

LONG TERM OBSERVATION ON ABSOLUTE LYMPHOCYTE COUNTS IN THE  
ADULT HEALTH STUDY SAMPLE, HIROSHIMA AND NAGASAKI

成人健康調査集団におけるリンパ球絶対数  
についての長期的観察，広島・長崎

STEPHEN N. OESTERLE, M.D.  
JAMES E. NORMAN Jr., Ph.D.



RADIATION EFFECTS RESEARCH FOUNDATION  
財団法人 放射線影響研究所  
A cooperative Japan - United States Research Organization  
日米共同研究機関

## RERF TECHNICAL REPORT SERIES

### 放影研業績報告書集

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

放影研業績報告書は、日米専門職員、顧問、諮問機関の要求に応えるための日英両語による公式報告記録である。業績報告書は決して通例の誌上発表論文に代わるものではない。

---

*The Radiation Effects Research Foundation (formerly ABCC) was established in April 1975 as a private nonprofit Japanese Foundation, supported equally by the Government of Japan through the Ministry of Health and Welfare, and the Government of the United States through the National Academy of Sciences under contract with the Department of Energy.*

放射線影響研究所(元ABCC)は、昭和50年4月1日に公益法人として発足した。その経費は日米両政府の平等分担とし、日本は厚生省の補助金、米国はエネルギー省との契約に基づく米国学士院の補助金とをもって充てる。



## LONG TERM OBSERVATION ON ABSOLUTE LYMPHOCYTE COUNTS IN THE ADULT HEALTH STUDY SAMPLE, HIROSHIMA AND NAGASAKI

成人健康調査集団におけるリンパ球絶対数  
についての長期的観察，広島・長崎

STEPHEN N. OESTERLE, M.D.<sup>1</sup>; JAMES E. NORMAN Jr., Ph.D.<sup>2</sup>

*Departments of Medicine<sup>1</sup> and Epidemiology & Statistics<sup>2</sup>*

臨床部<sup>1</sup> 及び疫学統計部<sup>2</sup>

### SUMMARY

Total peripheral blood lymphocytes were evaluated by age and exposure status in the Adult Health Study population during three examination cycles between 1958 and 1972. No radiation effect was observed, but a significant drop in the absolute lymphocyte counts of those aged 70 years and over and a corresponding maximum for persons aged 50-59 was observed.

### INTRODUCTION

A study was undertaken to tabulate absolute lymphocyte counts in a large population of atomic bomb survivors in addition to nonexposed controls. The data spans a 16-year period beginning 12 years after exposure. An attempt was made to isolate possible perturbations in absolute lymphocyte counts due to persisting radiation injury and/or age.

### MATERIALS AND METHODS

The Adult Health Study (AHS) sample is the major population of people who are evaluated by both clinical and laboratory measurements at RERF. The AHS population in Hiroshima and Nagasaki consists of a selected sample of irradiated survivors and controls matched by age and sex within each city.<sup>1</sup> In 1958, biennial examinations were initiated at the ABCC facilities in both Hiroshima and Nagasaki for this cohort which originally numbered approximately 20,000 people.

Participation has been voluntary with a participation rate of about 80%. In addition to the

### 要 約

成人健康調査集団の1958年から1972年までの3回の周期診察時に計算した末梢血中の総リンパ球数を年齢及び被爆状態別に評価した。放射線の影響は認められなかったが、70歳以上の対象者のリンパ球絶対数に有意な減少がみられ、50-59歳の者にその最大値がみられた。

### 緒 言

原子爆弾被爆者及びその対照としての非被爆者からなる大規模集団を対象に、リンパ球の絶対数を集計する調査を行った。資料は被爆12年後から16年間にわたるものである。この調査の目的は、放射線障害の持続あるいは加齢によって起こり得るリンパ球絶対数の乱れをはっきりさせることである。

### 材料及び方法

成人健康調査集団は、放影研が診察及び臨床検査を用いて評価を行っている主要対象集団である。広島及び長崎の成人健康調査集団は、両市それぞれの被爆者と、それに年齢、性を一致させて抽出した対照者からなる。<sup>1</sup> 1958年、広島及び長崎のABCCでは、約20,000人からなるこの集団を対象に、2年ごとの検診が開始された。

調査への参加は自発的なもので、受診率は約80%であった。対象者全員について詳細な病歴記録が行わ

recording of extensive medical histories, physical examination and routine laboratory analyses including complete blood counts, urinalysis, etc., were performed on all subjects. Air dose radiation exposure (T65D) estimates have been completed for most of the AHS sample. Belsky et al<sup>2</sup> have reviewed the results of the first 10 years of examinations.

Data concerning lymphocyte counts were stored in the form of total white blood cell (WBC) counts, coupled with corresponding WBC differentials. These data were easily converted to absolute lymphocyte counts by the simple calculation:

$$\text{Absolute Lymphocyte Count} = \text{total WBC} \times \% \text{ lymphocytes}$$

$$\text{リンパ球絶対数} = \text{全白血球数} \times \text{リンパ球百分比}$$

Data from examination cycle 1 (1958-60), 4 (1964-66), and 7 (1970-72) were analyzed independently. The data were tabulated in a matrix fashion with age at examination (0-29, 30-39, 40-49 . . . ) as columns, and T65 dose in rad (NIC, 0-9, 10-49, . . . ) as rows. As indicated below, each entry in the matrix consisted of: n (number of persons in that cell), mean (mean absolute lymphocyte count for that cell), and SD (standard deviation). The non-exposed or not-in-city (NIC) group was checked for a pure "aging" effect. Both radiation and aging effects were sought in the exposed groups.

れたほか、診察並びに完全血球数算定、検尿などの通常の臨床検査も行われた。被曝の空気線量 (T65D) 推定もこの集団のほとんどの対象者について完了している。Belsky ら<sup>2</sup> は、最初の10年間の診察結果について検討を行っている。

リンパ球数に関する資料は、全白血球数とそれに相応する白血球分類像の形で保存されている。これらの資料は次の簡単な計算により、リンパ球絶対数への転換は容易である。

第1周期 (1958-60年)、第4周期 (1964-66年) 及び第7周期診察 (1970-72年) の資料をそれぞれ別個に解析した。資料はマトリックス形式で製表され、受診時年齢 (0-29, 30-39, 40-49歳...) を縦の列に、T65D 線量 (市内にいなかった者、0-9, 10-49 rad...) を横の行に示した。マトリックスへの各値の記入は下記のようにした。すなわち、n-セル内の例数、平均値-そのセル内の平均リンパ球絶対数、及び標準偏差、SD である。非被爆者又は市内にいなかった群については、純然たる“加齢”影響を調べた。被爆群では、放射線と加齢の双方の影響を調べた。

	..... 0-29 .....	AGE 年齢
DOSE 線量	100-199rad	n = 197 mean = 2086 SD = 758 標準偏差

## RESULTS

The results of the three examination cycles analyzed are summarized in Tables 1-3. There appears to be no relation between the magnitude of the absolute lymphocyte counts and the extent of radiation exposure. Figures 1-3 (cycle 1, 4, and 7) present these data in graphic fashion.

## 結 果

三つの周期診察の解析結果は表1-3に要約した。リンパ球絶対数と放射線被曝の程度との間には関連がないようである。図1-3 (第1、第4及び第7周期) は、これらの資料をグラフで示す。

TABLE 1 ABSOLUTE LYMPHOCYTE COUNTS, FIRST EXAMINATION CYCLE (1958-60)

表1 リンパ球絶対数, 第1周期診察(1958-1960年)

T65 Dose in rad		Age in years						Total
		0-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70+	
NIC	No.	607	740	559	580	393	130	3009
	Mean	2180	2111	2078	2216	2055	1996	2127
	SD	744	750	739	810	834	681	769
0-9	No.	879	875	650	739	517	181	3841
	Mean	2138	2041	2131	2172	2103	2060	2113
	SD	757	713	748	840	855	806	780
10-49	No.	364	372	386	454	287	125	1988
	Mean	2105	2105	2063	2165	2088	1949	2098
	SD	778	744	742	805	815	851	782
50-99	No.	169	231	162	214	138	44	958
	Mean	2096	2068	2029	2167	1980	1838	2065
	SD	727	728	751	866	698	629	759
100-199	No.	197	283	158	204	117	25	984
	Mean	2086	2059	1966	2122	2017	1935	2054
	SD	758	740	743	787	786	707	759
200-299	No.	106	171	89	85	58	12	521
	Mean	2186	1996	2020	2013	1993	2037	2042
	SD	757	640	820	592	743	795	707
300+	No.	164	192	89	111	79	19	654
	Mean	2247	2051	2000	2186	2259	2027	2141
	SD	820	729	756	828	927	772	803
Total	No.	2552	3033	2162	2449	1616	542	12354
	Mean	2143	2074	2074	2172	2073	1988	2104
	SD	757	727	747	816	823	768	771

One can control for age with these graphs by selecting a specific bar pattern and following it along the abscissa. For all three cycles, with age controlled, there is no consistent relationship between radiation dose and the absolute number of lymphocytes.

Figures 4-6 are taken from Tables 1-3 respectively. They graphically demonstrate a significant diminution in the absolute lymphocyte counts in the 70 or more age group. This finding holds true for all three examination cycles and for all groups, whether heavily irradiated or nonexposed. Table 4 analyzes the data in a different fashion, with the mean absolute lymphocyte counts transformed by square root<sup>3</sup> to produce values which follow the Gaussian distribution. For each of the three cycles, the mean lymphocyte count for the 70 or more age group is significantly less ( $P < .0001$ ) than that of all individuals aged 0-69.

これらのグラフの特定の棒図を選び、横軸をたどって行けば、年齢別の値を求めることができる。年齢を一定にした場合、三つの周期には、放射線量とリンパ球絶対数との間に一貫した関係がみられない。

図4-6は、それぞれ表1-3に基づくものである。これらは、70歳以上の群のリンパ球絶対数における有意な下降をグラフで示したものである。この所見は、三つの周期診察のいずれにも認められるし、また重度被爆者にも非被爆者にも認められる。表4では、平方根<sup>3</sup>によって転換されたリンパ球絶対数の平均値を用いる別の方法で資料を解析し、Gaussian分布を呈する値を求めた。三つの周期診察のいずれにおいても、70歳以上の群の平均リンパ球数は、0-69歳の全員の場合よりも有意に少ない( $P < .0001$ )。

TABLE 2 ABSOLUTE LYMPHOCYTE COUNTS, FOURTH EXAMINATION CYCLE (1964-66)

表2 リンパ球絶対数, 第4周期診察(1964-1966年)

T65 Dose in rad		Age in years						Total
		0-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70+	
NIC	No.	245	288	639	612	550	225	3059
	Mean	2094	2109	1972	2114	1990	1883	2038
	SD	672	738	659	738	703	646	709
0-9	No.	320	1102	774	749	717	308	3970
	Mean	2061	2071	1988	2139	2011	1864	2040
	SD	620	701	674	761	736	715	712
10-49	No.	169	380	359	432	412	170	1922
	Mean	2041	2109	2097	2114	1975	1810	2047
	SD	670	683	753	741	782	639	732
50-99	No.	52	244	198	179	196	67	936
	Mean	1994	1979	2006	2042	1965	1724	1976
	SD	620	640	726	627	738	725	685
100-199	No.	81	350	223	186	194	71	1105
	Mean	2014	2073	1939	2143	2025	1978	2039
	SD	600	706	696	722	912	744	744
200-299	No.	55	203	135	107	85	37	622
	Mean	1928	2004	1937	2164	1958	2114	2011
	SD	596	772	661	712	712	944	730
300+	No.	95	216	128	110	114	44	707
	Mean	2130	2136	2084	2074	2215	2047	2123
	SD	782	697	761	721	696	652	721
Total	No.	1041	3484	2574	2450	2323	937	12809
	Mean	2050	2074	2004	2123	2005	1865	2041
	SD	654	709	692	740	752	697	718

## DISCUSSION

Lymphocytes are exquisitely sensitive to radiation. Cronkite and Bond<sup>4</sup> have ranked mammalian tissue in order of decreasing susceptibility to radiation:

1. Spermatogonia
2. Lymphocytes
3. Erythroblasts
4. Remaining classical hematopoietic tissues
5. Epithelium of small intestine
6. Stomach
7. Colon
8. Skin
9. Central nervous system
10. Muscle
11. Bone
12. Collagen

Schrek<sup>5</sup> has demonstrated marked destruction of normal lymphocytes in vitro following exposure

## 考 察

リンパ球は放射線に対して極めて敏感である。Cronkite 及び Bond<sup>4</sup> は、哺乳類の組織を、放射線に対して感受性の高いものから順番に次のように位置付けている。

1. 精祖細胞
2. リンパ球
3. 赤芽球
4. その他の典型的な造血組織
5. 小腸上皮
6. 胃
7. 結腸
8. 皮膚
9. 中枢神経系
10. 筋肉
11. 骨
12. 膠原質

Schrek<sup>5</sup> は、試験管内の正常リンパ球にわずか50rad

TABLE 3 ABSOLUTE LYMPHOCYTE COUNTS, SEVENTH EXAMINATION CYCLE (1970-72)

表3 リンパ球絶対数, 第7周期診察(1970-1972年)

T65 Dose in rad		Age in years						Total
		0-20	30-39	40-49	50-59	60-69	70+	
NIC	No.	67	322	807	499	499	354	2548
	Mean	2167	2060	2064	2067	2010	1792	2018
	SD	775	709	704	689	701	665	704
0-9	No.	93	448	1013	649	674	487	3364
	Mean	2077	2096	2048	2095	1935	1758	2000
	SD	650	686	693	729	696	618	697
10-49	No.	39	178	386	325	377	238	1543
	Mean	1969	2085	2053	2136	1968	1739	2003
	SD	568	740	690	739	731	642	717
50-99	No.	10	75	288	150	160	105	788
	Mean	1912	1981	2013	2088	1926	1689	1962
	SD	603	594	642	657	638	590	642
100-199	No.	18	89	364	189	164	111	935
	Mean	2004	2040	1968	2042	1888	1643	1938
	SD	620	589	681	708	638	671	677
200-299	No.	12	57	213	107	83	53	525
	Mean	1823	2094	1964	2149	1922	1779	1987
	SD	612	902	676	889	672	649	751
300+	No.	36	85	225	91	93	63	593
	Mean	2519	2316	2137	2048	2024	1835	2122
	SD	795	916	736	768	650	612	763
Total	No.	283	1293	3519	2089	2108	1441	10733
	Mean	2114	2087	2042	2094	1959	1757	2005
	SD	698	719	694	727	690	637	704

TABLE 4 SQUARE ROOT OF MEAN ABSOLUTE LYMPHOCYTE COUNTS BY AGE

表4 平均リンパ球絶対数の平方根, 年齢別

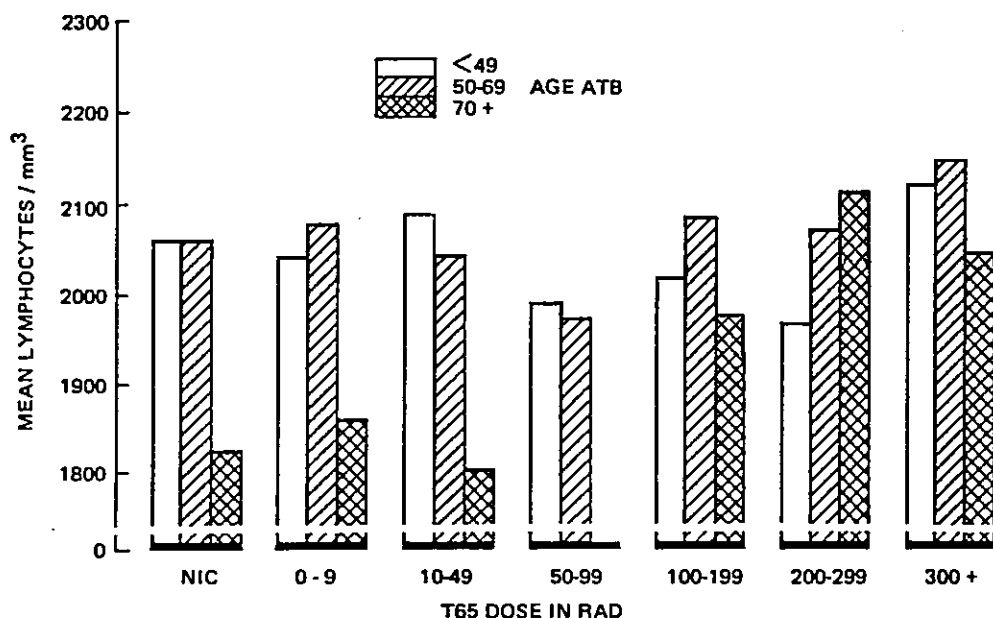
Examination cycle	Age in years		Significance level
	0-69	70+	
1	44.72	43.3	P = .000075
4	44.63	42.4	P = <10 <sup>-16</sup>
7	44.52	41.2	P = <10 <sup>-24</sup>

to as little as 50 rad of ionizing radiation. Following whole body irradiation, there is a rapid decline in lymphocytes from the peripheral blood, lymph nodes, thymus, spleen, and other lymphoid tissues.<sup>6</sup> This abrupt fall in lymphocyte population cannot be explained solely on the basis of damage to lymphocyte producing stem

の電離放射線を照射したところ, 著しく破壊されたことを認めている。全身照射後には, 末梢血液, リンパ節, 胸腺, 脾臓及びその他のリンパ様組織のリンパ球数が急減する。<sup>6</sup> これは, 短命であるリンパ球でもその細胞分裂期間は比較的長いので,<sup>7</sup> リンパ

FIGURE 1 MEAN ABSOLUTE LYMPHOCYTE COUNT BY DOSE,  
FIRST EXAMINATION CYCLE (1958-60)

図1 平均リンパ球絶対数，線量別—第1周期診察，1958—1960年



cells as even short lived lymphocytes have a relatively long intermitotic period.<sup>7</sup> It is generally agreed that ionizing radiation has a "lymphocytolytic" action similar to the action of a pharmacological dose of corticosteroids. In animal studies, Hulse<sup>8</sup> described a bimodal disappearance of lymphocytes from the peripheral blood and bone marrow following sublethal irradiation. After a rapid decline in the majority of circulating lymphocytes, there was a slower drop off in the remaining population. This was understood to represent an initial "cytolytic" effect on mature lymphocytes followed by a slower decline due to failure of production by lymphopoietic cells.

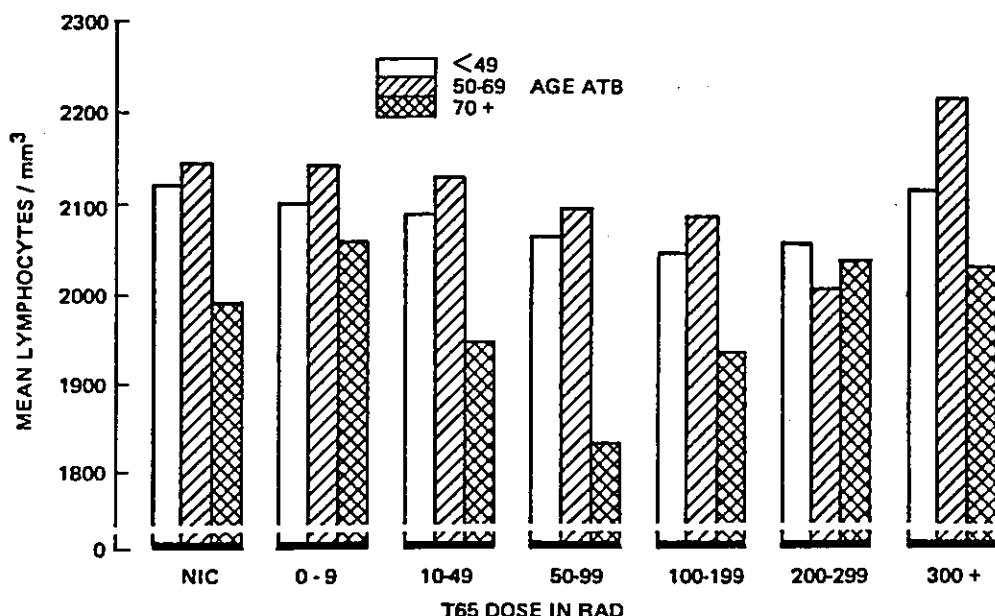
In contrast to an isolated exposure to high doses of radiation, the effects of low dose, chronic radiation exposure (e.g., radiation workers, radiologists) on absolute lymphocyte counts have usually been towards lymphocytopenia, associated with a mild leukopenia.<sup>6</sup> However, there have also been reports of leukocytosis with lymphocytosis.<sup>9,10</sup>

球を生産する幹細胞の損傷のみによっては説明できない。電離放射線が corticosteroid の薬理作用と同様の "リンパ球崩壊" 作用を示すことは、一般に認められている。Hulse<sup>8</sup> は、動物実験において、致死量以下の放射線照射後の末梢血液及び骨髓におけるリンパ球の2峯性の消失を報告している。循環リンパ球数の大部分が急減した後、残りのリンパ球はそれより緩慢な速度で減少する。これは、成熟細胞に及ぼす最初の "細胞崩壊" とそれに続くリンパ球生成細胞の生産減退による緩慢な減少を反映するものと考えられた。

数少ない高線量放射線被曝の事例に対し、慢性的な低線量放射線被曝(例えば放射線関係の労働者、放射線科医)においては、放射線のリンパ球絶対数に及ぼす影響としては、通常、軽度の白血球減少を伴うリンパ球減少が認められている。<sup>6</sup> ただし、リンパ球増多を伴う白血球増多の報告もある。<sup>9,10</sup>

FIGURE 2 MEAN ABSOLUTE LYMPHOCYTE COUNT BY DOSE, FOURTH EXAMINATION CYCLE (1964-66)

図2 平均リンパ球絶対数, 線量別—第4周期診察, 1964—1966年



The rate and extent of recovery from severe postirradiation lymphocytopenia has not been well documented. Wald<sup>8</sup> has pointed out that the time intervals in the sequential depletion, reappearance, and complete reestablishment of lymphocyte populations has a variance with species as well as with the extent of exposure. In a study involving rabbits exposed to large doses of radiation (300 rad) lymphocyte recovery was incomplete at 3 months.<sup>11</sup> Conard,<sup>12</sup> in reporting on the Marshallese accidentally exposed to fallout radiation, noted a relative lymphocyte deficit in the exposed cohort up to 8 years later.

Late studies on lymphocyte populations in the survivors of the A-bombs in Hiroshima and Nagasaki are not complete. The early findings were reported by Blaisdell<sup>13</sup> in a summary of hematological studies performed at ABCC, in both cities, during 1947-59. In 1947-48 (19-32 months after exposure) a hematology survey (HE67) of Hiroshima survivors was undertaken involving 924 Hiroshima survivors, selected from more than 16,000 people who had given a history

放射線被曝による強度のリンパ球減少からの回復の率及び程度については、あまり報告はない。Wald<sup>8</sup>は、リンパ球の消失、再現、及び完全な回復の経時的過程は、被曝の程度に応じて異なるのと同様に生物の種族により異なると指摘している。大量の放射線(300rad)に被曝したウサギの調査では、3か月後においてもリンパ球の回復が不完全であった。<sup>11</sup> Conard<sup>12</sup>は、放射線降下物に偶然被曝した Marshall 群島の住民について報告し、被曝8年後においても相対的なリンパ球減少を認めている。

広島・長崎における原爆被爆者のリンパ球に関する最近の調査は完了していない。初期の所見は Blaisdell<sup>13</sup>が1947—59年に両市の ABCC で行われた血液学的調査を要約し報告している。1947—48年(被爆から19—32か月後)に広島の被爆者に関する血液学的調査(HE 67)が行われ、これは原爆後130日以内に脱毛を呈した広島の被爆者16,000人以上の中から選ばれ

FIGURE 3 MEAN ABSOLUTE LYMPHOCYTE COUNT BY DOSE, SEVENTH EXAMINATION CYCLE (1970-72)

図3 平均リンパ球絶対数，線量別—第7周期診察，1970—1972年

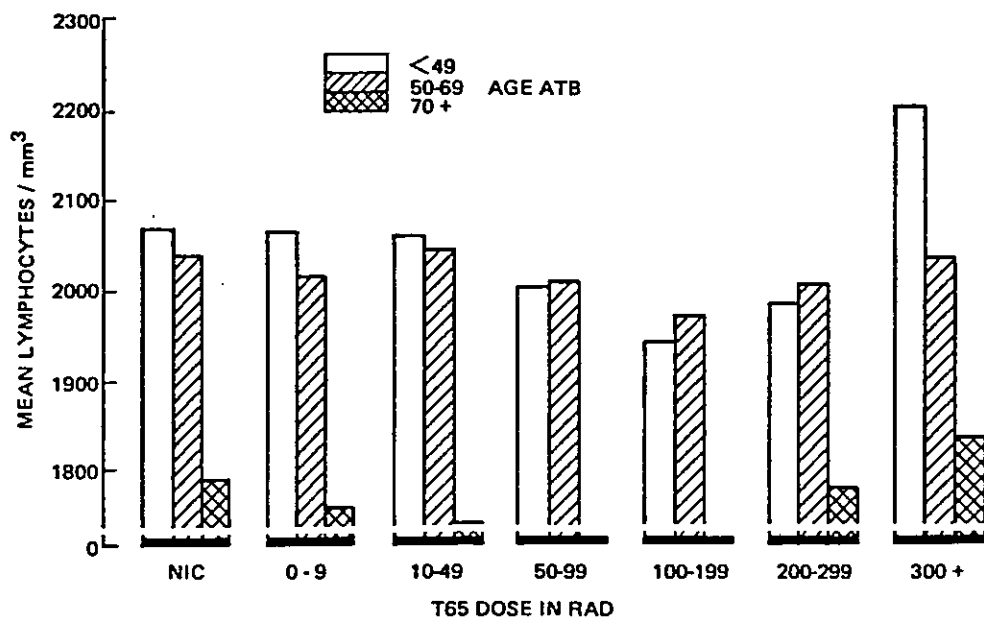


FIGURE 4 MEAN ABSOLUTE LYMPHOCYTE COUNT BY AGE, FIRST EXAMINATION CYCLE (1958-60)

図4 平均リンパ球絶対数，年齢別—第1周期診察，1958—1960年

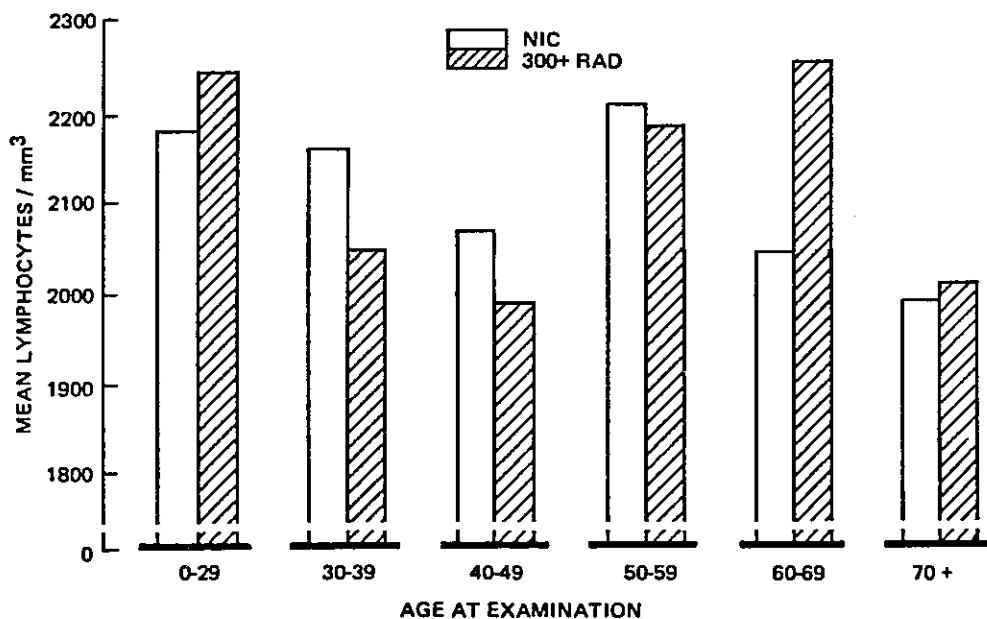


FIGURE 5 MEAN ABSOLUTE LYMPHOCYTE COUNT BY AGE, FOURTH EXAMINATION CYCLE (1964-66)

図5 平均リンパ球絶対数，年齢別—第4周期診察，1964—1966年

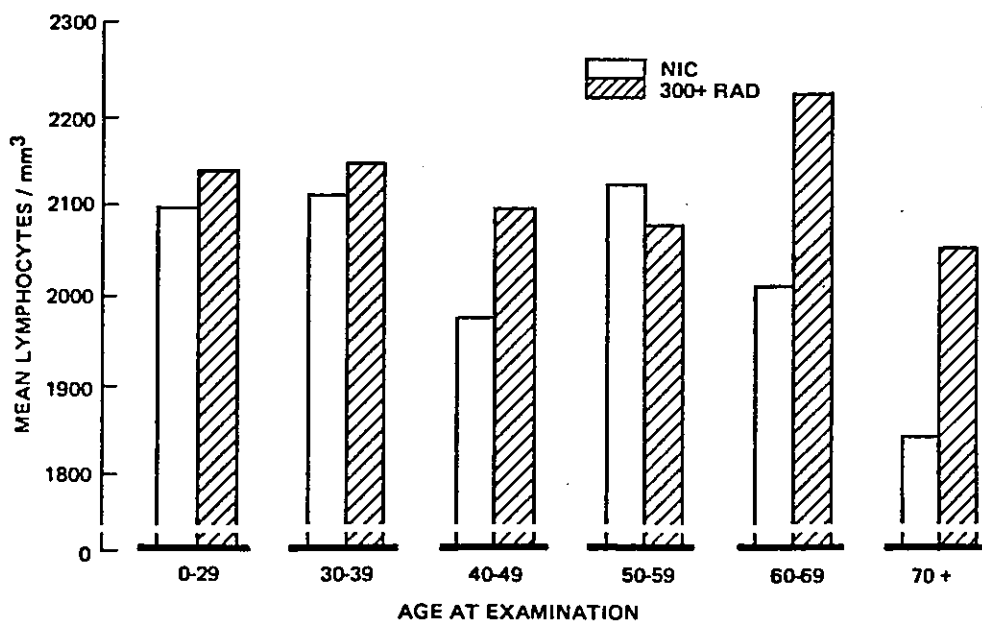
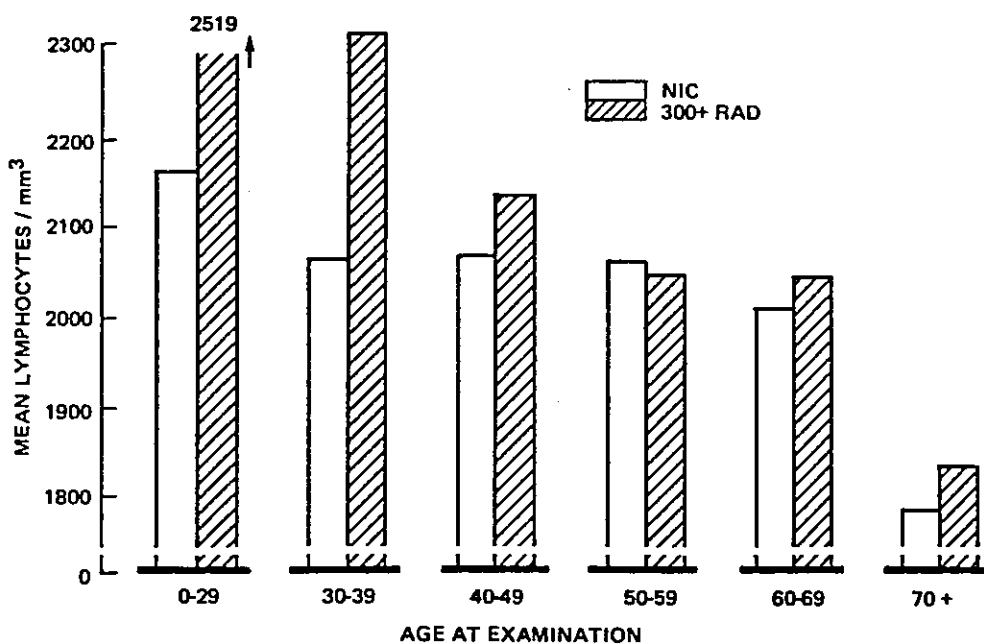


FIGURE 6 MEAN ABSOLUTE LYMPHOCYTE COUNT BY AGE, SEVENTH EXAMINATION CYCLE (1970-72)

図6 平均リンパ球絶対数，年齢別—第7周期診察，1970—1972年



of epilation within 130 days of the A-bomb. At that time, the gamma component of total radiation exposure was estimated to be 300-700 rad for this cohort (even though 20% of the individuals were more than 2,000m from the hypocenter). The control sample consisted of 995 individuals from Kure City (approximately 19km from Hiroshima). Leukocyte counts and WBC differentials were performed on both groups. Although the total leukocyte counts were approximately the same in both the Hiroshima survivors and the Kure controls, the relative lymphocyte count was slightly lower and the eosinophil count slightly higher in Hiroshima. In 1948-49, a follow-up HE67 survey with a similar but not identical sample failed to demonstrate a difference in lymphocyte percentages between Hiroshima survivors and Kure controls.

During the years 1953-56 an adult medical survey (ME74) was conducted in Hiroshima. This sample was designed to focus on a population of heavily irradiated survivors. It consisted of 5,000 adults who reported themselves to have been within 2,000m from the hypocenter at the time of the bomb (ATB) and who gave a history of epilation, purpura, or oropharyngeal ulceration. The control cohort was made up of a group matched for age and sex, who were reportedly 3,000-3,500m from the hypocenter. There were no significant differences in lymphocyte percentages between exposed and controls.

The results of the AHS first five cycles of examination (1958-68) were reported by Belsky et al.<sup>2</sup> The effect of radiation on the lymphocyte counts was not analyzed at that time. The present study investigated this question for three isolated cycles. In the analysis of the data there was awareness of several confounding problems which could have influenced correlations with radiation exposure.

Blaisdell<sup>13</sup> noted a fall in the mean leukocyte count in Hiroshima during the period 1947-56 (9000/ml to 5500/ml). He points out that this decline was coincident with controls, and therefore not a radiation effect. WBC differentials did not change significantly during the same period so that the absolute lymphocyte counts fell proportionately. A similar decline, during the same time, was noted in Nagasaki, albeit the absolute figures were slightly higher than in Hiroshima. Also, a general decline in

た924例を対象とするものであった。当時、この集団の総被曝線量中のガンマ線は、300-700radと推定された(ただし、20%が爆心地から2,000m以上の地点で被曝していた)。対照群は呉市(旧広島市から約19km)の住民995人からなっていた。この両集団について白血球数算定及び白血球分類像検査が行われた。全白血球数は広島と呉の対照者ではほぼ同じであったが、広島では相対的リンパ球数はやや少なく、好酸球数はやや多かった。1948-49年に、同一ではないが大体同じ対象者を用いて行われたHE 67追跡調査では、広島と呉の対照者との間にリンパ球百分比に差は認められなかった。

1953-56年には、広島で成人調査(ME 74)が行われた。この対象集団は、重度被爆者を主体として設定され、原爆時爆心地から2,000m未満の地点にあり、脱毛、紫斑、又は口腔咽頭潰瘍を経験したと報告した者5,000人からなるものであった。対照群は、爆心地から3,000-3,500mにいた者で、年齢及び性は被爆群と一致させていた。被爆群と対照群との間にはリンパ球百分比に、有意な差はみられなかった。

成人健康調査の最初の5周期(1958-68年)の検診結果は、Belskyら<sup>2</sup>によって報告されている。当時は、放射線がリンパ球数に及ぼす影響については、解析が行われなかった。今回の調査は、この問題をそれぞれ三つの周期について調べたものである。資料解析に当たっては、放射線被曝との相関に影響を及ぼし得る幾つかの複雑な問題が存在することを承知していた。

Blaisdell<sup>13</sup>は、1947-56年の期間における広島の平均白血球数の低下(9000/mlから5500/ml)を認めており、この低下は対照群にも一致して認められるので、放射線の影響ではないと指摘した。白血球分類像はその期間中に有意な変化を示さなかった。長崎では、同じ期間に同様の低下が認められたが、絶対数は広島よりもやや高かった。また、その

leukocyte counts throughout Japan was suggested at that time. The decline in WBC is believed to be related to a reduction in intestinal parasitism and a shorter duration of bacterial infections in the resident populations of Japan, coincident with improved hygiene standards and the introduction of antibiotics during this period. In reviewing WBC counts from the five examination cycles, 1958-68, values appear to have stabilized.

It seemed probable that age ATB, as well as the vague phenomenon of aging might have an effect on absolute lymphocyte counts and needed to be controlled for if one was to look for an isolated radiation effect. Experimental studies on rats and mice<sup>14,15</sup> have shown that the age of animal at the time of irradiation plays a significant role in the development of late radiation effects (i.e., induction of neoplasms, lens opacities, life shortening, etc.). The late effects were greater in those animals exposed at a young age, dropped off with exposure at increasingly older age groups, and often showed a second peak with exposure at a very old age. Jablon and Kato,<sup>16</sup> in studying the mortality of A-bomb survivors, reached a similar conclusion in regard to the leukemogenic effects of radiation. They reported that those most susceptible to this effect were either in the youngest or oldest age brackets at the time of exposure, while those in the intermediate age grouping (10-49 years) had a significantly lower risk.

The supposition that radiation could effect lymphocytes, years after exposure, is not without some precedence. Awa et al<sup>17</sup> have described chromosomal aberrations in circulating lymphocytes from A-bomb survivors, 20 years after exposure. Though the isolated effects of radiation and aging might be too small to be detected, a potentiation, through the combination of the two, might be appreciated though it was not detected in the present study.

Lymphopenia is not unique to acute radiation exposure. Cassileth<sup>18</sup> has catalogued multiple causes of lymphopenia including immunoglobulin disorders (e.g., Wiskott-Aldrich Syndrome, thymic abnormalities), intestinal lymph loss (e.g., thoracic duct drainage, impaired intestinal lymph drainage as in Whipple's disease, severe right-sided heart failure), increased lymphocyte destruction (e.g., acute radiation exposure, chemotherapy, increased plasma corticoids) as well as a myriad of miscellaneous maladies

当時、日本では全国的に白血球数が減少していることが示唆された。この白血球数の減少は、その時期における衛生水準の向上と抗生物質の導入に伴う日本人の腸内寄生虫の減少や細菌感染症の罹病期間短縮と関連があるとされている。1958-68年の5診察周期における白血球数の検討では、数値は安定してきたようであった。

原爆時年齢並びに加齢という漠然とした現象がリンパ球絶対数に影響を及ぼしているかもしれないと考えられるので、放射線の影響のみを求めるには、それらの影響を除く必要があると考えられた。ラット及びマウスに関する実験<sup>14,15</sup>では、放射線被曝時の動物の年齢は、放射線の後発性影響(すなわち、新生物、水晶体混濁、寿命短縮などの誘発)の発現に有意な役割をはたすことが認められている。この後発性影響は、若年齢で被曝した動物では大きく、年齢の増加につれて低下し、高年齢で被曝した例ではしばしば第2のピークが認められた。Jablon 及び加藤<sup>16</sup>は、原爆被爆者の死亡率調査で、放射線の白血病誘発効果に関して同様の結論に達している。その報告では、この影響を最も多く受けたのは、被爆時に最も若かった群及び最も高齢であった群であり、中間年齢群(10-49歳)にいた者は有意に低い危険率を示したと述べている。

放射線が被曝から数年後でもリンパ球に対して影響を及ぼし得るという想定は、新しいものではない。阿波ら<sup>17</sup>は、被爆20年後の原爆被爆者の循環リンパ球に認められた染色体異常について述べている。放射線や加齢の個々の影響は、それぞれあまりにも小さくて分からないかもしれないが、この二つを組み合わせれば、その相乗作用により、本調査では探知できなかったとはいえ、見分けることができるかもしれない。

リンパ球減少は急性放射線被曝の場合のみに認められるものではない。Cassileth<sup>18</sup>は、リンパ球減少の原因を多数列挙しており、この中には免疫グロブリン異常(例えば、Wiskott-Aldrich 症候群、胸腺異常)、腸管リンパ喪失(例えば、胸管排液、Whipple 氏疾患にみられる腸管リンパ排液障害、重度の右側心不全)、リンパ球破壊(例えば、急性放射線被曝、化学療法、

including Hodgkin's disease, aplastic anemia, sarcoid, acute and chronic renal failure, terminal carcinoma, and miliary tuberculosis. In order to isolate a pure radiation effect on absolute lymphocyte counts, the sample size must be large enough to render the relative effect of any of these other causes of lymphopenia (each with a small incidence) insignificant. It was felt that the sample size of approximately 12,000 people was large enough to provide this "washout" effect.

Absolute lymphocyte counts give no information concerning the relative population of T or B cells. It is conceivable that one of these subpopulations could decrease with a compensatory increase in the other, yielding a normal absolute lymphocyte count. Data on T and B lymphocyte populations are not available from the AHS sample. In future years, with the implementation of simpler techniques for enumeration, these two populations of lymphocytes could be critically evaluated.

A cross-sectional approach (i.e., looking at an isolated cycle examination) is not ideal in that it lends itself to a selection bias. Subjects exposed at an old age might be the individuals who have age-related changes in their absolute lymphocyte counts. At the point in time where the cross-sectional analysis is made, these individuals might no longer be living. A more ideal approach would be to follow any particular individual, longitudinally, through all examination cycles. It is anticipated that this type of study will be conducted in the future at RERF.

In the course of analyzing absolute lymphocyte counts for radiation effects, it was necessary to look at the isolated effect of age, at time of examination, in order that its effect might be controlled when assessing radiation effects. Also, absolute lymphocyte counts in aging populations is a phenomenon with its own significance, independent of prior radiation exposure.

As the prototypical immunocyte, the lymphocyte is the focus of attention in the controversial immunologic theory of aging; a theory proposed most notably by Walford.<sup>19</sup> In essence, the theory predicts that the failure of the immune system leads to accelerated senescence, by leaving the organism vulnerable to infection, neoplasia, and the so-called autoimmune diseases. This failure can come about either by failure of lymphocyte function or by simple reduction in

血漿コルチコイドの増加),並びに Hodgkin 氏病, 再生不良性貧血, サルコイド, 急性及び慢性の腎不全, 末期癌, 及び粟粒性結核などの多数の疾患を挙げている。リンパ球絶対数に及ぼす放射線の影響を求めるには, 上述したその他のリンパ球減少(それぞれ発生率は小さい)の原因の相対的影響が有意でなくなるほど, 調査集団の規模は十分な大きさがなければならない。この“除外”の効果を得るには, 約 12,000 人の調査集団であれば十分な大きさであると考えられた。

リンパ球絶対数では, T 又は B 細胞の相対的数の情報は得られない。これらの sub-population の一つが減少し, 代償的に他のものが増加して正常なリンパ球絶対数が維持されることも考えられる。T 及び B リンパ球群に関する資料は, 成人健康調査集団については得られていない。将来はより簡便な計算法によって, これら 2 種類のリンパ球について精密に評価できるようになるであろう。

横断的方法(すなわち, 一つの周期診察だけについての検討)では, 選定上のかたよがりがあり, 理想的ではない。高齢で被曝した者には, リンパ球絶対数に年齢関連の変化が認められるかもしれない。横断的な解析が行われる時点では, これらの者はもはや生存していないかもしれない。特定の個人を各診察周期の都度縦断的に検査を行う方がより理想的である。放影研では将来この種の調査が行われるものと期待される。

放射線の影響を調べるリンパ球絶対数の解析では, 診察時に年齢のみの影響を調べて, 放射線影響の評価の際にそれを除外できるようにする必要があった。また, 加齢していく集団におけるリンパ球絶対数は, 放射線被曝とは別に, それ自体有意である。

リンパ球は, いろいろと論議されている加齢の免疫学的理論の中にあって, 典型的な免疫球として注目的になっている。提唱されている理論の中で Walford<sup>19</sup> のものが最もよく知られている。要するにこの理論では, 免疫系の不全は, 生物を感染とか, 新生物とか, いわゆる自己免疫疾患にかかり易くし, 老化を促進させると言っている。この不全は, リンパ球機能の不全, もしくは免疫球数の単なる減少によつ

the number of immunocytes. The limitations, over-interpretations, and over-acceptance of this theory have been reviewed by Schwartz.<sup>20</sup>

Lymphocyte function (e.g., response to allogenic lymphocytes, pokeweed mitogens, and phytohemagglutinin, as well as delayed hypersensitivity reactions) has been shown to be impaired with increasing age.<sup>21,22</sup> The effects of age on the absolute lymphocyte counts, as well as T and B cell counts, have not been well documented. It is known that there is a continuous decline in the absolute lymphocyte count from infancy to puberty (approximately 5000/ml to 2000/ml). Betke<sup>23</sup> states that from puberty to advanced old age (90 years) no further changes occur. Weksler<sup>24</sup> reported identical percentages of T and B cells both in young (25-40) and old (75-96) age groups. Shapleigh<sup>25</sup> as well, claims the absolute number of lymphocytes do not change as a function of age. Multiple studies have claimed an attenuation of lymphocytes with aging populations. A group in Poland compared a middle-aged group of people with a cohort aged 65-86 and found a moderate lymphopenia in the older-age group.<sup>26</sup> Corosella<sup>27</sup> noted a significant fall in rosette forming T cells in a group aged 46-60. Conard<sup>28</sup> in his 20-year review of findings in the Marshallese, reported a very slight reduction in lymphocytes with increasing age in both the exposed and non-exposed groups. Diaz-Jouanen et al<sup>29</sup> found a significant reduction in total number of lymphocytes in an elderly population, due mostly to a diminution in the number of T cells.

Although Belsky et al,<sup>2</sup> in their report on the AHS first five examination cycles, stated that the differential counts showed no age relationship, they also noted that the absolute lymphocyte counts were not examined. They then stated that, in general, WBC counts did decrease with age; the inference being that the absolute lymphocyte counts decreased proportionately.

In the present study we were able to demonstrate a significant ( $P < .0001$ ) drop of approximately 10% in absolute lymphocyte counts in the 70 or more age group. Though this phenomenon has been suspected for aging populations throughout the world, this is the first study with a sample size large enough to convincingly demonstrate it. It is unclear whether the magnitude of this drop at ages of 70 and over is sufficient to account for a reduction in immune surveillance

ても起こり得る。この理論の限界と、過剰解釈及び過剰受容については、Schwartz が検討を行っている。<sup>20</sup>

リンパ球機能、例えば、同種(異系)リンパ球、ヤマゴボウ分裂誘発因子、及び植物性血球凝集素(PHA)に対する反応、並びに遅延型過敏症の反応は、年齢の増加とともに障害されることが認められている。<sup>21,22</sup> リンパ球絶対数並びにT及びB細胞に及ぼす年齢の影響については、いまだ十分な報告がない。乳児期から思春期までリンパ球絶対数(約5000/mlから2000/ml)が継続的に低下することは知られている。Betke<sup>23</sup>は、思春期から最高齢期(90歳代)までの間ではそれ以上何ら変化はないと述べている。Weksler<sup>24</sup>は、若年群(25-40歳)と高齢群(75-96歳)において、T及びB細胞の百分比は同じであると報告した。Shapleigh<sup>25</sup>も、リンパ球の絶対数は年齢の関数として変化しないと述べている。リンパ球は、加齢とともに減衰すると述べている調査結果は多い。ポーランドの研究者は、中年群と65-86歳の高齢群を比較し、高齢群に中等度のリンパ球減少を認めている。<sup>26</sup> Corosella<sup>27</sup>は、46-60歳の群のロゼット形成性T細胞に有意な減少を認めた。Conard<sup>28</sup>は、Marshall 群島住民に関する20年間の所見を検討し、被曝群・非被曝群ともに年齢の増加に伴うリンパ球の減少は極めて軽度のものであったと報告した。Diaz-Jouanenら<sup>29</sup>は、高齢群のリンパ球総数に、主としてT細胞数の減少による有意な減少を認めている。

Belskyら<sup>2</sup>は、成人健康調査の最初の5周期の検診に関する報告で、白血球分類像では年齢との関連性は認められなかったと述べたが、リンパ球絶対数については調べていないことを断っている。なお、白血球数は全般的に年齢とともに減少したと述べ、これはリンパ球絶対数が比例的に減少したことを意味すると付け加えている。

本調査では、70歳以上の群のリンパ球絶対数に約10%もの有意な( $P < .0001$ )下降を認めた。この現象は、全世界の高齢者層に認められるのではないかと考えられてきたことであるが、今回の調査はそれを確信させるに足る大規模な集団を対象に立証された最初のものである。70歳以上の群におけるこの減少の大きさが悪性腫瘍や自己免疫疾患が発現する程度

to a level where malignancies and autoimmune disorders become manifest. If this drop was secondary to a predominant loss of T lymphocytes, with their potential for immunoregulation of B cell function, then it is indeed conceivable that this small diminution could be clinically significant.

にまで免疫監視が低下したことを説明するに十分であるかどうかは不明である。この減少が主としてB細胞機能の免疫規制能をもつTリンパ球の大きな減少に続発したものであるならば、この小さな減少は臨床的に有意であり得ると考えられる。

## REFERENCES

### 参考文献

1. ABCC-JNIH Adult Health Study, Hiroshima and Nagasaki. Research Plan. ABCC TR 11-62
2. BELSKY JL, TACHIKAWA K, JABLON S: ABCC-JNIH Adult Health Study. 5. Results of the first five examination cycles, Hiroshima-Nagasaki 1958-68. ABCC TR 9-71
3. STEEL RGD, TORRIE JH: Square root transformations. In *Principles and Procedures of Statistics*. New York, McGraw Hill, 1960
4. CRONKITE EP, BOND VP: Radiation Injury in Man. Springfield, Thomas, 1960
5. SCHREK R: Radiosensitivity of lymphocytes and granulocytes in vitro according to a method of unstained cell counts. *Proc Soc Exp Biol Med* 58:285, 1945
6. WALD N, THOMA G, BROWN G: Hematological manifestations of radiation exposure in man. In *Progress in Hematology Vol. 3*. Ed by L.M. Tocantins, New York, Grune and Stratton
7. FORD WL, GOWANS JL: The traffic of lymphocytes. *Semin Hematol* 6:67-93, 1969
8. HULSE EV: Lymphocyte depletion of the blood and bone marrow of the irradiated rat. A quantitative study. *Br J Haematol* 5:278-83, 1959
9. CRONKITE EP, BOND VP, CONARD RA: The hematology of ionizing radiation. In *Atomic Medicine*. Ed by C.F. Behrens, E.R. King, J.W.J. Carplender, Baltimore, Williams and Wilkins, 1969
10. FINCH SC: Recognition of radiation induced late bone marrow changes. *Ann NY Acad Sci* 145:748-54, 1967
11. DEBRUYN PP, TORNOVA-SVEHLIK M: Quantitative aspects of the effect of X-rays on lymphatic tissue. *Radiat Res* 6:573-84, 1957
12. CONARD R: Medical survey of the people of Rongelap and Utirik Islands nine and ten years after exposure to fallout radiation. Brookhaven National Laboratories, 908 (T-371), 1965
13. BLAISDELL RK, AMAMOTO K: Review of ABCC hematologic studies 1947-59. ABCC TR 25-66
14. JONES DCL, KIMELDORF DJ: Effect of age at irradiation on life span in the male rat. *Radiat Res* 22:106-15, 1964
15. LINDOP PJ, ROTBLAT J: The age factor in the susceptibility of man and animals to radiation. 1. The age factor in radiation sensitivity in mice. *Br J Radiol* 35:23-31, 1962
16. JABLON S, KATO H: Studies of the mortality of A-bomb survivors. 5. Radiation dose and mortality, 1950-70. *Radiat Res* 50:649-98, 1972 (ABCC TR 10-71)
17. AWA AA, NERIISHI S, HONDA T, YOSHIDA MC, SOFUNI T, MATSUI T: Chromosome aberration frequency in cultured blood cells in relation to radiation dose of A-bomb survivors. *Lancet* 2:903-5, 1971 (ABCC TR 27-71)

18. CASSILETH P: Hematology. Ed by Williams et al. New York, McGraw-Hill, 1972
19. WALFORD RL: The Immunologic Theory of Aging. Baltimore, Williams and Wilkins, 1969
20. SCHWARTZ RS: Another look at immunologic surveillance. *New Engl J Med* 293:181-3, 1975
21. ROBERTS-THOMPSON IC, WHITTINGHAM S, YOUNGHAIYUD U, MACAY I: Aging, immune response and mortality. *Lancet* 2:368-70, 1974
22. HALGREN HM, BUCKLEY CE III, GILBERT VA, YUNIS ES: Lymphocyte phytohemagglutinin responsiveness, immunoglobulins and autoantibodies in aging humans. *J Immunol* 111:1101-7, 1973
23. BETKE K: Aging changes in blood cells. In *Structural Aspects of Aging*. Ed by Burne, New York, Hafner, 1961. p231
24. WEKSLER H: Impaired lymphocyte function in aged humans. *J Clin Invest* 53:99-104, 1974
25. SHAPLEIGH JB, MAYES S, MOORE CV: Hematologic values in the aged. *J Gerontol* 7:207-19, 1952
26. KRZEMINSKA-LAWKOWICZOWA K, LAWKOWICZ VO, KOLAKOWSKA-POLUBIEC K, POLUBIEC A: The effect of age on certain hematological parameters. *Acta Haematol Pol* 5:177-98, 1974
27. CAROSELLA ED, MOCHANKO K, BRAUN M: Rosette forming T cells in human peripheral blood at different ages. *Cell Immunol* 12:323-5, 1974
28. CONARD R: A twenty-year review of the medical findings in a Marshallese population accidentally exposed to radioactive fallout. Brookhaven National Laboratories, Technical Report BNL 50424, 1975
29. DIAZ-JOUANEN E, STRICKLAND RG, WILLIAMS R: Studies of human lymphocytes in the new born and aged. *Am J Med* 58:620, 1975