

AUTOPSY STUDY OF LEUKEMIA IN ATOMIC BOMB SURVIVORS
HIROSHIMA AND NAGASAKI, 1949-69

原爆被爆者における白血病の剖検調査，広島・長崎，1949—69年

PAUL I. LIU, M.D., Ph.D.

TORANOSUKE ISHIMARU, M.D. 石丸寅之助

DOUGLAS H. MCGREGOR, M.D.

TSUTOMU YAMAMOTO, M.D. 山本 務

ARTHUR STEER, 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。

AUTOPSY STUDY OF LEUKEMIA IN ATOMIC BOMB SURVIVORS
HIROSHIMA AND NAGASAKI, 1949-69

原爆被爆者における白血病の剖検調査，広島・長崎，1949 - 69年

PAUL I. LIU, M.D., Ph.D.
TORANOSUKE ISHIMARU, M.D. 石丸寅之助
DOUGLAS H. McGRÉGOR, M.D.
TSUTOMU YAMAMOTO, M.D. 山本 務
ARTHUR STEER, M.D.

ACKNOWLEDGMENT



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

AUTOPSY STUDY OF LEUKEMIA IN ATOMIC BOMB SURVIVORS
HIROSHIMA AND NAGASAKI, 1949-69

原 爆 被 爆 者 に お け る 白 血 病 の 剖 検 調 査 ， 広 島 ・ 長 崎 ， 1949 - 69 年

PAUL I. LIU, M.D., P.H.D.
TORANOSUKE ISHIMARU, M.D.
DOUGLAS H. MCGREGOR, M.D.
TSUTOMU YAMAMOTO, M.D.
ARTHUR STEER, M.D.

ACKNOWLEDGMENT

謝 辞

The authors are indebted to many families who permitted autopsies and to the medical schools, community hospitals, and clinics of Hiroshima and Nagasaki for their assistance and cooperation. They also express their sincere appreciation to the many American and Japanese pathologists, physicians, hematologists, statisticians, and others who have contributed to the Pathology Program and Leukemia Registry of ABCC over the years.

著者らは、剖検を承諾下さった家族のかたがた、援助と協力をたまわった広島、長崎両大学医学部ならびに地元病・医院に対して深謝する。また長年にわたり当所の病理学的調査および白血病登録に寄与された日米の病理学者、血液学者、統計学者およびその他の関係者のかたがたにも感謝の意を表する。

会 員 委 員 謝 辞

謝 辞

謝 辞

謝 辞

謝 辞

CONTENTS

目 次

Summary	要 約	1
Introduction	緒 言	2
Materials and Methods	資料および方法	2
Results	成 績	4
Discussion	考 察	15
References	参考文献	17
Table	1. Type of leukemia at autopsy by sample classification, Hiroshima & Nagasaki	
表	剖検時における白血病型の分布: 対象群別, 広島・長崎合計	5
	2. Type of leukemia & exposure status, Hiroshima & Nagasaki, 1949-69, 474 cases	
	白血病 476 例の病型, 被爆状態別分布: 広島・長崎合計, 1949-69年	5
	3. Death certificate & autopsy rates for LSS deaths & leukemia by radiation dose and decade of death, Hiroshima & Nagasaki, October 1950-December 1969	
	寿命調査対象群における死亡と白血病に関する死亡診断書と剖検率: 放射線量および10年期間別, 1950年10月-1969年12月, 広島・長崎合計	6
	4. Prevalence of leukemia in 3959 LSS autopsies by radiation dose ATB & time period	
	寿命調査対象群における剖検3959例中の白血病頻度: 期間および放射線量別	7
	5. Leukemia rate in LSS autopsies by radiation dose & city	
	寿命調査剖検集団における白血病率: 放射線量および都市別	7
	6. Leukemia rate by radiation dose and type of leukemia, October 1950-December 1969	
	白血病率: 放射線量および白血病型別, 1950年10月-1969年12月	8
	7. Average weight of spleen, liver & kidney at autopsy by dose & type of leukemia in persons born before August 1945, Hiroshima & Nagasaki	
	剖検時の脾臓, 肝臓, 腎臓の平均重量: 1945年8月以前に生まれた者の放射線量および白血病型別, 広島・長崎合計	9
	8. Severity of leukemic cell infiltration by dose & tissue in 348 persons with leukemia	
	白血病性浸潤の程度: 1945年8月以前に生まれた者の白血病 348 例の放射線量および組織別	10
	9. Frequency of bone marrow & splenic fibrosis at autopsy in acute and chronic granulocytic leukemia by radiation dose	
	急性および慢性骨髄性白血病例の剖検における骨髄および脾臓線維症の頻度: 放射線量別	11
	10. Occurrence of blast crisis in 91 patients with chronic granulocytic leukemia who were born before August 1945	
	1945年8月以前に生まれた者の慢性骨髄性白血病91例の急性転化の有無	12
	11. Presence of tuberculosis in 257 acute leukemia & 91 chronic granulocytic leukemia autopsies by radiation dose, Hiroshima & Nagasaki	
	急性白血病剖検 257 例と慢性骨髄性白血病剖検91例における結核の有無: 放射線量別, 広島・長崎合計	12
	12. Frequency of tuberculosis in 91 persons with chronic granulocytic leukemia at autopsy by radiation dose & year of death, Hiroshima & Nagasaki	
	剖検時に慢性骨髄性白血病のあった者91例における結核の頻度: 放射線量および死亡時年齢別, 広島・長崎合計	13

Table	13. Average duration of acute & chronic leukemia in months by age at death & radiation dose	13
表	急性および慢性白血病例の平均生存期間(月単位): 死亡時年齢および放射線量別	
	14. Average duration of disease in months in patients with chronic granulocytic leukemia, age at death 15 years or older by radiation dose & years of death	14
	死亡時年齢15歳以上の慢性骨髄性白血病例における平均生存期間(月単位): 放射線量および死亡時年齢別	
	15. Average duration of chronic granulocyte leukemia in months by tuberculosis & radiation dose	14
	慢性骨髄性白血病例の平均生存期間(月単位): 結核の有無および放射線量別	
Figure	1. Survival curve of chronic granulocytic leukemia by radiation dose	16
図	慢性骨髄性白血病例の生存曲線: 放射線量別	
	2. Death from leukemia 1950-70 - Mortality ratios & 80% confidence intervals in 200+ rad & 100-199 rad dose groups by time period	16
	白血病による死亡1950-70年 - 200 rad 以上および100 - 199 rad の線量群における死亡比および80%信頼区間: 期間別	

Approved 承認 21 October 1971

AUTOPSY STUDY OF LEUKEMIA IN ATOMIC BOMB SURVIVORS HIROSHIMA AND NAGASAKI, 1949-69

原爆被爆者における白血病の剖検調査，広島・長崎，1949—69年

PAUL I. LIU, M.D., Ph.D.¹; TORANOSUKE ISHIMARU, M.D. (石丸寅之助)^{2*}; DOUGLAS H. MCGREGOR, M.D.^{1**};
TSUTOMU YAMAMOTO, M.D. (山本 務)^{1*}; ARTHUR STEER, M.D.¹

Departments of Pathology¹ and Statistics²

病理部¹ および統計部²

SUMMARY

A study was made of 474 autopsies of leukemia cases at ABCC in Hiroshima and Nagasaki from 1949 to the end of 1969. These cases were examined in relation to dose of radiation at the time of bomb using tentative 1965 dose estimates.

The leukemia rate was examined for autopsy cases belonging to the JNIIH-ABCC Life Span Study sample by dose for the period October 1950 to December 1969. There were 61 leukemia cases in 3959 autopsy cases in this sample. The rate increased by dose, especially in those exposed to more than 100 rad for both periods, 1950-60 and 1961-69, even though the autopsy rates differed between these two periods.

The pathologic findings were compared by dose for 361 leukemia cases born before the bomb. Pathologically, no individual autopsied leukemia case could be differentiated and designated as being radiation-induced in this study. No case of chronic lymphocytic leukemia was detected among cases receiving 1 rad or more. No statistically significant difference related to radiation dose was found in acute leukemia and chronic granulocytic leukemia for the weights of the liver, spleen, and kidneys, the intensity of leukemic cell infiltrates in various

要 約

広島・長崎のABCCにおける1949年から1969年末までの白血病剖検例474例を供試してこれらの白血病症例と1965年暫定推定線量を用いての原爆時の放射線被曝線量との関係を検討した。

1950年10月から1969年12月までの間の予研—ABCC寿命調査対象者中の剖検例について白血病有病率の調査を行った。この集団では3959の剖検例中、61例の白血病が含まれていた。1950年から1960年までと1961年から1969年までの二つの期間において剖検率に差異があったにもかかわらず、両期間中の白血病有病率は線量とともに増加し、特に100 rad以上の線量を受けた者において高かった。

原爆投下以前に生まれた者の白血病患者361例について病理学的所見を被曝線量によって比較した。その結果、本調査では個々の白血病剖検例において放射線の誘発と思われる特異な病理学的所見は認められなかった。1 rad以上の線量を受けた症例中には1例も慢性リンパ球性白血病は認められなかった。慢性骨髄性白血病例の肺の白血病性浸潤の程度を除き、急性白血病および慢性骨髄性白血病別にみた肝臓、脾臓および腎臓の重量ならびに各

Keywords: Autopsy, Leukemia, Pathology

* 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

** Surgeon, U.S. Public Health Service, Environmental Protection Agency, Office of Research and Monitoring Radiation Research, assigned to ABCC

米国公衆衛生局環境保護部調査研究・放射線監視技術開発部門所属医師、ABCCへ派遣

tissues, the occurrence of tuberculosis, or the occurrence of blast crisis in chronic granulocytic leukemia, except in the intensity of leukemic infiltration in the lung of chronic granulocytic leukemia patients. A longer survival time and possibly less intense leukemic infiltration in the lung of chronic granulocytic leukemia patients who received 1 rad or more were observed, but these presumably are due to some factor other than radiation since no dose-response relationship could be confirmed.

INTRODUCTION

It has been clearly demonstrated that exposure to ionizing radiation increases the risk of developing leukemia and the greater the radiation dose the greater the risk. This appears to be true regardless of the source of radiation and certainly is true for the atomic bomb survivors of Hiroshima and Nagasaki.^{1,2} However, hematologic, clinical, and pathological studies have so far failed to demonstrate significant differences between radiation-induced and so-called spontaneous leukemia.³⁻⁷ Most of the ABCC leukemia studies have been based on morbidity data from the leukemia registry as confirmed by hematologists in the two cities and on mortality statistics based on death certificates.² Anderson et al published the results of an autopsy study of 157 leukemia cases in Hiroshima accumulated prior to January 1963.⁷ They found that the disease was of shorter duration and the spleens were smaller in leukemia patients closer to the hypocenter at the time of the bomb (ATB). Patients with chronic granulocytic leukemia who were closer to the hypocenter ATB had increased bone marrow fibrosis and patients with increased fibrosis had a longer clinical course but also had a greater incidence of active pulmonary tuberculosis. They concluded that it was not possible to identify an individual case as radiation-induced.

There are now 474 verified leukemia autopsies in the ABCC Department of Pathology files including cases from both Hiroshima and Nagasaki collected between 1949 and December 1969. Some of the patients were exposed to various levels of radiation ATB and others received little or no radiation. The cases were studied for evidence of radiation effect, for evaluation of various morphologic and pathologic features and for changes related to passage of time.

MATERIALS AND METHODS

In both Hiroshima and Nagasaki intensive efforts were made to obtain autopsies on patients dying

種組織における白血病性細胞浸潤の程度、結核の合併、慢性骨髄性白血病例における急性転化 (blast crisis) の発生と被曝線量との間には統計的に有意な差は認められなかった。1 rad 以上の線量を受けた慢性骨髄性白血病患者の生存期間は長く、肺における白血病性浸潤の程度は軽度であると思われる様相が認められたが、線量反応関係は確認できず、これらは放射線以外の要因によるものと思われる。

緒言

電離放射線の被曝が白血病発生のリスクを増大させ、被曝線量が大きければ大きいほどそのリスクは大きくなる事が明確にされている。このことは、放射線の線源には関係なく認められるようであって、広島・長崎の原爆被爆者の場合にもこれはあてはまる。^{1,2} しかし、今日までのところ、個々の放射線誘発性白血病といゆる特発性白血病の間には、血液学的、臨床的および疫学的調査によって有意な差異を立証することはできていない。³⁻⁷ ABCCで実施した白血病調査の大部分は、広島・長崎両市における血液専門医によって確認された白血病登録からの罹病資料と死亡診断書とをもとにした死亡統計に基づいて行なわれている。² Andersonらは、1963年1月までに集められた広島の白血病157例の剖検結果を発表した。⁷ かれらは、原爆時爆心地に近かった白血病患者ほど脾臓が小さく、生存期間が短かったことを報告した。慢性骨髄性白血病患者で、原爆時爆心地に近い所で被爆した者においては骨髄線維症が増加し、そして骨髄線維症増加の認められる者では、臨床経過が長期にわたるだけでなく、活動性肺結核の発現率も大であった。なお、個々の症例について放射線誘発性のものかどうかを確認することはできなかつたと結論した。

ABCC病理部が、1949年から1969年12月までの間に、広島と長崎で行なった剖検例の中から確認された白血病は474例でありその一部の者は原爆時にそれぞれ異なる量の放射線に被曝しており、他の者はほとんど、または全く放射線を受けなかった。これらの症例について放射線の影響、種々の形態学および病理学的特徴ならびに時の経過と関係のある変化について検討した。

資料および方法

広島・長崎両市では、白血病が原爆時に爆心地近くにいる者に高い頻度で発見され、放射線関連疾患であること

from leukemia when it was recognized that this was a radiation-associated disease frequently found in persons who had been near the hypocenter ATB. A hematologic surveillance program was organized in each city which enrolled most persons who had any hematologic disorder without regard to age, radiation exposure, or duration of residence in the city.⁸ In most cases quite complete records of the clinical course and occurrence of complications including blast crisis were retained in permanent files as were slides of peripheral blood and bone marrow smears. It is believed that few patients with leukemia not otherwise registered escaped this surveillance. However it was an open-ended sample to which new members were added as they developed hematologic disorders and particular efforts were made to obtain autopsies if a clinical diagnosis of leukemia was entertained on these patients before death occurred.

The JNIIH-ABCC Life Span Study (LSS) sample, consisting of persons in Hiroshima and Nagasaki who were exposed to radiation from the bombs and appropriate age- and sex-matched nonexposed controls, was selected from the 1950 survivors survey of the two cities.⁹ It is a fixed, constantly aging population which originally numbered 99,385. Autopsies were performed irregularly and infrequently on this group until 1961 when, as a result of a change in the autopsy procurement program, the autopsy rate increased and has since been maintained at from 30% to 40% of all deaths in the sample. From 1950 to December 1969, there were 18,753 deaths in the LSS sample with autopsies in 3959 deaths of which 61 were due to leukemia. Permission for autopsy on LSS patients is usually solicited without knowledge of the diagnosis or of radiation exposure. However, although not counted in the 413 leukemia autopsies in the hematologic surveillance sample above, many LSS patients with leukemia were registered in both samples and were more likely to have an autopsy after death than other LSS patients.

In most cases antemortem peripheral blood and bone marrow smears were available and were reviewed to supplement and establish the autopsy diagnosis of leukemia, to give additional evidence for the classification of leukemia by type and to document the occurrence of blast crisis. Only verified cases of leukemia were included in this study. In all cases the autopsy sections were examined and the findings were recorded without knowledge of the radiation exposure. Particular attention was given to the distribution and intensity of leukemic infiltrates, the presence of myelofibrosis, evidence of tuberculosis and the presence of other cancers. The autopsy protocols were examined for organ weights and the clinical records were reviewed for determination of duration of disease, occurrence of blast crisis etc.

が認められたことから、白血病で死亡した者についての剖検を実施するために、大きな努力が払われた。両市では血液学調査計画が立案、実施され、年齢、放射線被曝の有無または市内居住期間に関係なく、血液学的異常を有する者のほとんど全例がこの計画に含まれた。⁸ 大部分の症例については、白血病の急性転化を含む臨床経過ならびに合併症の有無をはじめ、末梢血液および骨髄の塗抹標本など、相当完全な記録が永久記録として保存されていた。白血病患者であって別の病名で記録された者を除いては、この調査から見落とされた症例はほとんどないと思われる。しかし、この対象集団は固定集団ではなく、新しく血液学的障害を有する患者が生じた場合には追加が可能であり、死亡前に白血病の臨床診断がなされた場合は、できるだけ剖検の承諾を得よう特別の努力が払われた。

予研-ABCC 寿命調査対象群は、広島・長崎両市の1950年国勢調査時の被爆者調査をもとに、原爆放射線に被曝した広島および長崎の人々ならびにそれらと年齢・性の対応する非被爆対照者を選択して構成された。⁹ これは、最初99,385人から成る固定集団であり加齢していく集団である。この対象群についての剖検は、1961年までは不規則的に、しかも時々行なわれたのであるが、剖検例入手方法に変更が加えられた結果、剖検率は増加し、それ以降この対象群における剖検率は全死亡例の30%-40%の水準に維持されてきた。1950年から1969年12月までの間における寿命調査対象群中の死亡数は18,753例で、剖検数は3959例であり、そのうち白血病による死亡は61例であった。寿命調査対象者について剖検承諾を求めるにあたっては、通常は診断名または放射線被曝の有無は伏せたままで要請している。しかし、上記の血液学的調査対象群中、剖検を受けた413例の白血病はこの寿命調査対象群に含まれていないが、白血病を有する寿命調査対象者中の多くは、寿命調査対象群と血液学的調査対象群との双方に登録されており、寿命調査対象群中の他の対象者に比べて剖検が行なわれる可能性が大であった。

多くの場合、生前の末梢血液および骨髄塗抹標本は入手されており、これらを検討して白血病の剖検診断の補足・確定に利用し、また病型別分類のための追加資料とし、また、急性転化の発現を記録した。本調査には、診断の確定された白血病例のみを含めた。すべての症例において放射線被曝の有無は伏せて、剖検切片の検査および所見の再検討と記録が行なわれた。白血病の分布、白血病性細胞浸潤、および骨髄線維症、結核症状ならびにその他の癌の有無に対して特に注意が払われた。剖検記録の検討により、臓器の重さを調べ、臨床記録からは疾患の持続期間の確認、急性転化の有無などについて検討した。これらの記録資料をもとに統計学的評価と放射線被曝資

The recorded data was then submitted for statistical evaluation and correlation with radiation exposure data.

Radiation exposure dose was calculated for A-bomb survivors by methods previously described.^{10,11} The estimated rad dose (T65D) was the sum of the gamma and neutron radiation calculated from air absorption curves as modified by shielding factors and was based on personal interviews made by trained investigators.¹² Because of bomb characteristics, the bomb in Hiroshima emitted both gamma radiation and neutrons whereas the bomb in Nagasaki emitted mostly gamma radiation and few neutrons.¹⁰

Individuals were classified into the following exposure categories by total exposure dose: 1) 100 rad or more; 2) 1 to 99 rad; 3) less than 1 rad; and 4) undetermined. In the calculation of leukemia risk from exposure, the first group was further subdivided into: a) 300 rad or more, and b) 299 to 100 rad. A previous study demonstrated that, for those exposed to less than 5 rad in both Hiroshima and Nagasaki, the leukemia rate was consistent with experience elsewhere in Japan.² For this reason, group 3 (less than 1 rad) was taken as an acceptable control group for radiation exposure. It includes persons who were not in either city ATB as well as those who were in the cities but at a considerable distance from the hypocenter. The term "A-bomb survivor" was applied to all persons who were within 10,000 m from the hypocenter ATB. The persons in group 4 (undetermined radiation dose) were a small number of individuals who were less than 2000 m from the hypocenter but in unusual situations or with heavy shielding (air raid shelters, concrete buildings, etc.) for which no method has yet been developed for estimation of dose.

RESULTS

Table 1 gives the distribution by type and sample for the 474 cases of leukemia confirmed by autopsy in Hiroshima and Nagasaki from 1949 to 1969. The "not LSS sample" is divided into those born before and after August 1945 to permit a crude age comparison with the fixed sample. The LSS sample contains 25 cases each of acute and chronic granulocytic leukemia, 8 cases of "other" acute leukemia cases, and 3 cases of acute lymphocytic leukemia. The distribution of types of leukemia is roughly similar for the "not LSS sample born before August 1945" but for those born after 1945, a much younger group, the distribution by type is quite different. The almost complete absence of chronic lymphocytic leukemia in all groups is notable but typical for Japan.¹³

料との相関関係を調べた。

原爆被爆者の放射線被曝線量は、以前に記述された方法によって計算された。^{10,11} 推定線量(T65線量)は、ガンマ線と中性子線の合計を rad で示したものであり、訓練された調査員による個人面接調査をもとに得られた遮蔽要因を考慮して、空気吸収曲線から計算されたものである。¹² 広島に投下された原子爆弾は、その特徴としてガンマ線と中性子線を放出したが、長崎の原子爆弾からの放射線の大部分はガンマ線で、中性子線はごくわずかであった。¹⁰

各被爆者は、総被曝線量別に次のような群に分類した: 1) 100 rad 以上; 2) 1 - 99 rad; 3) 1 rad 未満; 4) 未測定。被曝による白血病リスクの算定において、第1群をさらに次の2群に細分類した: a) 300 rad 以上, b) 299 - 100 rad。以前の調査では、広島・長崎で5 rad 未満の放射線に被曝した者における白血病の発生率は、日本の他の地域で行なわれた調査結果と一致していることが立証された。² このため第3群(1 rad 未満)は放射線被曝に対して適当な対照群として用いられた。この中には、原爆時に市内にいなかった者および市内にいたが爆心地から相当の距離はなれていた者が含まれている。「原爆被爆者」という用語は、原爆時に爆心地から10,000 m 以内にいた者に適用されている。第4群に属する者(線量未測定)の中には、少数ではあるが爆心地から2000 m 未満で異常な被曝状態下にあった者や、重遮蔽下(防空壕、コンクリート建造物内など)で被曝した者が含まれていたが、これらについては線量推定方法がまだ開発されていない。

成績

表1は、1949年から1969年まで広島、長崎において剖検により確認された白血病474例についての病型および対象群別分布を示す。「非寿命調査対象群」は、固定対象群とおおざっぱな年齢比較ができるように、1945年8月以前とそれ以降に生まれた者に分けた。寿命調査対象群中には急性および慢性骨髄性白血病各25例、「その他」の急性白血病8例および急性リンパ球性白血病3例が含まれている。白血病の病型分布では、寿命調査対象群と「1945年8月以前に生まれた非寿命調査対象群」とではほぼ同じであるが、1945年以降に生まれた若年群においては病型の分布にはかなり差がある。全群において、慢性リンパ球性白血病のほとんど皆無であることは注目に値するが、これは日本における定型的な所見である。¹³

TABLE 1 TYPE OF LEUKEMIA AT AUTOPSY BY SAMPLE CLASSIFICATION, HIROSHIMA & NAGASAKI

表1 剖検時における白血病症の分布：対象群別，広島・長崎合計

Type of Leukemia 白血病症	LSS 寿命調査対象群	Not LSS 寿命調査対象群以外のもの				Total 計
		Born before 1945 1945年以前に出生		Born after 1945 1945年以降に出生		
		No. 例数	%	No. 例数	%	
Acute granulocytic 急性骨髄性	25 41.0	152 50.7	60 53.1	237		
Chronic granulocytic 慢性骨髄性	25 41.0	72 24.0	4 3.5	101		
Other acute* その他の急性型	8 13.1	40 13.3	11 9.8	59		
Acute lymphatic 急性リンパ球性	3 4.9	33 11.0	38 33.6	74		
Chronic lymphatic 慢性リンパ球性	0 0	3 1.0	0 0	3		
Total 合計	61 100.0	300 100.0	113 100.0	474		

* Myelomonocytic, monocytic, erythroleukemia, & unclassified.
骨髄性単球性，単球性，赤血白血病，未分類

TABLE 2 TYPE OF LEUKEMIA & EXPOSURE STATUS, HIROSHIMA & NAGASAKI, 1949-69
474 CASES

表2 白血病 474 例の病型，被曝状態別分布：広島・長崎合計，1949—69年

Type of Leukemia 白血病症	Survivors* 被曝者 T 65 Dose 線量 (rad)								Not-in-city ATB 原爆時市内不在者				Total 計	
	Undetermined 未確定		100+		1-99		<1		Born before 1945 1945年以前に出生		Born after 1945 1945年以降に出生			
	No. 例数	%	No. 例数	%	No. 例数	%	No. 例数	%	No. 例数	%	No. 例数	%		
Acute granulocytic 急性骨髄性	4	40.0	24	47.1	14	32.6	38	51.4	97	53.0	60	53.1	237	50.0
Chronic granulocytic 慢性骨髄性	6	60.0	15	29.4	18	41.9	16	21.6	42	23.0	4	3.5	101	21.3
Other acute** その他の急性型	-	-	1	2.0	6	14.0	14	21.0	27	14.5	1	9.8	59	12.5
Acute lymphatic 急性リンパ球性	-	-	11	21.6	5	11.6	3	4.1	17	9.3	38	33.6	74	15.6
Chronic lymphatic 慢性リンパ球性	-	-	-	-	-	-	3	4.1	-	-	-	-	3	0.6
Total 合計	10	100.0	51	100.0	43	100.0	74	100.0	183	100.0	113	100.0	474	100.0

* Within 10,000 m from the hypocenter ATB.
爆心地から10,000m以内で被曝

** Myelomonocytic, monocytic, erythroleukemia, & unclassified.
骨髄性単球性，単球性，赤血白血病，未分類

Table 2 gives the distribution by type and radiation exposure for all 474 autopsy cases of leukemia in the two cities of which 178 were A-bomb survivors, 183 were alive ATB in August 1945 but not in either city at the time and 113 were born after 1945. Within each exposure group there is considerable variation for the occurrence of the different types of leukemia, but in all groups born before August 1945 acute and chronic granulocytic leukemia together account for approximately 75% of the cases. It appears that there are more cases of chronic granulocytic leukemia in 1-99 rad dose group in comparison with the other dose groups. However, these data do not permit

表2には，広島・長崎両市における白血病全剖検 474 例についての病型および被曝状態別分布を示したが，うち 178例は原爆被曝者であり，183例は1945年8月の原爆時には生存していたが，当時いずれの市にもいなかった者であり，また113例は1945年以降に生まれた者であった。各被曝群では，病型に相当の差があるが，1945年以前に生まれた者では急性と慢性の骨髄性白血病の合計は剖検例の約75%を占めている。慢性骨髄性白血病は他の線量群に比較して1-99 rad群に多いようである。しか

estimation of prevalence rates because there is no fixed population to use as a denominator for the entire group.

It is, however, possible to examine the prevalence rate of 61 leukemia cases who belong to the LSS sample. The question of bias in selection of cases for autopsy in the LSS sample is examined in Table 3. It is evident that for the two decades examined there were far more autopsies performed on persons with a death certificate diagnosis of leukemia than for others and a higher autopsy rate for those exposed to 100 rad or more than for those exposed to smaller doses of radiation. In the earlier period, autopsies were performed on 6% of LSS deaths and on 47% of those with a death certificate diagnosis of leukemia. In the later period the general autopsy rate was 37% and the leukemia autopsy rate was 68%. However, comparison of the autopsy rates within the decade groups seems to us to show that there was no serious bias of selection of leukemia autopsies by dose. That is to say that although a far greater proportion of leukemia cases came to autopsy there was no selection of these cases by radiation dose.

し、全群の分母として利用できる固定集団がないため、これらの資料からは有病率を推定することはできない。

しかしながら、寿命調査対象群中の白血病61例を用いて有病率を求めることはできる。寿命調査対象群における剖検例の選択に関連する偏りの問題については、表3で検討を加えた。過去20年間の調査によると、死亡診断書の死因が白血病の者の剖検は他の診断名の者よりもはるかに多く実施されており、また、100 rad以上の放射線を受けた者のほうが、少量の線量を受けた者よりも多く剖検を受けている。初期においては、寿命調査対象者中の死亡者の6%に剖検が実施されたが、死亡診断が白血病となっていた者では47%に実施されていた。その後一般剖検率は37%、白血病剖検率は68%となった。しかし、10年の期間別分類における剖検率の比較では、白血病剖検例の線量による選択に重大な偏りはなかったように思われる。すなわち、白血病例の剖検の割合が非常に大きくなったが、線量による症例選択は行なわれなかった。

TABLE 3 DEATH CERTIFICATE & AUTOPSY RATES FOR LSS DEATHS & LEUKEMIA BY RADIATION DOSE AND DECADE OF DEATH, HIROSHIMA & NAGASAKI, OCTOBER 1950—DECEMBER 1969

表3 寿命調査対象群における死亡と白血病に関する死亡診断書と剖検率：放射線量および10年期間別、1950年10月—1969年12月、広島・長崎合計

	Decade of Death 期間別							
	1950-60				1961-69			
	Undetermined 未確定	100+	1-99	<1 rad*	Undetermined 未確定	100+	1-99	<1 rad*
Deaths 死亡例数	240	474	3307	5448	134	468	3282	5400
Autopsies 剖検例数	19	55	240	245	55	219	1314	1812
Autopsy rate 剖検率 %	7.9	11.6	7.3	4.5	41.0	46.8	40.0	33.6
Leukemia by death certificate 死亡診断書による白血病例数	3	36	16	22	3	12	15	14
Leukemia by death certificate & autopsy 死亡診断書および剖検による 白血病例数	1	19	8	8	3	7	10	10
Autopsy rate for death certificate leukemia 死亡診断書による白血病例に おける剖検率	33.3	52.8	50.0	36.4	100	63.6	66.7	71.4

* Including not-in-city ATB. 原爆時市内不在者を含む

As seen in Table 4, it is evident that in the LSS autopsy series the leukemia rates increase by dose in every four periods. It appears that the rate is still high from 1966 to 1969 in the group which received 300 rad and more. The leukemia rate for all dose groups has decreased significantly since 1961, but this is partly attributable to the increased autopsy rate of this sample after 1960.

表4に示すように、寿命調査対象群の白血病有病率は四つの期間とも線量とともに増加している。300 rad以上の線量を受けた群においては、1966—69年の間における率は依然として高いようである。1961年以降、各線量群における白血病有病率は有意に低下したが、これは部分的に1960年以降この対象群における剖検率の増加によるものである。

TABLE 4 PREVALENCE OF LEUKEMIA IN 3959 LSS AUTOPSIES BY RADIATION DOSE ATB & TIME PERIOD

表4 寿命調査対象群における剖検3959例中の白血病頻度：期間および放射線量別

T 65 Dose 線量	Oct. 1950-Dec. 1955			Jan. 1956-Dec. 1960			Jan. 1961-Dec. 1965			Jan. 1966-Dec. 1969		
	Autopsies 剖検	Leukemia 白血病	Rate* 率	Autopsies 剖検	Leukemia 白血病	Rate* 率	Autopsies 剖検	Leukemia 白血病	Rate* 率	Autopsies 剖検	Leukemia 白血病	Rate* 率
Undetermined 未確定	10	1	100	9	0	-	26	1	38	29	1	34
300+rad	10	3	300	13	7	539	35	2	58	23	2	87
100-299	10	4	400	22	2	90	94	4	43	67	0	0
1.99	68	3	44	172	6	35	810	4	5	504	4	8
<1	75	2	27	170	5	29	1052	6	6	760	4	5
Total 合計	173	13	75	386	20	59	2017	17	8	1383	11	8

* Rate/1000 autopsies. 剖検1000例に対する率

TABLE 5 LEUKEMIA RATE IN LSS AUTOPSIES BY RADIATION DOSE & CITY

表5 寿命調査剖検集団における白血病率：放射線量および都市別

T 65 Dose 線量	Hiroshima 広島			Nagasaki 長崎		
	Autopsies 剖検	Leukemia 白血病	Rate* 率	Autopsies 剖検	Leukemia 白血病	Rate* 率
Undetermined 未確定	41	3	73	33	-	-
300+rad	56	10	178	25	4	160
100-299	125	6	48	68	4	58
1.99	1139	12	10	415	5	12
<1	1696	13	8	361	4	11
Total 合計	3057	44	15	902	17	19

* Rate/1000 autopsies. 剖検1000例に対する率

The leukemia rate by dose for each city is given in Table 5. There is no difference in the rates for the two cities, both showing approximately the same rate by dose. However, other studies^{2,14} based on a larger number of cases and unbiased materials have demonstrated that the incidence rate and mortality ratio were higher in Hiroshima than Nagasaki, the difference being tentatively ascribed to the larger neutron component of the total dose in Hiroshima. The discrepancy between the present study and two other reports stems from the selective nature of autopsy procurement by dose and city.

The Table 6 shows the leukemia rate by two major types and dose. It is apparent that the risk of both acute and chronic granulocytic leukemia increases by dose. The rate of chronic granulocytic leukemia is still two times higher in those receiving 1-99 rad in comparison with those receiving less than 1 rad. According to this study, the risk of all types of leukemia among those receiving 300 rad or more ATB was 21 times greater than that of those receiving less than 1 rad.

両市における線量別白血病有病率を表5に示した。両市の白血病有病率には差はなく、両市とも線量別毎にほぼ同じ率であった。しかし、もっと多くの症例と偏りのない材料をもとにして行なわれた他の調査^{2,14}では、発病率と死亡率はともに長崎より広島のほうが高いことが示されている。この差は、総線量のうち中性子線量が広島のほうが大であったためであるとされている。本調査と別の二つの報告との間の差は線量別に両市における剖検入手法の選択性によるものであろう。

表6は二つの主要白血病型と線量別とによる白血病有病率を示す。急性および慢性骨髄性白血病のリスクは、線量が多いほど増加することは明らかである。1-99 radの線量を受けた者における慢性骨髄性白血病有病率は、1 rad未満の線量を受けた者よりも2倍高かった。本調査では、原爆時300 rad以上の線量を受けた者における各種白血病発症のリスクは、1 rad未満の線量を受けた者の21倍であった。

TABLE 6 LEUKEMIA RATE BY RADIATION DOSE AND TYPE OF LEUKEMIA, OCTOBER 1950—DECEMBER 1969

表6 白血病率：放射線量および白血病型別，1950年10月—1969年12月

Type of Leukemia 白血病型	T 65 Dose 線量 (rad)									
	Undetermined 未確定		300+		100-299		1-99		<1	
	No. 例数	Rate 率	No. 例数	Rate 率	No. 例数	Rate 率	No. 例数	Rate 率	No. 例数	Rate 率
All autopsy cases 全剖検例	78	1000	81	1000	193	1000	1554	1000	2057	1000
Acute 急性	0	0	8	98.8	7	36.3	9	5.8	12	5.8
Chronic granulocytic 慢性骨髄性	3	40.5	6	74.1	3	15.5	8	5.1	5	2.4
All forms 全型	3	40.5	14	172.8	10	51.8	17	10.9	17	8.3
Relative risk 相対的リスク	4.9		20.9		6.3		1.3		1.0	

Next, an analysis was attempted to compare the major pathologic findings in 361 leukemia cases born before the bomb by radiation dose for acute leukemia and chronic granulocytic leukemia.

The average weight at autopsy of the spleen, liver, and kidney in acute leukemia and in chronic granulocytic leukemia is compared by radiation dose in Table 7. Standard deviations are large, the means show little variation by radiation dose and analysis of variance shows no significant differences for these weights by three dose groups ($P > .05$). There is the usual and expected difference in the weight of these organs when acute and chronic leukemia are compared. A similar comparison of these organ weights based on age ATB (<15, 15-59, 60+) also shows no significant difference.

The intensity of leukemic cell infiltration by radiation dose is given in Table 8. Histologic sections from 15 major organs and tissues were evaluated for 257 patients with acute leukemia (central nervous system sections were available for 174) and for 91 patients with chronic granulocytic leukemia (central nervous system sections were available for 66). In order to evaluate severity of leukemic cell infiltration in each tissue, the following classification was employed. Those cases with more than 50 leukemic cell infiltration in each high-power field were classified as severe infiltration. Moderate infiltration was used in those cases with less than 50 leukemic cells in each high-power field. Those cases without any leukemic cell in each high-power field were classified as none. None of the sites examined in the acute leukemia autopsies show a significant difference in intensity of leukemic cell infiltration which is related to radiation dose. In the autopsied cases with chronic granulocytic leukemia, cellular infiltrations of the

次に、原爆投下以前に生まれていた白血病患者361例の主要病理学的所見を、急性白血病および慢性骨髄性白血病について放射線量別に比較するために解析が試みられた。

表7には、急性および慢性骨髄性白血病における脾臓、肝臓および腎臓の剖検時平均重量の放射線量別の比較を示した。標準偏差は大であり、平均値では放射線量別の差はほとんどなく、三つの線量群間において臓器の重さの差異はほとんどなく、また、変量分析では平均値に有意な差はみられない ($P > .05$)。通常、急性および慢性白血病の比較では、これらの臓器の重さには差が認められるし、またそれが期待できる。原爆時の年齢(15歳以下、15-59歳、60歳以上)に基づくこれらの臓器の重さの比較においても有意な差は認められなかった。

放射線量別の白血病性細胞浸潤の程度を表8に示す。急性白血病257例(うち、中枢神経系の切片は174例から入手)および慢性骨髄性白血病91例(うち中枢神経系の切片は66例から入手)よりの15種の主要臓器および組織の切片標本について検討を加えた。各組織における白血病性細胞浸潤の程度を評価するため、次の分類を用いた。高倍率1視野に50個以上の白血病性浸潤細胞の認められた例を、重篤な浸潤とした。50個以下のものは中等度浸潤とし、白血病性細胞の認められないものは「なし」と分類した。急性白血病剖検例においては、検討の対象となったこれらの部位における、線量と関係のある白血病性細胞浸潤の程度には有意な差はなかった。慢性骨髄性白血

TABLE 7 AVERAGE WEIGHT OF SPLEEN, LIVER, & KIDNEY AT AUTOPSY BY DOSE & TYPE OF LEUKEMIA IN PERSONS BORN BEFORE AUGUST 1945, HIROSHIMA & NAGASAKI

表7 剖検時の脾臓、肝臓、腎臓の平均重量：1945年8月以前に生まれた者の放射線量および白血病型別、広島・長崎合計

Type of Leukemia 白血病型		T 65 Dose 線量 (rad)			
		100+	1-99	<1	Total 計
		Spleen 脾臓 (g)			
Acute 急性	No. 例数	32	22	192	246
	Mean 平均値	371.2	256.7	364.3	355.7
	SD 標準偏差	285.2	218.5	313.6	363.4
Chronic granulocytic 慢性骨髄性	No.	13	18	55	86
	Mean	1217.3	1076.6	1052.4	1082.4
	SD	977.7	1163.6	1151.0	1118.4
		Liver 肝臓 (g)			
Acute 急性	No.	32	23	192	247
	Mean	1569.8	1420.0	1647.9	1616.6
	SD	628.6	425.6	450.5	477.7
Chronic granulocytic 慢性骨髄性	No.	14	18	55	87
	Mean	2158.2	1831.9	1820.4	1877.2
	SD	890.4	893.5	661.6	753.6
		Kidney 腎臓 (g)			
Acute 急性	No.	31	22	189	242
	Mean	366.2	472.6	363.3	373.7
	SD	145.8	572.9	123.8	210.2
Chronic granulocytic 慢性骨髄性	No.	11	16	55	82
	Mean	325.4	309.1	350.8	339.3
	SD	102.0	187.5	131.6	140.1

lung and kidney were more intense in those who received less than 1 rad than in those who received either 100 rad or more or 1-99 rad. However since no dose-response relationship could be found, this presumably is due to some factor other than radiation. The occurrence of chloroma in these autopsies is reported elsewhere and sections of these tumors were not included in these evaluations.¹⁵

Examination of bone marrow and spleen for radiation-associated fibrosis shows no radiation-dose relation for acute granulocytic leukemia but an increase of fibrosis on both sites in patients with chronic granulocytic leukemia who received 100 rad or more ATB was observed (Table 9). However, there are no statistically significant differences for frequency of fibrosis by dose.

The occurrence of blast crisis in chronic granulocytic leukemia as related to radiation dose ATB is given in Table 10. Seven of 31 patients (21%) who received 1 rad or more ATB developed blast crisis and 13 of 58 patients (22%) who received less than 1 rad ATB developed blast crisis. Evidently there is no relation between radiation dose and development of blast crisis.

病の剖検においては、肺臓および腎臓における細胞浸潤は、1 rad 未満の線量を受けた症例のほうが100 rad 以上または1-99 rad の症例よりも強度のものが多かった。しかし、線量反応関係が認められないので、これはおそらく放射線以外の因子に起因するものであろう。剖検で認められた緑色腫の発現については別に報告されており、この腫瘍の切片は本調査の検討には含めなかった。¹⁵

急性骨髄性白血病において、放射線と骨髄および脾臓の線維症の発現頻度との関係を調べたが、線量との関係は認められなかった。しかし、慢性骨髄性白血病では、原爆時100 rad 以上の線量を受けた群において骨髄と脾臓に線維症の増加が認められた(表9)。ただし、線量別にみた線維症の頻度には統計的に有意の差はなかった。

原爆時の放射線量と慢性骨髄性白血病における急性転化の発現との関係を表10に示した。原爆時1 rad 以上の線量を受けた31例中7例(21%)に急性転化が認められ、原爆時1 rad 未満の線量を受けた58例では13例(22%)にこれが認められた。放射線量と急性転化の発現との間には、明らかな関係はないようである。

TABLE 8 SEVERITY OF LEUKEMIC CELL INFILTRATION BY DOSE & TISSUE IN 348 PERSONS WITH LEUKEMIA BORN BEFORE AUGUST 1945

表 8 白血病性浸潤の程度：1945年8月以前に生まれた者の白血病348例の放射線量および組織別

A. Acute Leukemia (257 Autopsies) 急性白血病(剖検257例)

Tissue 組織		T65 Dose 線量 (rad)								
		100+			1-99			<1		
		Severe 重篤	Moderate 中等度	None なし	Severe 重篤	Moderate 中等度	None なし	Severe 重篤	Moderate 中等度	None なし
Brain 脳	No. 例数	2	4	14	0	3	11	11	22	105
	%	10.0	20.0	70.0	0	21.4	78.6	8.0	15.9	76.1
Meninges 髄膜	No.	2	8	10	0	5	9	12	30	97
	%	10.0	40.0	50.0	0	35.7	64.3	8.6	21.6	69.8
Bone marrow 骨髄	No.	28	7	1	17	4	4	136	40	20
	%	77.8	19.4	2.8	68.0	16.0	16.0	69.4	20.4	10.2
Spleen 脾臓	No.	22	12	2	9	11	5	86	88	21
	%	61.1	33.3	5.6	36.0	44.0	20.0	44.4	44.9	10.7
Lymph nodes リンパ節	No.	22	7	7	11	7	7	95	69	32
	%	61.1	19.4	19.4	44.0	28.0	28.0	48.5	35.2	16.3
Liver 肝臓	No.	13	14	9	6	10	9	50	108	38
	%	36.1	38.9	25.0	24.0	40.0	36.0	25.5	55.1	19.4
Kidney 腎臓	No.	10	19	7	3	9	13	33	90	73
	%	27.8	52.8	19.4	12.0	36.0	52.0	16.8	45.9	37.2
Lung 肺臓	No.	3	14	19	2	9	14	20	81	95
	%	8.3	38.9	52.8	8.0	36.0	56.0	10.2	41.3	48.5
Heart 心臓	No.	1	16	19	0	8	17	4	86	106
	%	2.8	44.4	52.8	0	32.0	68.0	2.0	43.9	54.1
G-I 胃・腸	No.	2	21	13	0	10	15	13	87	96
	%	5.6	58.3	36.1	0	40.0	60.0	6.6	44.4	49.0
Genital organ 性器	No.	2	8	26	1	5	19	13	54	129
	%	5.6	22.2	72.2	4.0	20.0	76.0	6.6	27.6	65.8
Endocrine 内分泌器	No.	1	15	20	1	7	17	6	81	109
	%	2.8	41.7	55.6	4.0	28.0	68.0	3.1	41.3	55.6
Bladder 膀胱	No.	0	8	28	0	4	21	5	23	168
	%	0	22.2	78.8	0	16.0	84.0	2.6	11.7	85.7
Muscle 筋肉	No.	1	4	31	0	1	24	2	8	186
	%	2.8	11.1	86.1	0	4.0	96.0	1.0	4.1	94.9
Skin 皮膚	No.	0	5	31	0	2	23	8	25	163
	%	0	13.9	86.1	0	8.0	92.0	4.1	12.8	83.2

Significance test shows $P > .10$ for all except kidney ($P < .10$)

有意性検定の結果は $P > .10$. ただし腎臓のみ $P < .10$

B. Chronic Granulocytic Leukemia (91 Autopsies) 慢性骨髄性白血病(剖検91例)

Tissue 組織		T65 Dose 線量 (rad)								
		100+			1-99			<1		
		Severe 重篤	Moderate 中等度	None なし	Severe 重篤	Moderate 中等度	None なし	Severe 重篤	Moderate 中等度	None なし
Brain 脳	No. 例数	0	0	9	0	4	8	1	13	31
	%	0	0	100.0	0	33.3	66.7	2.2	28.9	68.9
Meninges 髄膜	No.	0	1	8	0	5	7	2	14	29
	%	0	11.1	88.9	0	41.7	58.3	4.4	31.1	64.4
Bone marrows 骨髄	No.	10	4	1	11	4	3	37	16	5
	%	66.7	26.7	6.7	61.1	22.2	16.7	63.8	27.6	8.6

TABLE 8 表8 Continued 続き

Tissue 組織		T65 Dose 線量 (rad)								
		100+			1-99			<1		
		Severe 重篤	Moderate 中等度	None なし	Severe 重篤	Moderate 中等度	None なし	Severe 重篤	Moderate 中等度	None なし
Spleen 脾臓	No. 例数	11	3	1	10	6	2	30	22	6
	%	73.3	20.0	6.7	55.6	33.3	11.1	51.7	37.9	10.3
Lymph nodes リンパ節	No.	9	6	0	9	5	4	32	18	8
	%	60.0	40.0	0	50.0	27.8	22.2	55.2	31.0	13.8
Liver 肝臓	No.	5	7	3	8	6	4	14	35	9
	%	33.3	46.7	20.0	44.4	33.3	22.2	24.1	60.3	15.5
Kidney 腎臓	No.	2	3	10	2	6	10	8	32	18
	%	13.3	20.0	66.7	11.1	33.3	55.6	13.8	55.2	31.0
Lung 肺臓	No.	0	5	10	3	2	13	7	27	24
	%	0	33.3	66.7	16.7	11.1	72.2	12.1	46.6	41.4
Heart 心臓	No.	0	6	9	1	5	12	3	18	37
	%	0	40.0	60.0	5.6	27.8	66.7	5.2	31.0	63.8
G-I 胃・腸	No.	1	2	12	1	5	12	3	20	35
	%	6.7	13.3	80.0	5.6	27.8	66.7	5.2	34.5	60.8
Genital organ 性器	No.	2	1	12	0	5	13	2	19	37
	%	13.3	6.7	80.0	0	27.8	72.2	3.5	32.8	63.8
Endocrine 内分泌器	No.	0	4	11	0	9	9	0	24	34
	%	0	26.7	73.3	0	50.0	50.0	0	41.4	58.6
Bladder 膀胱	No.	1	1	13	0	1	17	0	4	54
	%	6.7	6.7	86.7	0	5.6	94.4	0	6.9	93.1
Muscle 筋肉	No.	1	1	13	0	3	15	2	9	47
	%	6.7	6.7	86.7	0	16.7	83.3	3.5	15.5	81.0
Skin 皮膚	No.	0	1	14	0	3	15	0	7	51
	%	0	6.7	93.3	0	16.7	83.3	0	12.1	87.9

Significance test shows $P > .10$ for all except kidney ($P < .10$) & lung ($P < .05$)

有意性検定の結果は $P > .10$. ただし腎臓は $P < .10$ で肺臓は $< .05$

TABLE 9 FREQUENCY OF BONE MARROW & SPLENIC FIBROSIS AT AUTOPSY IN ACUTE AND CHRONIC GRANULOCYTIC LEUKEMIA BY RADIATION DOSE

表9 急性および慢性骨髄性白血病例の剖検における骨髄および脾臓線維症の頻度：放射線量別

Type of Leukemia 白血病型		T 65 Dose 線量 (rad)			Test for Significance 有意性検定
		100+	1-99	<1	
Bone Marrow 骨髄					
Acute granulocytic 急性骨髄性	Positive 陽性	1	1	6	$P > .10$
	Negative 陰性	23	13	129	
	% Positive 陽性率	4.2	7.1	4.4	
Chronic granulocytic 慢性骨髄性	Positive 陽性	4	2	6	$P > .10$
	Negative 陰性	11	16	52	
	% Positive 陽性率	26.7	11.1	10.3	
Spleen 脾臓					
Acute granulocytic 急性骨髄性	Positive 陽性	1	-	2	$P > .10$
	Negative 陰性	23	14	133	
	% Positive 陽性率	4.2	-	1.5	
Chronic granulocytic 慢性骨髄性	Positive 陽性	3	2	5	$P > .10$
	Negative 陰性	12	16	53	
	% Positive 陽性率	20.0	11.1	8.6	

TABLE 10 OCCURRENCE OF BLAST CRISIS IN 91 PATIENTS WITH CHRONIC GRANULOCYTIC LEUKEMIA WHO WERE BORN BEFORE AUGUST 1945

表10 1945年8月以前に生まれた者の慢性骨髄性白血病91例の急性転化の有無

T 65 Dose 線量 (rad)	Blast Crisis 急性転化				Test for Significance 有意性検定
	Present あり	%	Absent なし	%	
100+	1	6.7	14	93.3	P > .10
1-99	6	33.3	12	66.7	
<1*	13	22.4	45	77.6	
Total 合計	20	22.0	71	78.0	

* Includes not-in-city ATB 原爆時市内不在者を含む

TABLE 11 PRESENCE OF TUBERCULOSIS IN 257 ACUTE LEUKEMIA & 91 CHRONIC GRANULOCYTIC LEUKEMIA AUTOPSIES BY RADIATION DOSE, HIROSHIMA & NAGASAKI

表11 急性白血病剖検 257 例と慢性骨髄性白血病剖検91例における結核の有無：放射線量別，広島・長崎合計

Tuberculosis 結核	T 65 Dose 線量 (rad)						Total	%	Test* 検定
	100+	%	1-99	%	<1	%			
Acute Leukemia 急性白血病									
Active 活動性	1	2.8	3	12.0	16	8.1	20	7.8	P > .10
Inactive 非活動性	4	11.1	3	12.0	17	8.7	24	9.3	
None なし	31	86.1	19	76.0	163	83.2	213	82.9	
Total 合計	36	100.0	25	100.0	196	100.0	257	100.0	
Chronic Granulocytic Leukemia 慢性骨髄性白血病									
Active 活動性	5	33.3	4	22.2	5	8.6	14	15.4	P < .05
Inactive 非活動性	2	13.3	5	27.8	6	10.3	13	14.3	
None なし	8	53.3	9	50.0	47	81.0	64	70.3	
Total 合計	15	100.0	18	100.0	58	100.0	91	100.0	

* χ^2 test was conducted for active and inactive tuberculosis, and no tuberculosis by three dose groups.

χ^2 検定は，活動性，非活動性結核および結核のないものについて三つの線量群別に実施した。

The presence of tuberculosis at autopsy in patients with leukemia is given in Table 11. In acute leukemia there is no relation between radiation dose ATB and the presence of tuberculosis. For chronic granulocytic leukemia there does appear to be significantly more active tuberculosis in persons who received higher doses of radiation ATB. In Table 12 the occurrence of tuberculosis in autopsies of persons with chronic granulocytic leukemia is examined by year of death as well as radiation dose. The dose relation is found only in the 1956-60 period and active tuberculosis is entirely absent in the autopsies of chronic granulocytic leukemia after 1960. It is presumed that the difference in frequency of tuberculosis which appeared to be related to dose is due to some unrecognized variable other than radiation.

Table 13 gives the duration of disease from onset of first symptoms to death for acute and chronic granulocytic leukemia in relation to three radiation dose groups. In acute granulocytic leukemia there is a

白血病例の剖検時における結核の存否を表11に示した。急性白血病においては，原爆時の放射線量と結核の存否との間には関係は認められなかった。慢性骨髄性白血病では，原爆時に高い放射線量を受けた者において活動性結核がより顕著に認められるようである。そこで，慢性骨髄性白血病症例の剖検における結核の発現を死亡年度別および放射線量別に検討して表12に示した。線量と関係が認められるのは，1956-60年の期間のみで，1960年以降の慢性骨髄性白血病の剖検では，活動性結核は皆無である。線量と関係があるようにみえた結核の頻度における差は，放射線以外の未確認の因子によるものようである。

三種の放射線量群別に，急性および慢性骨髄性白血病の初期症状発現から死亡までの生存期間を表13に示す。急性白血病においては，死亡時に15歳未満であった者への

TABLE 12 FREQUENCY OF TUBERCULOSIS IN 91 PERSONS WITH CHRONIC GRANULOCYTTIC LEUKEMIA AT AUTOPSY BY RADIATION DOSE & YEAR OF DEATH, HIROSHIMA & NAGASAKI

表12 剖検時に慢性骨髄性白血病のあった者91例における結核の頻度：
放射線量および死亡時年齢別，広島・長崎合計

Tuberculosis 結核	1949-55				1956-60				1961-69									
	100+rad	%	1-99	%	<1	%	100+	%	1-99	%	<1	%						
Active 活動性	2	28.6	1	33.3	1	20.0	3	42.9	2	16.6	3	11.1	1	-	1	33.3	1	3.8
Inactive 非活動性	1	20.0	2	28.6	4	33.3	1	3.7	.	.	1	33.3	4	15.4
None なし	5	71.4	1	20.0	3	60.0	2	28.6	6	50.0	23	85.2	1	100	1	33.3	21	80.8
Significance 有意性	P>.10				P<.05				P>.10									

TABLE 13 AVERAGE DURATION OF ACUTE & CHRONIC LEUKEMIA IN MONTHS BY AGE AT DEATH & RADIATION DOSE

表13 急性および慢性白血病例の平均生存期間(月単位)：死亡時年齢および放射線量別

Age 年齢	T 65 Dose 線量 (rad)					
	100+		1-99		<1	
	Duration 生存期間	No. 例数	Duration 生存期間	No. 例数	Duration 生存期間	No. 例数
Acute Leukemia 急性白血病						
<15	1.8	5	5.6	3	6.3	11
15+	7.9	31	4.9	22	6.6	185
Chronic Granulocytic Leukemia 慢性骨髄性白血病						
<15	2.0	1	.	.	7.0	1
15+	40.8	14	42.6	18	27.1	56

consistent relation to radiation dose only in those who were under 15 at the time of death. In this group the greater the radiation dose, the shorter is the duration of disease after onset of symptoms. In chronic granulocytic leukemia the duration of disease is longer in persons who received more than 1 rad ATB. The average duration of disease is also examined by three subperiods, 1949-55, 1956-60 and 1961-69 (Table 14). In general throughout these three periods, there is a tendency for the average duration in months to be longer in those who received 1 rad or more than in those who received less than 1 rad. In all groups the duration of disease is longer after 1960 than before which suggests that a factor other than radiation is responsible. This factor could well be greater use and experience with antileukemic drugs. Based on the life table methods, the survival rate was calculated. Survival curves for chronic granulocytic leukemia patients who received more or less than 1 rad ATB are shown in Figure 1. It is longer in those who received 1 rad or more. It is also longer in those who had either active or inactive tuberculosis than in those with no evidence of tuberculosis at autopsy (Table 15).

み，放射線量と一定の関係が認められた。この群では，放射線量が大きければ大きいほど，症状発現後の生存期間は短くなる。原爆時1 rad以上の放射線を受けた慢性骨髄性白血病例においては生存期間は長い。平均生存期間は1949-55年，1956-60年および1961-69年の3期間別にも検討を加えた(表14)。一般にこれら3期間を通じて，1 rad未満の線量を受けた者よりも1 rad以上の線量を受けた者のほうに月単位の平均生存期間が長くなる傾向がある。すべての群において1960年以前よりもそれ以降において生存期間が長くなっているが，これは放射線以外の要因のためであることが考えられる。この要因は抗白血病剤のより多くの使用と経験とにあるのかもしれない。生命表法に基づいて計算した生存率について，原爆時に1 rad以上の線量を受けた群とそれ以下の線量を受けた群の慢性骨髄性白血病例の生存期間を図1に示す。1 rad以上の線量を受けた者のほうが生存期間が長い。また，剖検時結核の症候のなかった者よりも活動性結核または非活動性結核のいずれかのあった者のほうが長い(表15)。

TABLE 14 AVERAGE DURATION OF DISEASE IN MONTHS IN PATIENTS WITH CHRONIC GRANULOCYtic LEUKEMIA, AGE AT DEATH 15 YEARS OR OLDER BY RADIATION DOSE & YEARS OF DEATH

表14 死亡時年齢15歳以上の慢性骨髄性白血病患者における平均生存期間(月単位): 放射線量および死亡時年齢別

T 65 Dose 線量 (rad)	Year of Death 死亡年							
	1949-55		1956-60		1961-69		Total 計	
	Mean 平均値	No. 例数	Mean 平均値	No. 例数	Mean 平均値	No. 例数	Mean 平均値	No. 例数
100+	19.8	7	51.0	7	78.0	1	38.2	15
1-99	32.6	3	42.7	12	52.3	3	42.7	18
<1	22.0	5	18.7	27	36.5	25	26.8	57
Total 合計	23.1	15	29.9	46	39.6	29	31.9	90

TABLE 15 AVERAGE DURATION OF CHRONIC GRANULOCYTE LEUKEMIA IN MONTHS BY TUBERCULOSIS & RADIATION DOSE

表15 慢性骨髄性白血病患者の平均生存期間(月単位): 結核の有無および放射線量別

T 65 Dose 線量 (rad)	Tuberculosis 結核			
	Present あり		Absent なし	
	Mean 平均値	No. 例数	Mean 平均値	No. 例数
100+	44.5	7	32.7	8
1-99	43.2	9	42.1	9
<1	31.6	10	25.7	47
Total 合計	39.1	26	28.9	64

MANN-WHITNEY U TEST FOR TWO GROUPS

二つの群についての Mann-Whitney U Test

	Group 群	Significance 有意性	
		I	II
1. Tuberculosis 結核	Present あり	Absent なし	P<.05
2. T 65 Dose T 65線量	1+	<1	P<.01
3. Tuberculosis 結核	Present	Present	P>.05
T 65 Dose T 65線量	1+	<1	
4. Tuberculosis 結核	Absent	Absent	P<.05
T 65 Dose T 65線量	1+	<1	

A second malignant tumor was found at autopsy in nine of the cases of acute leukemia and four of the chronic granulocytic leukemia cases. Of the 13 malignant tumors 8 were of low grade (7 occult thyroid tumors and one carcinoma in situ of the cervix). The five aggressive tumors consisted of single cases of bronchogenic carcinoma, endometrial carcinoma and adenocarcinoma of the stomach in patients with acute leukemia and a reticulum cell sarcoma and carcinoma of the ethmoid sinus in two patients with chronic granulocytic leukemia. The absence of relation between granulocytic sarcoma in granulocytic leukemia and exposure dose has been reported separately.¹⁵

剖検において、急性白血病患者9例と慢性骨髄性白血病患者4例とに他の悪性腫瘍の併存が発見された。この13例の悪性腫瘍中の8例は悪性度が軽度のものであった(潜在性甲状腺腫瘍7例および子宮頸潜在癌1例)。残りの5例の侵襲性腫瘍のうち気管支癌、子宮内膜癌および胃腺癌の各1例が急性白血病患者に認められ、細網細胞肉腫と篩骨洞癌の各1例が慢性骨髄性白血病患者に認められた。骨髄性白血病患者における骨髄性肉腫と被曝線量との間に、関係の存在しないことについては別に報告した。¹⁵

DISCUSSION

It is more than 25 years since people in Hiroshima and Nagasaki were exposed to a single dose of whole-body irradiation. During this time it has been demonstrated that leukemia is greatly increased in those who were irradiated especially if they received large doses of 100 rad or more ATB.^{2,14} This autopsy study also indicates that, although the effect is decreasing with the passage of time, persons exposed to large doses of radiation ATB still had a greater risk of developing leukemia during 1965-69. In a recent study based on death certificates involving many more cases (the entire LSS sample as denominator and all certified leukemia deaths as numerator) Jablon and Kato made the same observations and showed that they were statistically significant (Figure 2).¹⁴

Despite the long interval, the accumulation of new information and the statistical certainty that most of the leukemia cases in the high radiation dose group are probably radiation-induced, these leukemia cases cannot be distinguished from so-called spontaneous leukemia. Pathologically, no individual autopsy case could be specifically differentiated and designated as being "radiation-induced" as contrasted to the natural "spontaneous" type.

In both acute leukemia and chronic granulocytic leukemia there is no significant difference in organ weights (spleen, liver, kidney), in intensity of leukemic cell infiltration (15 organs and tissues), in bone marrow or splenic fibrosis, in occurrence of blast crisis or in occurrence of tuberculosis when patients exposed to 100 rad or more and 1-99 rad ATB are compared with patients who received less than 1 rad ATB. There is no predilection for the development of a particular type of leukemia. Both acute and chronic granulocytic leukemia are increased in proportion to radiation dose received. It might be that acute lymphocytic leukemia is increased in the 100 rad or more radiation dose group but the number of cases is small. The "other" types of acute leukemia (myelomonocytic, monocytic, erythroleukemia, and unclassified) are less frequent in the 100 rad or more dose group. Chronic lymphocytic leukemia, a rare disease in Japan, evidently is not affected by radiation; there were no cases at all in Hiroshima and the three cases in Nagasaki were in persons who received less than 1 rad ATB. Other studies have shown that the Philadelphia chromosome is found as frequently in "radiation-induced" chronic granulocytic leukemia as in "spontaneous" leukemia.¹⁶

There is some evidence to support the hypothesis that radiation is a stimulator or inducer for leukemia

考 察

広島・長崎両市の人々が一回だけの放射線の全身照射を体験してから25年以上経過している。この間に、被曝した者、特に100 rad以上の高線量を受けた者において白血病が非常に増加していることが判明した。^{2,14} この剖検調査はまた、放射線の影響は時の経過とともに減少しているが、1965-69年の間においても原爆時高線量を受けた者に依然として白血病の起こるリスクの大きかったことを示している。さらに死亡診断書をもとにした数多くの症例についてのJablonと加藤の最近の報告(分母は全寿命調査対象者数で、分子は確認された白血病の全死亡例)では同様の観察結果が得られ、統計的に有意であることが証明された(図2)。¹⁴

この調査が長期にわたり実施され、新しい資料が蓄積され、しかも高線量被曝群における大部分の白血病例が放射線誘発性のものであるという統計学的に確実性のある推測があるにもかかわらず、これらの白血病はいわゆる特発性白血病と区別しがたい。病理学的には、「特発性」と「放射線誘発性」とを明確に区別できる剖検例は1例もなかった。

急性白血病と慢性骨髄性白血病の症例において、原爆時100 rad以上の線量を受けた者と1-99 radの線量を受けた者とを1 rad未満の線量を受けた者と比較した場合、臓器の重さ(脾臓、肝臓、腎臓)、白血病性細胞浸潤の程度(15種の臓器と組織)、骨髄ないし脾臓の線維症、急性転化ならびに結核の存否には有意の差はない。特定の白血病型の好発はない。急性および慢性骨髄性白血病は、受けた放射線量に比例して増加している。急性リンパ球性白血病は、100 rad以上の線量群においては増加しているかもしれないが、例数は少ない。「その他」の急性白血病型(骨髄性単球性、単球性、赤血白血病および未分類型)は、100 rad以上の線量群では例数は少ない。日本ではまれな疾患である慢性リンパ球性白血病は、放射線によって影響を受けないようである。すなわち、広島ではこの病型の症例は1例もなく、また、長崎での3例は原爆時1 rad未満の線量を受けた者に認められた。他の調査では、Philadelphia染色体は「放射線誘発性」の慢性骨髄性白血病と「特発性」の白血病と同じ頻度で認められることが報告されている。¹⁶

放射線が白血病の発症を刺激または誘発する物質であり、また白血病の原因としては他の不明な因子のほうが重要

FIGURE 1 SURVIVAL CURVE OF CHRONIC GRANULOCYtic LEUKEMIA BY DOSE

図1 慢性骨髄性白血病例の生存曲線：放射線量別

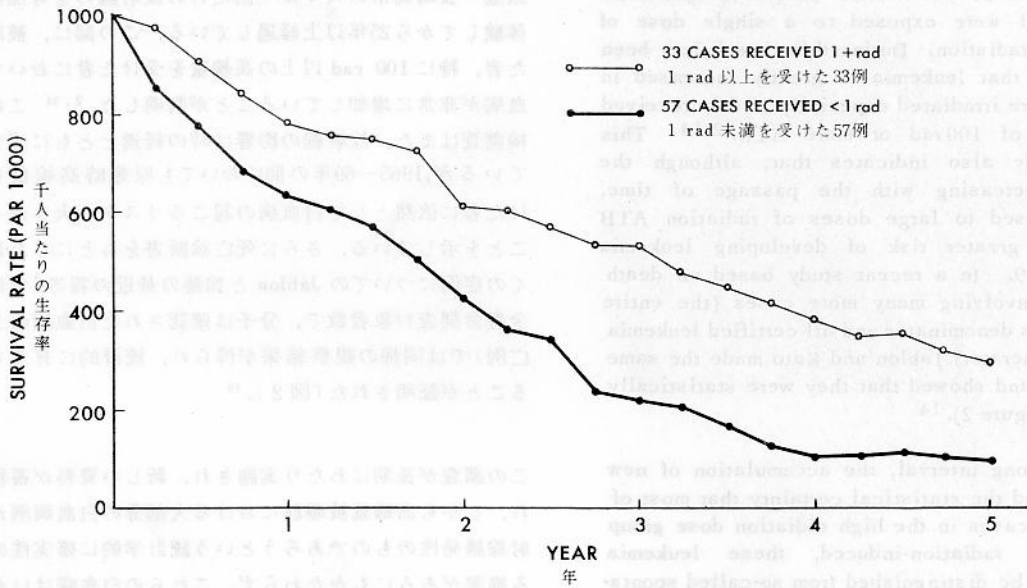
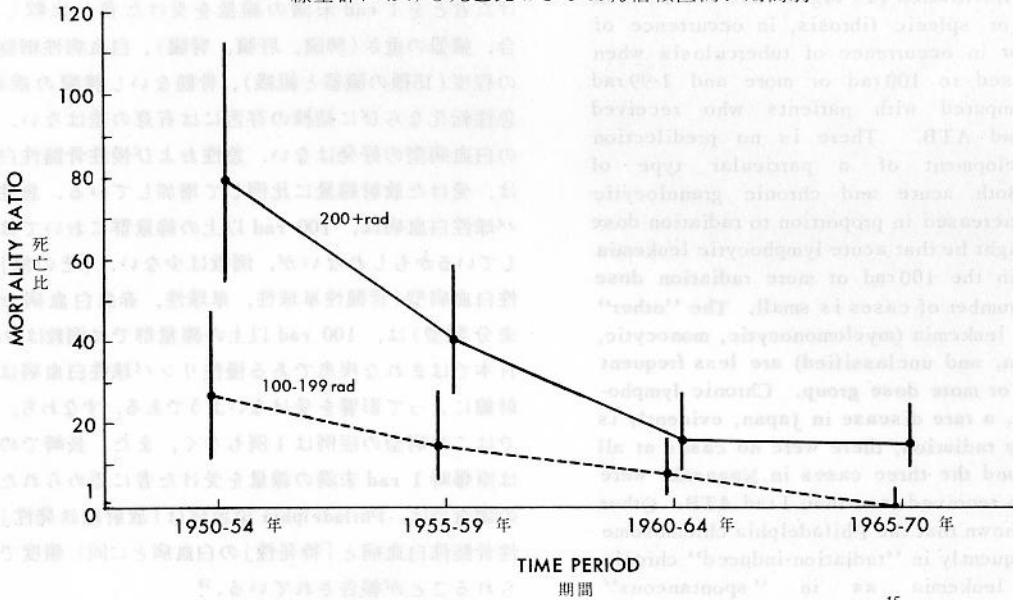


FIGURE 2 MORTALITY RATIOS & 80% CONFIDENCE INTERVALS IN 200+ RAD & 100-199 RAD DOSE GROUPS BY THE TIME PERIOD — DEATHS FROM LEUKEMIA 1950-70

図2 白血病による死亡，1950—70年 — 200 rad 以上および 100—199 rad の線量群における死亡比および80%信頼区間：期間別



From Jablon & Kato¹⁵
Jablon および加藤による¹⁵

and that other unknown factors are more important as causes of leukemia. Although the prevalence rate of leukemia is related to radiation dose there is a remarkably increased risk for persons who received 100 rad or more, it is also true that very few exposed persons develop leukemia. Acute granulocytic leukemia and chronic granulocytic leukemia probably are not due to a single cause but they are affected to an approximately equal degree by radiation. Chronic lymphocytic leukemia rarely occurs in Japanese and is also not induced by radiation. The apparent leukemogenic effect of radiation is persistent but its influence diminishes with the passage of time and in proportion to the radiation dose received.¹⁴

The reasons for the longer average duration of disease and possibly diminished intensity of leukemic infiltration in the lung and kidney of chronic granulocytic leukemia patients who received 1 rad or more of radiation remain to be clarified. These presumably are due to some factor other than radiation since no dose-response relationship could be demonstrated, but further study is warranted.

であるという仮説を裏づける資料が若干ある。白血病の頻度は放射線量に関係があり、100 rad以上の線量を受けた者におけるリスクは著しく増加している。反面、白血病の発現する被曝者はごく少数であるということも事実である。急性および慢性骨髄性白血病はおそらく同一の原因によって起こるものではないが、放射線によってほぼ同程度の影響を受けるものであると考えられる。慢性リンパ球性白血病は、日本においてはまれな疾患であり、また放射線によって誘発されない。放射線の明白な白血病誘発効果には持続性があるが、その影響は時の経過とともに減少し、しかも、それは受けた放射線量に比例する。¹⁴

1 radまたはそれ以上の放射線量を受けた慢性骨髄性白血病患者において、生存期間が長いことならびに肺臓および腎臓における白血病性浸潤の程度がたぶん低いであろうと思われることの理由は、今後解明されなければならない問題である。線量反応関係が立証できないので、これらは放射線以外のなんらかの要因によるものであると考えられるが、さらに調査を重ねる必要がある。

REFERENCES

参考文献

1. COURT BROWN WM, DOLL R: Leukemia and aplastic anemia in patients irradiated for ankylosing spondylitis. Medical Research Council, Special Reference Series 295. London Her Majesty's Stationery Office, 1957
2. ISHIMARU T, HOSHINO T, ICHIMARU M, OKADA H, TOMIYASU T, TSUCHIMOTO T, YAMAMOTO T: Leukemia in atomic bomb survivors, Hiroshima and Nagasaki, 1 October 1950—30 September 1966. *Radiat Res* 45:216-33, 1971
3. LANGE RD, MOLONEY WC, YAMAWAKI T: Leukemia in atomic bomb survivors. 1. General observations. *Blood* 9:574-85, 1954
4. MOLONEY WC, LANGE RD: Leukemia in atomic bomb survivors. 2. Observation of early phases of leukemia. *Blood* 9:663-85, 1954
5. MOLONEY WC, LANGE RD: Cytologic and biochemical studies on granulocytes in early leukemia among atomic bomb survivors. *Texas Rep Biol Med* 12:887-97, 1954
6. HEYSSEL R, BRILL AB, WOODBURY LA, NISHIMURA ET, GHOSE T, HOSHINO T, YAMASAKI M: Leukemia in Hiroshima atomic bomb survivors. *Blood* 15:313-31, 1960
7. ANDERSON RE, YAMAMOTO T, YAMADA A, WILL DR: Autopsy study of leukemia in Hiroshima. *Arch Pathol* 78:618-25, 1964
8. 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
9. BEEBE GW, USAGAWA M: The major ABCC samples. ABCC TR 12-68
10. AUXIER JA, CHEKA JS, HAYWOOD FF, JONES TD, THORNGATE JH: Free-field radiation dose distribution from Hiroshima and Nagasaki bombings. *Health Phys* 12:425-9, 1966

11. CHEKA JS, SANDERS FW, JONES TD, SHINAPAUGH WH: Distribution of weapons radiation in Japanese residual structures. USAEC CEX-62. 11, 1965
12. MILTON RC, SHOHOJI T: Tentative 1965 dose estimation for A-bomb survivors, Hiroshima and Nagasaki. ABCC TR 1-68
13. FINCH SC, HOSHINO T, ITOGA T, ICHIMARU M, INGRAM R Jr.: Chronic lymphocytic leukemia in Hiroshima and Nagasaki. Blood 33:79-86, 1969
14. JABLON S, KATO H: JNIIH-ABCC Life Span Study. Report 6. Mortality among A-bomb survivors, 1950-70. ABCC TR 10-71
15. LIU PI, ISHIMARU T, MCGREGOR DH, OKADA H, STEER A: Autopsy study of granulocytic sarcoma (chloroma) in patients with myelogenous leukemia, Hiroshima-Nagasaki, 1949-69. ABCC TR 21-71
16. KAMADA N, OZONO N, UCHINO H. Chromosome aberrations in patients with leukemia among atomic bomb survivors and non-exposed individuals. (abstract) Ninth International Cancer Congress S0025, 1966. p 45

REFERENCES

参考文献

COLT BROWN WM, DOLL R: Leukemia and spleenic nodules in patients irradiated for Hodgkin's disease. Medical Research Council Special Reports Series 295. London: Her Majesty's Stationery Office, 1967

ICHIMARU T, HOSHINO T, ICHIMARU M, OKADA H, TRIMMAYARDI T, TERASHIMOTO T, YAMAMOTO T: Leukemia in atomic bomb survivors. *International Archives of Occupational and Environmental Health* 1969; 36: 249-258

LANGE RD, MOLONEY WC, YAMAWAKI T: Leukemia in atomic bomb survivors. I. General observations. *Blood* 9:274-85, 1954

MOLONEY WC, LANGE RD: Leukemia in atomic bomb survivors. II. Observation of early phases of leukemia. *Blood* 9:485-88, 1954

MOLONEY WC, LANGE RD: Cytologic and histological studies on granulocytes in early leukemia among atomic bomb survivors. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1967; 61: 222

HEYSELL R, BULL AR, WOODBURY LA, NISHIMURA ET, CHOSE T, HOSHINO T, YAMASAKI M: Leukemia in Hiroshima atomic bomb survivors. *Blood* 19:312-21, 1960

ANDERSON BE, YAMAMOTO T, YAMADA A, WILL BR: Autopsy study of leukemia in Hiroshima. *Acta Pathol 78:818-28, 1964*

FINCH SC, HIRBECK A, WILKINSON MB, HOSHINO T, ITOGA T: Detection of leukemia and related disorders. *Hiroshima and Nagasaki Atomic Bomb Survivors Health Study Report* ABCC TR 7-63

BERBE GW, USADAWA M: The acute ABCC leukemia. *ABCC TR 12-68*

ALEXER JA, GIBBS JS, HAYWOOD FE, JONES TD, THORNGATE JR: Five-year radiation dose reconstruction from Hiroshima and Nagasaki bombings. *Health Phys* 12:423-9, 1968