 1938
26. FRAUMENI JF Jr: Bone marrow depression induced by chloramphenicol or phenylbutazone: leukemia and other sequelae. *JAMA* 201:828-34, 1967
27. DAMESHEK W: Riddle: What do aplastic anemia, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) and "Hypoplastic" leukemia have in common? *Blood* 30:251-4, 1967
28. COURT BROWN W, DOLL R: Mortality from cancer and other causes after radiotherapy for ankylosing spondylitis. *Br Med J* 92:1327, 1965
29. MELLARS RC: Autoimmune disease in NZB/B1 mice II. Autoimmunity and malignant lymphoma. *Blood* 27:435-48, 1966
30. PORTER DD, DIXON FJ, LARSON AE: The development of a myeloma-like condition in mink with Aleutian disease. *Blood* 25:736-42, 1965
31. SCHWARTZ RS, BELDOTTI L: Malignant lymphoma following allogenic disease: transition from an immunological to a neoplastic disorder. *Science* 149:1511-4, 1965
32. GOOD RA, FINSTAD J: The association of lymphoid malignancy and immunologic functions. In *Proceedings International Conferences on Leukemia-Lymphoma*. Ed by Zarafonedis CJD. Philadelphia, Lea and Febiger, 1968. p 175
33. SMITH RT: Tumor-specific immune mechanisms. *N Engl J Med* 278:1207, 1968
34. MILLER DG: The immunologic capability of patients with lymphoma. *Cancer Res* 28:1441, 1968
35. UPTON AC: Personal communication
36. BIERMAN HR: Human appendix and neoplasia. *Cancer* 21:109, 1968
37. VAN CLEAVE CD: Late somatic effects of ionizing radiation. U.S. Atomic Energy Commission, Division of Technical Information, 1968. pp 1-18, 66-72
38. MINISTRY OF HEALTH AND WELFARE: Mortality statistics from cancer. Special report on vital statistics, Tokyo, Ministry of Health and Welfare, 1961
39. FINCH SC, HOSHINO T, ITOGA T, ICHIMARU M, INGRAM RH: Chronic lymphocytic leukemia in Hiroshima and Nagasaki, Japan. *Blood* 33:79, 1969 (ABCC TR 18-67)
40. LAMSON BG, BILLINGS MS, MEEK RA, BENNETT LR: Late effects of total-body roentgen irradiation: 3. Early appearance of neoplasms and life-shortening in female Wistar rats surviving 1,000r hypoxic total-body irradiation. *Arch Pathol* 66:311, 1958