

SUMMARY OF THE STUDIES AT ABCC-RERF CONCERNING THE LATE
HEMATOLOGIC EFFECTS OF ATOMIC BOMB EXPOSURE
IN HIROSHIMA AND NAGASAKI

広島・長崎における原爆被爆の血液学的後影響に関する
ABCC - 放影研調査研究の要約

STUART C. FINCH, M.D.

CLEMENT A. FINCH, M.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 not 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もので、その経費は日米両政府の平等分担により、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をもって運営されている。



SUMMARY OF THE STUDIES AT ABCC-RERF CONCERNING THE LATE
 HEMATOLOGIC EFFECTS OF ATOMIC BOMB EXPOSURE
 IN HIROSHIMA AND NAGASAKI

広島・長崎における原爆被爆の血液学的後影響に関する
 ABCC - 放射研調査研究の要約

STUART C. FINCH, M.D.¹; CLEMENT A. FINCH, M.D.²

*RERF Permanent Director and Chief of Research¹ and Professor Emeritus,
 University of Washington School of Medicine, Seattle, Wash²*

放射研常務理事兼研究担当事¹及び米国 Washington 州 Seattle 市
 Washington 大学医学部名誉教授²

SUMMARY

The most significant late hematologic effect of atomic bomb radiation exposure in the populations of Hiroshima and Nagasaki has been the increased occurrence of leukemia. The radiation effect for leukemia has disappeared in Nagasaki but slightly elevated rates still exist in Hiroshima. Multiple myeloma also is radiation-related, but there is only a suggestive relationship for malignant lymphoma. No evidence exists of a late radiation effect for primary disturbances of hematopoiesis in the absence of malignant disease. Somatic hematopoietic markers of previous radiation exposure include lymphocyte chromosomal aberrations and an increased frequency of mutant T-lymphocytes deficient in hypoxanthine phosphoribosyltransferase. A radiation effect also has been observed for the frequency of mutant erythrocytes lacking expression of glycophorin-A protein on the membrane. There is no evidence for radiation-induced disturbance of granulocyte function, but age-related accelerated decline in the immunological functions of T lymphocytes and age-related alteration in the number of certain subsets of circulating T and B lymphocytes appears to be radiation-related. A number of radiation-related hematology research proposals which might be considered for the future are included in this report.

要約

広島・長崎で原爆放射線に被曝した集団における最も有意な血液学的後影響は、白血病発生率の増加である。放射線の白血病に及ぼした影響は、長崎ではもはや認められなくなったが、広島では現在も発生率がわずかに高い。多発性骨髄腫にも放射線との関連が認められているが、悪性リンパ腫と放射線との関係は示唆されるにすぎない。悪性疾患以外には放射線後影響としての一次的な造血系の障害は認められない。造血系における放射線被曝の体細胞性マーカーとしては、リンパ球染色体異常及びヒポキサンチン・フォスフォリボシルトランスフェラーゼ (HPRT) 欠失突然変異 T リンパ球の増加が認められている。放射線の影響は、細胞膜グリコフォリン A 蛋白質を欠く突然変異赤血球の頻度にも認められた。顆粒球機能の放射線誘発障害は認められないが、年齢に伴って認められる T リンパ球免疫能低下の促進、並びに特定の循環 T 及び B リンパ球サブセット数の変化は放射線と関係しているようである。今後実施が検討される価値があると思われる放射線関連血液学的研究について幾つかの案を本報で示した。

INTRODUCTION

This report summarizes the current status of the late radiation-related hematologic effects which have been observed at ABCC-RERF in the exposed populations of Hiroshima and Nagasaki. It is hoped that this summary will facilitate the planning of future studies to detect newly appearing disease or continuing occult manifestations of radiation-induced damage to the hematopoietic system. The potential interaction of subclinical early radiation-induced bone marrow damage and changes associated with aging are strong indications for continued hematologic surveillance of the A-bomb exposed population. It is imperative that the opportunity not be missed to define any late changes which may occur in the A-bomb survivors while under medical surveillance at RERF.

Radiation risk estimates for all early ABCC studies up to the mid-1960s were based on distance from the hypocenter. Subsequent radiation dose estimates were based on the T65D system, which now has been replaced by the DS86 system. It is believed that the DS86 system represents improved dosimetry for the exposed survivors and the current database provides bone marrow dose estimates for all persons with DS86 kerma estimates. The rapid availability of bone marrow dose estimates provides the basis for improved determination of radiation-related hematologic effects.

The early ABCC hematological studies (1947-59) have been summarized by Blaisdell and Amamoto.¹ The initial suppression of circulating blood cell levels following A-bomb radiation exposure and return to the normal range within three months have been documented. Special studies of anemic individuals by Lange and Moloney (1951-53) showed that most anemias present at that time were predominantly microcytic and often associated with hookworm infection. Iron deficiency etiology also was supported in 1956 by studies of plasma iron concentration. There was no statistical difference between those exposed to radiation and controls throughout the 1950s in respect to leukocytosis or leukopenia, and repeated white cell counts on persons with abnormal counts usually failed to demonstrate a sustained change. Very limited studies of platelet number and blood coagulation carried out in 1954-55 also failed to demonstrate any radiation effect. The outstanding

緒言

本報告書は、広島・長崎の原爆被爆者について、ABCC-放影研で観察された放射線に関連した血液学的後影響の現状をまとめたものであり、造血系への放射線誘発傷害に伴って新たに疾病が発生したり、いまだに持続しているそのような潜在的傷害の発生を検出するための、今後の調査研究の企画立案の一助となれば幸いである。調査初期の準臨床的な放射線誘発骨髄傷害と、加齢に関連した変化との間に、相互作用の可能性があるので、原爆被爆者の血液学的調査の継続が是非とも必要であると考え、放影研が医学調査を実施している間は、原爆被爆者のいかなる後影響についても、解明の機会を逃してはならない。

ABCCにおける1960年代半ばまでの初期の調査研究では、放射線リスクの推定はすべて爆心地からの距離に基づいて導かれていた。その後、T65D方式に基づいて放射線被曝線量の推定が行われるようになり、現在は、新しくDS86線量計算方式が採用され、被爆者の被曝線量計算が改良されたと考えられている。DS86方式に基づくカーマ線量推定値が計算されている者は全員、骨髄線量推定値も計算されてデータベースに登録されている。骨髄線量推定値が迅速に利用可能になったことにより、放射線関連血液学的影響を解明する基盤が一層整った。

ABCCの初期の血液学的調査(1947-59年)については、Blaisdell及び天本¹の総括報告がある。原爆放射線被曝後早くから末梢血球数に低値が認められたが、3か月以内に正常範囲内に回復したと記述されている。Lange及びMoloneyは、貧血に関する特別調査(1951-53年)を行い、当時の貧血は小赤血球性のものが圧倒的に多く、鉤虫感染に関連していることが多いと報告した。1956年に行われた血漿鉄濃度測定でも、鉄欠乏説を支持する結果が得られた。1950年代全体を通じて、白血球増加や白血球減少の頻度に被爆者と非被爆者との間に統計的な差はなく、白血球数異常を呈した者の反復検査で異常の持続はほとんど認められなかった。血小板数及び血液凝固能について、1954-55年にかけて非常に小規模な調査が行われたが、放射線被曝の影響は認められなかった。

late hematologic consequence of radiation occurring during this time period was an increased incidence of leukemia which was shown to relate to the degree of radiation exposure.²⁻⁴

The present report extends the radiation-related hematologic findings described in Blaisdell's summary over an additional 27 years. This means that the youngest person exposed is now over 40 years old and that effects of aging will be increasingly reflected in measurements made. These subsequent studies provide a more complete picture of the average blood counts in exposed and nonexposed populations. It is now possible to define not only the latent period before appearance of hematologic malignancies, but also the total period of increased susceptibility to this complication. Also to be summarized are a variety of studies attempting to demonstrate occult manifestations of radiation exposure to hematopoietic tissues.

REVIEW OF ABCC-RERF STUDIES, 1960-87 Quantitative Aspects of Hematopoiesis

Measurements of the number of circulating blood cells have been carried out biennially as part of the ABCC-JNIH Adult Health Study (AHS).^{5,6} This began in 1958 with the selection of one group of subjects from Hiroshima and Nagasaki who had been less than 2,000 m from the hypocenter and exhibited major radiation symptoms, a second group of persons located less than 2,000 m from the hypocenter without major radiation symptoms, a third group of persons who were more than 3,000 m from the hypocenter, and a fourth group of persons who were not in either city at the time of the bomb (ATB). The initial AHS population consisted of about 5,000 age- and sex-matched persons in each of the four groups. Comparisons could be made for sex- and age-matched cohorts between exposed, lightly exposed or nonexposed participants of the program. There were 11 two-year examination cycles from 1958 to 1980 with a participation rate in the range of 80%-90% of persons in the contact areas in both cities during the early years, decreasing to current participation levels of about 60% in Hiroshima and 75% in Nagasaki. Mean hemoglobin concentrations, total white blood cell counts, and percent granulocytes, lymphocytes, and monocytes have been calculated by city, age, and sex in relation to T65D kerma dose estimates. A

この時期における放射線被曝の最も顕著な血液学的後影響は、白血病発生率の増加であり、それは放射線被曝の程度と関係を示すと認められた。²⁻⁴

今回の報告は、Blaisdellらの総括報告で記述された放射線関連の知見に、その後の27年間の成果を追加したものである。すなわち、最も若年であった被爆者も、現在は40歳以上であり、検査結果に加齢の影響が一層反映されている。その後の調査研究結果から、被爆者及び非被爆者の平均血球数の全体像が一層明らかになり、悪性血液疾病発症までの潜伏期の決定のみならず、その高感受性期間全体の決定も今や可能である。造血組織に対する放射線被曝の影響の潜在的発症の検出を試みた種々の調査研究についても本報告にまとめた。

ABCC - 放影研調査研究の概要、1960-87年 造血機能の定量的側面について

ABCC-予研成人健康調査(AHS)^{5,6}では、2年に1回の割合で実施される定期検診の一環として、末梢血球数測定が行われてきた。AHS調査は、1958年に開始され、調査対象として、まず広島・長崎で爆心地から2,000m以内で被爆して主要な放射線症状を呈した者、第二に爆心地から2,000m以内で被爆したが主要な放射線症状のなかった者、第三に3,000m以遠であった者、そして第四に原爆時に広島・長崎のいずれにもいなかった者を選んだ。当初のAHS集団は、この四つの群にそれぞれほぼ5,000名ずつ年齢・性別構成が一致するように選ばれ、被爆者、軽度被爆者又は非被爆者の調査協力者の性別・年齢別構成が一致するコホート間で比較検討ができるようになっていた。1958年から1980年までの間に2年周期の検診が11回行われ、両市の連絡区域内居住者の受診率は初期には80%~90%であったが、その後低下し、現在は広島約60%、長崎75%である。平均血色素濃度、白血球総数、顆粒球・リンパ球・単球百分比とT65Dカーマ推定線量との関係は、市別、年齢別、性別に計算されている。

number of variables undoubtedly enter into the data, such as seasonal variations.⁷ Slight changes were observed, including a somewhat lower hemoglobin concentration in the 1966–68 examination interval for Hiroshima males of age 0–19 ATB assigned a T65D kerma of 1 Gy or more. A review of red cell indices in these individuals disclosed microcytosis, suggesting that the decrease was related to iron deficiency anemia in part of the population. In later years, a nonsignificant decrease in hemoglobin concentration with increased radiation dose was more apparent in females than males, more apparent in Hiroshima than Nagasaki, and more apparent in those who were younger than older ATB. These differences were not great when compared with the age-related decrease in hemoglobin observed in males over 50 years of age, as reported during the period of 1958–68.⁵

Total white cell counts showed a slight increase with increasing radiation dose through the subgroups, significant only for the examination interval of 1972–74 through 1976–78.⁶ The increased white cell counts were associated with increased neutrophils and decreased lymphocytes. However, these changes were slight and would not be expected in themselves to be of any functional significance. The early decline in white cell counts, noted by Blaisdell to have occurred from 1947 through 1956 in both the exposed survivors and controls, has not recurred.

A search was made in the extended Life Span Study (LSS-EXT) for isolated individuals with chronic marrow failure. Only 12 cases of “aplastic anemia” were found, and a relationship to radiation could not be demonstrated.^{8–10} Anderson et al¹¹ identified 12 patients with idiopathic generalized myelofibrosis in the ABCC autopsy series between the years 1950–59. The autopsy prevalence of myelofibrosis was found to be 4½ greater than the autopsy prevalence throughout Japan. It should be emphasized that the total number of persons found to have myelofibrosis was small and that the Anderson et al study was the only one that completed on myelofibrosis at ABCC-RERF. A search for polycythemia in the AHS during the interval 1958–87 in the exposed and nonexposed populations, which are of about equal size, uncovered five suspected cases.¹² Only one of these, an unexposed male, appeared to have had polycythemia vera. Two of the other possible

このデータには、例えば、季節変動など幾つかの要因も含まれていることは間違いない。⁷ 1966–68年の検診では、T65Dカーマ推定値が1 Gy以上、原爆時年齢が0–19歳の広島に軽度の血色素濃度低下などのわずかな変化が認められた。その赤血球係数を調べると小赤血球症がみられ、このことから、調査集団の一部の者では、血色素の低下が鉄欠乏性貧血と関係あることが示された。その後、有意ではないが、放射線被曝線量の増加に伴って血色素濃度の低下が、男性よりも女性、長崎よりも広島、また、原爆時年齢が高い者よりも若い者において著しいことが認められた。ただし、その差は1958–68年に50歳以上の男性にみられた年齢関連の血色素減少に比べると軽度であった。⁵

各群とも放射線の増加に伴って白血球総数の軽度の増加を示したが、1972–74年から1976–78年の期間に行われた検診においてのみ有意であった。⁶ この白血球数増加は、好中球の増加とリンパ球の減少を伴っていた。しかし、その変化は軽度で、それだけで機能に対して有意な影響があるとは考えられない。1947–56年にかけての初期のころに、被爆者及び対照者がともに示したと Blaisdell らが報告した白血球数の低下は、その後再発していない。

寿命調査拡大集団 (LSS-EXT) に慢性骨髄機能不全の散発例が認められるか否かの検討が行われ、「再生不良性貧血」がわずか12例発見されたのみで、放射線との関係は証明されなかった。^{8–10} Anderson ら¹¹ は、1950–59年のABCC剖検例中に特発性全身性骨髄線維症12例を認め、剖検例中におけるその頻度は、非被爆者剖検例での骨髄線維症頻度の4倍半、日本全国の剖検における頻度の18倍もあった。ただし、骨髄線維症の総例数は少なく、それがABCC-放射線被曝で骨髄線維症について行われた唯一の研究であることを指摘したい。被爆者及び非被爆者がほぼ同数ずつ含まれているAHS集団について、多血症の調査が1958–87年に行われ、¹² その疑いがある5例が発見され、その中で真性多血症であったと考えられたのは、非被爆男性のわずか1例であった。残りの診断不確定

cases were not exposed and the remaining two have been assigned a kerma of 0.12 and 0.38 Gy (DS86), respectively. These results do not support a radiation effect for polycythemia vera in the AHS populations of Hiroshima and Nagasaki.

Of interest in the AHS population was the increase in sedimentation rate as related to radiation exposure (3.8%).¹³ This may be expressed as an increase of about 0.004 mm/hour per T65D kerma of 0.01 Gy. Average differences of 9%–11% with control for age, sex, and anemia between unexposed persons and those with T65D kerma in the range of 0–0.09 Gy versus those with T65D kerma of ≥ 1 Gy are typical. This effect was evident in all age-groups with the exception of those over 50 years of age ATB. This apparent radiation effect for the sedimentation rate has persisted in the AHS despite several changes in the type of anticoagulant used over the years.

Studies were conducted in the AHS during the period of 1958–60 for evidence of age- and radiation-related effects for decrease in major blood group red cell antigen strength and serum antibody titers. It could not be demonstrated that red cell antigen strength varied either with age or amount of previous radiation exposure.^{14,15} Red cell antibody titers showed a significant decline with age, but there was no radiation effect.¹⁶

Leukemia, Lymphoma, and Related Disorders

The incidence of leukemia in exposed persons was monitored in the open city populations of Hiroshima and Nagasaki by means of the Leukemia Registry during the 1950s and 1960s.¹⁷ The role of the registry has been not only to confirm the diagnosis of leukemia, but also to determine the types and clinical characteristics of radiation-induced leukemia.¹⁸

In the early 1970s, the Leukemia Registry changed its population base from the open populations of both cities to the LSS-EXT population.¹⁹ Shifts in city base populations due to out-migration of A-bomb survivors, in-migration of unexposed persons, and altered city boundaries were largely responsible for this change. The LSS-EXT population of about 120,000 persons, although more limited in size, has provided the registry with a more reliable basis for

例中2例は非被爆者で、後の2例はそれぞれカーマ推定値は0.12及び0.38 Gy (DS86)と計算されている。これらの結果は、広島・長崎のAHS集団に真性多血症に対する放射線の影響が存在することを支持するものではない。

AHSにおける興味ある知見は、放射線に伴って血沈速度の亢進(3.8%)が認められたことであり、¹³これはT65Dカーマ推定値0.01 Gy当たり1時間に0.004 mmの亢進に相当する。年齢、性別、貧血の有無について補正を加えて比較検討すると、非被爆者及びT65Dカーマ推定値0–0.09 Gyの範囲の者と、T65Dカーマ推定値1 Gy以上の者との間にみられる典型的な平均差は9%–11%である。この影響は、原爆時年齢50歳以上の者を除くすべての年齢群に認められた。血沈速度におけるこの放射線影響は、今までに抗凝固剤が数回変更されているにもかかわらず、AHSで持続している。

年齢あるいは放射線の影響によって、主要血液型赤血球抗原力価及び血清抗体値に低下があるか否かについての調査が、AHSで1958–60年に実施された。赤血球抗原力価が年齢、又は以前の放射線被曝によって差を示すとは認められなかった。^{14,15}赤血球抗体値が、年齢とともに有意に低下することが認められたが、放射線影響の形跡はなかった。¹⁶

白血病、リンパ腫及びその他の関連疾病

1950年代から1960年代にかけて、白血病登録を活用して、広島・長崎両市の一般人口中の被爆者白血病発生率の調査が行われた。¹⁷白血病登録事業の目的は、白血病の診断の確認のみならず、放射線関連白血病の病型及び臨床的特徴を決定することであった。¹⁸

1970年代の初めに至って、白血病登録の人口基盤が広島・長崎両市の一般人口からLSS-EXT集団に変更された。¹⁹原爆被爆者の他都市への移住、非被爆者の市内への転入、市境界線の変更などにより、市人口基盤の変動があったことが変更の主な理由であった。約12万名で構成されるLSS-EXT集団を用いることにより、調査の対象となる人数が少なくなったとはいえ、一般人口を利用する場合に比べて、

determining leukemia incidence among survivors than did the open city populations. The sample is fixed in size and mortality surveillance is virtually 100%.

Leukemia mortality from 1950 has been reported for the LSS population at intervals of every three to four years since 1961, based on death certificate information. The most recent report, Report 11, is the first LSS report which utilizes DS86 dosimetry.^{20,21} The most recent report of leukemia incidence, as based on registry information and T65D dosimetry, is available only through 1979.⁴ Currently, there are about 210 confirmed cases of leukemia in the registry for which onset occurred while resident in either city and for which there is a DS86 estimate. Approximately another 45 cases of confirmed leukemia are not included in the registry at this time because they lack DS86 estimates.

Leukemia incidence has shown a very clear relationship to radiation exposure since the late 1940s and early 1950s.^{3,4,22-25} In persons with T65D kerma doses of more than 1 Gy during the peak years 1951-52, the relative risk of leukemia was about 40 times that of the control population.³ The age-adjusted excess relative risk for leukemia in the combined cities for persons who received more than 1 Gy during the past 30 years, based on mortality data and DS86 kerma estimates, has been calculated at 4.97.^{20,21} This continues to represent the highest relative risk for any radiation-induced tumor. The absolute risk varies with age, but for the age-adjusted population it is $2.3/10^4$ /person-year-gray as estimated from recent mortality studies using DS86.^{20,21} The earlier relationship with T65D kerma appeared linear for kerma as low as 0.3-0.4 Gy in the Hiroshima population, but was quite curvilinear in Nagasaki.²¹ The magnitude of the T65D kerma responses throughout the years also tended to be greater in Hiroshima than in Nagasaki.^{3,4,22-25} However, mortality risk estimates now are quite similar in both cities for both DS86 kerma and DS86 bone marrow dose.^{20,21} The configurations in both cities are quite linear, but some nonlinearity remains in the low dose range. The lowest DS86 kerma showing a significant increase in leukemia mortality is in the range of 0.2-0.49 Gy.²¹ The male-to-female ratio for leukemia is about 2 to 1. Leukemia is the only radiation-related malignancy with a significant male excess.

被爆者の白血病発生率の決定にもっと信頼性のある基礎が与えられることになった。すなわち、これは固定集団であり、その中の死亡者はほとんど100%把握されている。

LSS 集団における1950年からの白血病死亡率については、1961年以來3~4年ごとに死亡診断書に基づいて報告されており、最も新しい報告は寿命調査第11報で、これはDS86線量を用いた最初のLSS報告である。^{20,21} 白血病登録資料に基づく最近の白血病報告は、1979年までの例を検討したものしかなく、それはT65D線量計算方式に基づいている。⁴ 広島・長崎のいずれかで発病し、DS86線量推定値が計算され、かつ診断確認の完了した白血病が、現在約210例登録されている。これ以外に診断が確認されているが、DS86線量推定値が未計算のために未登録の白血病が約45例ある。

白血病発生率と放射線被曝との関係は、1940年代の後半から1950年代の前半にかけて極めて明瞭となった。^{3,4,22-25} 発生率が頂点に達した1951-52年の期間では、T65Dカーマ推定値が1 Gy以上の者における白血病の相対的リスクは、対照集団に比べて、約40倍もあった。³ 死亡率データ及びDS86カーマ推定値に基づく白血病の両市合計の年齢訂正過剰リスクは、1 Gy以上の線量を受けた者で過去30年間に4.97と計算されており、^{20,21} 放射線誘発腫瘍の中でも、引き続き最も高い相対的リスクを示している。絶対的リスクは年齢によって異なるが、年齢補正を加えた集団についてみれば、DS86を用いた最近の死亡率調査によれば、 $2.3/10^4$ /人年 Gy と推定されている。^{20,21} 従来のT65Dカーマ推定値を用いた場合の関係は、広島では0.3-0.4 Gyの低線量域まで線形を示し、長崎ではかなりの曲線形を示していた。²¹ 線量反応の程度も、T65Dカーマの場合は、各時期を通じて、長崎に比べて広島が顕著である傾向を示していた。^{3,4,22-25} しかし、DS86カーマ推定値あるいはDS86骨髄線量のいずれを用いた場合も、両市における死亡のリスク推定値は今や互いに類似している。^{20,21} 線量反応曲線の形状は、両市ともに線形に非常に近いが、低線量域では若干の非線形性が残っている。白血病死亡率の有意な増加が認められる最小のDS86カーマ推定値は、0.2-0.49 Gyの範囲である。²¹ 白血病の男女比は約2対1である。放射線誘発悪性疾患の中で男性に有意な過剰発生が認められるのは白血病だけである。

The median latent period between radiation exposure of children and their development of leukemia was five to six years.²⁵ This interval was prolonged with increasing age at time of exposure. The interval of vulnerability to leukemia terminated about 15 years following exposure in children exposed at less than 15 years of age.^{3,4} Since the early 1950s, the excess risk of leukemia due to A-bomb exposure has continued to decrease in both cities. Baseline levels appear to have been reached in Nagasaki by 1970, but they have remained slightly increased in Hiroshima.⁴ Some differences in the characteristics of radiation-induced leukemia have been reported to exist between Hiroshima and Nagasaki. No radiation effect for persons exposed to T65D kerma estimates of 1 Gy or less and no increase in radiation-induced chronic myelogenous leukemia (CML) have been shown at a kerma of 2 Gy or less in Nagasaki. In contrast, in Hiroshima the risk for all types of leukemia increases with kerma and there is an increase in CML among persons who received less than 0.5 Gy T65D kerma.

The risk for acute lymphocytic leukemia (ALL) has been the highest in the persons who were the youngest ATB. The radiation risk for acute myelogenous leukemia (AML) increases with age ATB and with time after exposure. A particularly high risk for CML appeared early in the exposed younger age-group but, in general, the types of age-related leukemia have been similar in the exposed and control groups. No radiation-related risk has been established for chronic lymphocytic leukemia. Clinical manifestations, responses to therapy, and survival of persons with the various types of radiation-induced leukemia do not appear to be unusual in comparison to those which occur in persons without a previous history of excessive radiation exposure. Age-specific information for various types of leukemia strongly suggest that CML is the most characteristic type of A-bomb-induced human leukemia.

A systematic study of chromosome aberrations in persons with radiation-induced leukemia has not been conducted at ABCC-RERF. Studies from other institutions, however, suggest that some chromosomal changes may be fairly characteristic. To clarify a possible relationship between persistent chromosomal aberrations in leukemogenesis, the

子供における放射線被曝から白血病発生までの潜伏期間の中央値は5ないし6年であった。²⁵ 潜伏期間は、被曝時年齢が高い者ほど長くなると認められた。15歳未満で被曝した子供における白血病罹病性増大の期間は、被曝から約15年で終わった。^{3,4} 原爆被曝による白血病過剰リスクは、両市ともに1950年代の初めごろから低下を示し、長崎では1970年に基礎線に達したが、広島ではまだやや高いと認められる。⁴ 広島と長崎との間に、放射線誘発白血病の特徴に若干の差異があると報告されている。長崎の場合、T65D コーマ推定値1 Gy 以下の被曝者に放射線の影響はなく、コーマ推定値2 Gy 以下では放射線誘発性慢性骨髄性白血病(CML)の増加は認められていない。これに対して広島では、コーマ推定値の増加に伴って、すべての種類の白血病のリスクが高くなり、T65D コーマ推定値0.5 Gy 未満の被曝者にCMLの増加があった。

急性リンパ球性白血病(ALL)のリスクは、原爆時年齢が最も若い群において高いと認められた。急性骨髄性白血病(AML)のリスクは、原爆時年齢及び被曝後の経過時間とともに増加した。初期には、若年齢被曝者のCMLリスクが特に高いと認められたが、全体として年齢と関係を示した白血病の種類は、被曝者群も対照群も類似している。慢性リンパ球性白血病については、放射線関連のリスクは認められていない。各種の放射線誘発白血病の臨床的発症、治療効果及び生存率は、放射線に過剰被曝したことのない者に発生した白血病の場合と比べて、何ら異なるところはないようである。各種の白血病の年齢別資料は、原爆誘発性ヒト白血病の中でも、CMLが最も特徴的であると強く示唆されている。

放射線誘発白血病患者の染色体異常について、ABCC-放射線研で系統的な調査研究が行われたことはない。しかし、他機関における研究では、かなり特徴的な染色体異常もあると示唆されている。白血病の発病と持続性染色体異常との関係を解明する目的で、骨髄細胞中のリンパ球について染色体切断点の分布

distribution of chromosomal break points in lymphocytes in marrow cells was studied.²⁶ The 3,846 break points from 52 survivors were distributed nonrandomly, with 50 sites having a significantly higher incidence of breaks. Twenty of the 50 break points were consistent with break points relating to human neoplasm, 16 of them to fragile sites. This report also included information persons with acute leukemia in Hiroshima. In persons who had been heavily exposed, there was a tendency for chromosomes 5 and 8 to be most frequently involved. The chromosome aberrations were more frequent and more complex in the heavily exposed than they were in cells from leukemia patients with little or no previous radiation exposure. Another report has suggested that deletion of chromosome 7 may be quite specific for radiation-induced ALL.²⁷

Several attempts have been made to detect blood changes which preceded leukemia diagnosis. In a few individuals developing CML, leukocytosis and depressed white cell alkaline phosphatase were observed one to two years before the clinical appearance of their disorder.²⁸ In some patients who later developed acute leukemia, atypical or abnormal lymphocytes were found in circulation for as many as 4–5 years preceding the changes of acute leukemia.²⁹ In another study of 55 heavily irradiated subjects, for whom hematologic data were available before the onset of leukemia, 7 showed preleukemic changes of anemia, thrombocytopenia or leukopenia, and 2 showed polycythemia.³⁰

The risk of leukemia was not increased following in utero A-bomb exposure, as observed in separate incidence and mortality studies of cohorts of 3,636 and 2,802 exposed survivors and their controls, respectively.^{31,32} Leukemia has been identified in only two persons in these groups, both of whom had a low degree of exposure. In addition, studies were carried out on the children of exposed parents, if either one or both parents had a kerma estimate greater than 0.01 Gy T65D. No increased risk of leukemia has been demonstrated in relationship to parental exposure.³³

A study recently was completed on the peripheral blood and/or bone marrow smears from 193 persons having leukemia, in which the specific type of leukemia was reclassified according to the French-American-British (FAB) classification.³⁴ There was

を調べた研究があり、²⁶ 被爆者52名に認められた切断点3,846か所の分布は非確率的で、切断が有意に高頻度に認められた部位が50か所あった。そのうち20か所はヒト新生物と関係した切断点に一致し、その中の16か所は脆弱部位であった。その報告には、広島市の被爆者43名の急性白血病患者の細胞遺伝学的分析についても記述されている。高線量被爆者では、第5及び第8番目の染色体に影響が高頻度にみられる傾向があった。高線量被爆者の場合は、放射線被曝が低線量あるいは全くなかった白血病患者の場合に比べて、染色体異常は高頻度で一層複雑であった。別の報告によれば、第7番目の染色体欠失は、放射線誘発 ALL に特異的であることを示唆している。²⁷

白血病患者の診断に先立って血液変化が検出できるか否かの検討が数回試みられたことがある。CMLの臨床的発病の1～2年前に、白血球増加と白血球アルカリ性ホスファターゼ低下を示した患者が数名認められ、²⁸ 急性白血病への変化が認められる4～5年前に、末梢血液に非定型的あるいは異常なリンパ球を示した患者も数名あった。²⁹ そのほか、白血病発病前に血液学的データが求められていた高線量被曝55例の調査では、7例に前白血球変化として貧血、血小板減少あるいは白血球減少が認められ、2例は多血症を示した。³⁰

胎内原爆被爆者については、被爆群及び対照群で構成された3,636人を対象とする発生率調査でも、また2,802人を対象とする死亡率調査でも、白血病リスクの増加は認められなかった。^{31,32} この二つの調査で、白血病はわずか2例認められたのみで、いずれも低線量被曝であった。また、両親あるいは父母いずれかのT65Dカーマ推定被曝線量が0.01 Gy以上であった被爆者の子供の調査も実施され、両親の被曝と白血病リスク増加との関係は認められなかった。³³

白血病193例の末梢血又は骨髓塗抹標本を再検討して、French-American-British (FAB)方式を用いて白血病の病型を再分類した研究が、最近完了

little difficulty in reclassifying, since there was 85% agreement among the evaluating hematologists. One point of interest was the identification of 18 persons with acute T-cell leukemia in Nagasaki and 3 in Hiroshima. Lack of a relationship to radiation exposure³⁵ suggests that this virus-induced leukemia is not radiation-induced and therefore probably should be excluded from future calculations of radiation-induced leukemias.

Little systematic study of the relationship between radiation exposure and the occurrence of myelodysplastic disorders has been undertaken at ABCC-RERF. The FAB reclassification of leukemia has resulted in the identification of some cases which previously had been classified as preleukemic or in one of the more unusual categories of acute leukemia. At no time have any of these disorders been specifically identified in the mortality studies, based on death certificate information. There are, however, about 150 persons in the LSS mortality study who are reported to have died of diseases of the blood or blood-forming organs.²⁰ Most of these include persons with leukemia and anemia secondary to other forms of malignancy, but it is quite possible that some may represent various types of myelodysplasia.

A relationship between radiation exposure in A-bomb survivors and the occurrence of multiple myeloma was first suggested by Anderson and Ishida³⁶ and was later confirmed in the LSS population during the period from 1950-76.³⁷⁻⁴⁰ The crude annual incidence rate per 100,000 population was 4.2 in those with more than 1 Gy T65D kerma, 1.3 in those with T65D kerma of 0.01-0.99 Gy, and 1.1 in the controls. The increase of myeloma became apparent about 20 years after exposure, and it has been largely confined to those who were 40-60 years of age at exposure. The relative risk for a DS86 kerma of 1 Gy in the most recent mortality information is 3.29.²¹

Information is scanty on the relation of radiation to lymphomas.^{4,21,36,38,40} Suggestive evidence from several sources indicates that the incidence of non-Hodgkin's lymphoma increases about 15 years after exposure to very high doses of radiation. No evidence has surfaced of any increase in radiation-induced Hodgkin's disease for either city. A signif-

icant. ³⁴ 再評価を担当した血液学研究者間の一致率は85%もあり、再分類にほとんど問題はなかった。興味ある知見の一つは、急性T細胞性白血病が長崎に18例、広島に3例認められたことであるが、本症と放射線被曝との関係がなかったことは、³⁵ このウイルス誘発性白血病が放射線によって誘発されないことを示唆しているの、放射線誘発性白血病発生率に関する今後の計算から本症は恐らく除外すべきであろう。

ABCC-放影研では、放射線被曝と骨髄異形成性疾患の発生との関係について、系統的な調査研究はほとんど行われていない。FAB方式に基づく白血病の再分類によれば、以前に前白血病、又は急性白血病のまれな病型として分類されていた症例の中に本症が数例発見された。死亡診断書に基づく死亡率調査では、本症が具体的に認められたことは1回もない。しかし、LSS調査集団中、約150名が血液、又は造血系の疾病で死亡したと報告されている。²⁰ そのほとんどは、白血病やその他の何らかの悪性疾患に続発した貧血であるが、中には各種の骨髄異形成に起因するものもあるかもしれない。

原爆被爆者の放射線被曝と多発性骨髄腫との関係は、Anderson と石田³⁶ によって初めて示唆され、その後1950-76年の期間にLSS調査集団でも確認され、³⁷⁻⁴⁰ 人口10万人当たりの年間粗発生率は、T65Dカーマ1 Gy以上の群で4.2、T65Dカーマ0.01-0.99 Gyの群で1.3、対照群で1.1であった。骨髄腫の増加が明らかになったのは、被曝から約20年経過してからであり、主として原爆時年齢40~60歳の者に限られていた。最近の死亡率調査報告によれば、DS 86カーマ1 Gyの相対的リスクは3.29である。²¹

放射線とリンパ腫との関係を示した知見はほとんどない。^{4, 21, 36, 38, 40} 高線量被曝の約15年後から非ホジキン・リンパ腫発生率が増加することを示唆した報告も幾つかある。広島・長崎のいずれでも放射線誘発ホジキン病増加の形跡はなく、放射線誘発性の

ificant increase in radiation-induced non-Hodgkin's lymphoma is shown only for persons with more than 1 Gy T65D kerma in Hiroshima and 2 Gy or more in Nagasaki. However, these data were based on only nine lymphomas in Hiroshima and five in Nagasaki in persons with more than 1 Gy T65D kerma.³⁸ Hodgkin's disease constituted 25% of the lymphomas in the general population, but only 14% in the exposed group. Most non-Hodgkin's lymphomas in both groups were classified as reticulum cell or diffuse histiocytic in type. The average and median number of years between exposure and onset of lymphoma for persons with 2 Gy or more T65D kerma was about 20 years, but at present any relation between these malignancies and radiation should be considered unproved.

Oocult Changes Induced by Radiation

The most striking marker of radiation-induced occult cellular injury is that of persistent residual chromosomal damage. Studies dating from the early 1960s showed a significant increase in chromosomal abnormalities in circulating lymphocytes of persons radiated in utero or any time after birth. There was a clear relationship between estimated radiation and the number of effected lymphocytes, the figure exceeding 10% at calculated T65D kerma of more than 5 Gy.⁴¹ It also was repeatedly shown that the frequency was increased for any given T65D kerma estimate in Hiroshima as compared to the Nagasaki population.^{42,43} The kerma-response relationship in Hiroshima was linear, but in Nagasaki appeared more curvilinear with widely scattered points in both cities. The city differences in kerma-response relationships much more closely approximated each other when the DS86 dosimetry system was applied.⁴⁴ The Nagasaki kerma-response curve became linear with only slightly less aberration frequency than in Hiroshima. Chromosome aberration frequency increased about 60% in both cities when using DS86 kerma as compared to T65D. For marrow dose, however, little change is noted between the two dosimetries.⁴⁴

The abnormalities were principally of the symmetrical exchange type. Clones of cells with identical chromosomal aberrations have been frequently observed in lymphocytes of heavily exposed persons. In a recent study of 23 subjects previously shown to have more than 10% abnormal lymphocytes, a total

非ホジキン・リンパ腫の有意な増加は、広島では T65D カーマ 1 Gy 以上の群、長崎では 2 Gy 以上の群においてのみ認められたが、これは T65D カーマ 1 Gy 以上の広島 9 例、長崎 5 例のリンパ腫に基づく所見であった。³⁸ 一般人口では、ホジキン病はリンパ腫の 25% を占めるが、被爆群では 14% を占めるにすぎなかった。非ホジキン・リンパ腫の大多数は、両群ともに細網細胞性あるいは瀰慢性組織球性として分類されていた。T65D カーマ 2 Gy 以上の被爆者では、被爆からリンパ腫発生までの平均年数と中央値は約 20 年であったが、この悪性疾患と放射線との関係は証明されたと考えるべきでない。

放射線誘発性の潜在的変化

放射線誘発性の潜在的細胞傷害の最も顕著なマーカーとして認められているのは、残存性染色体異常の持続である。1960 年代初めから開始された調査では、胎内期及び出生後のいずれかの時期に放射線に被曝した者の末梢血リンパ球に染色体異常の有意な増加が認められた。推定被曝線量と傷害を受けた細胞数との間に明白な関係があり、T65D カーマ計算値 5 Gy 以上では 10% 以上にも達した。⁴¹ また、いずれの T65D カーマ推定値においても、広島での頻度が長崎よりも高いことが繰り返し示されている。^{42,43} カーマ線量反応は、広島で線形であるのに対して、長崎ではもっと曲線形であり、両市ともかなりの分散を示した。線量反応の両市間の差は、DS86 線量を用いると互いにかかなり接近し、⁴⁴ 長崎の線量反応は線形になり、異常の頻度は広島よりわずかに低いにすぎない。DS86 カーマ線量を用いた場合の染色体異常の頻度は、T65D 線量の場合に比べて、両市ともにほぼ 60% の増加を示す。しかし、骨髄線量を使用した場合、線量方式による差はほとんどない。⁴⁴

染色体異常は、主として対称性交換型のものである。高線量被爆者のリンパ球には、同じ染色体異常を有する細胞クローンが認められることが多い。以前に異常細胞が 10% 以上も認められた 23 例について行われた最近の調査では、分裂中期細胞合計 896 個を、

of 896 metaphases was examined by an ordinary staining method and then reexamined after trypsin-G-banding stain.⁴⁵ The number of chromosomal aberrations observed was 376 in 311 cells where precise identification was possible. Two hundred and eighty-eight were intra- or interchromosomal symmetrical exchanges due to two break events, while only 24 were found to be asymmetrical exchanges. Twenty-eight aberrations showed acentric fragments and terminal deletions; the remaining 36 were complex intra- and interchromosomal exchanges involving three or more breaks which resulted in insertions and double translocations. No statistical difference has been observed between the frequency of cytogenetic abnormalities in the peripheral blood lymphocytes of the children born of exposed parents as compared to those born of nonexposed parents.⁴⁶

A study in Nagasaki of chromosome aberrations was evaluated in the peripheral blood hematopoietic stem cells from 21 persons who were under age 20 ATB, whose estimated T65D kerma was 1 Gy or more, and whose peripheral blood lymphocytes had 10% or more chromosome aberrations.⁴⁷ The 11 controls were matched by age and sex and had peripheral blood lymphocyte aberrations ranging from 0%–1%. Chromosome abnormalities similar to those in the peripheral blood lymphocytes were demonstrated in 11.5% of the colonies of granulocyte/monocyte-colony forming cells (GM-CFC) and in 12.0% of the colonies of burst-forming unit-erythrocyte (BFU-E). None of the control colonies of these cells showed chromosome abnormalities. The findings were highly significant and suggest that radiation may effect relatively undifferentiated stem cells.

Phenotypic Changes

Studies have been carried out to detect *in vivo* somatic mutations resulting from chromosomal damage. One of the methods employed was the hypoxanthine phosphoribosyltransferase (HPRT) mutation assay employing peripheral T lymphocytes.⁴⁸ This assay detects the loss of a functional product of the X-linked HPRT gene. Analysis of assay results for 27 exposed survivors and 17 controls using DS86 kerma estimates showed a significant but shallow positive correlation between mutant frequencies for T cells and individual kerma.⁴⁹

まず通常の染色法を用いて検査した後、トリプシンG分染法で再検討した。⁴⁵ 厳密な同定が可能であった細胞311個中に染色体異常が376個認められた。その中の288個は2か所の切断による染色体内又は染色体間の対称性交換であり、わずか24個が非対称性交換であった。染色体異常28個は無動原体断片と末端欠失を示し、残りの36個は3か所以上の切断による挿入や二重転座などの複雑な染色体内又は染色体間の交換を示した。被爆者の子供と非被爆者の子供との間には、末梢血リンパ球の染色体異常頻度に統計的に有意な差は認められていない。⁴⁶

長崎における調査では、原爆時年齢が20歳未満、T65D推定カーマが1 Gy以上で、末梢血リンパ球に染色体異常が10%以上あった被爆者21名について、末梢血造血幹細胞の染色体異常の検討が行われた。⁴⁷ 対照群として、末梢血リンパ球染色体異常が0%～1%の範囲の者から年齢・性別が同じになるように11名が選ばれた。末梢血リンパ球に認められると同様の染色体異常が、顆粒球/単球コロニー形成細胞(GM-CFC)由来コロニーの11.5%に、burst形成単位赤血球(BFU-E)由来コロニーの12.0%に認められた。対照群では、これらの細胞に由来するコロニーのいずれにも染色体異常は認められなかった。この知見は非常に意義があり、比較的未分化の幹細胞に対して放射線の影響が及ぶことを示唆している。

表現型の変化

染色体異常に起因する生体内体細胞突然変異の検出を試みた調査が行われている。使用された技法の一つは、末梢血Tリンパ球を用いたhypoxanthine phosphoribosyltransferase (HPRT)突然変異測定法である。⁴⁸ この測定法は、X染色体上に存在するHPRT遺伝子の機能性産物の欠失を検出する。被爆者27名、対照者17名における測定結果の解析では、T細胞の突然変異頻度と各個人のDS86カーマ線量との間に、軽度ながら有意な正の相関が認められた。⁴⁹ HPRTに関するこの測定結果は、突然変異

These results for HPRT were obtained 40 years after the presumed mutational event. It seems likely from initial results that the frequency of the HPRT-mutant T lymphocytes decreases over time in A-bomb survivors. A more recent study of exposed survivors with high and low chromosome aberration frequencies showed that the mutant frequency for the high aberration group was significantly greater than that for the low aberration group.⁵⁰ This study also demonstrated that the mutant frequency for HPRT in the exposed group was significantly higher than for the unexposed controls. A second method with some advantages is the assay for glycophorin A protein (GPA) of the erythrocyte membrane.⁵¹ This protein occurs in allelic forms M and N and is the product of co-dominantly expressed chromosomal alleles. Fluorescein-labeled specific antibodies were employed to tag the individual allelic forms, and variants were isolated by flow cytometry and sorting. Exposed individuals showed variant frequencies several times those of controls, despite the fact that these measurements were made more than 30 years after exposure. While there appeared to be an *in vivo* selective disadvantage for lymphocytes lacking HPRT activity, resulting in the presence of only a small number of the cells in circulation at this time, the GPA abnormality of the red cell appears to have no adverse effect. A double flow sorter was used in the initial measurements of GPA, but more recently a single beam flow sorter has been adopted for this purpose.⁵²

Granulocyte Behavior

Several studies of granulocyte behavior have been carried out. Blood bactericidal activity for *E. coli* of 152 AHS subjects was determined by Hollingsworth and Hamilton.⁵³ The number of bacteria which could be cultured after 24 hours' incubation with granulocytes bore no relationship to radiation exposure. Neutrophil phagocytosis and respiratory response to certain macromolecular substances was carried out by Barreras and Finch⁵⁴ in 1962 in a small group of AHS Hiroshima subjects. Neutrophils were estimated with latex particles, sensitized and unsensitized starch, and *E. coli* endotoxin. No significant difference was noted in the responses of 10 heavily exposed subjects and 10 matched controls. In 1977, Pinkston et al⁵⁵ measured random migration and chemotaxis of granulocytes by means of an agarose plate

事象が発生したと推測されるときから40年経過後に得られたものである。この最初の調査結果は、原爆被爆者におけるHPRT突然変異Tリンパ球頻度が、歳月の経過とともに減少する可能性を示している。染色体異常が高頻度と低頻度である被爆者を対象とした最近の調査では、高頻度異常群は、低頻度異常群に比べて、突然変異頻度が有意に高いと認められた。⁵⁰ その調査では、被爆者群のHPRT突然変異頻度も非被爆者群より有意に高いと認められた。第2の方法としてかなり有用と認められたものに赤血球膜上のglycophorin A蛋白(GPA)の測定がある。⁵¹ この蛋白は、対立遺伝子型M及びNとして表現され、染色体上の相互優性対立遺伝子の表現産物である。フルオレッセン標識した特異的なモノクローナル抗体を用いて各対立遺伝子型を標識し、フローサイトメトリー及びソーターを使用して変異体を分離した。測定が被爆30年以上も経過した後に実施されたにもかかわらず、被爆者における変異体頻度は対照者の数倍もあった。HPRT活性を欠失するリンパ球は、生体内で恐らく淘汰されるという不利な状況下であり、その結果、末梢血中におけるその数は現時点では少数にすぎない。他方、赤血球に認められたこのGPA異常は、なんら悪影響を及ぼすことはないようである。初期のGPA測定に二重光束フローソーターが使用されたが、最近では単光束フローソーターが用いられている。⁵²

顆粒球動態

顆粒球動態については、幾つかの調査が実施されている。AHS受診者152名の血液大腸菌殺菌能の調査が、Hollingsworth及びHamilton⁵³によって行われた。顆粒球添加24時間培養の結果、増殖細菌数と放射線被曝との関係は認められなかった。1962年にBarreras及びFinch⁵⁴は、広島AHS受診者少数例につき、数種類の巨大分子物質を用いて、好中球の食作用と呼吸反応を調べた。好中球の評価には、ラテックス粒子、感作及び非感作澱粉及び大腸菌内毒素が用いられた。高線量被爆者10名と対照者10名との間に反応の有意な差は認められなかった。1977年にPinkstonら⁵⁵は、アガロース平板技法を用いて顆粒球の無作為的遊走と走化性を検討した。

technique. Measurements of the blood of 200 persons in Hiroshima and an equal number in Nagasaki with T65D kerma of 1 Gy or more and their matched controls were compared. No radiation effects were observed.⁵⁵ In 1978-79 a study of whole blood phagocytosis and bactericidal activity was conducted on 353 A-bomb survivors and their controls in Hiroshima and Nagasaki. The mean DS86 bone marrow doses of the 95 exposed persons in Hiroshima and 34 in Nagasaki were 1.4 Gy and 1.2 Gy, respectively. In vitro radiation was shown to have an effect on granulocyte migration and release, but not of a magnitude likely to be detected at exposure levels of survivors.⁵⁶

Only one study has been undertaken at ABCC-RERF to evaluate granulocyte reserves in A-bomb survivors. As a measurement of cell demargination, cell counts were made before and after a two-step exercise test.⁵⁷ The immediate postexercise increases in total white count, granulocytes, and lymphocytes were 33%, 20%, and 60%, respectively. No relation to radiation dose in this group of 54 subjects was observed in the AHS population.

Lymphocytes

Oesterle and Norman⁵⁸ compared the average number of total peripheral blood lymphocytes by age for exposed and nonexposed persons in the AHS subjects during three examination cycles between 1958 and 1972. No radiation effect was observed, but a significant drop in absolute lymphocyte count for the cohort of persons over 70 years of age was demonstrated.

In 1975, a study of the number of T and B cells and the phytohemagglutinin (PHA) responsiveness of T cells in the peripheral blood was initiated.⁵⁹ The 1,047 individuals evaluated were divided into four T65D kerma groups (0, 0.01-0.99, 1.0-1.9, and 2 Gy or more). The relative number of T and B lymphocytes was estimated by means of a sheep red cell rosetting technique. For all age-groups combined, the number of T cells and their PHA responsiveness tended to decrease and the number of B cells tended to increase with a higher exposure dose, but the results were not significant. Comparison of the 2 Gy or more group with a nonexposed group showed a diminished number of T cells and PHA responsiveness for all age-groups. PHA responsiveness in these heavily exposed persons was also demonstrated as a function

T65D カーマ1 Gy以上の被爆者及び対照者について、広島・長崎それぞれ200名の比較検討を行ったが、放射線影響は認められなかった。⁵⁹ 1978-79年に広島・長崎の原爆被爆者と対照者353名について、全血の食作用と殺菌能の調査が行われた。被爆者広島95名、長崎34名のDS86平均骨髄線量はそれぞれ1.4 Gyと1.2 Gyであった。試験管内放射線照射実験によって顆粒球の遊走及び放出に現われた影響の程度を考えるならば、原爆被爆者における被曝線量の程度では、影響が検出される可能性はほとんどないと思われた。⁵⁶

原爆被爆者の顆粒球予備量の評価は、ABCC-放影研で1回調査されたことがあるにすぎない。細胞数の変動を調べるため、2段階運動負荷試験前後の血球数算定が行われた。⁵⁷ 運動負荷直後の白血球総数、顆粒球、及びリンパ球の増加はそれぞれ33%、20%及び60%であった。AHS受診者54名について行われたこの調査では、放射線被曝線量との関係は認められなかった。

リンパ球

Oesterle及びNorman⁵⁸は、1958年から1972年の間にAHS診察周期に3回受診した被爆者と非被爆者について、末梢血リンパ球総数の平均値を年齢別に比較検討した。放射線影響は認めなかったが、年齢70歳以上の群にリンパ球絶対数の有意な減少があった。

末梢血中のT及びB細胞数並びにT細胞のphytohemagglutinin (PHA)反応の調査が1975年に開始された。⁵⁹ 被検者1,047名を四つのT65Dカーマ線量群に分類し(0, 0.01-0.99, 1.0-1.9及び2 Gy以上)、相対的T及びB細胞数をヒツジ赤血球ロゼット形成法によって推定した。各年齢群を通じてみると、高線量では、T細胞数とそのPHA反応は減少傾向を示し、B細胞数は増加傾向を示したが、この結果は有意ではなかった。2 Gy以上の群は、非被爆者群に比べて、すべての年齢においてT細胞数及びPHA反応能の減退が認められた。また、高線量被曝群では、

of age with the greatest decrease in the older age-group. A subsequent study of the responsiveness of lymphocytes to allogeneic antigens in mixed lymphocyte cultures showed a significant decrease in lymphocyte responsiveness with increasing levels of radiation exposure.⁶⁰ The decline in responsiveness was greater among persons who were 15 years of age or older ATB than among those who were less than 15 years old ATB.

Studies by Yamada et al⁶¹ showed that the differentiation of blood B lymphocytes into immune globulin-producing cells by pokeweed antigen and the function of concanavalin A in inducing suppressor T lymphocytes both tended to be more depressed in the exposed group, but the results were not statistically significant. A more detailed study of lymphocyte subpopulations was carried out by Fujiwara et al⁶² employing monoclonal antibodies. Subjects were divided into groups of 29 with over 1 Gy kerma, 46 with 0.01–0.99 Gy kerma, and 29 with no exposure. Total lymphocytes were monitored by Leu-1⁺ and showed no change with age or radiation. The Leu-2a and a monoclonal antibody detected cells with a decrease in cytotoxic suppressor activity related to age, but not related to radiation. The Leu-3a monoclonal antibody which detected helper and inducer cells also showed a decrease related to age, but not related to radiation. The HLA-DR⁺ antibody which detected monocytes and B cells showed an increase with age, but again no effect of radiation. This did not support the slight depression reported by Yamada et al.⁶¹

The most comprehensive study was by Kusunoki et al,⁶³ in which the peripheral blood mononuclear cells of 1,328 A-bomb survivors in Hiroshima were studied with monoclonal antibodies. With increasing age, the numbers of some lymphocytes in T cell subpopulations and of B cells tended to decrease. The number of blood lymphocytes positive for CD5 antigen was significantly lower in people with more than 1 Gy T65D kerma among those over 30 years of age ATB. Similar decreases, although not significant, were observed in these older survivors for CD4, CD8, and CD19 antigen positive cells. Results suggested that the aging of the T cell-related immune system was accelerated by radiation. On the other hand, the number of Leu 7 or CD16 cells increased significantly with age, but with little dependence on radiation exposure.

PHA 反応能は年齢と関数関係を示し、年齢が高い者ほど反応能の減退が顕著であった。その後、混合リンパ球培養で異種抗原に対するリンパ球反応能の調査が実施され、放射線被曝線量の増加とともにリンパ球反応能の有意な低下がみられた。⁶⁰ この反応能の減少は、原爆時年齢が15歳未満の者よりも15歳以上であった者において著しかった。

山田らの調査⁶¹によれば、末梢血B細胞のpokeweed抗原による免疫グロブリン産生細胞への分化能と、コンカナバリンA誘導サプレッサーTリンパ球機能は、ともに被曝者群において減少していたが、この結果は統計的に有意でなかった。藤原ら⁶²は、モノクローナル抗体を用いてリンパ球サブセットの詳細な調査を行った。1 Gy以上の者29名、0.01–0.99 Gyの者46名、非被曝の者29名について、Leu-1陽性細胞の割合に基づいてリンパ球総数を検査したが、年齢、又は放射線による変化は認められなかった。Leu-2aとモノクローナル抗体を用いた検査では、cytotoxic/suppressor作用の低下を示す細胞が年齢とともに減少すると認められたが、放射線との関係は見られなかった。Leu-3aモノクローナル抗体によって検出されるhelper/inducer細胞も年齢に伴う減少を示したが、放射線との関係は認められなかった。HLA-DR陽性モノクローナル抗体で検出される単球及びB細胞数は年齢とともに増加したが、放射線との関係はなかった。この調査では、山田ら⁶¹が報告した軽度の減少を支持する結果は得られなかった。

最も包括的な調査としては、広島原爆被曝者1,328名の末梢血単核球をモノクローナル抗体を用いて検査した桶ら⁶³の研究がある。T細胞サブセット中の数種類のリンパ球及びB細胞の数が、年齢の増加とともに減少傾向を示した。末梢血中のCD5抗原陽性リンパ球数は、原爆時年齢30歳以上、T65Dカーマ1 Gy以上の群において有意に低下していると認められた。CD4、CD8、CD19抗原陽性細胞についても、有意ではなかったが、同様な減少が高年齢被曝者に認められた。この結果は、T細胞関連免疫システムの加齢が放射線によって促進されることを示唆した。一方、Leu 7、又はCD16細胞数は、年齢とともに有意な増加を示したが、放射線依存性はほとんど認められなかった。

A study of multiple immune response parameters recently was completed in Hiroshima.⁶⁴ Peripheral blood mononuclear cells were tested for interleukin 2 production, lymphocytes were tested for natural killer cell activity and interferon production, and serum was tested for interferon and circulating immune complexes. None of the immunologic variables was significantly related to radiation exposure.

A study of the release of migration inhibition factor from stimulated T cells was completed in both Hiroshima and Nagasaki in 1978.⁶⁵ Some city differences were noted, probably methodological in origin, but no radiation effect was demonstrated.

A study of colchicine cytotoxicity for the peripheral blood lymphocytes of 151 AHS participants in Hiroshima was conducted in 1976.⁶⁶ The results were negative for a radiation effect, but showed a modest age-related effect. With the development of a technique to study lymphocyte radiosensitivity, as measured by survival following exposure to ionizing radiation,⁶⁷ it is anticipated that studies on the peripheral blood lymphocytes of survivors and suitable controls will be performed in the future.

Serum Proteins

Several studies of serum proteins have been conducted on the AHS population during the past 20 years.⁶⁸⁻⁷¹ The earliest was a study of serum protein electrophoresis of 1,831 persons in the Hiroshima AHS.⁶⁸ No radiation effect was found. An immunoglobulin study of 803 AHS participants in Hiroshima during 1968-69 showed a significant correlation between γ globulin and kerma in females only.⁶⁹ This effect was thought to be probably due to chance variation. Immunoglobulin levels were obtained for 2,043 AHS participants in Hiroshima and Nagasaki during 1970-71.⁷⁰ No relationship was observed between radiation dose and serum immunoglobulin levels for IgG, IgA, and IgM. Serum protein electrophoresis of 4,690 AHS participants between October 1979 and September 1981 showed a radiation effect for α_1 , α_2 , and β globulins.⁷¹ There was no relationship to either albumin or γ globulin.

Coagulation

Clinical bleeding disorders have not been observed as possible late radiation effects in the AHS. However, quantitative and qualitative studies of thrombocyte and clotting factors now are in progress.

免疫反応の各種パラメーターに関する調査が最近広島で完了した。⁶⁴末梢血単核球細胞の interleukin 2 産生、リンパ球の natural killer 細胞活性とインターフェロン産生、また、血清中インターフェロンと免疫複合体の調査が行われ、いずれの免疫学的変数についても放射線被曝との有意な関係はなかった。

被刺激T細胞の遊走抑制因子放出に関する調査が、広島・長崎で1978年に完了した。⁶⁵両市間に恐らく検査方法に起因すると思われる若干の差が認められたが、放射線の影響はみられなかった。

広島で AHS 受診者151名について、末梢血リンパ球のコレヒチン細胞毒性に関する調査が1976年に実施され、⁶⁶放射線の影響は認められなかったが、年齢に関連した影響がわずかにみられた。リンパ球放射線感受性に関して、例えば、電離放射線被曝後の生存期間の測定⁶⁷などの検査技法が開発されるに伴って、被爆者と適当な対照者の末梢血リンパ球について今後も調査研究が行われることと予想される。

血清蛋白

過去20年間に AHS 受診者について、血清蛋白の調査研究が数回行われている。⁶⁸⁻⁷¹その最初のものとして、広島 AHS 受診者1,831名の血清蛋白電気泳動検査が実施され、⁶⁸放射線の影響は認められなかった。1968-69年に広島 AHS 受診者803名の免疫グロブリン検査が行われ、女性の方に γ グロブリンとカーマ被曝線量との有意な関係がみられたが、⁶⁹この影響は確率変動のためであろうと考えられた。1970-71年に AHS 受診者2,043名について免疫グロブリン測定値が求められた。⁷⁰放射線被曝線量と血清 IgG, IgA 及び IgM などの免疫グロブリン値との間に関係は認められなかった。1979年10月から1981年9月の間に AHS 受診者4,690名について行われた血清蛋白電気泳動検査で α_1 , α_2 及び β グロブリンに放射線影響が認められたが、⁷¹アルブミン又は γ グロブリンとの関係は見られなかった。

凝固能

AHS では、放射線の後影響として臨床的な出血性疾患は認められていない。しかし、血小板及び凝固因子についての定量的、定性的検査が進行中である。

DISCUSSION AND RECOMMENDATIONS

The earliest systematic hematologic studies in Hiroshima and Nagasaki were conducted by the Joint Commission describing the two- to three-month period of marrow suppression after the atomic detonations.¹ This was followed by a number of ABCC studies beginning in 1947 (HE-67, ME-55, PE-18, ME-74, ME-83) which by and large documented a return to blood values in the irradiated population comparable to control subjects.¹ Anemia studies in the 1950s showed iron deficiency rather than radiation exposure as the most frequent cause, and patients identified as having aplastic or refractory anemia were so few as to permit no conclusion on the possible relation to radiation. Leukemia emerged as the outstanding hematologic complication of radiation in the early 1950s, and the rise and fall in its incidence has been defined. It was not until about 1965 that the excess number of cases of multiple myeloma and nonhematologic malignancies was large enough to become statistically significant.

In 1958 the ABCC-JNIH AHS began. A population of about 20,000 in Hiroshima and Nagasaki was selected for biennial health examinations and ongoing blood studies. Mean values of red and white cells showed no sustained differences between exposed and control subjects. At the same time, more subtle effects of radiation on blood cells were searched for and found. These included damage to lymphocyte DNA as shown by chromosomal abnormalities and phenotypic expressions of radiation in red cells and T lymphocytes. Abnormalities in lymphocyte transformation were associated principally with aging, but possibly showed a combined effect of aging and radiation. Abnormalities in granulocyte function were also sought, but not found.

As we approach the 1990s, in a sense the program is entering a new phase. The basic interests are the same: to seek out late radiation effects and to identify harmful ones. The primary efforts will continue to be the detection of any excess incidence of malignancy in the irradiated population and the attempt to demonstrate the role of chromosomal damage and/or immune defects in its pathogenesis. The problem in the future is that the exposed population is becoming aged, and the radiation-induced diseases monitored are precisely those which occur

考察及び勧告事項

広島・長崎における最初の系統的な血液学調査は、合同調査団によって行われ、原爆被爆後に骨髓機能抑制が2～3か月間続いたと報告された。¹その後、1947年からABCCによって多くの調査(HE-67, ME-55, PE-18, ME-74, ME-83などの各調査)が開始され、被爆者の血液測定値が対照者とほぼ同程度まで回復したと認められた。¹1950年代に行われた貧血の調査では、放射線被曝よりは、むしろ鉄欠乏がその原因であることが多いと認められた。再生不良性貧血と確認された例数が非常に少なく、放射線との関係について結論は不可能であった。1950年代初めに、放射線の最も顕著な血液学的合併症として白血病が発現し、その発生率の増加とその後の減少が報告された。1965年ごろに至って、多発性骨髄腫や血液以外の悪性疾患の過剰発生が統計的に有意になった。

1958年にABCC-予研AHSが開始された。2年に1回の割合で行われる健康診断及び継続的な血液検査のために、広島・長崎で約2万人の調査集団が選ばれた。被爆者と対照者との間に、赤血球数及び白血球数の平均値に持続的な差異は認められていない。同時に、血球に対する放射線のより微妙な影響も調べられたが幾つか影響が発見された。例えば、染色体異常として検出されるようなリンパ球DNA傷害や、表現型に発現するような赤血球及びTリンパ球の放射線影響などが認められている。リンパ球の転換異常は、主として加齢との関連があったが、加齢と放射線の組み合わせの効果の可能性もみられる。顆粒球機能異常についても調査が行われたが、異常は認められなかった。

1990年代を迎えるに当たり、調査プログラムはある意味では、新しい段階に差し掛かっている。基本的な関心事項に変わりはない。すなわち、放射線の後影響を究明し、その中の有害な影響を見極めることである。努力の中心は、被爆者集団におけるいかなる悪性腫瘍の過剰発生率をも検出し、その発生における染色体傷害ないしは免疫欠損の役割を明らかにすることである。今後の問題は、被爆者集団の高齢化であり、観察の対象となる放射線誘発疾患は、正に高齢者に高率に発生する疾患と全く同じである。

with increased incidence in the elderly. Thus, future studies must deal with a high background and must take pains to separate age-related changes from those of radiation. The following comments will therefore deal with radiation and aging as they apply to hematologic aspects of the program.

Standard Cell Counts

Mean values for hemoglobin and hematocrit need to be expressed as a function of age and sex versus radiation exposure. Aging has a depressing effect on the red cell values of the male which is not seen in the female.⁷² Also, absolute granulocyte and lymphocyte counts should be presented, since this is more relevant than expressing percent of the total white cell count. Platelet counts, as now routinely performed, will be a desirable addition. However, little may be expected from an analysis of mean cell counts in the AHS for they have remained essentially normal for more than 20 years. More valuable than mean values will be the detection of abnormalities in isolated individuals. The latter objective will be enhanced by expressing the results of each individual over time, so that any significant change may be better appreciated. Included should be the hemoglobin concentration, absolute lymphocyte and granulocyte counts, platelet count, sedimentation rate, serum ferritin (if done), circulating globulin (as determined by electrophoresis), red cell volume, bilirubin, and transferrin saturation. Together these would represent a useful red cell profile. A progressive change outside of the predetermined normal range should lead to a more detailed study of the individual. The present age of the population makes it particularly likely that evidence of marrow dysplasia will be detected in some individuals in this fashion.

The Red Cell

Detecting abnormalities in erythropoiesis in the individual patient can be improved by measurements such as the mean corpuscular volume (MCV), and plots of size distribution which are routinely obtained by some of the newer counting instruments. These studies, with additional monitoring of transferrin saturation, so as to exclude those with iron-deficient erythropoiesis due to either iron deficiency or inflammation, will provide a basis for characterizing the hemoglobin concentration in the aged. This has not been well studied in the past.⁷²

したがって、今後の調査は、高い自然発生率に対応させて年齢関連変化と放射線関連変化とを区別する努力が必要である。したがって、次に、調査研究プログラムの血液学調査の観点から、放射線と加齢について述べる。

標準血液検査

血色素及びヘマトクリットの平均値は、年齢及び性別と放射線被曝との関数関係として表すことが必要である。男性では加齢は赤血球値に対して抑制効果があるが、女性ではこれは認められていない。⁷² また、顆粒球及びリンパ球については、白血球総数に対する百分率として示すよりは、その絶対値を示すことが有用である。血小板数も現在は通常検査として実施されているが、これも望ましい追加であった。しかし、AHSでの平均血球数は、20年以上にもわたって本質的には正常値が続いているので、その解析からあまり多くは期待できない。平均値よりも重要なことは、個々の人における散発的な異常の検出であろう。各個人の検査結果を経時的に示すことができれば、有意な変化を容易に発見でき、この後者の目的の達成が促進されよう。この種の解析に含めるべきものとしては、血色素濃度、リンパ球・顆粒球絶対値、血小板数、血沈、検査されているならば血清フェリチン、電気泳動検査で決定される循環グロブリン量、赤血球容量、ビリルビン、並びにトランスフェリン飽和度がある。それをまとめることによって、有用な赤血球プロフィールが得られるであろう。前もって決定した正常範囲を逸脱した変化が進行する場合、精密検査を行うべきである。調査集団の現在の年齢を考えると、この方法によって骨髓形成異常の形跡が若干例に検出される見込みが特に強い。

赤血球

新しい血球測定装置を用いて、今や日常検査として普及している平均血球容積 (MCV) の測定や血球の大きさの分布のプロットを求めるなどによって、各受診者について個人別に遺赤血球機能異常の検出向上を計ることができよう。この種の検査に加えて、鉄欠乏又は炎症に起因する鉄欠乏性造赤血球機能異常例を除外するために、トランスフェリン飽和度検査を行えば、高齢者での血色素濃度の特徴を決定する基盤を確立できるであろう。これについては、従来十分な調査が実施されていない。⁷²

More sophisticated measurements of erythropoiesis are becoming available which would be of interest to apply in a selective fashion to the AHS. A radioimmunometric assay for erythropoietin now appears valid as a measurement of the degree of proliferative stimulus of erythroid colony-forming unit (CFU-E).⁷³ An enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) measurement of plasma transferrin receptors reflects the cellularity of the erythroid marrow and correlates well with kinetic measurements of erythropoiesis.⁷⁴ The capacity for erythropoiesis also might be measured directly by means of *in vitro* culture of the circulating erythropoietic precursors (BFU-E).⁷⁵ These, combined with the hemoglobin concentration, reticulocyte count, transferrin saturation, and MCV should provide a state-of-the-art profile of erythropoiesis. The results may indicate whether the macrocytosis described as occurring in old age⁷⁶ is the result of an increased erythropoietin stimulation of marrow with decreased production capacity. It would seem worthwhile to apply these methods to a selected aging population with and without radiation exposure and to individuals developing red cell abnormalities.

Reticulocyte counts would be useful if satisfactory technology could be employed which would count large numbers of cells and which would detect the small amount of RNA present in the reticulocytes of normal individuals. A pilot study could be undertaken in which lighter red cells are removed, since one report suggests this is a consequence of radiation exposure.⁷⁷ It may be that red cell studies could be extended eventually by treating selected subjects with erythropoietin to determine the capacity of their erythroid marrow to respond, as has already been done in renal failure patients.⁷⁸

Iron Status

During two years, the AHS group could be monitored for hemoglobin, transferrin saturation, ferritin, MCV, and red cell protoporphyrin/heme ratio. This would provide information similar to the Hanes #2 survey in the United States.⁷⁹ In the case of a deficient iron supply (transferrin saturation <15% and/or red cell protoporphyrin/heme ratio increased), the ferritin concentration will indicate whether this is due to iron deficiency (ferritin <12 $\mu\text{g/L}$) or inflammation (ferritin >100 $\mu\text{g/L}$). Furthermore, ferritin may be considerably increased in chronic disease, especially liver or neoplastic

赤血球産生能の一層精密な測定法が利用可能になってきており、AHS でそれを選択的に応用すれば興味深いであろう。赤血球細胞系コロニー形成単位 (CFU-E) に対する増殖刺激の程度を測定する方法として、エリスロポイエチンの放射性免疫分析法が今や有効な手段であると思われる。⁷³ 血漿トランスフェリン・レセプターの enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) 法は、赤色髄の細胞性を反映し、造赤血球機能の動態測定と高い相関を示す。⁷⁴ 造赤血球機能については、末梢血中の赤血球前駆細胞 (BFU-E) の試験管内培養を行って、直接的に調べることも考えられる。⁷⁵ この種の検査と、血色素濃度、網状赤血球数、トランスフェリン飽和度、平均血球容積などの検査との併用により、最善の方法に基づいて、造赤血球機能の輪郭を知ることができる。その結果により、高齢者に発現すると報告された大赤血球症⁷⁶ が、造血能の低下した骨髄に対するエリスロポイエチンの刺激増大に起因するのかが解明できるかもしれない。被爆及び非被爆の高齢集団、又は赤血球異常を示す者について、これらの方法を応用することは有益と思われる。

正常者の網状赤血球に存在する微量の RNA を検出し、しかも多数の細胞の検査が可能な適当な技法を用いることができれば、網状赤血球数計算も実施の価値がある。これについて試験調査を行うことも考えられるが、その際、明らかな赤血球は放射線被曝の影響であるという報告⁷⁷ もあるので、この種の細胞は除去する。また、赤血球調査の延長として、腎臓機能不全患者の検査に用いられたのと同様の技法⁷⁸ を応用して、エリスロポイエチン処置を行って赤色髄の反応能を調べることが可能になるかもしれない。

鉄

AHS 集団について、血色素、トランスフェリン飽和度、フェリチン、平均血球容積、及び赤血球 protoporphyrin・ヘム比率の調査を、2年間にわたって行うことが考えられる。これによって、米国の Hanes 第2次調査と同様な情報が得られるであろう。⁷⁹ 鉄供給量が欠乏している場合 (トランスフェリン飽和度 15% 以下ないしは赤血球 protoporphyrin・ヘム比率の増加)、それが鉄欠乏 (フェリチン 12 $\mu\text{g/L}$ 以下)、又は炎症 (フェリチン 100 $\mu\text{g/L}$ 以上) によるものかが、フェリチン濃度によって判断できる。また、慢性疾患の場合、特に肝臓疾患や腫瘍などでは、その基礎疾患の診断に先立って、フェリチンがかなり増加する

disease, prior to the recognition of the underlying process. In addition and of special interest would be the opportunity to determine whether high ferritin values result from past radiation exposure. Special attention should be given to the possibility of high serum ferritin values as markers for hidden neoplasms.⁸⁰

Granulocytes

Based upon past examinations in Hiroshima and Nagasaki, there is little reason to believe that future abnormalities will be noted in the mean number of granulocytes occurring in the exposed AHS population. Age-related changes in granulocyte number are believed to be negligible.⁷² Studies at RERF of granulocyte phagocytosis, migration, and metabolic activity likewise give no evidence of functional impairment in previously irradiated individuals. On the other hand, a number of reports indicates modest alterations of granulocyte function with age.⁸¹⁻⁸⁴ A recent study suggests that changes in calcium homeostasis may play a role in the age-related decline in neutrophil function.⁸⁴ The possibility of radiation enhancement of this aging effect deserves some consideration for future studies.

In the future, identifying individual abnormalities in granulocyte number and/or morphology will be important. Scattergrams obtained by new counting equipment may be helpful to supplement and perhaps eventually replace smear differentials. Other measurements such as plasma B-12, lactoferrin and muramidase quantitation, which provided additional information of leukocyte turnover, have not shown sufficient promise to warrant application to this population. The emphasis should be on detailed diagnostic studies of any individuals showing a persistent granulocytopenia or granulocytosis or the presence of abnormal or immature granulocytes.

Lymphocytes

Much of the current interest in lymphocytes relates to the convenience of using circulating lymphocytes for studies of chromosomal abnormalities and relating the somatic mutations in DNA to phenotypic effects. Studies of this type are being vigorously pursued at RERF. A second area of interest is the nature of lymphocyte subpopulations, which is being examined by means of monoclonal antibodies, by transformation, and by quantitation of antibody

こともある。さらに、フェリチン値の増加が過去の放射線被曝によって起こるか否かこの機会に究明することに特に関心がもたれる。血清フェリチン値が高い場合、非顕性の腫瘍の可能性について特に留意すべきである。⁸⁰

顆粒球

広島・長崎におけるこれまでの検査結果によれば、AHS被爆者集団の顆粒球数平均値に将来異常が認められるとはほとんど考えられない。顆粒球数の年齢変化は極めてわずかであると考えられている。⁷² 放影研における顆粒球の食作用能、遊走能及び代謝活動の調査で、被爆者に機能異常の形跡は認められていない。一方、年齢に伴って顆粒球機能に軽度の変化があることを示す報告が幾つかある。⁸¹⁻⁸⁴ カルシウム恒常性の変化が、年齢関連の好中球機能低下に何らかの役割を果たすかもしれないことが、最近の報告で示唆されている。⁸⁴ この年齢影響が、放射線によって促進される可能性があるか否か、今後の調査で考慮すべきである。

今後は、顆粒球の数、又はその形態における個々の異常の同定が重要になる。新しい血球測定装置によって求められる分散図は、塗抹標本の分類像検査の有用な補足検査となり、やがてはその代わりになることもあるかもしれない。血漿 B-12, lactoferrin 及び muramidase 定量など、白血球交替に関する追加情報を提供するようなその他の測定検査については、この集団への適用が妥当であるとするほどの根拠はない。重点は、顆粒球減少又は顆粒球増加の持続、あるいは異常ないし未熟顆粒球の認められる者の精密な診断検査に向けるべきである。

リンパ球

リンパ球について現在関心がもたれている主な理由は、染色体異常の調査や DNA 体細胞突然変異と表現型との関連の調査に、末梢血リンパ球の利用が便利であるためである。放影研では、この種の調査研究が精力的に進められている。関心が向けられている第2の研究領域は、各種リンパ球サブセットの性状であり、これはモノクローナル抗体、形質転換、並びに抗体

response. Total lymphocyte counts and counts of the various identifiable lymphocyte subpopulations are of particular interest as they relate to age and radiation. Age may be the most conspicuous factor in the changes observed thus far, but the possibility of a superimposed effect of radiation is appropriately under vigorous study by immunologists at the Foundation.

Highly recommended are the collection and long-term storage of lymphocytes from persons in the AHS including the in utero cohort. The samples selected should include persons who represent a wide spectrum of radiation doses with age- and sex-matched controls. Consideration should be given to long-term storage for the purposes of study of radiation-induced alterations of cell function, the phenotypic characteristics of subsets of T and B cells, and possible new or increased DNA mutations. It is recognized that future improvements in immunologic and DNA techniques may make possible the identification of radiation-induced changes at cellular or subcellular levels which currently are not possible. The recognition of lymphocyte or DNA changes which may occur prior to the development of cancer is another important challenge. The AHS population now is rapidly declining in size, hence a cell storage program should be instituted in the near future.

The cryopreservation techniques which previously were developed at RERF appear to be quite satisfactory for the identification of lymphocyte subsets and evaluation of both T and B cell function.^{85,86} The detection of mutations through the direct examination of DNA will require the establishment of permanent B cell lines with cell storage in liquid nitrogen. Immortalization of B lymphocytes is best accomplished by means of Epstein-Barr virus transformation.⁸⁷ Techniques have been established at RERF for the study of possible DNA mutations in the children of exposed A-bomb survivors in Hiroshima and Nagasaki.⁸⁸ Extension of these techniques to the cohort selected from the AHS should not be difficult. Peripheral blood lymphocytes which are not used for ongoing laboratory studies at RERF are a potential source of cells for transformation and storage. In many instances, it may not be necessary to obtain extra blood from AHS participants for the storage program.

反応の定量検査によって検討されている。リンパ球総数及びそれぞれの同定可能なリンパ球サブセット細胞数については、年齢及び放射線といかなる関係を示すかが特に興味深い。今までの調査研究で観察された変化においては、年齢が最も顕著な因子として働いているかもしれないが、放射線が付加的な影響を及ぼした可能性についても、放影研の免疫学研究者が強力に研究していることは妥当である。

胎内被爆者コホートを含めて、AHS 調査対象者について、リンパ球収集とその長期保存を行うよう強く勧告したい。標本の収集は、広範囲にわたる放射線被曝線量を代表するように選んだ被爆者群、並びにそれと年齢・性別構成が一致するように選んだ対照者群について行うべきである。長期保存は、放射線誘発性細胞機能変化、T及びB細胞サブセットの表現型特性、又はDNA突然変異の新発生や発生増加の可能性があるかを研究目的として計画すべきである。免疫学的検査法やDNA技法の今後の発展により、現在解明が不可能であるような細胞レベル、又は細胞レベル以下での放射線誘発性変化の同定が、可能になるかもしれないと考える。癌発生に先立って発現するかもしれないと思われるリンパ球変化やDNA変化の究明も重要な挑戦となる。AHS 調査対象者は急速に減少しているので、細胞保存計画を近日中に実行に移すべきである。

放影研で既に開発されている冷凍保存法は、リンパ球サブセットの同定並びにT及びB細胞機能の評価の目的には、非常に満足であると思われる。^{85,86} DNAを直接検査して突然変異を検出するためには、B細胞永久株の確立と液体窒素における保存が必要である。Bリンパ球不滅化の最善の方法はEpstein-Barrウイルス使用による形質転換法である。⁸⁷ 本技法については、広島・長崎における被爆者の子供のDNA突然変異調査のために、放影研で既に確立されており、⁸⁸ その技法をAHS集団から選ばれたコホートに適用することは容易であろう。放影研の現行の臨床検査で未使用の余った末梢血リンパ球があるので、これは形質転換して保存すべき細胞の有力な資料源となる。大多数のAHS受診者については、この細胞保存計画のために採血量を増やす必要はないであろう。

Blood Coagulation

Recently, routine platelet counts have been carried out in the AHS. With proper instrumentation, size distribution can also be examined. This may assist in identifying persons with myeloproliferative, myelodysplastic or structured platelet disorders. Measurement of plasma glycoferritin⁸⁹ might provide a useful index of platelet turnover. This would be of interest both from the standpoint of primary disorders of platelet production or immune destruction, but also might reflect atherosclerosis in aged individuals. Individuals showing thrombocytopenia or thrombocytosis should be investigated in detail. It is strongly recommended that an activated partial thromboplastin study be conducted for the purpose of identifying circulating anticoagulants (i.e., lupus anticoagulant, factor-specific anticoagulants, etc.) which tend to increase with age and possibly with radiation exposure. The presence of such circulating anticoagulants also is an indication of probable B cell dysfunction.

Sedimentation rate

A consistent finding in the AHS has been the effect of radiation on the mean sedimentation rate. This increase of 10%–12% was significant in age-groups before but not after the age of 50, so that its cause may be more difficult to identify in future studies of an aging population. At any rate, some effort might be expended to determine the cause of this effect during these many years. Quantitative measurements of fibrinogen should be made first, and then the levels of serum globulins should be determined.

Immune Quantitation of Serum or Plasma Proteins

An early study in the AHS program which should be followed up related the major blood group antibody titers in serum to aging and radiation exposure.¹⁶ In addition to the ABO system the concentrations of other blood group antibodies also could be related to age, radiation exposure, and possibly even to the development of cancers through use of stored serum samples.

It seems likely that in the future an increasing number of interesting measurements will be carried out by means of the ELISA technique. A laboratory could be set up specifically for hematologic mea-

血液凝固

AHS では、血小板数測定が通常検査として最近行われたが、適当な測定装置を使用すれば、その大きさの分布を求めることもできる。これは、骨髄増殖性障害、骨髄形成障害あるいは構造的な血小板疾病を有する者の発見に役立つことがある。血漿 glycoferritin 測定⁸⁹ は、血小板交替の有効な指標となるかもしれない。これは、原発性血小板産生障害、又は免疫破壊の観点から興味があるが、高齢者ではアテローム性動脈硬化を反映するかもしれない。血小板減少及び血小板増加を示す者については、精密検査を行うべきである。年齢とともに増加傾向を示し、また放射線とも関係を示すかもしれない血中抗凝固物質(例えば、狼瘡抗凝固因子、因子特異性抗凝固物質など)を検討する目的で、活性化部分的トロンボプラスチン検査を実施することを強く勧告する。この種の抗凝固物質の血中における存在は、B細胞機能不全の可能性を示唆するものでもある。

血沈速度

AHS では、平均血沈速度に対して放射線の影響が一貫して認められている。10%～12%の促進がみられるが、これは50歳未満の群で有意であって、50歳以上では有意でない。高齢化する集団の今後の調査では、その確認がより困難になるかもしれない。ともかく、長年にわたって観察されたこの影響の原因究明に、ある程度の努力を向けてもよいであろう。そのためには、まずフィブリノーゲン定量測定を行い、次いで血清グロブリン測定を行うべきである。

血清蛋白、又は血漿蛋白の免疫定量

AHS の初期に行われた調査項目の中で、今後も追跡調査を必要とするものとして、血清主要血液型抗体値と年齢及び放射線被曝との関係がある。¹⁶ ABO系以外の血液型抗体濃度についても、年齢、又は放射線被曝との関係、あるいは、保存血清標本を利用することによって癌発生との関係さえ認められるかもしれない。

今後は、ELISA法によって更に多くの興味深い測定検査が実施されるであろう。特定の血液学的検査、例えば、血漿フェリチン⁹⁰測定のための研究室を設けることも考えられる。この検査項目は、トランスフェ

surements of, for example, plasma ferritin.⁹⁰ Combined with transferrin saturation, one may evaluate iron supply to tissues (transferrin saturation) and body iron stores (ferritin). Other ELISA measurements have already been mentioned earlier, including plasma transferrin receptors exfoliated from red cell membranes,⁷⁴ plasma glycoferrin from platelet membranes,⁸⁹ and plasma erythropoietin.⁷³

Late Marrow Failure

One question yet unanswered because of inadequate data is whether certain individuals will develop marrow failure due to late radiation effects. Previous examination of death certificates identified those whose major cause of death was listed as anemia, and a few of these showed pancytopenia. Another more comprehensive search of death certificates may now be warranted, augmented by data from hospital records and attending physicians to determine whether any difference in incidence of marrow failure (including either aplastic or refractory anemias) in the radiated versus control groups can be demonstrated.

Hematologic Malignancies

The recalculation of radiation dose, according to DS86, gives incidence curves for malignancy which are generally similar in Hiroshima and Nagasaki with certain exceptions. Under the new FAB classification, the group of acute T cell leukemias that is largely found in Nagasaki shows no relationship to radiation, consistent with the viral etiology of these leukemias.³⁵ This demonstrates the importance of identifying the subtype of leukemia by special stains and appropriate membrane markers, since it cannot be assumed that all are radiation-related. Continued attention needs to be given to the high incidence of chronic granulocytic leukemia found in Hiroshima as compared to Nagasaki. It will also be of interest to determine whether the prior high incidence of leukemia in the highly irradiated group will have any effect on the future incidence of leukemia in that group. The possibility that those persons who developed radiation-induced leukemia were those who would have been prone to the development of leukemia later in life should be considered. The city differences previously reported for leukemia were based on T65D dose estimates. They are direct observations, but lack strict statistical scrutiny and should be reanalyzed by DS86.

リン飽和度と併用すれば、組織への鉄供給(トランスフェリン飽和度)と体内鉄貯蔵(フェリチン)が評価できる。ELISA法のその他の適用については、既に述べたが、赤血球細胞膜から剥離した血漿トランスフェリン・レセプター,⁷⁴ 血小板膜からの血漿 glyco-calicin,⁸⁹ 血漿エリスロポイエチン⁷³などがある。

晩発性骨髄機能不全

データが不十分のために未解決のままとなっている問題の一つは、放射線後影響によって骨髄機能不全に陥る者があるか否かである。以前に実施された死亡診断書の調査で、主要死因が貧血となっていた者の確認が行われ、その中の少数例に汎血球減少が認められた。改めて死亡診断書のより総合的な検討を行い、病院記録及び主治医から補足データを得て、被爆者群と対照者群との間に骨髄機能不全(再生不良性貧血及び不応性貧血を含め)の発生率に差があるか否かを決定すべき時期に至っているかもしれない。

悪性血液疾患

DS86に基づく放射線被曝線量の再計算の結果、悪性疾患発生率の曲線は、特定の例外を除けば、全般的に広島・長崎両市で互いに類似したものになった。新しいFAB分類法では、主として長崎でみられている急性T細胞性白血病には、放射線との関係は認められていないが、これは、本症がウイルスに起因することと一致する。³⁵ このことから、また、すべての白血病が放射線関連性のもとは考えられないので、特別染色法や適切な細胞膜マーカーを使用した白血病亜型の同定が重要であると言える。広島では長崎に比べて、慢性顆粒球白血病の発生率が高いことについても、引き続き注意が必要である。また、高線量被曝群において、以前に認められた白血病発生率の増加が、この群の今後の白血病発生率に影響を及ぼすか否かを決定することにも興味もたれる。放射線誘発白血病を発病した患者は、いずれは後年になって白血病易発症性を有する者であったという可能性を考慮する必要がある。従来、白血病について両市間に認められていた差は、T65D線量推定値に基づいていた。それは直接的な観察結果であるが、厳密な統計的検討を欠くものであり、DS86線量を用いて改めて解析が必要である。

The demonstration of an increased incidence of myeloma in the irradiated group calls for a continued search, not only for overt disease, but also for "subclinical" abnormalities in the B lymphocyte population. Electrophoretic measurements of plasma proteins should be continued in the AHS cohort. Protein abnormalities should be studied by immunologic techniques, further illuminating the question of whether the same relationship exists between benign and malignant paraproteins, as has been reported elsewhere.^{91,92} Follow-up studies would depend on the initial results, although individuals with paraproteins should be worked up in detail and have sequential paraprotein measurements. A latent period of longer than 20 years for myeloma suggests that lymphomas may also have very long periods of latency. This underlies the importance of continued detection of individuals dying of hematologic malignancies through follow-up of death certificates and through the tumor and tissue registries. Myelodysplasia and other preleukemic states which may be detected either in the AHS or HE-39 study¹⁹ will be of particular interest.

Serum Storage

Continuation of the serum storage program for participants of the AHS program is recommended. Changes in serum micronutrients, proteins, and other constituents prior to the development of cancer and a number of disorders associated with aging continue to be of great interest. Future technology may make possible the identification of radiation-related changes which are not possible to identify at this time. It is recommended that at least 2 mL of serum be cryopreserved from each person in the AHS at the time of regularly scheduled biennial examination.

GENERAL COMMENTS

Research at the Foundation operates in some degree of isolation from the general biomedical research community because of RERF's geographic location and its highly focused mission. And at a time when medical research costs are escalating, increasing financial constraints have been placed upon RERF's program. Nevertheless, great activity in research at the molecular biology level has stimulated increasing collaboration between scientists from different disciplines, underscoring the importance of sustaining and further developing communication between

放射線被曝群では、骨髄腫発生率の増大が認められているので、顕性疾病のみならず、Bリンパ球集団の「準臨床的」異常についても、引き続き検出に努めねばならない。AHS コホートの血漿蛋白電気泳動検査は、継続すべきである。蛋白異常については、免疫学的技法を用いて更に調査を行い、他の報告^{91,92}で述べられているように、良性と悪性のパラプロテインの間に関係があるか否かを解明すべきである。追跡調査の実施は、初めにいかなる結果が得られたかによって決定すべきであろうが、パラプロテインを示す者について精密検査し、パラプロテインの連続測定を行うべきである。骨髄腫の潜伏期間が20年以上であることは、リンパ腫の潜伏期間も非常に長いことを示唆している。したがって、死亡診断書の追跡調査及び腫瘍組織登録により、血液学的悪性疾患死亡例の確認を継続することは重要である。骨髄形成不全及びその他の前白血病状態がAHS、又はHE-39調査¹⁹を通じて発見される可能性については、特に関心をもたれる。

血清保存

AHS 受診者について血清保存計画の継続を勧告する。血清中の微量栄養素、蛋白及びその他の成分の変化が、癌及び加齢に関連した幾つかの疾病の発生に先立って起こり得ることについて引き続き大きな関心もたれている。今後の技術的進歩により、現在は発見が不可能であるような放射線被曝関連変化の検出が可能になるかもしれない。AHS 調査対象者全員について定期検診の都度、血清を少なくとも2 mL 冷凍保存することを勧告する。

総括

放影研は、その地理的所在地及びその極めて限定された研究使命のために、一般の生物医学界から幾分孤立した形で研究事業を行っている。しかも、近年は医学調査研究の経費が益々上昇している中で、放影研の研究プログラムにおける財政の逼迫が一層厳しくなっている。しかしながら、分子生物学レベルでの活発な研究の推進により、種々の学問領域における学者間の協力促進がもたらされており、放影研と国内外の関係学界との交流の維持発展の重要性が

the Foundation and related scientific entities in the United States and Japan. As the expertise of the national health institutes in both countries is brought to bear on issues related to geriatrics, new observations about aging may prove relevant to late radiation effects.

The ABCC-RERF research program has made a major contribution to our knowledge of late adverse radiation effects—but perhaps of even greater importance has been the demonstration of the body's ability to absorb so much chromosomal damage with so little evidence of organ dysfunction as measured by a large number of clinical and laboratory studies over the course of many years. Standard studies of the formed elements of the blood have shown little except minor changes in subpopulations of lymphocytes. Further routine studies can be strengthened by more advanced instrumentation. It would seem important to construct “projects” to the extent that even standard measurements through publication in the open literature will contribute to our basic information of radiation, aging, and even “normality”. Most important will be the continued search for hematopoietic dysfunction in individual subjects and in the study of the incidence of hematologic malignancies in exposed and control populations.

明らかになってきている。日米両国の衛生研究機関の専門知識が、老人病に関連した諸問題に向けられようとしているが、その研究を通じて得られる加齢に関する新しい観察結果は、放射線の後影響にも関係があると認められるようになるかもしれない。

ABCC-放射線の研究プログラムは、放射線の晩発性悪影響についての知識増大に大きく貢献したが、恐らくもっと大きな重要性を有するものとして、人体がこれほどの染色体傷害にも耐え、臓器の機能不全の形跡がかくも少ないということが、長年にわたる多数の臨床調査や臨床検査によって明らかになったことが挙げられる。血液有形成分の標準検査では、リンパ球サブセットの軽微な変化を除けば、異常はほとんど認められていない。今後の通常検査は、最新の測定装置の導入によって強化が可能である。今後の「研究課題」設定に当たり、たとえ標準的な測定結果でも、広く学術雑誌へ投稿することによって、放射線、加齢、あるいは「正常性」に関する基礎知識に寄与できるようにすることが重要と思われる。最も重要なことは、個々の調査対象者について造血機能不全を追求し、被爆者及び対照者集団における悪性血液疾患発生率について調査を継続することである。

REFERENCES

参考文献

1. BLAISDELL RK, AMAMOTO K: Review of ABCC hematologic studies 1947-59. ABCC TR 25-66
2. BRILL AB, TOMONAGA M, HEYSSEL RM: Leukemia in man following exposure to ionizing radiation. A summary of the findings in Hiroshima and Nagasaki, and a comparison with other human experience. *Ann Intern Med* 56:590-609, 1962 (ABCC TR 15-59)
3. FINCH SC: Leukemia and lymphoma in atomic bomb survivors. In *Radiation Carcinogenesis: Epidemiology and Biological Significance*. Ed by J.D. Boice, Jr., J.F. Fraumeni, Jr. New York, Raven Press, 1984. pp 37-44
4. ICHIMARU M, OHKITA T, ISHIMARU T: Leukemia, multiple myeloma, and malignant lymphoma. In *Cancer in Atomic Bomb Survivors*. Ed I. Shigematsu, A. Kagan. New York, London, Plenum Press, 1986. pp 113-27
5. BELSKY JL, TACHIKAWA K, JABLON S: The health of atomic bomb survivors: A decade of examination in a fixed population. *Yale J Biol Med* 46:284-96, 1973 (ABCC TR 9-71)
6. SAWADA H, KODAMA K, SHIMIZU Y, KATO H: RERF Adult Health Study Report 6. Results of six examination cycles, 1968-80, Hiroshima and Nagasaki. RERF TR 3-86
7. NERIISHI S, FUKUSHIMA K, SAGAN LA: Seasonal variation in hemoglobin concentration and hematocrit value. *Jap J Trop Med Hyg* 1:39-50, 1973 (ABCC TR 27-70)
8. KIRSHBAUM JD, MATSUO T, SATO K, ICHIMARU M, TSUCHIMOTO T, ISHIMARU T: A study of aplastic anemia in an autopsy series with special reference to atomic bomb survivors in Hiroshima and Nagasaki. *Blood* 38:17-26, 1971 (ABCC TR 27-69)
9. ICHIMARU M, ISHIMARU T, TSUCHIMOTO T, KIRSHBAUM JD: Incidence of aplastic anemia in A-bomb survivors in Hiroshima and Nagasaki, 1946-1967. *Radiat Res* 49:461-72, 1972 (ABCC TR 31-70)
10. ICHIMARU M, ISHIMARU T, TSUCHIMOTO T, KIRSHBAUM JD: Clinical aspects and survival of aplastic anemia cases in Hiroshima and Nagasaki, 1946-67. *J Kyushu Hematol Soc* 22:91-8, 1973 (ABCC TR 34-71)
11. ANDERSON RE, HOSHIINO T, YAMAMOTO T: Myelofibrosis with myeloid metaplasia in survivors of the atomic bomb in Hiroshima. *Ann Intern Med* 60:1-18, 1964 (ABCC TR 10-63)
12. KATO H, KODAMA K, FINCH SC: Polycythemia vera in atomic bomb survivors, Hiroshima and Nagasaki. To be published
13. YAMADA M, NERIISHI K, FUJIWARA S, SASAKI H, SAWADA H, OCHI Y: Erythrocyte sedimentation rate in Adult Health Study participants. *Hiroshima Igaku-J Hiroshima Med Assoc* 39:446-51, 1986
14. HOLLINGSWORTH JW, HAMILTON HB, ISHII G: Age related changes in erythrocyte agglutinability in Hiroshima subjects. *J Appl Physiol* 16:1093-6, 1961 (ABCC TR 6-61)
15. HOLLINGSWORTH JW, HAMILTON HB: Changes in red cell membranes associated with age. ABCC TR 1-62
16. HOLLINGSWORTH JW, HAMILTON HB, BEEBE GW, YAMASAKI M: Blood group antibody levels in Hiroshima. *Blood* 17:462-73, 1961 (ABCC TR 8-60)
17. BIZZOZZERO OJ Jr., JOHNSON KG, CIOCCO A, HOSHINO T, ITOGA T, TOYODA S, KAWASAKI S: Radiation-related leukemia in Hiroshima and Nagasaki, 1946-64. 1. Distribution, incidence, and appearance time. *N Engl J Med* 274:1095-02, 1966 (ABCC TR 17-65)
18. BEEBE GW, ISHIDA M, JABLON S: Studies of the mortality of A-bomb survivors. 1. Plan of study and mortality in the medical subsample (Selection 1), 1950-1958. *Radiat Res* 16:253-80, 1962 (ABCC TR 5-61)

19. BELSKY JL, ISHIMARU T, ICHIMARU M, STEER A, UCHINO H: Operations manual for the detection of leukemia and related disorders, Hiroshima and Nagasaki (Supersedes M1-65). ABCC M1-72
20. SHIMIZU Y, KATO H, SCHULL WJ, PRESTON DL, FUJITA S, PIERCE DA: Life Span Study Report 11. Part 1. Comparison of risk coefficients for site-specific cancer mortality based on the DS86 and T65DR shielded kerma and organ doses. RERF TR 12-87
21. SHIMIZU Y, KATO H, SCHULL WJ: Life Span Study Report 11. Part 2. Cancer mortality in the years 1950–85 based on the recently revised doses (DS86). RERF TR 5-88
22. 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 (ABCC TR 25-69)
23. ICHIMARU M, ISHIMARU T, BELSKY JL: Incidence of leukemia in atomic bomb survivors belonging to a fixed cohort in Hiroshima and Nagasaki, 1959–71: Radiation dose, years after exposure, age at exposure, and type of leukemia. *J Radiat Res* 19:262–82, 1978 (RERF TR 10-76)
24. ISHIMARU T, OTAKE M, ICHIMARU M, MIKAMI M: Dose-response relationship of leukemia incidence among atomic bomb survivors and their controls by absorbed marrow dose and two types of leukemia, Hiroshima and Nagasaki, October 1950–December 1978. *Hiroshima Igaku-J Hiroshima Med Assoc* 39:130–6, 1986 (RERF TR 10-81)
25. ICHIMARU M, ISHIMARU T, MIKAMI M, YAMADA Y, OHKITA T: Incidence of leukemia in a fixed cohort of atomic bomb survivors and controls, Hiroshima and Nagasaki, October 1950–December 1978. *Hiroshima Igaku-J Hiroshima Med Assoc* 38:1389–401, 1985 (RERF TR 13-81)
26. TANAKA K, KAMADA N: Leukemogenesis and chromosome aberrations: de novo leukemia in humans—with special reference to atomic bomb survivors. *Acta Haematol Jpn* 48:1830–42, 1985
27. STRICKER RB, LINKER CA: Acute lymphocytic leukemia with monosomy 7 in a Hiroshima survivor 37 years after the bomb. *JAMA* 250:640–41, 1983
28. MOLONEY WC, LANGE RD: Cytologic and biochemical studies on the granulocytes in early leukemia among atomic bomb survivors. *Tex Rep Biol Med* 12:887–97, 1954 (ABCC TR 25-D-59)
29. HOSHINO T, FINCH SC, LAMPIERE JP, ISHIMARU T: Peripheral blood changes preceding the development of leukemia in atomic bomb survivors of Hiroshima and Nagasaki, 1947–1962. ABCC TR 19-75
30. MIKAMI M: Preleukemic state in atomic bomb survivors. *Med J Hiroshima Univ* 28:435–83, 1980 (RERF TR 14-80)
31. ISHIMARU T, ICHIMARU M, MIKAMI M: Leukemia incidence among individuals exposed in utero, children of atomic bomb survivors, and their controls, Hiroshima and Nagasaki, 1945–79. *Hiroshima Igaku-J Hiroshima Med Assoc* 39:1053–9, 1986 (RERF TR 11-81)
32. YOSHIMOTO Y, KATO H, SCHULL WJ: Risk of cancer among children exposed in utero to A-bomb radiations, 1950–84. *Lancet* 2:665–9, 1988 (RERF TR 4-88)
33. OKADA H, TOMIYASU T, ISHIMARU T, HOSHINO T, ICHIMARU M: Risk of leukemia in offspring of atomic bomb survivors of Hiroshima and Nagasaki, May 1946–June 1969. ABCC TR 30-72
34. MATSUO T, TOMONAGA M, BENNETT JM, KURIYAMA K, IMANAKA F, KURAMOTO A, KAMADA N, ICHIMARU M, FINCH SC, PISCIOTTA AV, ISHIMARU T: Reclassification of leukemia among A-bomb survivors in Nagasaki using French-American-British (FAB) classification for acute leukemia. *Jpn J Clin Oncol* 18:91–6, 1988 (RERF TR 4-87)
35. IKEDA S, KINOSHITA K, ICHIMARU M, TATSUMI J, OKAJIMA S, HINO S, MINE M: The relation between anti-adult T cell leukemia associated antigen (ATLA) antibody and the radiation dose in survivors of the atomic bomb of Nagasaki. *Hiroshima Igaku-J Hiroshima Med Assoc* 39:462–4, 1981 (in Japanese)

36. ANDERSON RE, ISHIDA K: Malignant lymphoma in survivors of the atomic bomb in Hiroshima. *Ann Inter Med* 61:853-62, 1964 (ABCC TR 2-64)
37. ICHIMARU M, ISHIMARU T, MIKAMI M, MATSUNAGA M: Multiple myeloma among atomic bomb survivors in Hiroshima and Nagasaki, 1950-76: Relationship to radiation dose absorbed by marrow. *JNCI* 69:323-8, 1982 (RERF TR 9-79)
38. NISHIYAMA H, ANDERSON RE, ISHIMARU T, ISHIDA K, II Y, OKABE N: The incidence of malignant lymphoma and multiple myeloma in Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivors, 1945-65. *Cancer* 32:1301-9, 1973 (ABCC TR 4-71)
39. HOEL DG, JENNRICH RI: Life table analysis with small numbers of cases: An example—multiple myeloma in Hiroshima and Nagasaki. RERF TR 9-84
40. FINCH SC: Ionizing radiation and drugs in the pathogenesis of lymphoid neoplasia. In *Pathogenesis of Leukemia and Lymphoma: Environmental Influences*. Ed by I. Magrath, G.T. O'Connor and B. Ramot. New York, Raven Press, 1984. pp 207-23
41. AWA AA, SOFUNI T, HONDA T, ITOH M, NERIISHI S, OTAKE M: Relationship between the radiation dose and chromosome aberrations in atomic bomb survivors of Hiroshima and Nagasaki. *J Radiat Res* 19:126-40, 1978 (RERF TR 12-77)
42. SOFUNI T, SHIMBA H, OHTAKI K, AWA AA: A cytogenetic study of Hiroshima atomic bomb survivors. In *Mutagen-induced Chromosome Damage in Man*. Ed by H.J. Evans, D.C. Lloyd. Edinburgh, Edinburgh University Press, 1978. pp 108-14 (RERF TR 13-77)
43. 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)
44. PRESTON DL, McCONNIEY ME, AWA AA, OHTAKI K, ITOH M, HONDA T: Comparison of the dose-response relationships for chromosome aberration frequencies between the T65D and DS86 dosimetries. RERF TR 7-88
45. OHTAKI K, SHIMBA H, AWA AA, SOFUNI T: Comparison of type and frequency of chromosome aberrations by conventional and G-staining methods in Hiroshima atomic bomb survivors. *J Radiat Res (Tokyo)* 23:441-9, 1982 (RERF TR 24-81)
46. Research plan for RERF studies of the potential genetic effects of atomic radiation, Hiroshima and Nagasaki. Part 2. Cytogenetic study of offspring of atomic bomb survivors. RERF RP 4-75
47. AMENOMORI T, HONDA T, MATSUO T, OTAKE M, HAZAMA R, TOMONAGA Y, TOMONAGA M, ICHIMARU M: Proliferation, differentiation, and possible radiation-induced chromosome abnormalities in circulating hemopoietic stem cells. RERF TR 22-85
48. HAKODA M, AKIYAMA M, KYOIZUMI S, KOBUE K, AWA AA: Measurement of in vivo HGPRT-deficient mutant cell frequency using a modified method for cloning human peripheral blood T-lymphocytes. *Mutat Res* 197:161-9, 1988 (RERF TR 14-86)
49. HAKODA M, AKIYAMA M, KYOIZUMI S, AWA AA, YAMAKIDO M, OTAKE M: Increased somatic cell mutant frequency in atomic bomb survivors. *Mutat Res* 201:39-48, 1988 (RERF TR 18-87)
50. HAKODA M, AKIYAMA M, HIRAI Y, KYOIZUMI S, AWA AA: In vivo mutant T cell frequency in atomic bomb survivors carrying outlying values of chromosome aberration frequencies. *Mutat Res* 202:203-8, 1988 (RERF TR 19-88)
51. LANGLOIS RG, BIGBEE WL, KYOIZUMI S, NAKAMURA N, BEAN MA, AKIYAMA M, JENSEN RH: Evidence for increased somatic cell mutations at the glycophorin A locus in atomic bomb survivors. *Science* 236:445-48, 1987 (RERF TR 1-87)
52. KYOIZUMI S, NAKAMURA N, HAKODA M, AWA AA, BEAN MA, JENSEN RH, AKIYAMA M: Detection of somatic mutations at the glycophorin A locus in erythrocytes of atomic bomb survivors using a single beam flow sorter. *Cancer Res* 49:581-8, 1989 (RERF TR 9-88)

53. HOLLINGSWORTH JW, HAMILTON HB: Blood bactericidal activity, Hiroshima. ABCC TR 14-60
54. BARRERAS RF, FINCH SC: Peripheral blood leukocyte phagocytosis and respiratory response to certain macromolecular substances in the ABCC-JNIH Adult Health Study, Hiroshima. ABCC TR 8-74
55. PINKSTON JA, FINCH SC, NERIISHI S, HAMILTON HB, DELONGCHAMP RR: Granulocyte random migration and chemotaxis in atomic bomb survivors, Hiroshima and Nagasaki. To be published
56. SASAGAWA S, YOSHIMOTO Y, TOYOTA E, NERIISHI S, YAMAKIDO M, MATSUO M, HOSODA Y, FINCH SC: Whole-blood phagocytic and bactericidal activities of atomic bomb survivors, Hiroshima and Nagasaki. RERF TR 1-89
57. BELSKY JL, ISHIMARU T, OHASHI T, ROBERTSON TL, TANIGUCHI B: Leukocyte response to exercise in atomic bomb survivors, Hiroshima. *Radiat Res* 50:699-707, 1972 (ABCC TR 2-71)
58. OESTERLE SN, NORMAN JE Jr: Long term observation on absolute lymphocyte counts in the Adult Health Study sample, Hiroshima and Nagasaki. *Hiroshima Igaku-J Hiroshima Med Assoc* 34:570-78, 1981 (ABCC TR 10-79)
59. AKIYAMA M, YAMAKIDO M, KOBUE K, DOCK DS, HAMILTON HB, AWA AA, KATO II: Peripheral lymphocyte response to PHA and T cell population among atomic bomb survivors. *Radiat Res* 93:572-80, 1983 (ABCC TR 23-81)
60. AKIYAMA M, ZHOU OL, KUSUNOKI Y, KYOIZUMI S, KOHNO N, AKIBA S, DELONGCHAMP RR: Age- and dose-related alteration of in vitro mixed lymphocyte culture response of blood lymphocytes from A-bomb survivors. *Radiat Res* 117:26-34, 1989 (RERF TR 19-87)
61. YAMADA Y, ISHIMARU T, NERIISHI S, HAMILTON HB, ICHIMARU M: Effects of atomic bomb radiation on the differentiation of human peripheral blood B lymphocytes and on the function of concanavalin A-induced suppressor T lymphocytes. ABCC TR 1-84
62. FUJIWARA S, AKIYAMA M, KOBUE K, HAKODA M, KYOIZUMI S, OLSON GB, OCHI Y, JONES SL: Analysis of peripheral blood lymphocytes of atomic bomb survivors using monoclonal antibodies. *J Radiat Res (Tokyo)* 27:255-66, 1986 (RERF TR 16-85)
63. KUSUNOKI Y, AKIYAMA M, KYOIZUMI S, BLOOM ET, MAKINODAN T: Age-related alteration in composition of immunocompetent blood cells in atomic bomb survivors. *Int J Radiat Biol* 53:189-98, 1988
64. KORN EL, AKIYAMA M, BLOOM ET, KUSUNOKI Y, MAKINODAN T: Immunological responses of aging Japanese A-bomb survivors. *Radiat Res* 116:343-55, 1988 (RERF TR 12-88)
65. PINKSTON JA, NERIISHI S, HAMILTON HB, CHIKUSE Y, FINCH SC: Migration inhibition of peripheral blood leukocytes in atomic bomb survivors, Hiroshima and Nagasaki. To be published
66. CAPLAN RA, ODOROFF CL, OZAKI K, HAMILTON HB, FINCH SC: Lymphocyte cytotoxicity of colchicine in Hiroshima atomic bomb survivors. ABCC TR 9-78
67. TATSUGAWA K, NAKAMURA N, HAKODA M, AKIYAMA M: In vitro radiosensitivity of human fresh T-lymphocytes by colony formation assay using PHA and recombinant interleukin-2. *J Radiat Res (Tokyo)* 28:221-26, 1987 (RERF TR 11-87)
68. AOKI TT, THORSLUND TW, TSUCHIOKA M, KIMURA K: A quantitative electrophoretic study of the serum protein in Hiroshima residents. ABCC TR 3-70
69. HALL CB, HALL WJ, ASHLEY FW, HAMILTON HB: Serum immunoglobulin levels in atomic bomb survivors in Hiroshima, Japan. *Am J Epidemiol* 98:423-9, 1973 (ABCC TR 25-72)
70. KING RA, MILTON RC, HAMILTON HB: Serum immunoglobulin levels in the ABCC-JNIH Adult Health Study, Hiroshima-Nagasaki. ABCC TR 14-73
71. NERIISHI K, MATSUO T, ISHIMARU T, HOSODA Y: Radiation exposure and serum protein α_2 , β globulin fraction. *Nagasaki Igakkai Zasshi-J Nagasaki Med J* 61:449-54, 1986 (in Japanese)

72. LYNCH SR, FINCH CA, MONSEN ER, COOK JD: Iron status of elderly Americans. *Am J Clin Nutr* 36:1032-45, 1982
73. KOEFFLER HP, GOLDWASSER E: Erythropoietic radioimmune-assay in evaluating patients with polycythemia. *Ann Int Med* 94:44-7, 1981
74. BEGUIN Y, HUEBERS HA, JOSEPHSON B, FINCH CA: Transferrin receptors in rat plasma. *Proc Natl Acad Sci USA* 85:637-40, 1988
75. OGAWA W, GRUSH OC, O'DELL RF, HARA H, MACRACHEN MD: Circulating erythropoietic precursors assessed in culture: Characterization in normal men and patients with hemoglobinopathies. *Blood* 50:1081-92, 1977
76. OKABE T, ISHIZAWA S, ISHII T, TAKAOKA K, MATSUKI S: Erythrocyte aging changes evaluated by the deoxyuridine suppression test. *J Am Geriatr Soc* 30:626-31, 1982
77. TANAKA K, IZUMI T, OHKITA T, KAMADA N: Micronuclei and chromosome aberrations found in bone marrow cells and lymphocytes from thorotrast patients and atomic bomb survivors. *Hiroshima J Med Sci* 33:101-11, 1984
78. ESCHBACH JW, ADAMSON JW: Recombinant human erythropoietin: implications for nephrology. *Am J Kidney Dis* 11:203-9, 1988
79. Expert Summary of a Report on the Assessment of the Nutritional Status of the United States Population. *Am J Clin Nutr* 42:1318-30, 1985
80. FINCH CA, BELLOTTI V, STRAY S, LIPSHITZ DA, COOK JD, PIPPARD MJ, HUEBERS H: Plasma ferritin determination as a diagnostic tool. *West J Med* 145:657-63, 1986
81. NAGEL JE, PYLE RS, CHREST FJ, ADLER WH: Oxidative metabolism and bactericidal capacity of polymorphonuclear leukocyte from young and aged adults. *J Gerontol* 37:529-34, 1982
82. SUZUKI K, SWENSON C, SASAGAWA S, SAKATANI T, WATANABE M, KOBAYASHI M, FUJIKURA T: Age-related decline in lysosomal enzyme release from polymorphonuclear leukocytes after N-formal-methionyl-leucyl-phenylalanine stimulation. *Exp Hematol* 11:1005-13, 1983 (RERF TR 9-82)
83. McLAUGHLIN B, O'MALLEY K, COTTON TG: Age-related differences in granulocyte chemotaxis and degranulation. *Clin Sci* 70:59-62, 1986
84. LIPSCHITZ, DA, UDUPA KB, BOXER LA: The role of calcium in the age-related decline of neutrophil function. *Blood* 71:659-65, 1988
85. FUJIWARA S, SEYAMA T, YAMAKIDO M: Study of cryopreservation of human lymphocytes for use in immunological tests. *Rinsho Men'eki-Clin Immunol (Tokyo)* 13:1037-44, 1981 (RERF TR 4-81)
86. FUJIWARA S, AKIYAMA M, YAMAKIDO M, SEYAMA T, KOBUE K, HAKODA M, KYOIZUMI S, JONES SL: Cryopreservation of human lymphocytes for assessment of lymphocyte subsets and natural killer cytotoxicity. *J Immunol Methods* 90:265-73, 1986 (RERF TR 17-85)
87. NILSON K: The nature of lymphoid cell lines and their relationship to the virus. In *The Epstein-Barr Virus*. Ed by M.A. Epstein and B.G. Achong. Berlin, Heidelberg, Springer-Verlag, 1979. pp 225-81
88. SATOH C, TAKAHASHI N, FUJITA M, IIDA S, OTAKE M, TOYAMA K: Culture of permanent lymphocyte cell lines as sources of biological samples for investigation of genetic effects of radiation on children of atomic bomb survivors. RERF RP 5-85
89. STEINBERG MH, KELTON JG, COLLER BS: Plasma glycolalicin: An aid in the classification of thrombocytopenic disorders. *N Eng J Med* 317:1039-42, 1987
90. FLOWERS CA, KUEZON M, BEARD JL, SKIKNE BS, COVELL AM, COOK JD: A serum ferritin assay for prevalence studies of iron deficiency. *Am J Hematol* 23:141-51, 1986

91. KYLE RA: Monoclonal gammopathy of undetermined significance. Natural history in 241 cases. *Ann Int Med* 64:814-26, 1978
92. KYLE RA: "Benign" monoclonal gammopathy—A misnomer? *JAMA* 251:1849-54, 1984