

CLINICAL ASPECTS AND SURVIVAL OF APLASTIC ANEMIA
IN HIROSHIMA AND NAGASAKI, 1946-67

広島・長崎に発生した再生不良性貧血の
臨床所見と生存率，1946 - 67年

MICHITO ICHIMARU, M.D. 一市丸道人

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

TAISO TSUCHIMOTO, M.D. 土本泰三

JACK D. KIRSHBAUM, M.D.



ATOMIC BOMB CASUALTY COMMISSION

国立予防衛生研究所 - 原爆傷害調査委員会

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

TECHNICAL REPORT SERIES

業 績 報 告 書 集

The ABCC Technical Reports provide the official bilingual statements required to meet the needs of Japanese and American staff members, consultants, advisory councils, and affiliated government and private organizations. The Technical Report Series is in no way intended to supplant regular journal publication.

ABCC業績報告書は、ABCCの日本人および米人専門職員、顧問、評議会、政府ならびに民間の関係諸団体の要求に応じるための日英両語による記録である。業績報告書集は決して通例の誌上発表に代るものではない。

CLINICAL ASPECTS AND SURVIVAL OF APLASTIC ANEMIA
IN HIROSHIMA AND NAGASAKI, 1946-67

広島・長崎に発生した再生不良性貧血の
臨床所見と生存率，1946 - 67年

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

ACKNOWLEDGMENT

謝 辞

The authors are grateful to Dr. Joseph L. Holsky, Dr. Arthur Steeg, Dr. Ivan M. Moriyama, and Mr. Seymour Rubin for their advice. They also express appreciation to the American and Japanese staff who have contributed to the Casualty Registry and Pathology Project at ABCC over the years.

この論文の著者は、Dr. Joseph L. Holsky, Dr. Arthur Steeg, Dr. Ivan M. Moriyama, 及び Mr. Seymour Rubin 氏に助言を蒙り、また、ABCC に在りて、この調査に協力したアメリカ及び日本のスタッフに謝意を表す。



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

CLINICAL ASPECTS AND SURVIVAL OF APLASTIC ANEMIA
IN HIROSHIMA AND NAGASAKI, 1946-67

広島・長崎に発生した再生不良性貧血の臨床的側面と生存率，1946-67年

MICHIYO ICHIMARU, M.D. 市丸 道雄
TOKAZOSUKE ISHIMARU, M.D. 石丸 徳次郎
TARO TSUCHIMOTO, M.D. 土本 太郎
JACK D. KIRSHBAUM, M.D.

ACKNOWLEDGMENT

謝 辞

The authors are grateful to Dr. Joseph L. Belsky, Dr. Arthur Steer, Dr. Iwao M. Moriyama, and Mr. Seymour Jablon for their advice. They also express appreciation to the American and Japanese staff who have contributed to the Leukemia Registry and Pathology Project at ABCC over the years.

この調査の実施にあたり助言を賜った Dr. Joseph L. Belsky, Dr. Arthur Steer, Dr. Iwao M. Moriyama および Mr. Seymour Jablon に深甚の謝意を表す。なお長年にわたって白血病登録および病理調査に貢献された ABCC の日米の職員にも深謝する。

ABCC TECHNICAL REPORT 3471
APLASTIC ANEMIA IN HIROSHIMA AND NAGASAKI, 1946-67
MICHIO ICHIMARU, M.D., TOKAZOSUKE ISHIMARU, M.D., TARO TSUCHIMOTO, M.D., JACK D. KIRSHBAUM, M.D.

広島・長崎に発生した再生不良性貧血の臨床的側面と生存率

市丸 道雄、石丸 徳次郎、土本 太郎、キルシャム ジャック D.

CONTENTS

目次

Summary 要約	1
Introduction 緒言	1
Material and Method 対象および方法	2
Results 調査結果	2
Discussion 考察	8
References 参考文献	10
Table 1. Etiology of definite and probable aplastic anemia	
表 確実およびほぼ確実の再生不良性貧血の病因	3
2. Comparison of etiologies of aplastic anemia	
再生不良性貧血の病因別比較	4
3. Relationship between bone marrow findings and initial hematologic data	
骨髄所見と初期血液学的データとの関係	5
4. Distribution of definite and probable aplastic anemia by major bone marrow findings and city	
確実およびほぼ確実の再生不良性貧血の分布：主要骨髄所見および市別	7
Figure 1. Survival rate of definite and probable aplastic anemia, by age and bone marrow findings	
図 確実およびほぼ確実の再生不良性貧血例の1000人当たりの生存率：年齢および骨髄所見別	6
2. Survival rate of definite and probable aplastic anemia, by hematological data	
確実およびほぼ確実の再生不良性貧血例の1000人当たりの生存率：血液学的データ別	7
3. Survival rate of definite and probable aplastic anemia, by year of onset and city	
確実およびほぼ確実の再生不良性貧血例の1000人当たりの生存率：発病年度および市別	8

Approved 承認 21 October 1971

CLINICAL ASPECTS AND SURVIVAL OF APLASTIC ANEMIA IN HIROSHIMA AND NAGASAKI, 1946 - 67

広島・長崎に発生した再生不良性貧血の 臨床所見と生存率, 1946 - 67年

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

Departments of Medicine,¹ Statistics,² and Pathology³

臨床部,¹ 統計部,² および病理部³

SUMMARY

For 156 cases of aplastic anemia ascertained during the past 20 years in Hiroshima and Nagasaki, the etiology, bone marrow findings, and complications were examined to determine the relation between these and survival rate. It was observed that the cause unknown (idiopathic) is more common in Japan than in Western countries and the acquired type shows the opposite trend. The survival rate drops sharply during the first 2 years from onset after which the decline is not very marked. Survival also parallels the degree of medullary hematopoietic disturbances found in the initial stage of the disease.

INTRODUCTION

Aplastic anemia, a disease rare in Japan, is classically manifested by erythropenia, leukopenia, and thrombocytopenia as a result of marrow hypoplasia or aplasia. ABCC has attempted to identify all cases of aplastic anemia in Hiroshima and Nagasaki in a study to determine whether the risk of this condition is increased as a result of

要約

広島・長崎で過去20年間に確認した156名の再生不良性貧血について、生存率と病因、骨髄所見および合併症との関係について検討を行なった。原因不明(特発性)のものは、欧米に比べて日本に多発し、後天性のものは逆の傾向を示している。生存率は、発病後最初の2年間に急激に低下するが、その後の下降は顕著ではない。また、生存率は、この疾病の初期に見られる骨髄の造血障害と密接な関係があった。

緒言

日本では比較的まれな疾病である再生不良性貧血は骨髄の低形成または、無形成の結果生ずる全血球減少症、すなわち貧血、白血球減少症および血小板減少症を特徴とする。ABCCでは広島・長崎におけるすべての再生不良性貧血症例の発見につとめ、その発生が原爆被爆のため

Keywords: Anemia; Anemia, Aplastic; Hematology; Survival

*Nagasaki University School of Medicine; Visiting Research Associate, ABCC

長崎大学医学部, ABCC 非常勤研究員

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

厚生省国立予防衛生研究所広島支所

†Hiroshima University School of Medicine; Visiting Research Associate, ABCC

広島大学医学部, ABCC 非常勤研究員

exposure to the atomic bombs. The present report deals not only with aplastic anemia among A-bomb survivors, but also includes a statistical study on the clinical picture of 156 cases of aplastic anemia confirmed in a recent review of data accumulated during the past 20 years at ABCC.

MATERIAL AND METHOD

Screening of the ABCC Leukemia Registry, autopsy records, and death certificates on file as of June 1967 revealed 340 cases suspected as having aplastic anemia. Review of all available medical information confirmed 156 cases as definite or probable aplastic anemia. The diagnostic criteria were based upon the definition of aplastic anemia by Wintrobe.¹ The method used in the confirmation of diagnoses has been described elsewhere.²

For each confirmed case of aplastic anemia, hematologists reviewed the available medical information and recorded the date of onset, initial symptoms, initial hematologic findings, complications, bone marrow findings, and kinds of treatment. Confirmed cases were also classified by etiological factors associated with the development of aplastic anemia such as ionizing radiation, marrow depressive drugs, occupational exposure to benzene, and medical X-ray, insofar as these occupational and medication histories were recorded in the medical chart. Thus, occupation histories are not as detailed as they would be if in-depth interviews were possible. The major pathologic findings in bone marrow and various organs were recorded by the pathologist after review of the autopsy protocols and autopsy material.

The medical data collected on each case had been obtained by the hematologist as part of the operations of the Leukemia Registry³ and recorded according to standardized procedures in both Hiroshima and Nagasaki. In examining survival rate, survival status as of December 1968 was determined.

RESULTS

Etiology

In the classification of Wintrobe,¹ the etiology of aplastic anemia is divided into Acquired: Various physical and chemical agents; and Cause unknown (idiopathic): without associated anomalies and congenital pancytopenia (Fanconi). Shown in Table 1 is the distribution of cases by etiology.

増加しているか否かを調査してきた。本報告書には原爆被爆者における再生不良性貧血のみならず、ABCCで過去20年間にわたって集取された全ての症例について最近検討を加え、再生不良性貧血と確認された156例の臨床所見を統計的に検討した。

対象および方法

1967年6月現在のABCC白血病登録、剖検記録および死亡診断書についてスクリーニングを行なった結果、再生不良性貧血の疑いのあるものを340例発見した。これらの症例について入手できるすべての医学的資料をもとにして検討した結果、156例が再生不良性貧血として確定またはほぼ確定であると診断された。その診断基準はWintrobeの再生不良性貧血の定義に基づいた。¹ 診断の確認方法は別の報告で記述した。²

再生不良性貧血と診断した各症例について、血液専門医は既存の資料をもとに、発病年月日、初期の症状と血液学的所見、合併症の有無、骨髄所見および治療法を記録した。確認した症例を医学的記録に記入してある病因の記録で電離放射線、骨髄抑制剤、ベンゼンや医療用X線についての職業的曝露のような職業歴および投薬歴の範囲内で、再生不良性貧血の進展と関係のあるこのような病因因子によって分類した。それだから職業歴についてはたち入った面接を行なった場合ほどには詳細ではない。骨髄と各臓器の主要病理学的所見は病理専門医が剖検記録と剖検材料とを検討した後に記入したものである。

各症例に関する医学的データは血液専門医によって白血病登録³の一環として収集されたものであって、広島・長崎の症例ともに統一した方法で記入した。生存率の調査においては1968年12月現在の生存状況を確定した。

調査結果

病 因

Wintrobe¹の分類によると再生不良性貧血はその病因により続発性:各種の物理・化学的物質によるものと、原因不明(特発性)に分けられる。すなわち、関連的異常のないものおよび先天性汎血球減少(Fanconi型)の二つに

TABLE 1 ETIOLOGY OF DEFINITE AND PROBABLE APLASTIC ANEMIA

表1 確実およびほぼ確実の再生不良性貧血の病因

Etiology 病因		Cases 症例数	%
Cause unknown: 原因不明	1 Without acquired agent 原因的要素のないもの	136	87.2
	2 Familial (Fanconi type) 家族性(Fanconi型)	1	.6
Acquired. 続発性	1 Physical agents — ionizing radiation (X-ray treatment after surgical operation of malignant neoplasm) 物理的要因—電離放射線(悪性新生物術後のX線治療)	3	1.9
	2 Occupational exposure to benzene and derivatives ベンゼンおよびその誘導剤への職業的曝露	2	1.3
	3 Antimicrobial agents 抗生物質	4	2.6
	4 Analgesics 鎮痛剤	4	2.6
	5 Anticonvulsants 鎮痙剤	1	.6
	6 Phenothiazines phenothiazine系剤	1	.6
	7 Gold compounds 金化合物	1	.6
	8 Miscellaneous その他	3	1.9
Total 計		156	99.9

Among the 156 cases, there were 137 cases (87.8%) (including 1 case of Fanconi type aplastic anemia) classified as etiology unknown.

Among 19 cases of acquired type there were 3 cases who had developed this condition after X-ray treatment following surgery of uterine cancer (MF031830), breast cancer (MF 168422) and laryngeal cancer, and 2 cases which were judged to be induced by occupational exposure to benzene and toluene in coating work and transportation. According to Wintrobe's classification¹ for agents associated with aplastic anemia, there were 14 cases thought to be drug-induced: 4 cases associated with anti-microbial agents (3 cases of chloramphenicol and 1 case of penicillin); 4 cases due to analgesics and 1 case each by anti-convulsants, phenothiazines (major tranquilizer), and gold compounds; 3 cases were due to miscellaneous drugs administered for long periods. Table 2 compares the distribution of cases by etiology, reported by different authors⁴⁻¹⁰ as well as the results of the present study. In Japan, the acquired type is relatively less common than in other countries.

Clinical Symptoms

Bone Marrow Findings. The bone marrow findings were classified as aplastic, hypocellular, and normal. The aplastic type accounted for 42.0%, the hypocellular type 39.3% and the hypercellular or normocellular type 18.7%. Thus, over 80% of the cases were of the aplastic or hypocellular type. Other changes noted in the bone marrow included erythroid hypoplasia in 20.7%, lymphocytosis in 47.3%, plasmacytosis in 42.0%, and maturation arrest in 4.7%, respectively. In general,

分類されている。表1は病因別分布を示す。156例中137例(87.8%) (Fanconi型再生不良性貧血の1例を含む)が原因不明型と分類された。

続発性と分類された19例の中には子宮癌(MF 031830)、乳癌(MF 168422)および喉頭癌の手術を受け、X線治療後本疾患が発生した3例と、塗装や輸送関係の業務で職業上ベンゼンまたはトルエンに曝露されたために誘発されたと思われるもの2例が含まれている。再生不良性貧血と関係がある化学物質についてのWintrobeの分類¹によると薬剤誘発によると思われるものが14例、すなわち抗生物質4例(chloramphenicol 3例, penicillin 1例); 鎮痛剤4例; 鎮痙剤1例; phenothiazine系剤(主要な精神安定剤)1例; 金化合物1例; 各種薬品の長期連用3例であった。表2では病因を他の報告者⁴⁻¹⁰別に比較するとともに本調査の結果をも比較してある。日本では外国に比べて続発性に分類される症例数は比較的少ない。

臨床症状

骨髓所見. 骨髓所見は無形成型、低形成型と、正形成型とに分類した。無形成型は42.0%、低形成型は39.3%、過形成または正形成型は18.7%であった。すなわち80%以上が無形成型または低形成型であった。骨髓におけるその他の変化には赤血球低形成症20.7%、リンパ球増多症47.3%、形質球増多症42.0%および、成熟抑制型4.7%

TABLE 2 COMPARISON OF ETIOLOGIES OF APLASTIC ANEMIA

表2 再生不良性貧血の病因別比較

Investigator 研究者			Cause Unknown 原因不明		Acquired 続発性		Total 計
			No. 数	%	No. 数	%	
USA & England. 米国および英国	Welch et al, 1954	Nationwide Survey (1952-54) 全国調査	299	49.3	308	50.7	607
	Mohler & Leavell, 1958	12 series of patients (1918-57) 12の調査	237	78.5	65	21.5	302
	Lewis, 1965	England 英国	32	53.3	28	46.7	60
	Wallerstein et al, 1969	California Statewide Survey (1963-64) カリフォルニア全州調査	40	66.7	20	33.3	60
Japan. 日本	Kawakita, 1955	Kumamoto (1930-54) 熊本	61	88.4	8	11.6	69
	Nakajima et al, 1960	Tokyo 東京	33	84.6	6	15.4	39
	Hasegawa, 1966	51 hospitals (1954-64) 51の病院	1219	92.2	103	7.8	1322
	Ichimaru et al, Present Study 市丸ら(本調査)	Hiroshima & Nagasaki (1946-67) 広島・長崎	137	87.8	19	12.2	156

there is clearly a marked decrease in the production of erythrocytes and leukocytes of the myeloid series in the bone marrow, but apparent erythroid hyperplasia such as reported by other authors^{9,10} was noted in approximately 20%.

Type. The relation between the type of bone marrow findings and initial hematologic findings is shown in Table 3. The greater the reduction in WBC and the more marked the relative lymphocytosis in the peripheral blood, the greater is the proportion of aplastic type of bone marrow findings. In contrast, cases with higher WBC and less marked relative lymphocytosis tend to be of the hypoplastic and normoplastic or hyperplastic types. No statistically significant differences were found in the RBC or hemoglobin by the three types of bone marrow findings.

Complications. The major complications noted during the course of the disease in 130 cases for whom well documented records are available included bleeding in 63.8% (83 cases), infection in 36.2% (47 cases), hemosiderosis in 24.6% (32 cases) and ulcer in 9.2% (12 cases).

Prognosis

The prognosis in this disease is generally considered to be poor though variable depending upon the hematologic findings and age of onset. The administration of drugs to inhibit the progress of anemia and blood transfusions are reported to be of some therapeutic efficacy. The

があった。総体的に骨髄内における骨髄系の赤血球および白血球の生成が著明に減少しているが、他の報告者^{9,10}が述べているような明白な赤芽球性過形成は約20%にみられた。

病型. 骨髄所見の病型と初期の血液所見との関係を表3に示す。末梢血液中の白血球が減少すればするほど、そして相対的リンパ球増多が著明であればあるほど、骨髄における無形成型の比率が大となる。その反面、白血球数が多く、相対的リンパ球増多が少ない場合にはそれに比例して低形成、正形成または過形成となる傾向が強い。この三つの初期骨髄所見の病型と赤血球または色素の量には統計的に有意な相違を認めなかった。

合併症. 記録の整備された症例130に認められた主要な合併症は出血63.8% (83例)、感染症36.2% (47例)、ヘモジデリン沈着症24.6% (32例) および潰瘍9.2% (12例)であった。

予後

この疾病の予後は血液学的所見と発病時年齢とによって異なるけれども一般的には不良とされている。貧血の進行を抑制するための薬剤服用および輸血はある程度治療

TABLE 3 RELATIONSHIP BETWEEN BONE MARROW FINDINGS AND INITIAL HEMATOLOGIC DATA

表3 骨髄所見と初期血液学的データとの関係

Item 項目	Aplastic 無形成性		Hypoplastic 低形成性		Normoplastic or Hyperplastic 正形成または過形成性		Total 計		Test for Significance 有意性検定	
	No. 数	%	No. 数	%	No. 数	%	No. 数	%		
RBC 赤血球 (10 ⁹)	≥ 2.0	19	46.3	14	34.1	8	19.5	41	100.0	P> .05
	1.9-1.0	27	36.5	33	44.6	14	18.9	74	100.0	
	< 1.0	14	45.2	12	38.7	5	16.1	31	100.0	
Hemoglobin 血色素 (g/100 ml)	≥ 6.4	21	44.7	16	34.0	10	21.3	47	100.0	P> .05
	3.2-6.3	32	38.6	37	44.6	14	16.9	83	100.0	
	< 3.2	6	37.5	6	37.5	4	25.0	16	100.0	
WBC 白血球	≥ 4000	4	14.8	13	48.0	10	37.0	27	100.0	P< .001
	3999-2000	27	37.5	33	45.8	12	16.7	72	100.0	
	< 2000	30	61.2	13	26.5	6	12.2	49	100.0	
Lymphocyte リンパ球 (%)	≥ 80	15	62.5	7	29.2	2	8.3	24	100.0	P< .001
	50-79	32	41.0	33	42.3	13	16.7	78	100.0	
	< 50	7	17.9	19	48.7	13	33.3	39	100.0	
Total 合計		63	42.0	59	39.3	28	18.7	150	100.0	

cases in the present series had been accumulated over a 20-year period from 1946 to 1967 and improvement in methods of therapy has occurred during this interval and includes the introduction of steroid hormones and bone marrow transplantation. The effects of such therapy, however, were ignored for the moment in the examination of the effects of various factors upon the survival rate.

Based on the life table method, the survival rate (per 1000) was examined at 3-month intervals from time of onset, and the survival curve plotted up to 5 years. The proportion surviving drops sharply during the first 2 years after onset following which the decline is gradual to the fifth year. As shown in Figures 1-3 the survival rate was examined by the following eight factors which were thought to be related to survival.

Age of Onset. The survival rate was examined by dividing the age of onset into a group under 20 years, another aged 20-39, and those 40 years and over. The survival rate of the 20-39 years age group was significantly higher than in the under-20, and 40-and-over groups.

Bone Marrow Findings. Examination of the survival rates for the aplastic, hypoplastic, and normoplastic types showed the prognosis to be the poorest for the aplastic type followed by that in the hypoplastic type. The survival rate after 5 years was approximately 50% in the hyperplastic or normoplastic types.

効果があると報告されている。本調査の症例は1946年から1967年の20年間にわたって集められたものであり、この期間中には治療法が改良され、また副腎皮質ホルモンおよび骨髄移植などの治療法が導入された。しかし、生存率に影響を及ぼす各種の因子の効果の調査においては、これらの治療法の効果の因子については、しばらく無視することにした。

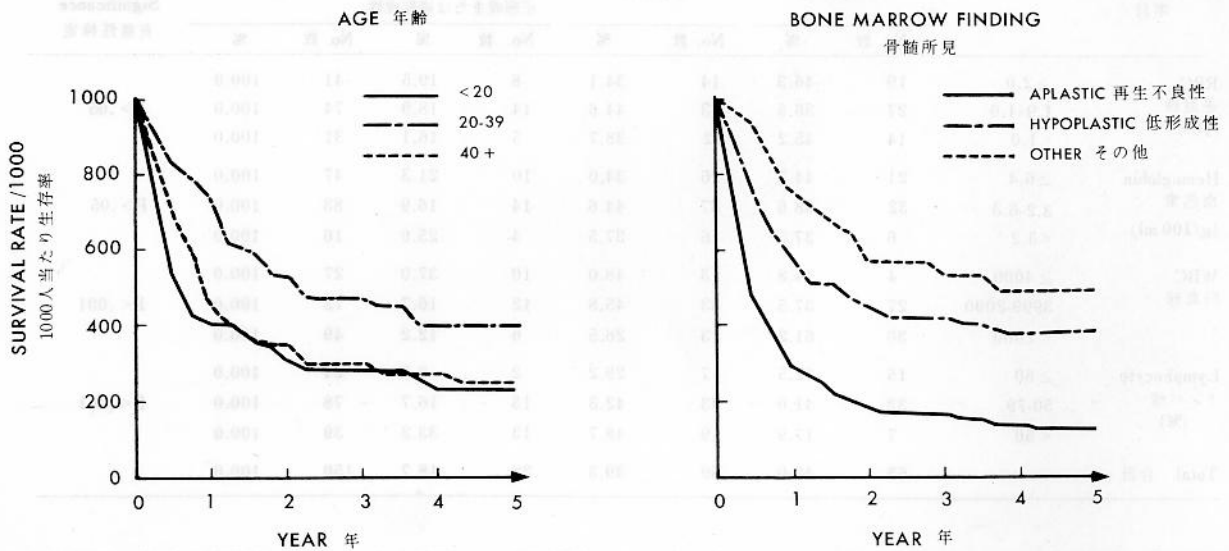
生命表に基づいて発病時から3か月ごとに生存率(1000人当たり)を調べ、生存曲線を5年までプロットした。生存率は発病後最初の2年間に急激に下降し、次後5年まではゆるやかな下降をたどった。図1-3に示すように、生存に関連があると思われる八つの要因別に生存率を調べた。

発病時年齢。 生存率を調べるため、発病時年齢を20歳未満、20-39歳および40歳以上の3群に分類した。20-39歳群の生存率は20歳未満および40歳以上の群よりも有意に高い値を示した。

骨髄所見。 無形成型、低形成型および正形成型における生存率を調べた結果、予後が最も悪いのは無形成型、続いて低形成型であった。過形成または正形成型では5年以上の生存率は約50%であった。

FIGURE 1 SURVIVAL RATE/1000 OF DEFINITE & PROBABLE APLASTIC ANEMIA, BY AGE & BONE MARROW FINDINGS

図1 確実およびほぼ確実の再生不良性貧血例の1000人当たりの生存率：年齢および骨髄所見別



Initial Hematologic Findings. The peripheral blood findings during the initial stage of onset of the disease were examined in relation to prognosis. The survival rate was examined according to the RBC, hemoglobin, WBC, and degree of relative lymphocytosis. It is evident that the prognosis is poorer the lower the medullary hematopoietic function as evaluated from the peripheral blood findings.

Year of Onset. The year of onset was divided into three periods: 1946-55, 1956-60, and 1961-67. Although improvement in specific treatment has presumably occurred in this period, it is interesting that no differences are noted in the survival curves for the three periods.

City of Registry. Comparison of the survival rate for cases in Hiroshima and Nagasaki showed a significant difference in the rate of survival for longer than 2 years. As the survival rate is higher in Nagasaki than in Hiroshima, further analysis was made of clinical features by city. Although there were no differences in initial hematologic findings, significant differences in bone marrow findings by city were noted as shown in Table 4. The reason for the city differences is not known.

初期の血液学的所見。発病初期における末梢血液所見と予後との関係を探るため、生存率と赤血球、血色素、白血球および相対的リンパ球増多との関係について調査した。末梢血液所見をもとにして調べた結果、骨髄造血機能が低いほど予後の悪いことが明らかにされた。

発病年度。発病した年度を次の三つの期間、すなわち、1946-55年、1956-60年、1961-67年に分けた。この期間中に特定の治療法に改良があったようであるのにこの三つの期間を通じて生存曲線に相違の認められないことは興味深いことである。

市別。広島・長崎両市における生存率を比較してみると、2年以上の生存率は両市で有意に差が認められた。長崎の生存率が広島のものより高いので、市別にみた臨床的特徴の差を詳細に分析した。初期の血液所見には差異がなかったが、表4に示すように骨髄所見では両市間に有意な差異がみられた。しかし、両市間におけるこの差異の原因は不明である。

FIGURE 2 SURVIVAL RATE/1000 OF DEFINITE & PROBABLE APLASTIC ANEMIA, BY HEMATOLOGICAL DATA

図2 確実およびほぼ確実の再生不良性貧血例の1000人当たりの生存率：血液学的データ別

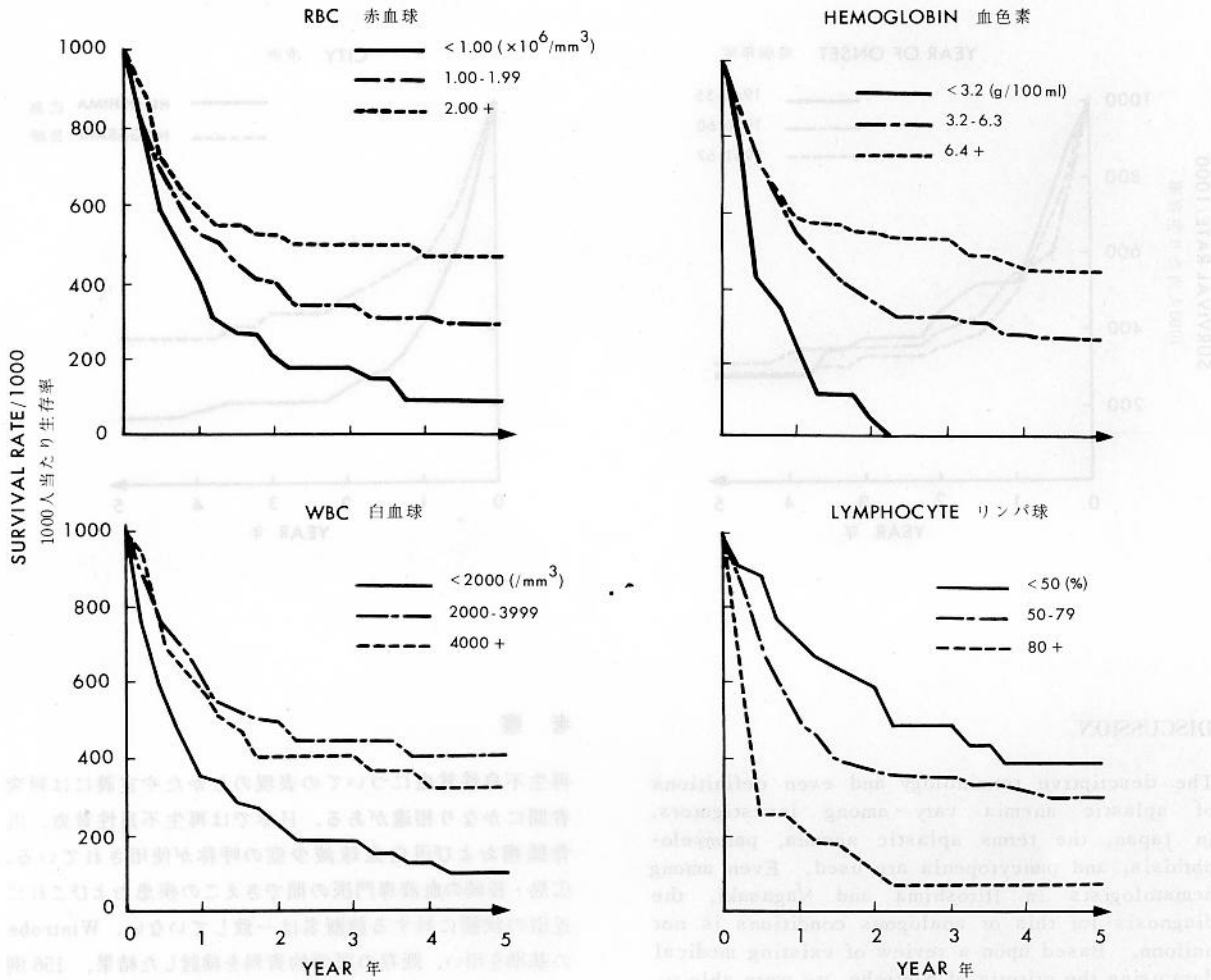


TABLE 4 DISTRIBUTION OF DEFINITE AND PROBABLE APLASTIC ANEMIA BY MAJOR BONE MARROW FINDINGS & CITY

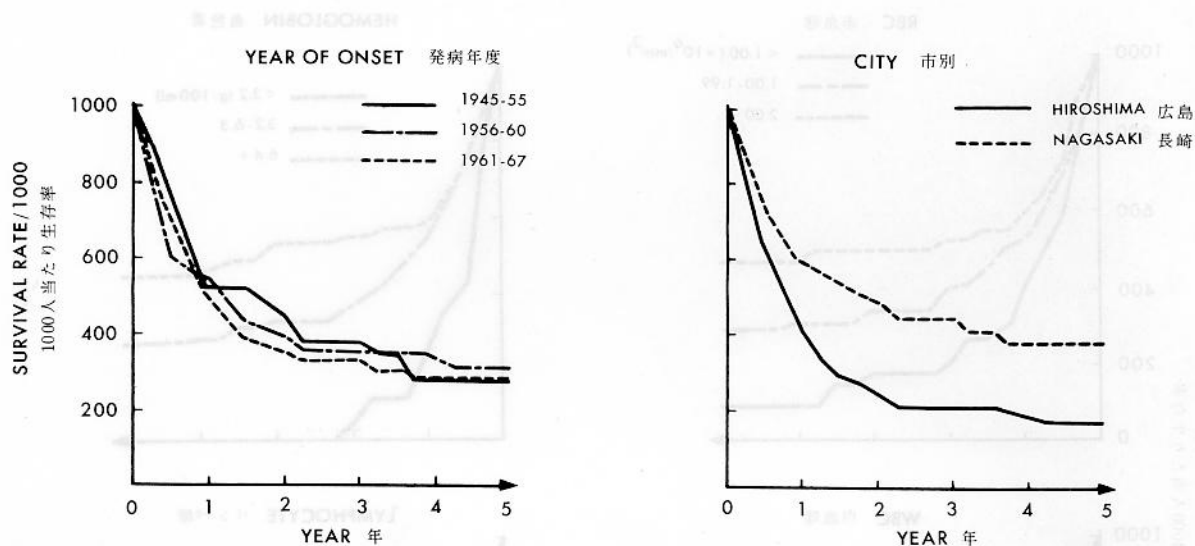
表4 確実およびほぼ確実の再生不良性貧血の分布：主要骨髄所見および市別

Bone Marrow Findings 骨髄所見	Hiroshima 広島		Nagasaki 長崎		Total 計	
	No. 数	%	No. 数	%	No. 数	%
Aplastic 無形成	40	60.6	23	27.4	63	42.0
Hypoplastic 低形成	21	31.8	38	45.2	56	39.3
Normoplastic or hyperplastic 正形成または過形成	5	7.6	23	27.4	28	18.7
Total 合計	66	100.0	84	100.0	150	100.0

$\chi^2 = 19.0$ df 自由度 = 2 P < .001

FIGURE 3 SURVIVAL RATE/1000 OF DEFINITE & PROBABLE APLASTIC ANEMIA, BY YEAR OF ONSET & CITY

図3 確実およびほぼ確実の再生不良性貧血例の1000人当たりの生存率：発病年度および市別



DISCUSSION

The descriptive terminology and even definitions of aplastic anemia vary among investigators. In Japan, the terms aplastic anemia, panmyelophthisis, and pancytopenia are used. Even among hematologists in Hiroshima and Nagasaki, the diagnosis for this or analogous conditions is not uniform. Based upon a review of existing medical data using the criteria of Wintrobe, we were able to confirm 156 cases of aplastic anemia. The diagnoses were made by hematologists and a pathologist who reviewed the material from autopsied cases separately, but it was not infrequent that difficulty was encountered in reaching agreement on diagnosis. In the present series, there were 93 cases, or 27.4% of the total screened, in which there was disagreement in the diagnosis among reviewers, or in which confirmation was not possible using available material only.

Cases due to occupational exposure to benzene and drug-induced aplastic anemia are frequently reported in Western countries.⁴⁻⁷ The most common cause of drug-induced origin is chloramphenicol, followed by other antimicrobial agents. Of course, all confirmed cases had not been examined or treated by the reviewers and a detailed record of

考 察

再生不良性貧血についての表現のしかたや定義には研究者間にかなり相違がある。日本では再生不良性貧血、汎骨髄癆および汎白血球減少症の呼称が使用されている。広島・長崎の血液専門医の間でさえこの疾患およびこれに近似の状態に対する診断名は一致していない。Wintrobeの基準を用い、既存の医学的資料を検討した結果、156例の再生不良性貧血例を確認し得た。剖検材料のあるものは血液専門医と病理専門医とによって別々に診断を検討したが、検討者間で診断の一致をみることの困難な場合が少なくなかった。本調査では93例、すなわちスクリーニングを実施した総数の27.4%において診断名が検討者間で一致しなかったか、入手されている資料だけでは確定が困難であった。

西欧諸国では職業上ベンゼン曝露によったり薬剤誘発によったり再生不良性貧血がしばしば報告されている。⁴⁻⁷ 最も一般的に薬剤誘発をもたらすものはchloramphenicolであり、次にその他の抗生物質があげられる。もちろん、検討者らは確認された症例全員について検診や治療を施したわけではないし、系統的に投与薬剤に関する詳細な

medication had not systematically been obtained so that it can not definitely be said that no case of the acquired type is included among those classified as cause unknown. In the present study, 13 of the patients among A-bomb survivors had received a radiation dose of 1 rad or more, but 3 cases received 100 rad or more. Only one of three cases was typical aplastic anemia. The other 10 cases received less than 40 rad. The analysis did not show significant increase in the risk of aplastic anemia in persons received 1 rad or more. Therefore, the cases among A-bomb survivors were not classified as radiation-induced in the present study.

There is as yet no definite theory on the intrinsic nature of this condition, but according to the classification which we have used, a gross division into the cause unknown and acquired types can be made. In the present series, 19 cases among 156 were found to be of the acquired type being associated with X-ray treatment and chemical agents or related to occupational exposure to benzene and drugs. It seems that the relative risk of acquired aplastic anemia may be lower in Japanese than in Western populations.

The relation between the type of bone marrow findings and initial hematologic findings is interesting in the elucidation of the pathogenesis of this condition. According to our data, aplastic and hypoplastic bone marrow was more frequent in subjects with greater disturbances of medullary leukopoiesis as manifested by the initial hematologic findings, and many of these cases demonstrated an acute course. In view of this, cases classified as aplastic anemia may be one of two types, acute or chronic. The difference is probably due to the grade of destruction of hematopoietic cells in bone marrow. A possible factor in the pathogenesis of this disease may be immunologic cytopenia, and the acute or chronic course may be due to a difference in the degree of destruction of bone marrow cells by an auto-immune mechanism or a difference in the degree of residual antibody-forming clones.

This disease has a poor prognosis, leading to death in the majority. Aside from the difference in treatment provided to individual cases, a study was made of the effects of various factors upon the prognosis. It was found that the prognosis was poor in the under 20, and 40 and over age groups in comparison with the 20-39 age group. Our findings are in good agreement with the report of Nakajima et al.⁹ In general, the prognosis is poorer the greater the decrease of cell count,

記録を入手してもいないので、原因不明例の分類中に続発性型のもが含まれていないとは断定し難い。本調査の患者中の原爆に被爆したものは13名で1 rad以上の被曝線量を受けたもののうち3名は100 rad以上を受けていた。その3例のうち1例のみが定型的再生不良性貧血であった。他の10例は40 rad以下の線量を受けていた。今回の調査では1 rad以上を受けたものの再生不良性貧血の危険率には有意の増加が認められなかった。² したがって本調査では被爆者に認められたこれらの症例は放射線誘発によるものとしては分類しなかった。

現在まだこの疾病の本態についての確実な学説はないが、著者らが用いた分類によれば原因不明のものと続発性のものと大別できる。本調査群では156例中19例は続発性のものであって、X線治療、化学薬品の使用、またはベンジンや薬剤への職業上での曝露と関係のあることがわかった。日本では西欧に比べて続発性の無形成貧血の相対的危険率は少ないようである。

骨髄所見と初期血液学的所見との関係は本疾患を病態学的に解明するうえで興味あることである。著者らのデータによると初期血液学的所見で骨髄系の白血球形成に異常が大であればあるほど無形成性骨髄と低形成性骨髄が多く認められ、しかも多くの場合経過は急性であった。したがって、無形成貧血は急性または慢性のいずれかに分類できる。その相違はおそらく骨髄における造血細胞の破壊の程度によるものと考えられる。この疾病の発病要因は免疫性血球減少である可能性があり、急性あるいは慢性の経過は自己免疫機序による骨髄細胞の破壊の程度の差か、残存抗体形成細胞クローンの度合いの差かによるものであろう。

この疾病の予後は悪くて大部分が死に至る。個々の症例に対して行なった治療の相違のほかに予後に影響を及ぼす種々の要因について調べた。その結果20歳未満と40歳以上の群では20-39歳群に比べて予後が悪かった。この所見は中島ら⁹の報告とよく一致する。一般に、血球数、

particularly of the myeloid series, in the peripheral blood, and the survival rate after 2 years is low in those with RBC less than 1 million, hemoglobin less than 3.2g/100ml, or total WBC less than 2000mm³ with over 80% lymphocytes. The proportion surviving for more than 2 years was low among those with findings of aplasia of the bone marrow. It is evident from this that the survival rate is poorer for those with marked medullary disturbances among those with the acute type which show hematopoietic disturbances from the early period of onset. For cases surviving more than 2 years, the subsequent drop in survival rate is not marked so that the various hematologic findings and bone marrow findings may possibly differ between the long surviving cases and the cases that die within 2 years, but this aspect has not yet been studied. In the three-period classification of the year of onset, it is interesting that there is no difference in the survival rate and as a whole the availability of improved methods of treatment does not seem to have contributed to better prognosis.

特に末梢血液中の骨髄系細胞が少なければ少ないほど予後が悪く、赤血球 100 万以下、血色素 3.2 g / 100 ml 以下または総白血球数 2000mm³ 以下でリンパ球 80% 以上のものにおいては 2 年以降の生存率は低い。すなわち、無形成骨髄の所見のあるものにおいては 2 年以上の生存率は低い。このことから明らかなように、発病初期から造血障害のある急性型症例で著しい骨髄障害のある場合には生存率は悪い。2 年以上生存した症例では、その後の生存率の低下はあまり急激ではないので、長期生存例と 2 年以内に死亡する例との間には種々の血液所見および骨髄所見に相違があるかもしれないが、この方面についてはまだ調査を行っていない。3 期にわけた発病年度別分類では生存率に差はなく、かつ全般として治療法が改良されたにもかかわらずそれが予後の改良に貢献していないようであるということは興味あるところである。

REFERENCES

参考文献

1. WINTROBE MM: Clinical Hematology. 5th ed. Philadelphia, Lea and Febiger, 1961
2. ICHIMARU M, ISHIMARU T, TSUCHIMOTO T, KIRSHBAUM JD: Study of aplastic anemia in Hiroshima and Nagasaki with special reference to incidence in A-bomb survivors. ABCC TR 31-70
3. 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
4. WELCH H, LEWIS CN, KERLAN I: Blood dyscrasias, a nationwide survey. Antibiot Chemother 4:607, 1954
5. MOHLER DN, LEAVELL BS: Aplastic anemia: An analysis of 50 cases. Ann Intern Med 49:326-62, 1958
6. LEWIS SM: Course and prognosis in aplastic anemia. Br Med J 1:1027-30, 1965
7. WALLERSTEIN RO, CONDIT PK, KASPER CK, BROWN JW, MORRISON FR: Statewide study of chloramphenicol therapy and fatal aplastic anemia. JAMA 208:2045-54, 1969
8. 河北靖夫: 日本に於ける再生不良性貧血. 第14回日本医学会総会特別講演集. 東京, 医書出版協会, 1955年. pp 57-89
(KAWAKITA T: Aplastic anemia in Japan. Special Report at 14th General Meeting of Japanese Medical Association. Tokyo, Isho-shuppan Kyokai, 1955)
9. 中島 章, 中島弘道, 神谷平吉, 大橋辰哉, 菅田文夫, 関口英輔, 小磯謙吉, 蘇 清林: 再生不良性貧血の臨床. 内科 6: 222-40, 1960年
(NAKAJIMA A, NAKAJIMA K, KAMITANI H, OHASHI T, SUGATA F, SEKIGUCHI A, KOISO K, SO S: Clinical course of aplastic anemia. Naika-Jap J Intern Med)
10. 長谷川弥人: 本邦における再生不良性貧血の現況. 日本臨牀 24: 1501-10, 1966年
(HASEGAWA M: Status of aplastic anemia in Japan. Nippon Rinsho-Jap J Clin Med)