

TWO INSTANCES OF LEUKEMIA IN SIBLINGS

2 家系の同胞における白血病例

HIROMU OKADA, M.D. 岡田 弘

TORANOSUKE ISHIMARU, M.D. 石丸寅之助



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。

TWO INSTANCES OF LEUKEMIA IN SIBLINGS

2 家 系 の 同 胞 に お け る 白 血 病 例

HIROMU OKADA, M.D. 岡田 弘

TORANOSUKE ISHIMARU, M.D. 石丸寅之助



ATOMIC BOMB CASUALTY COMMISSION
HIROSHIMA AND NAGASAKI, JAPAN

A Cooperative Research Agency of
U.S.A. NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES · NATIONAL RESEARCH COUNCIL
and
JAPANESE NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH OF THE MINISTRY OF HEALTH AND WELFARE
with funds provided by
U.S.A. ATOMIC ENERGY COMMISSION
JAPANESE NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH
U.S.A. PUBLIC HEALTH SERVICE

原 爆 傷 害 調 査 委 員 会

広島および長崎

米 国 学 士 院 - 学 術 会 議 と 厚 生 省 国 立 予 防 衛 生 研 究 所
と の 日 米 共 同 調 査 研 究 機 関

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

ACKNOWLEDGMENT

謝 辞

The authors wish to express their sincere appreciation to Dr. Motochiyo Murakami, Department of Pediatrics, Hiroshima Citizens Hospital; Dr. Tadaaki Fukuyama, Department of Pediatrics, Tokuyama Hospital; and Dr. Junko Matsuda, Department of Pediatrics, Kure National Hospital; who kindly offered clinical information and data on the cases. The authors are also grateful to Dr. Koichi Kawamoto, Associate Professor of Pediatrics, Hiroshima University Hospital, who advised in obtaining family histories; Dr. Taketsugu Kawashima and Dr. Paul I. Liu, Department of Pathology, ABCC, who provided autopsy information; Dr. Robert W. Miller, Epidemiology Branch, National Cancer Institute, Bethesda, Maryland U.S.A.; and Dr. Joseph L. Belsky, Chief of Medicine, ABCC, for kindly reviewing this manuscript and rendering valuable advice.

著者らは、症例の臨床資料を快くご提供くださった広島市民病院小児科村上基千代先生、徳山中央病院小児科福山忠昭先生、および国立呉病院小児科松田順子先生に深甚の謝意を表す。また家族歴の入手を勧められた広島大学医学部小児科教室川本功一助教授、剖検資料を提供されたABCC病理部川嶋健嗣先生およびDr. Paul I. Liu ならびに本稿を検討され、有益な助言を賜わった米国 Maryland 州 Bethesda 市米国癌研究所疫学部長 Dr. Robert W. Miller およびABCC 臨床部長 Dr. Joseph L. Belsky にも感謝を表す。

CONTENTS

目 次

| | | | |
|--------------|---|-------------------|---------|
| Summary | 要 約 | | 1 |
| Introduction | 緒 言 | | 1 |
| Case Report | 症例報告 | | 1 |
| Discussion | 考 察 | | 8 |
| References | 参考文献 | | 10 |
| | | | |
| Table 1. | Hematology on admission | 入院時血液検査所見 | 2 |
| 表 | 2. Myelogram on admission | 入院時骨髄像 | 3 |
| | | | |
| Figure 1. | Myeloblasts in bone marrow, Case 1 | 症例 1 の骨髄における骨髄芽球 | 4 |
| 図 | 2. Monoblasts in peripheral blood, Case 2 | 症例 2 の末梢血液における単芽球 | 4 |
| | 3. H family pedigree | H 家の家系 | 5 |
| | 4. Monoblasts in bone marrow, Case 3 | 症例 3 の骨髄における単芽球 | 6 |
| | 5. Bone marrow picture, Case 4 | 症例 4 の骨髄像 | 6 |
| | 6. U family pedigree | U 家の家系 | 7 |

Approved 承認 20 January 1972

TWO INSTANCES OF LEUKEMIA IN SIBLINGS

2 家系の同胞における白血病例

HIROMU OKADA, M.D. (岡田 弘)¹; TORANOSUKE ISHIMARU, M.D. (石丸寅之助)^{2*}Departments of Medicine¹ and Statistics²臨床部¹ および統計部²

SUMMARY

Two instances of leukemia in siblings which occurred in two families are reported. One patient had microcephalia in addition to acute granulocytic leukemia. The parents were first cousins. Both mothers of the involved siblings had histories of early entry into Hiroshima City after the A-bomb explosion and prior to their marriages. While a probable role of consanguineous marriage on the occurrence of familial leukemia is supported by previously reported studies, a leukemogenic effect of parental exposure to A-bomb radiation has not been shown.

INTRODUCTION

Studies of leukemia among members of the same family have received special attention because of possible participation of genetic and/or environmental factors as clues to the etiology of this disease. In Japan, 64 instances of familial leukemia were known by 1968 and analyzed by Kurita.¹ This report deals with two additional instances of familial leukemia.

CASE REPORT

Case 1 (H Family. Acute granulocytic leukemia). A 6-year-old boy (MF [redacted]), was admitted to Hiroshima Citizens Hospital on 20 May 1964, because of anemia for 1 month. Past history was noncontributory. On admission, he was pale and afebrile. The liver was palpated 1.5 cm below the right costal margin; the spleen tip was just felt. There was bilateral submaxillary lymphadenopathy.

要 約

2家系の同胞における白血病について報告した。1例は急性骨髄性白血病で、加えて小頭症が認められた。両親はいとこ結婚であった。2家族の母親はどちらも結婚前に、原爆後広島に早期に入市している。家族性白血病の発生に対する近親結婚の役割を支持する報告が文献にあるが、親の原爆放射線被曝の、白血病誘発に対する影響についてはまだ知られていない。

緒 言

同一家族内の白血病の病因究明の手がかりとして、遺伝的因子および環境因子の存在の可能性が考えられており、その調査は特に注目されている。日本では、家族性白血病は1968年までに64家系が認められ、栗田¹によって解析がなされている。本報告は、2家系の家族性白血病を追加するものである。

症例報告

症例1 (H家. 急性骨髄性白血病)。6歳の少年(M F 番号 [redacted])で、貧血が1か月も持続したため1964年5月20日に広島市民病院に入院。既往歴には特記すべきものはなかった。入院時、顔面蒼白、無熱であった。肝臓は右肋弓下1.5 cmに触れ、脾臓は先端がわずかに触れた。左右下顎骨にリンパ節腫脹が認められた。皮膚に出血性

Keywords: Familial leukemia, Siblings, Genetics, Radiation, Case-report

*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

No hemorrhagic skin lesion was present. Blood studies showed marked anemia and pancytopenia with appearance of a few blast cells (Table 1). The bone marrow showed 27.2% myeloblasts (Figure 1, Table 2). Bleeding time was 10 minutes and coagulation time was 8 minutes. The patient was treated with blood transfusions and prednisolone, and showed transient improvement except for occasional episodes of epistaxis. He died on 2 July 1964. No autopsy was done.

病変はなかった。血液検査では、著明な貧血および汎血球減少症、ならびに少数の芽細胞を認めた(表1)。骨髓検査では、27.2%の骨髓芽球を認めた(図1、表2)。出血時間は10分、凝結時間は8分であった。輸血およびprednisoloneによる治療で、時々鼻出血があることを除いて一時的に軽快を示した。1964年7月2日死亡。剖検は行なわれなかった。

TABLE 1 HEMATOLOGY ON ADMISSION

表1 入院時血液検査所見

| Hematology 血液所見 | | H Family H 家 | | U Family U 家 | |
|----------------------------|--------|--------------|-----------|--------------|-----------|
| | | Case 症例 1 | Case 症例 2 | Case 症例 3 | Case 症例 4 |
| RBC ($\times 10^4$) | 赤血球 | 180 | 309 | 115 | 164 |
| Hgb g/100 ml | ヘモグロビン | 3.9 | 6.5 | 4.2 | 4.7 |
| Platelet ($\times 10^3$) | 血小板 | 21.0 | 21.0 | 30.0 | 50.0 |
| WBC | 白血球 | 2300 | 1800 | 2000 | 3250 |
| Differential Count | 白血球分類像 | | | | |
| Blast cells | 芽細胞 | 2% | 28 | 38 | 0 |
| Promyelocytes | 前骨髓球 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| N-Myelocytes | 骨髓球 | 0 | 0 | 0 | 3 |
| N-Metamyelocytes | 後骨髓球 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| N-Band | 桿状好中球 | 1 | 0 | 2 | 3 |
| N-Seg. | 分葉好中球 | 8 | 10 | 12 | 11 |
| Eosinophils | 好酸球 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| Monocytes | 単球 | 2 | 10 | 2 | 4 |
| Lymphocytes | リンパ球 | 83 | 52 | 46 | 77 |
| Nucleated Red Cell | 有核赤血球 | | | | 7/100 WBC |

Case 2 (H Family. Acute monocytic leukemia). A 15-year-old girl (MF [redacted]), the elder sister of Case 1, was transferred to Tokuyama Hospital on 20 July 1969. She was found to have microcephaly shortly after birth, and was admitted to an institution for mentally retarded children at the age of 13. In March 1969, she began to have occasional fever. Ecchymoses developed over the neck and she was referred to Yamaguchi Medical School Hospital on 26 June 1969. The patient was treated with prednisolone after a diagnosis of acute leukemia was made.

On transfer to Tokuyama Hospital, physical examination revealed poor physical development (equivalent to a 10-year-old child). Head circumference was equivalent to that of a child of 1 year and 5 months. Pallor, ecchymoses over the neck and legs, and abnormal genital bleeding were noted. There was no hepatosplenomegaly and no enlargement of lymph nodes. Mental deficiency was noted. As shown in Table 1, blood study on admission to Yamaguchi Medical School Hospital showed marked anemia, decreased platelets and decreased white blood cell

症例2 (H 家. 急性単球性白血病). 15歳の少女 (MF 番号 [redacted]) で、症例1の姉にあたり、1969年7月20日、徳山病院へ移された。出生後まもなく小頭症と認められ、13歳の時精神薄弱児施設へ収容された。1969年3月から時々発熱があり、頸部に斑状出血が出現し、1969年6月26日に山口大学病院に紹介された。急性白血病と診断され、prednisoloneによる治療を受けた。

徳山病院へ移った際の全身検査では、全身の発育不良(10歳の子供に相当する)が認められた。頭囲は1歳5か月の幼児のそれに相当した。蒼白、頸部および脚部の斑状出血、ならびに性器の異常出血が認められた。肝脾腫はなく、リンパ節肥大もなかった。精神薄弱が認められた。表1に示したように、山口大学病院入院時の血液検査では、著明な貧血、血小板の減少、および白血球数の減少ならびに芽球28%が認められた(図2)。骨髓検査では

TABLE 2 MYELOGRAM ON ADMISSION

表 2 入院時骨髓像

| Cell Type | | H Family H 家 | | U Family U 家 | |
|----------------------|-------|--------------|-----------|--------------|-----------|
| 細胞型 | | Case 症例 1 | Case 症例 2 | Case 症例 3 | Case 症例 4 |
| Blast cell | 芽細胞 | 27.2% | 29.0 | 52.0 | 16.8 |
| Promyelocyte | 前骨髓球 | 2.8 | 0.3 | 0 | 12.8 |
| N-Myelocyte | 骨髓球 | 4.0 | 0.3 | 2.0 | 10.0 |
| N-Metamyelocyte | 後骨髓球 | 2.0 | 0 | 0.8 | 15.2 |
| N-Stab | 桿状好中球 | 2.0 | 0.3 | 3.2 | 5.6 |
| N-Seg. | 分葉好中球 | 1.6 | 1.5 | 7.6 | 2.0 |
| Eosinophil | 好酸球 | 0.4 | 0 | 0.4 | 0.4 |
| Basophil | 好塩基性 | 0 | 0 | 0.4 | 0 |
| Monocyte | 単球 | 0.4 | 1.7 | 0.8 | 0 |
| Lymphocyte | リンパ球 | 24.0 | 10.0 | 15.2 | 16.0 |
| Plasma Cell | 形質球 | 0 | 0.5 | 0.4 | 0.8 |
| Reticulum Cell | 細網細胞 | 0.4 | 0 | 1.2 | 1.2 |
| Mitosis | 細胞分裂 | 0.4 | 0 | 0.4 | 0.8 |
| Proerythroblast | 前赤芽球 | 0.4 | 0 | 0.4 | 1.2 |
| Erythroblast | 赤芽球 | | | | |
| Baso | 塩基性 | 1.6 | 0 | 1.2 | 0.8 |
| Poly | 多染性 | 21.2 | 25.2 | 12.8 | 8.0 |
| Ortho | 正染性 | 11.6 | 31.2 | 1.2 | 4.8 |
| Megaloblastoid Cells | 巨大赤芽球 | 0 | 0 | 0 | 3.6 |

count with 28% blast cells (Figure 2). Bone marrow showed 29% monoblasts (Table 2). The patient was treated with blood transfusion, prednisolone, and 6-mercaptopurine with slight improvement. On 25 October 1969, she developed cough with evidence of pneumonia on chest X-ray. Despite treatment with antibiotics, the patient died on 27 October 1969. No autopsy was done.

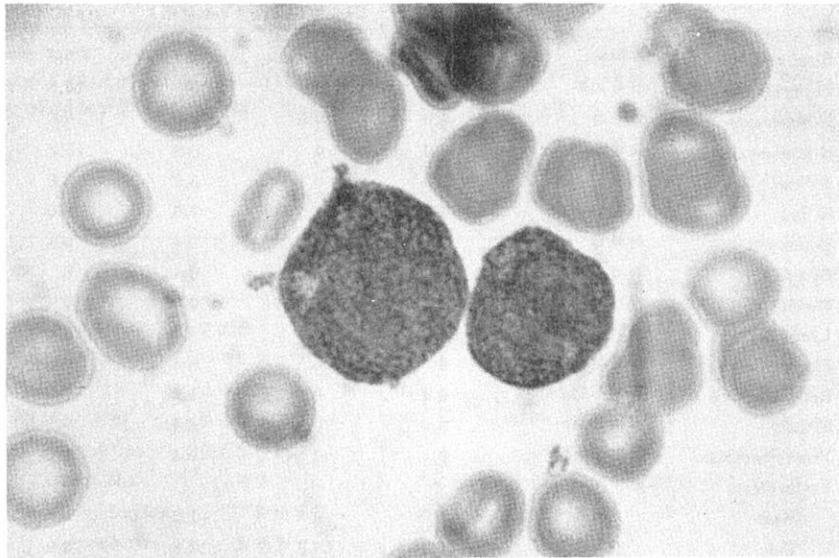
Family History of Cases 1 and 2. As shown in Figure 3, the parents of these cases are first cousins. This was confirmed by check of the family register (koseki). There was no other family member with malignant tumor or blood dyscrasia except for the paternal grandfather who died of stomach cancer (Figure 3, II-11). Patient's father has been healthy. The mother was 15 years old at the time of the A-bomb (ATB) in 1945. At the time, she was working at Itsukaichi-cho, Saeki-gun, Hiroshima Prefecture (about 10,000 m from the hypocenter), and returned home to Dambara-cho in Hiroshima City on 16 August 1945, passing through the center of the city. She married at the age of 23. Each pregnancy was uneventful and resulted in full-term, spontaneous deliveries. The mother's ages at the time of the children's births were 24 years and 27 years, respectively. The parents had operated a general merchandise store, and did not handle chemicals.

単芽球が29%認められた(表2)。輸血, prednisolone, および6 MP による治療を受け, やや軽快した。1969年10月25日, 咳が初まり, 胸部X線検査では肺炎の徴候が認められた。抗生物質による治療にもかかわらず, 1969年10月27日死亡。剖検は行なわれなかった。

症例1および2の家族歴。 図3に示すように, これらの2症例の両親は, いとこ結婚である。これは戸籍照合により確認された。胃癌で死亡した父方の祖父(図3, II-11)を除けば, 悪性腫瘍または血液疾患のある家族はなかった。患者の父は健康である。母は1945年の原爆時には15歳であった。当時, 母は広島県佐伯郡五日市町(爆心地から約10,000 m)で勤務中であったが, 1945年8月16日には市中心部を通過して広島市段原町の自宅へ帰った。結婚したのは23歳のときである。妊娠はいずれも順調で, 満期の自然分娩であった。出産時の年齢はそれぞれ24歳と27歳であった。両親は雑貨商を営んでおり, 化学薬品は扱っていなかった。

FIGURE 1 MYELOBLASTS IN BONE MARROW, CASE 1

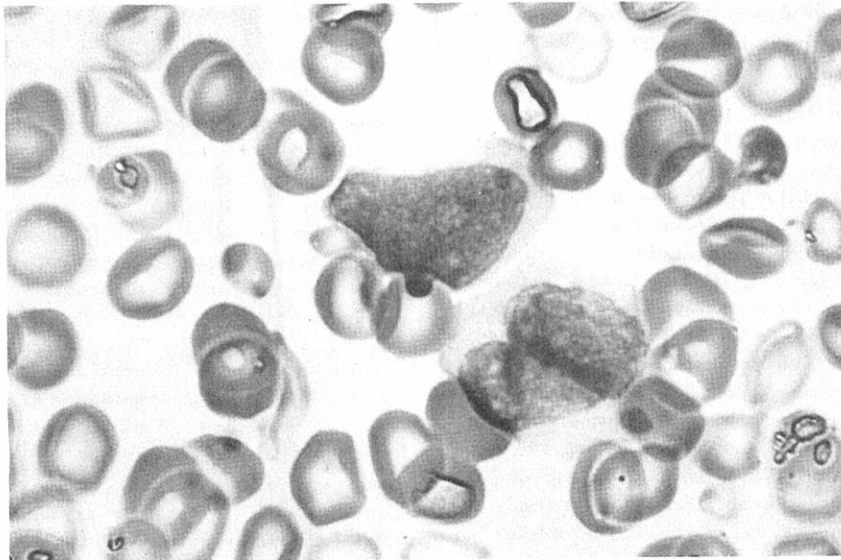
図1 症例1の骨髓における骨髓芽球



Wright Stain

FIGURE 2 MONOBLASTS IN PERIPHERAL BLOOD, CASE 2

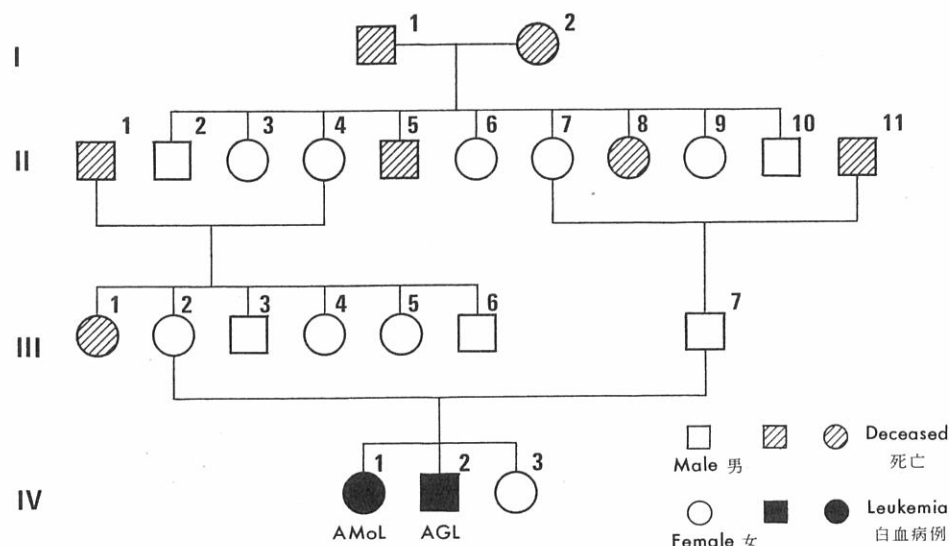
図2 症例2の末梢血液における単芽球



Giemsa Stain

FIGURE 3 H FAMILY PEDIGREE

図3 H家の家系



Case 3 (U Family. Acute monocytic leukemia). A 14-year-old girl (MF [redacted]), was admitted to the Kure National Hospital on 10 September 1966 for evaluation of anemia of 1 month. Past history was noncontributory. Physical examination showed only pallor. There was no hepatosplenomegaly, enlargement of lymph nodes, or hemorrhagic skin lesions. Hematologic findings are shown in Table 1. There were marked anemia and thrombocytopenia. The white blood cell count was decreased and showed 38% monoblasts. Aspirated bone marrow showed 52% monoblasts (Figure 4), and the peroxidase stain was positive in 50% of the blast cells. Myelogram is shown in Table 2. The patient was treated with blood transfusions and betamethasone with response. The follow-up course at clinic was uneventful until 10 February 1967, when she had a severe headache. The patient died at the hospital on the following day. No autopsy was done.

Case 4 (U Family. Acute granulocytic leukemia). In late April 1970, a 7-year-old boy (MF [redacted]), a younger brother of Case 3, was noted to have anemia. On admission to ABCC in Hiroshima on 30 June 1970, physical examination showed fever and minimal right axillary lymphadenopathy. The liver edge was palpated 2 cm below the right costal margin; the spleen was not palpable, and there were no hemorrhagic skin lesions. As shown in Table 1,

症例3 (U家. 急性単球性白血病). 14歳の少女(MF 番号 [redacted])で、1966年9月10日、国立呉病院へ入院、1か月間も持続した貧血について検診を受けた。既往歴に特記事項はなかった。診察では顔面蒼白が認められただけである。肝脾腫、リンパ節肥大、または皮膚の出血性病変はなかった。血液検査所見は表1に示した。著明な貧血および血小板減少症があった。白血球数は減少しており、38%の単芽球が認められた。骨髓像では52%が単芽球であり(図4)、芽球の50%は過酸化酵素染色陽性であった。骨髓像は表2に示す。輸血およびbetamethasone治療を受け、好転した。その後著変はなかったが、1967年2月10日に突然激しい頭痛を訴え、翌日病院において死亡。剖検は行なわれなかった。

症例4 (U家. 急性骨髄性白血病). 1970年4月末に、症例3の弟にあたる7歳の少年(MF 番号 [redacted])に貧血が認められた。1970年6月30日、広島ABCC診断病棟入院時の診察では、熱と右腋下に軽度のリンパ節腫を認めた。肝縁を右肋弓下2 cmに触れたが、脾臓は触れない。皮膚に出血性病変はなかった。表1に示すように、血液検査では赤血球数および血小板数に著明な減少が認めら

FIGURE 4 MONOBLASTS IN BONE MARROW, CASE 3

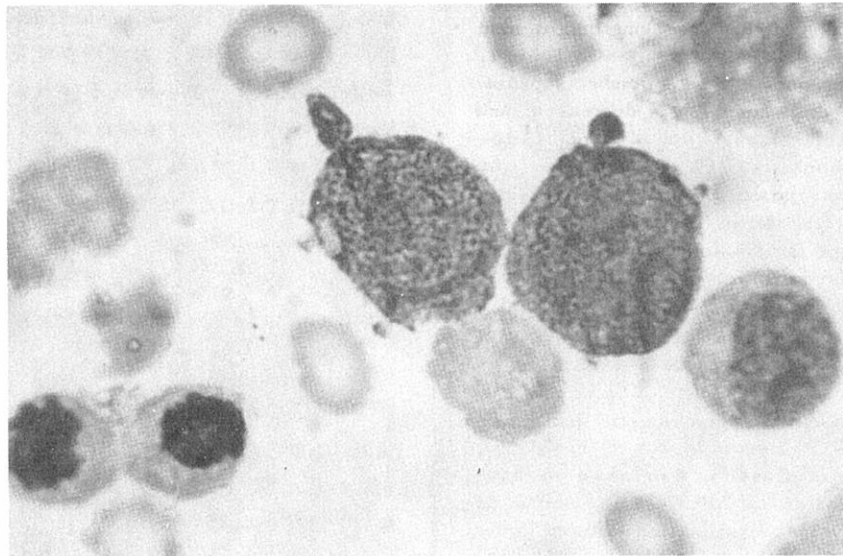
図4 症例3の骨髓における単芽球



Giemsa Stain

FIGURE 5 BONE MARROW PICTURE, CASE 4

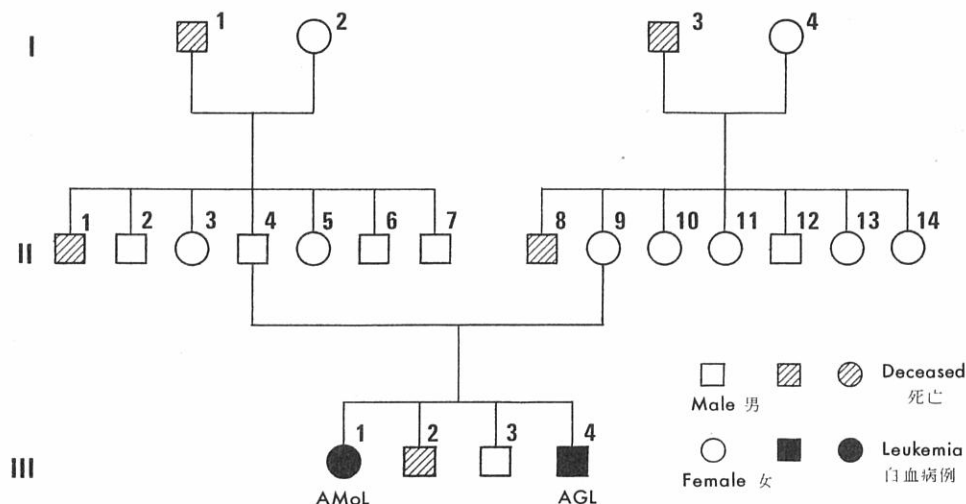
図5 症例4の骨髓像



Wright Stain

FIGURE 6 U FAMILY PEDIGREE

図6 U家の家系



blood studies revealed markedly decreased red blood cell and platelet counts. The white blood cell count was low and showed a few immature granulocytes. Bone marrow showed 29.6% myeloblasts and promyelocytes (Figure 5, Table 2), with occasional bi- or trinucleated normoblasts and megaloblastoid cells. Chromosome analysis of bone marrow cells showed a modal number of 43. Details of chromosome study of this case are reported elsewhere.² Despite treatment with blood transfusion and combined programs of 6-MP or Vincristine and Dexamethasone, the patient did not improve. He died on 10 October 1970 after fever and severe headache. Autopsy revealed infiltration of leukemic cells in the various organs and subarachnoid bleeding.

Family History of Cases 3 and 4. Figure 6 shows the U family pedigree. There were no other family members with neoplasia or blood dyscrasia. The patients' father has been a company manager and has no remarkable history. The mother was 20 years old when she evacuated from Hiroshima City ATB. She returned home to Eba-machi in the city on the night of the bomb and thereafter searched daily in the city for her father. She married at the age of 26. Pregnancies were uneventful. The patients' births were spontaneous and full term. The mother's ages at the time of deliveries were 26 years and 36 years, respectively. She has been a housewife

れた。白血球数は減少しており、未成熟の顆粒球が少数認められた。骨髄検査では、29.6%の骨髄芽球および前骨髄球を認め(図5, 表2), 時々二つまたは三つの核を有する正赤芽球および巨大赤芽球細胞を認めた。骨髄細胞の染色体分析では、モード値は43であった。本症例の染色体検査の詳細については、別に報告する。² 輸血ならびに6MPまたはvincristine および dexamethasone の併用により治療を行なったが、軽快がみられなかった。発熱および激しい頭痛ののち、1970年10月10日に死亡した。剖検の結果、各種臓器に白血病性細胞浸潤およびクモ膜下出血が認められた。

症例3 および4の家族歴。 図6はU家の家系を示す。この2症例以外には家族内に新形成または血液疾患のある者はなかった。患者の父は会社の支配人で著明な病歴はない。母は原爆時広島市から避難していたがその時20歳であった。原爆投下の当夜、市内江波町に帰り、その後も毎日父親を求めて市内を探し歩いた。結婚したのは26歳の時であった。妊娠は順調であり、出産は自然満期分娩であった。出産時年齢はそれぞれ26歳および36歳であった。母は家庭の主婦で1958年以来、成人健康調査³

and has received biennial physical examinations and laboratory tests at ABCC since 1958 as a member (MF [redacted]) of the Adult Health Study.³ No abnormal findings have been noted. Chromosome studies of peripheral blood cells on 1 November 1968 and bone marrow cells on 28 January 1971 were not remarkable.

DISCUSSION

There have been several reports which suggest a possible genetic influence in familial leukemia.⁴⁻⁷ Other studies show no evidence of this.⁸⁻¹⁰ Steinberg explained familial leukemia as a chance occurrence based on his calculations of probability.¹¹ However, he found exceptions to this among reported families in which three or more members suffered from leukemia or lymphoma, and in which there were consanguineous matings.^{5,11,12} He estimated that, very rarely, there may be a recessive genetic component in the causation of leukemia. Kurita postulated a recessive genetic factor in familial leukemia involving siblings.^{1,13} He found a high rate of consanguineous marriages among the parents of two or more children who were affected with leukemia. Furthermore, he reported that patients whose parents were consanguineous developed the disease at a younger age than those whose parents were not.

In the present case, consanguineous mating was found in the parents of the H Family, who are first cousins. Furthermore, one of affected siblings in the H Family had microcephaly and probably mental retardation. Komai et al reported that 44.8% of 143 patients with microcephaly were the progeny of first cousin matings.¹⁴ He postulated that this disorder is inherited through an autosomal recessive gene if it occurred among the offspring of a consanguineous marriage. Thus, in Case 2 of H Family, both microcephaly and familial leukemia might have occurred via participation of one or more recessive genes.

In the present cases, both of the mothers had histories of early entrance into Hiroshima City shortly after the A-bomb explosion. One returned home 10 days later and the other the night of the bomb. Such people are called early entrants, and could have received secondary radiation. However, estimation of their doses, if any, is very difficult. As a general rule, secondary radiation decreased rapidly with time. According to Hashizume et al,¹⁵ only those who returned within 24 hours after the bomb and remained at the hypocenter at least 8 hours might have had a dose of 3 rad. Therefore, the mother of H Family who entered 10 days after the bombing would have received virtually no radiation.

の対象者 (MF 番号 [redacted]) として ABCC で 2 年ごとに検診を受けている。その間異常所見は認められていない。1968 年 11 月 1 日における末梢血球の染色体検査および 1971 年 1 月 28 日の骨髄細胞検査では著変はみられなかった。

考 察

家族性白血病には遺伝的影響の可能性あることを示唆する報告がいくつかある⁴⁻⁷が、他の調査ではこの徴候は認められていない。⁸⁻¹⁰ Steinberg は確率の計算をもとに、家族性白血病は偶発性のものであると説明している。¹¹ しかし、同一家族に白血病またはリンパ腫が 3 症例以上ある場合、および近親結婚があった場合は例外であることを発見した。^{5,11,12} また、ごくまれには、白血病の誘発には劣性遺伝子があるかもしれないと推定した。栗田は、同胞間の家族性白血病には劣性遺伝因子が関与していると推測した。^{1,13} かれは、白血病に罹患している子供を 2 人以上有する両親に近親結婚の率が高いことを認めた。さらに、両親が近親結婚であった者は、そうでない者よりも早い時期に発病していると報告した。

本報告における症例では、近親結婚はいとこ結婚であった H 家の両親にみられた。そのうえ、同家の罹患児の 1 例には小頭症があり、おそらく知能遅滞もあったと思われる。駒井らは、小頭症患者 143 例のうち 44.8% はいとこ結婚者の子孫であったと報告している。¹⁴ かれは、この疾患が近親結婚者の子孫に発生する場合は、常染色体の劣性遺伝子によると推測している。したがって、H 家の症例 2 では、一つまたはそれ以上の劣性遺伝子により、小頭症および家族性白血病の双方が発生したものであるかもしれない。

本報告における症例では、双方の母親が原爆後間もなく広島市内へはいつている。1 人は投下の 10 日後、1 人は投下当夜に帰宅した。このような人々は早期入市者と称され、二次放射線を受けた可能性がある。しかし、その受けた線量の推定はきわめて困難である。概して、二次放射線は時間の経過とともに急速に減少している。橋詰ら¹⁵によれば、原爆後 24 時間以内に市内にはいり少なくとも 8 時間爆心地にとどまった者は 3 rad の線量を受けた可能性がある。したがって、原爆後 10 日たって入市した H 家の母は事実上放射線を受けていないと考えられる。

Watanabe and Yokoro¹⁶ reported a higher risk of leukemia in early entrants within 2 weeks, although this was not so high as in A-bomb survivors. The ratio for numbers of acute per chronic cases in very early entrants (within 2 weeks) was similar to that in A-bomb survivors.

There are few reports on the risk of leukemia in offspring of preconceptionally irradiated people. Stewart et al¹⁷ surveyed the mothers who had histories of X-ray irradiation before marriage and conception, and found relative risks of 1.22 and 1.07, respectively. Graham et al¹⁸ observed relative risks of 1.6 for mothers and 1.3 for fathers who had histories of diagnostic X-rays. Hoshino et al¹⁹ surveyed the fixed JNIIH-ABCC sample consisting of children of A-bomb survivors and controls in Hiroshima and Nagasaki and found statistically no significant increase in leukemia during 1946-63. A similar result was reported in a follow-up study through 1969 in the same population sample.²⁰

In the present report, no final interpretation can be made on the possible relation of an offspring's leukemia to the mother's exposure history, there is no evidence showing a definite association.

Familial leukemia represents one aspect of leukemia case "clustering," in which histories of exposure to irradiation, chemicals, and viral diseases are of importance. None of these factors were found in the present cases.

Recently, Dosik et al²¹ found that fibroblasts cultured from skin biopsy specimens from one of two siblings with Fanconi's anemia and from both parents have an enhanced susceptibility to transformation by the oncogenic virus SV40. The other affected sibling in the family later developed acute granulocytic leukemia. Snyder²² reported that a leukemia case, a healthy sib, and his mother from a family with 6 cases of acute myelogenous leukemia (including 3 sibs) showed similar enhanced susceptibility to skin fibroblast transformation. Furthermore, similar results were found in relatives of a patient with sporadic acute myelogenous leukemia.²³

These results suggest further that genetic factors may be prominent in some cases of acute myelogenous leukemia.

渡辺および横路¹⁶は、2週間以内の早期入市者では白血病のリスクが高いが、この率は原爆被爆者におけるほど高いものではなかったと報告している。ごく早期の入市者(2週間以内)における慢性例対急性例の比率は、原爆被爆者におけるものと同様であった。

受胎前に放射線を受けた者の子孫における白血病のリスクに関する報告は少ない。Stewartら¹⁷は、結婚および妊娠前にX線照射を受けた母親について調査を行ない、それぞれ1.22および1.07の相対的リスクを認めた。Grahamら¹⁸は、診断用X線の照射を受けた母親に1.6、父親に1.3の相対的リスクを認めた。星野ら¹⁹は、広島・長崎における原爆被爆者およびその対照者の子供から成る予研-ABCC固定人口集団について調査を行なったが、1946-63年の間において統計学的に有意な白血病の増加は認めていない。さらにこの同じ対象集団についての追跡調査では、1969年までは同様の結果が報告されている。²⁰

本報告で紹介した症例における母親の放射線被曝歴と白血病との関連の可能性について最終的な説明を加えることはできないが、明確に被曝との関係を示す徴候はない。

家族性白血病は、白血病例の「集団発生」の一面を代表するものであって、放射線被曝、化学薬品使用およびウイルス性疾患の罹患は重要な要因である。本報告における症例ではこれらの因子は一つも認められなかった。

最近、Dosikら²¹は、Fanconi貧血のある同胞2例中の1例およびその両親から得た皮膚生検標本を用いて培養した線維芽細胞は、腫瘍形成ウイルスSV40により形質変換性が増大することを認めた。Fanconi貧血に罹患しているもう1人の同胞では、のちに急性骨髄性白血病を発症している。Snyder²²は、急性骨髄性白血病6例(同胞3例を含む)を有する1家族よりの白血病例1例、健康な同胞1例およびその母親に、同じ様に皮膚線維芽細胞の形質変換性が増加していたと報告した。さらに、単独の急性骨髄性白血病を有する患者の親族にも同様の結果が認められた。²³

これらの結果は、一部の急性骨髄性白血病例においては、遺伝要因が顕著に現われうることをさらに示唆するものである。

REFERENCES

参考文献

1. 栗田宗次: 白血病の家族発生. 日本血液学会雑誌 31: 748 - 55, 1968年
(KURITA S: Familial leukemia. Nippon Ketsueki Gakkai Zasshi-Acta Haem Jap)
2. SOFUNI T, OKADA H: In preparation
3. Research Plan for Joint ABCC-JNIH Adult Health Study in Hiroshima and Nagasaki. ABCC TR 11-62
4. VIDEBAEK A: Heredity in Human Leukemia and Its Relation to Cancer. London, H.K. Lewis, 1947
5. ANDERSON RC: Familial leukemia. Am J Dis Child 38:313-22, 1951
6. HOSOKAWA T: A hereditary study of human leukemia. J Kyushu Hemat Soc 6:234-68, 1956
7. RIGBY PG, PRATT PT, ORSENLOF RC, LEMON HM: Genetic relationship in familial leukemia and lymphoma. Arch Intern Med 121:67-70, 1968
8. BUSK T: Genetical studies in leukemia. Proceedings of the 2nd National Cancer Conference, Vol 2, 1952. New York, American Cancer Society, 1954, pp 1087-103
9. GUASCH J: Heredite des leucemies. Sang 25:384-421, 1954
10. KALIAMPETOS VON G: Kommen Blutkrankheiten und Karzinome unter den Verwandten von Leukämiekranken gehäuft vor? Deut Med Wchnshr 79:1783-5, 1954
11. STEINBERG AG: Genetics of acute leukemia in children. Cancer 13:985-99, 1960
12. JOHNSON MJE, PETER CH: Lymphoma in 4 siblings. JAMA 163:20-5, 1957
13. 栗田宗次, 亀井良孝, 竹井多喜馬: 白血病の臨床遺伝学的研究. 臨床血液 8: 560 - 8, 1967年
(KURITA S, KAMEI Y, TAKEI T: Clinical and genetic study on leukemia. Rinsho Ketsueki-Jap J Clin Hemat)
14. KOMAI T, KISHIMOTO K, OZAKI Y: Genetic study of microcephaly based on Japanese material. Am J Hum Genet 7:51-65, 1955
15. HASHIZUME T, MARUYAMA T, KUMAMOTO Y, KATO Y, KAWAMURA S: Estimation of gamma-ray dose from neutron-induced radioactivity in Hiroshima and Nagasaki. Health Phys 17:761-71, 1969
16. 渡辺 漸, 横路謙次郎: 原爆の後遺症と白血病. 日本血液学全書. 第5巻. 白血病及類縁疾患. 天野重安, 日比野 進, 平木 潔, 河北靖夫, 中尾喜久, 妹尾左知丸, 柴田 進, 脇坂行一, 渡辺 漸 (編). 東京, 丸善, 1964年. pp 728 - 30
(WATANABE S, YOKORO K: Late effects of atomic bombing and leukemia. In Nippon Ketsuekigaku Zensho Vol 5, Leukemia and related disorders, ed by Amano S, Hibino S, Hiraki K, Kawakita Y, Nakao K, Senoo S, Shibata S, Wakisaka G, Watanabe S. Tokyo, Maruzen, 1964. pp 728-30)
17. STEWART A, WEBB J, HEWITT D: A survey of childhood malignancies. Br Med J 1:1495-508, 1958
18. GRAHAM S, LEVIN ML, LILIENTHAL AM, SCHUMAN LM, GIBSON R, DOWD JE, HEMPELMANN L: Preconception, intrauterine and postnatal irradiation as related to leukemia. Natl Cancer Inst Monogr 19:347-71, 1966
19. HOSHINO T, KATO H, FINCH SC, HRUBEC Z: Leukemia in offspring of atomic bomb survivors, 1946-63. Blood 30:719-30, 1967
20. OKADA H, TOMIYASU T, TSUCHIMOTO T, HOSHINO T, ICHIMARU M, ISHIMARU T: Leukemia in children of atomic bomb survivors, 1946-69, Hiroshima and Nagasaki. Presented at the 32nd General Meeting of Japan Hematology Society, Tokyo, 23-25 October 1970
21. DOSIK H, HSU LY, TODARO GJ, LEE SL, HIRSCHHORN K, SELIRIO ES, ALTER AA: Leukemia in Fanconi's anemia: Cytogenetic and tumor virus susceptibility studies. Blood 36:341-52, 1970
22. SNYDER AL, LI FP, HENDERSON ES, TODARO GJ: Possible inherited leukaemogenic factors in familial acute myelogenous leukaemia. Lancet 1:586-9, 1970
23. SNYDER AL, HENDERSON ES, TODARO GJ: Increased susceptibility of fibroblasts from patients with acute myeloblastic leukemia to transformation by SV40. Blood 36:844, 1970 (Abstract)