

岡山医学会雑誌

第77巻1号(第842号)

昭和40年1月30日発行

616-001.26-006.446

X線照射によるマウス白血病の発生機構に関する研究

第 1 編

前白血病状態の変化について

岡山大学医学部平木内科教室(主任:平木 潔教授)

宗 田 範

[昭和39年12月19日受稿]

内 容 目 次

I 諸言

II 実験方法

III 実験成績

1. 白血病発生率

2. 末梢血液像の推移

i) 白血球系

ii) 赤血球系

iii) 粒球系

3. 造血臓器重量の変動

i) 胸腺

ii) リンパ腺

iii) 脾臓

iv) 肝臓・腎臓

4. 造血臓器の組織学的変化の経時的検索

5. 平木式臨床組織培養法による白血病進展過程の検索

IV 総括

V 考 按

VI 結 語

I 緒 言

近年における白血病発生率の世界的な増加は著しく、その原因としての具体的因子は一つ確認されていないが、診断技術の向上或は、医療の施設普及による白血病発見率の増加とともに、文明の向上に伴う外的誘発因子の質的量的増加等が主要因をなしているものと考えられる。かかる外的因子の1つとして従來の臨牀的並に実験的研究報告から先ず放射線が挙げられよう。

人における放射線と白血病の発生については、1911年 Von Jagiéら¹⁾の多年X線に曝露された人々に於ける白血病の症例報告に始る。その後放射線技術者²⁾⁻¹⁵⁾放射線治療をうけた強直性脊椎炎患者¹⁶⁾⁻²⁰⁾、母が妊娠中診断のためにX線照射をうけ、その時胎内で照射された小児²¹⁾⁻²³⁾ および胸腺肥大のため幼時にX線治療をうけた小児²⁷⁾⁻³³⁾などに白血病発生率の増加がみられることが報告されており、更に近年、広島、及び長崎における原爆被爆者の白血病発生率の増加³⁴⁾⁻⁴⁰⁾は、人における放射線と白血病の

発生になんらかの関係の存在する事を物語っている。

造血臓器がX線に対して極めて感受性の強い事はすでに1903年 Heineke⁴¹⁾により認められ、爾来X線の造血臓器に及ぼす影響については多くの報告^{42), 44)}があるが、X線照射と白血病の発生との間に相関関係があることを指摘したのは、実験的には Krebs et al⁴⁵⁾ (1911) の報告が最初である。Krebs等⁴⁵⁾は400r 1回全身照射をうけた自然白血病の発生率0.06%のマウスにおいて、照射群では0.35%にリンパ性白血病の発生する事を報告し、次いで Furth⁴⁶⁾は総線量400r以下のX線の単一乃至少量頻回照射をうけたマウス385匹を剖検し、縦隔洞リンパ肉腫62匹、骨髄性白血病21匹、所属不明もの118匹を認めた。同年 Hueper⁴⁷⁾は、マウスにX線を一週間間隔で6回以上、総量480rを全身照射し、対照群の自然白血病発生率19%に対し、照射群では74%の高率に白血病の発生をみている。Furth⁴⁸⁾は3系統のマウスに300~400rの単一乃至少量頻回照射を行って対照群に比し、リンパ性白血病は7倍に、骨髄性白血病は8倍にその発現がみられたと報告、Henshaw⁴⁹⁾はLittleら⁵⁰⁾によつて自然白血病の発生率10%以下といわれていたC₅₇BL系マウスを用い、200rのX線を4週間隔で6回照射し、白血病発生率は対照群では7%であつたのに対し、実験群では雄で25%、雌で34.5% (平均30%)の高率に白血病の発生をみとめている。その後かかる放射線白血病に関する実験的研究は主としてFurth⁵¹⁾、Upton⁵²⁾⁻⁵³⁾及びKaplan⁵⁴⁾⁻⁵⁵⁾らによつて進められて来た。

放射線による白血病の発現、成立過程に関してはKaplan⁵⁶⁾のC₅₇BL系マウスのX線照射により惹起せしめたリンパ性白血病の研究、渡辺⁵⁷⁾のP₃₂によるdd系マウス白血病の研究、Furth⁵¹⁾、Uptonら⁵²⁾⁻⁵³⁾のRF系マウスについての研究等がある。又1942年McEndy⁵⁸⁾らはRF系マウスにX線とMethylcholanthreneを併用して得たリンパ性白血病についてリンパ腺及び脾の組織学的変化を、Potter⁵⁹⁾はC₅₈系マウスの前白血病期におけるリンパ腺の変化について論じている。

原爆被爆者における白血病の発生の増加は、放射線誘発白血病の発生機構に関して我々の注意を惹くに到り、被爆者の血液学的、病理組織学的検索によつて2, 3の特徴的所見も認められているが^{60), 62)}、人体例についての検索には限界があり、これが解明には更に詳細な実験的研究の必要が痛感される。放

射線誘発白血病の発生機構に関する研究の最も重要なものの一つは、X線照射より白血病発生に到る迄の末梢血液像及び造血臓器の変化の経時的検索にあると考へられるが、上述の如き従来の諸家の研究は、かかる点については極めて断片的になされているに過ぎない。著者はこの点に注目して、RF系マウスにおいて350r 1回全身照射を行うことによつて77.3%の高率に白血病を惹起させ、かかるマウスについて、照射直後より白血病発生に到る迄の末梢血液像及び造血臓器の変化についての検索を行い、更に白血病の診断並びに進展過程の検索に極めて有用である教室考案の臨床組織培養法⁶³⁾による検索も併せ行う事によつて興味ある知見を得、又白血病発生に特異的とも考へられる2, 3の特徴的所見のある事を認めたので報告する。

II 実験方法

実験動物：使用せる動物はすべてRF系純系マウスで1958年Roscoe B. Jackson Memorial Laboratory (U. S. A.) より分譲され、爾来当教室にて兄妹交配により繁殖飼育せるもので、白血病の自然発生は殆んどみられない所謂白血病嫌発系マウスである。マウスはすべて24°C前後の恒温純系マウス室にて、オリエンタル固形飼料CMF及び水を自由に与えて飼育した。

X線照射条件：生後30~40日のマウスに、200 Kvp, 15 mA, 3 mmAl 濾過板, 照射距離84cm, 33.5r/分の条件で総量350rの1回全身照射を行つた。

末梢血検査法：Mélangeaur, Sahli 氏血色素計及びBürker-Türk 氏計算盤は全て日本血液学会検定済のものを用いた。採血は尾端を消毒用アルコールにて清拭し、鋭利な刺刀で尾静脈を穿刺して行い、白血球数、赤血球数、血色素量、網状赤血球数、栓球数を測定し、すべて塗沫標本を作製して白血球分類を行つた。栓球数算定はFonio 氏法によつた。

各臓器の重量とその組織学的検索：末梢血採取後エーテル麻酔にて殺し、可及的速かにリンパ腺（表在性頸部リンパ腺、腋窩リンパ腺、上腕リンパ腺及び鼠径リンパ腺）、胸腺、脾臓、肝臓及び腎臓を摘出して重量を測定し、組織学的検索は型の如く各臓器を10% Formalin にて固定後、Haematoxylin-eosin 染色を施して鏡検した。

以上の諸検査は照射前、照射後2日、1週間、2週間、3週間、5週間、7週間、9週間、13週間、

16週間と経時的に各3匹について行った。対照としては同週令のマウスを各群3匹ずつ選んで同じ検査を行った。

白血病の発生および進展様式の検索には、以上の他、必要に応じて平木式臨床組織培養法を応用し、更に各造血臓器のスタンプ標本を作成して観察した。

III 実験成績

1. 白血病発生率：350r 1回全身照射による白血病発生率は表1の如く53匹中41匹77.3%で、その中リンパ性白血病40匹75.4%、骨髄性白血病1匹1.8%であった。リンパ性白血病には胸腺の著明な腫脹を伴ういわゆる胸腺腫型と胸腺は殆んど腫脹しない非胸腺腫型があり、両者は白血病細胞の初発部位、末梢血液像、肝臓内白血病細胞の浸潤様式などに明らかな相違がみられるが、これについては第2編で詳述するのでここでは省略する。胸腺腫型リンパ性白血病、及び非胸腺腫型リンパ性白血病における前白血病状態の諸変化は共通した点が多いので以下一括して述べ、病型により特徴ある所見を呈するときは特に記載する事とする。

表1. X線照射(350r 1回全身照射)による雌雄別 RF 系マウス白血病発生率

照射マウス数	リンパ性白血病		慢性骨髄性白血病	計
	胸腺腫型	非胸腺腫型		
♂ 28	10	12	0	22 (41.5%)
♀ 26	10	8	1	19 (35.8%)
計 53	20 (37.7%)	20 (37.7%)	1 (1.8%)	41 (77.3%)
300 (非照射マウス)	1	1	0	2 (0.6%)

2. 末梢血液像の推移

i) 白血球系(図1~5)：白血球数(図1)は照射前 10,333 であつたものがX線照射後より激減し、照射2日後 1,791 即ち対照の約 1/6 となり、7日後 3,166, 2週間後 5,625, 3週間後 9,750 と漸増して3~5週間後にはほとんど対照の値に回復した。白血病の発生は照射後4ヶ月頃よりみられたが、この白血病発生の約1ヶ月前(Preleukemic Stage), 即ち照射後13週目頃に白血球は再び減少して所謂 Hypoplastic stage を呈した。

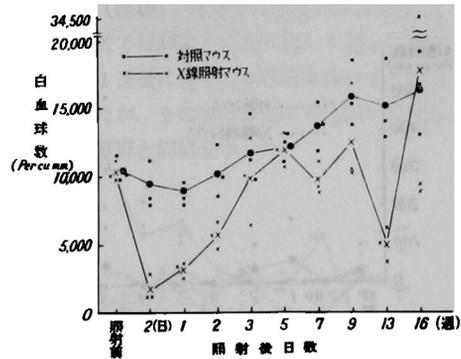


図1. RF系マウスにおけるX線照射(350r 1回全身照射)の末梢血液像に及ぼす影響(白血球数)

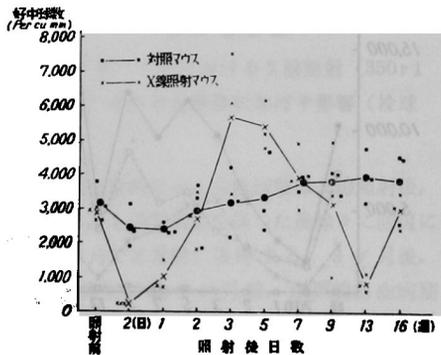


図2. RF系マウスにおけるX線照射(350r 1回全身照射)の末梢血液像に及ぼす影響(好中球数)

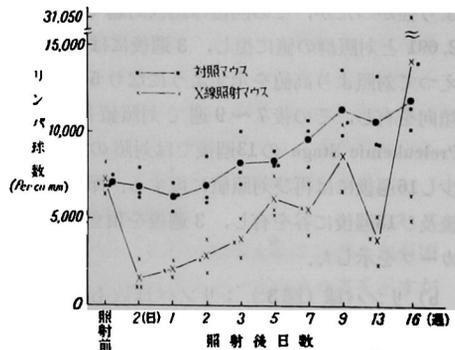


図3. RF系マウスにおけるX線照射(350r 1回全身照射)の末梢血液像に及ぼす影響(リンパ球数)

a) 好中球(図2)：好中球数は照射前 2,876 であつたものが照射2日後は 214 と特に著しい減少を示し、対照の約 1/13 となり、リンパ球の減少度

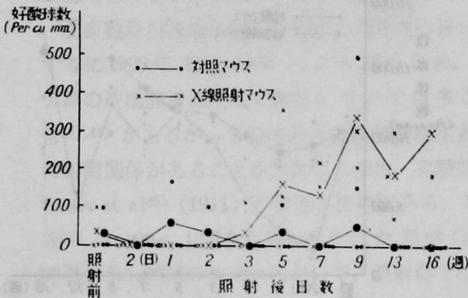


図 4. RF 系マウスにおける X 線照射 (350r 1 回全身照射) の末梢血液像に及ぼす影響 (好酸球数)

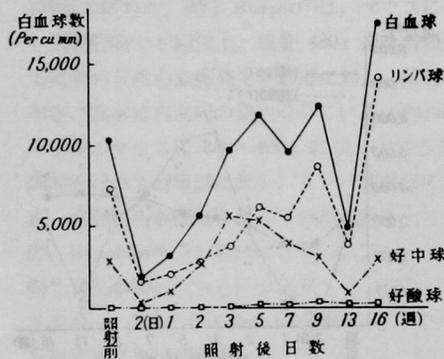


図 5. RF 系マウスにおける X 線照射 (350r 1 回全身照射) の末梢血液像に及ぼす影響 (白血球系)

より強かつたが、その回復は比較的速く 2 週後には 2,691 と対照群の値に復し、3 週後には 5,680 とかえつて対照より高値を示すようになり 5 週後もその傾向を有し、その後 7~9 週で対照値に復した。Preleukemic Stage の 13 週後では対照の約 $1/5$ に減少し 16 週後には再び対照値に復する。即ち照射 2 日後及び 13 週後に谷を有し、3 週後を頂きとする W 型カーブを示した。

b) リンパ球 (図 3) : リンパ球数も好中球に類似の変動を示したが、リンパ球数の推移の特徴は、好中球に比し正常値への回復が極めて遅い事、3 週後にみられた好中球数の正常値を上廻る現象のみられない事である。即ち照射前 7,217 であったものが照射後 2 日目には 1,563 と対照の約 $1/5$ に減少し、その後 9 週目迄漸増するが、そのカーブは好中球の増加時のカーブに比して緩く且つ対照値を常に下まわり、13 週目には 3,812 と対照の約 $1/3$ に再

び減少を示し、16 週目に元に復した。

c) 好酸球 (図 4) : 好酸球数は照射前 32 であったものが照射後 2 日目より 2 週目迄塗沫標本中に認められなくなり、3 週目より出現し始め、次第にその数を増し、7 週以後は常に対照群を上廻る好酸球増多を示した。この前白血病期における好酸球の増多は興味ある特徴的所見と考えられる。

d) 単球 : 単球数は照射前 206 であったものが照射 2 日目には激減して塗沫標本中には殆んど認められなくなるが 1~2 週後には殆んど対照値に迄回復する。その後は対照値が月令と共に漸増しているのに対して、照射群ではこの傾向はみられず、7 週目より 16 週目に亘つて対照群より稍低値を示した。

e) 好塩基球 : 好塩基球数は照射前 24、照射 2 日目、1 週目では認められなくなり、2 週目 18 と出現し始め、その後は対照群との間に有意の差を示さず正常値を示した。

以上の変化を一括図示すると図 5 の如くである。

ii) 赤血球 (図 6~9)

a) 網状赤血球 (図 7) : 網状赤血球は照射前 34% 存在し、照射 2 日後激減して 1% となるが、1 週後正常値に復し、2 週後には更に激増して 80% と約 2 倍の値を示し 3 週後からは正常値をとつた。

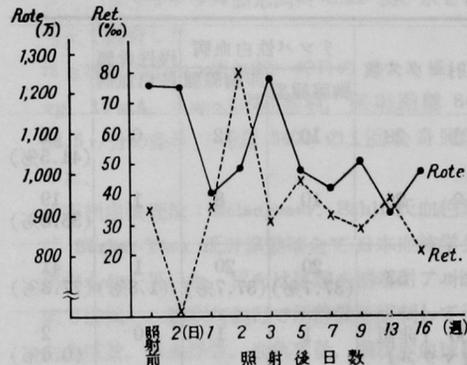


図 6. RF 系マウスにおける X 線照射 (350r 1 回全身照射) の末梢血液像に及ぼす影響 (赤血球系)

b) 赤血球 (図 8) : 赤血球数は網状赤血球の変動に少々遅れて増減し、照射前 1220 万、照射 1 週後には 952 万と減少し、3 週後 1235 万と一旦正常値迄回復するが 5 週以後は少々減少の傾向が見られ対照値より常に 100~200 万少なかつた。

c) 血色素量 (図 9) : 血色素量の変化は赤血球数の推移に似た傾向を示し、照射前 106%、照射 2 日

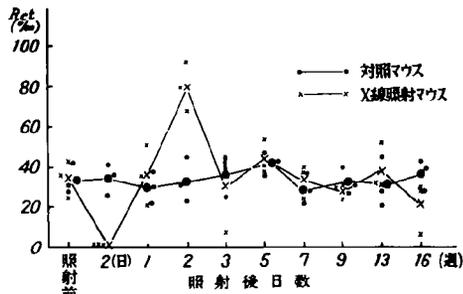


図 7. RF 系マウスにおける X 線照射 (350r 1 回全身照射) の末梢血液像に及ぼす影響 (網状赤血球)

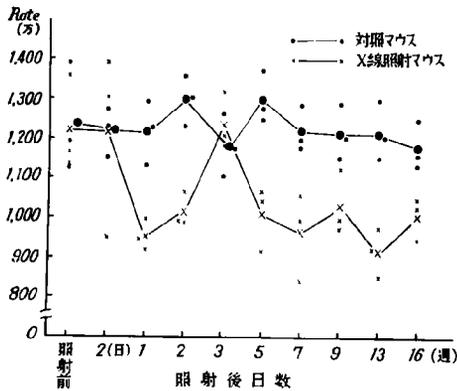


図 8. RF 系マウスにおける X 線照射 (350r 1 回全身照射) の末梢血液像に及ぼす影響 (赤血球数)

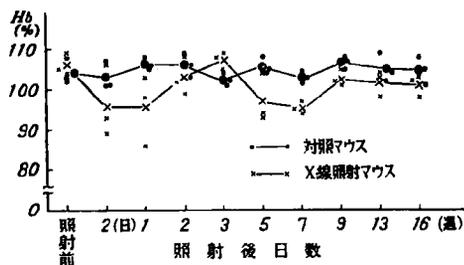


図 9. RF 系マウスにおける X 線照射 (350r 1 回全身照射) の末梢血液像に及ぼす影響 (血色素量)

後、1週後は96%、95%と減少し、2週後には103%と一旦回復、5~7週でやや低値を示し、9週以後再び正常値に復した。即ち照射直後より7週頃迄は軽度の正色素性貧血を、7週以後は正色素性乃至高色素性貧血を示している。

iii) 栓球系 (図10) : 栓球数は照射前37万存在し、照射2日後に於ては13万と対照に比して著しい減少が認められ、1週後に於ても3匹中2匹は未だ回復を認めなかつたが、その後は急速に正常値へ復帰し、2週以後は対照群と同値を示した。

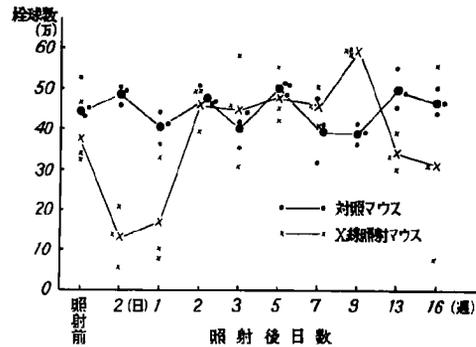


図 10. RF 系マウスにおける X 線照射 (350r 1 回全身照射) の末梢血液像に及ぼす影響 (栓球系)

以上の変化を要約すると白血球数は X 線照射後、急激に減少し、1週間低値を保つた後徐々に回復に向い、約1ヶ月で正常値に復帰する。3ヶ月後、即ち白血病発生の約1ヶ月前、所謂前白血病期 (Preleukemic Stage) には好中球、リンパ球共に再び減少し、6~8%に及ぶ好酸球増多が認められた。赤血球系及び栓球系でも同様の傾向を示したが、赤血球系では照射後2日~1週間の減少は軽く、又前白血病期に白血球系でみられた特徴的变化は明らかではなかつた。即ち末梢血液像においては白血球系に最も著明な特徴的所見がみられ、照射2日後激減し、1週間より回復に向い、1ヶ月後1度正常値に復した後、前白血病期に再び所謂 Hypoplastic となり、4ヶ月後頃より白血病が発生し、末梢血液中に図11の如き芽球の出現をみるに到るのである。

3. 諸臓器重量の変動

i) 胸腺 (図12) : 胸腺の絶体重量は生後1ヶ月頃から生後5ヶ月頃迄は殆んど一定の大きさを示すが個体差はかなり著しく 30mg から 70mg の間のばらつきを示した。

X線照射マウスでは、照射前 40mg あつたものが照射2日後 13mg と対照の約 1/3 に減少し、1週間で正常値に復帰した。その後16週後に至る迄対照群との間に有意の差を示さない例が多いが、個々の例を観察すると、7週後 130mg に及ぶ腫大を認めるものや、16週後 460mg と著明な腫大を来すも

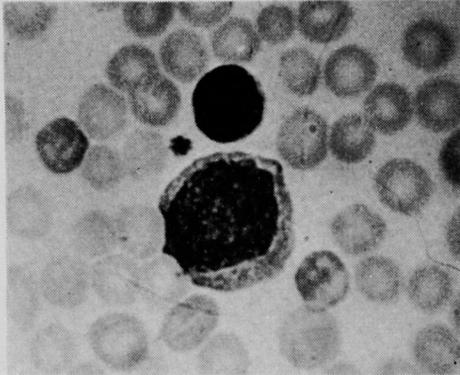


図 11. RF 系マウスにおけるX線照射 (350 r 1 回全身照射) 後 4 ヶ月頃末梢血中に出現したリンパ芽球

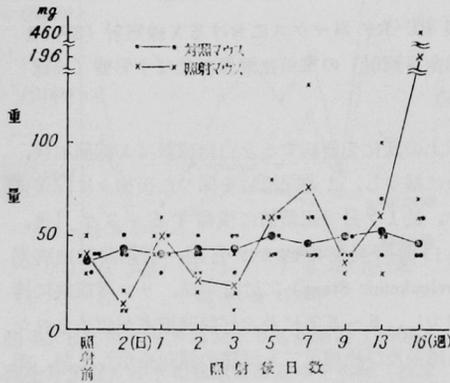


図 12. RF 系マウスにおけるX線 (350 r) 1 回全身照射後の胸腺重量の変化

のがあり, これらは, 後述の如く組織学的にもリンパ芽球の白血病性増殖を来し, 胸腺腫型リンパ性白血病の発生を示している。

ii) リンパ腺 (図13): 両側の表在性頸部リンパ腺, 腋窩リンパ腺, 上腕リンパ腺及び鼠径部リンパ腺の合計重量を測定して比較した. 対照群では生後1ヶ月より2ヶ月の間は 30~50mg の間にばらつきを示したが, 2ヶ月後より少々増加の傾向を示し 3~5ヶ月後の間は大体 50~70mg の間に分布した. X線照射群では照射前 36mg で照射2日後 33mg, 1週間後では 20mg と少々減少し, 2週間後 21mg, 3週間後では 30mg と対照群と同値を示し大体正常値を示した. 個々の例を観察すると16週目頃より 390mg と著明なリンパ腺の腫大を示すものがあり組織学的にもリンパ芽球の増殖著しく, 胸腺腫型リンパ性白血病の発生を見るものも

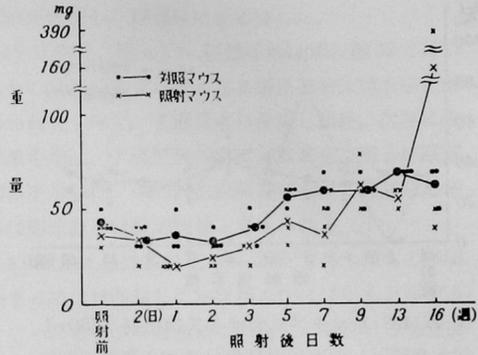


図 13. RF 系マウスにおけるX線 (350 r) 1 回全身照射後のリンパ腺重量の変化

あつた。

iii) 脾臓 (図14): 脾の重量は対照群では生後1ヶ月~5ヶ月に亘つて著変なく, 0.13g~0.20g の間に分布した. X線照射群では照射前0.156gであつたものが照射2日後では 0.073g, 1週間後0.066g, 2週間後 0.086g と対照群より少く, 3週間後一度正常値にもどるがその後も少々低値の傾向を示している. 16週間後リンパ腺の著明な腫大を示した RF 系マウスでは脾重量も 1.01g と対照の約6倍の重を示した。

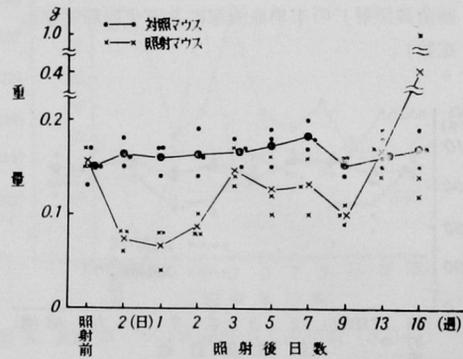


図 14. RF 系マウスにおけるX線 (350 r) 1 回全身照射後の脾重量の変化

iv) 肝臓, 腎臓 (図15, 16): 肝臓, 腎臓ともに対照群とX線照射群との間に著明な重量差はみられないが各マウスについて観察すると, 照射後2日, 1週間の頃に重量の明らかな増加を示すものがあり 2~3週間一度正常値に復した後5週以後再び重量増加を示すものがあつた。

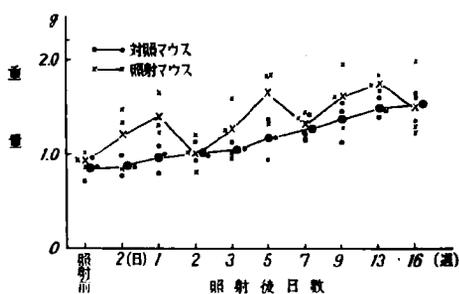


図 15. RF 系マウスにおける X 線 (350 r) 1 回全身照射後の肝重量の変化

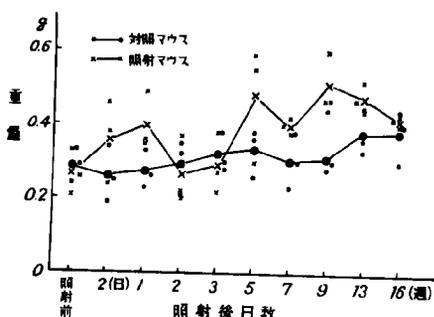


図 16. RF 系マウスにおける X 線 (350 r) 1 回全身照射後の腎重量の変化

4. 造血臓器の組織学的変化の経時的検索

組織学的には照射 2 日後、胸腺は皮質の細胞が粗となつて、所謂 Cortical depletion を来し、リンパ濾胞の萎縮と網内系細胞の反応性増殖が認められ、脾はうつ血と濾胞周辺部の出血（この出血は 13 週目頃から漸く吸収される状態となる）が著明で、一部には濾胞の萎縮が認められ巨細胞が、かなり多数散在性に出現し、骨髄性幼若細胞の反応性増殖もみられる。リンパ腺には軽度のうつ血と Sinus の内皮細胞の腫大がみられ一部ではリンパ球の反応性増殖を認める。

これらの臓器は 1 週間後より反応性の増殖が著明となるが、その程度と時期は各症例によつて幾分の差が認められる。所謂胸腺腫型リンパ性白血病に進展すると思われる例では胸腺は照射後 1 週間で既に濾胞のリンパ球の増生が著明となり、特にリンパ芽球様の大きい細胞が瀰漫性に増殖し、2 週間目にはリンパ球の著明な瀰漫性増殖と一部に浸潤性増殖を認め、3 週間目から 5 週間目ではリンパ性白血病細胞と考えられる幼若細胞が瀰漫性に浸潤増殖し、7

週間目では更にその増殖が著明で幼若細胞が新しい結節を作り、血管中にも幼若細胞がモザイク様につまっている所見も認められるようになり、9 週間目から 13 週間目には更に著明な瀰漫性のリンパ芽球の増殖がみられ Mitose も認められ、組織学的には白血病と思われる像を呈する。一方所謂、非胸腺腫型リンパ性白血病に進展すると思われる例では脾又はリンパ腺から白血病へ進展する過程を辿ることが出来たが、脾からの場合、脾は照射後 1 週間では網内系細胞の増殖が認められ、巨細胞の出現は 2 日目より減少した状態であるが、2 週間目にはリンパ濾胞が肥大増生し、リンパ芽球様の幼若細胞の浸潤著明となり、脾柱静脈内皮下に迄浸潤増殖し、3 乃至 7 週間目にかけては脾本来の濾胞は萎縮著明乃至殆んど消失し、リンパ芽球様細胞が瀰漫性に増殖して、皮下に迄浸潤増殖し、又脾柱静脈壁の浸潤は更に著明となり 9 週間目から 13 週間目にはリンパ芽球様細胞の増殖が極めて著明となり、組織学的にはリンパ性白血病の像を呈して来る。リンパ腺からの場合も脾と同様の経過を辿り、1 週間目から 2 週間目にはリンパ球及び網内系細胞の反応性増殖がみられ、3 乃至 7 週間目にかけては、リンパ腺本来の構造は殆んど不明瞭となり、リンパ球様の幼若細胞が瀰漫性に増殖し 9 週間目から 13 週間目には、リンパ芽球系の大型細胞が著明に浸潤増殖し、組織学的にはリンパ性白血病の像を呈した。然るに胸腺腫型リンパ性白血病に進展すると思われる例における脾、リンパ腺、又非胸腺腫型リンパ性白血病に進展すると思われる例の中、脾に白血病性変化が初発すると考えられる例では胸腺及びリンパ腺、又リンパ腺に白血病性変化が原発すると考えられる例では胸腺及び脾においてそれぞれ次に述べるような経時的変化が認められた。

即ち胸腺は照射後 1 週間目には濾胞のリンパ性増殖が著明となるが比較的成熟したリンパ球で占められ胸腺自体の構造の破壊は殆んど認められず、この反応性増殖の状態は 7 週間目迄続き、9~13 週間目には網内系細胞の増殖も著明となるが、矢張り構造は比較的良く保たれている。脾は照射後 1 週間目では網内系細胞の増殖著明で一部には濾胞の萎縮が認められるが、7 週間目迄この網内系の刺戟状態が主としてみられ、濾胞自体は比較的安定した状態を示し、9~13 週間目にはリンパ系細胞の増殖も認められるようになるが濾胞自体は矢張り構造が比較的良く保たれている。リンパ腺は照射後 1 週間目には網内系細胞とリンパ系細胞の増殖が著明となり、この

反応性増殖は9～13週間目には更に著明となるが、構造上の破壊は認められず、又7～9週間目頃より好酸球の中等度出現、更に13週間目には多数の好酸球の出現を認めた。

以上の組織学的所見の変化を見ると、X線照射によつて先ず網内系の刺戟状態としての組織学的表現がとられ、次いでリンパ系細胞の増殖がみられるが、かかる変化は胸腺に最も早く起り、続いて、脾、リンパ腺に起つている。末梢血液中に白血病細胞の出現する4ヶ月以後においては、胸腺、リンパ腺、脾臓共にリンパ芽球の瀰漫性増殖と構築の破壊が見られる。骨髄においては照射2日後全般にうつ血著明で、1部骨髄芽球の変性がみられ、1週間後では出血が甚しく、骨髄系幼若細胞は減少して巨核球も少くHypoplasticの状態を呈するに至る。2週間後では骨髄系幼若細胞の反応性増殖がみられ、巨核球も殆んど正常頻度にみられるようになる。3～7週にかけては骨髄系細胞の反応性増殖は更に強く、9週目頃には最も高度となり13週目頃には細胞自体の増殖は寧ろ軽度となる。16週になると個々の例について検索すると、中にはリンパ芽球と思われる細胞の浸潤をみ、リンパ性白血病の発生を示すものもある。

以上の所見よりX線照射により傷害をうけた各臓器はかなり早期より、反応性増殖を示し一部の例では胸腺から、他の例ではリンパ腺或は脾臓から白血病への進展を辿るものと思われる。

組織学的検索は造血臓器の他、肝、腎、肺、脳についても行つたが、特異的所見に乏しく、肝では照射後うつ血と高度の肝細胞変性壊死がみられ、かかる変化は特に肝表面に著明で、経過と共に瀰漫性に空胞変性、脂肪変性が著明となり、反応再生像は余りみられなかつた。腎、肺ではうつ血が主な変化で、脳には著変が認められなかつた。これら諸臓器は照射16週間後には多くの例において何れもリンパ系細胞の浸潤がみられ、リンパ性白血病の組織像を呈した。

以上の変化の主なものを一括すると表2の如くである。

5. 平木式臨床組織培養法による白血病進展過程の検索 (図17)

白血病の確定診断に極めて有用な教室考案の臨床組織培養法⁶³⁾を用いてX線誘発白血病の初発部位及びその進展様式を追求した。胸腺腫型リンパ性白血病においては前白血病期に胸腺は定型的な低形成の増殖様式を示し、脾、リンパ腺、骨髄にもその傾向

表2. X線照射 (350r 1回全身照射) RF系マウスの主要造血臓器の経時的変化

初期変化	1. 骨髄鬱血と軽度の変性, リンパ腺・脾・胸腺における反応性増殖 (リンパ濾胞の肥大, 幼若細胞の瀰漫性増殖) 2. 脾・リンパ腺・胸腺の重量減少 これらの変化は約1ヶ月で正常化
1ヶ月後	リンパ芽球の浸潤増生著明 (本来の濾胞の形は殆んど失われ, 幼若細胞の著明な浸潤・増殖)
3～4ヶ月	リンパ芽球の増殖が極めて著しく, 組織学的には白血病の像を呈する。
4ヶ月以後	白血病細胞の瀰漫性増殖, 胸腺・脾・リンパ腺・肝の腫脹 (末梢血液中には幼若細胞の出現)

病型	時期 組織	対 照			
		前白血病期	白血病初期	白血病進展期	
リンパ性白血病	胸腺腫型				
	脾リンパ腺				
	骨髄				
非胸腺腫型	胸腺				
	脾リンパ腺				
	骨髄				

図 17. X線誘発白血病マウス造血組織の組織培養における増殖様式の推移

が見られたが白血病初期には胸腺のみが増生帯辺縁が鋭利となつて、いわゆる急性白血病性増殖様式を示し、白血病進展期には胸腺の他、脾、リンパ腺、骨髄とも白血病性増殖様式となつた。非胸腺腫型リンパ性白血病では、前白血病期では胸腺、脾、リンパ腺骨髄とも低形成の象を呈したが、その程度は脾又はリンパ腺が最も強く、白血病初期には脾、又はリンパ腺が急性白血病性増殖様式を示すに至つた。白血病進展期には脾、リンパ腺の他、胸腺、骨髄も典型的な白血病性増殖様式を示した。

IV 総 括

私は自然発生白血病がほとんど見られないでX線照射により高率に白血病が惹起されるRF系マウスに、X線を350r 1回全身照射して照射より白血

病発生に到る迄の末梢血液像及び造血臓器の変化を経時的に追求し、更に平木式臨床組織培養法による検索をも併せ行い次の結論を得た。

1) 350r 1回全身照射による白血病発生率は77.3%でその内リンパ性白血病75.4%、骨髄性白血病1.8%で殆んどリンパ性白血病であり、リンパ性白血病には胸腺の著明な腫大を伴う胸腺腫型と胸腺は殆んど腫脹しない非胸腺腫型があるのを認めた。

2) 白血球数は照射直後激減して1週間低値を保った後徐々に回復し約1ヶ月で正常値に復帰するが3ヶ月後即ち白血病発生の約1ヶ月前所謂前白血病期(Preleukemic Stage)に白血球数特に好中球、リンパ球共に再び減少し、6~8%に及ぶ好酸球増多が認められた。

3) 赤血球系及び栓球系でも同様の傾向を示し、照射後2日乃至1週間の減少を認めたが、白血球系で認められた前白血病期の特徴的变化は明らかでなかつた。

4) 胸腺重量は照射直後減少し1週間で正常値に復帰するが、7週間目頃より腫大を来すものが認められ組織学的にも胸腺腫型リンパ性白血病への進展を示す所見を復た。

5) 脾臓重量は照射後2日乃至2週の間減少し3週間目に略々正常値にもどるがその後もやや低値を示した。

6) リンパ腺重量は照射後1乃至2週の間軽度減少を示し、3週間目頃より正常値に復帰するが、13週間目頃より著明な腫大を示すものが認められ、組織学的にも非胸腺腫型リンパ性白血病へ向う所見を得た。

7) 組織学的には、X線照射直後には胸腺ではリンパ濾胞の萎縮と網内系細胞の反応性増殖、脾臓では胞濾周辺部の著明な出血と一部濾胞の萎縮、リンパ腺では軽度のうつ血、Sinusの内皮細胞の腫大及び一部にリンパ芽球の反応性増殖を認めた。

8) 胸腺、脾、リンパ腺は1週間後より反応性増殖が著明となるが、その程度と時期は個々の症例で幾分差があり、所謂胸腺腫型リンパ性白血病に発展すると思われる例で1週間後既に胸腺にリンパ芽球様の大きい細胞の増殖があり、3~5週間目では瀰漫性に浸潤増殖し、7週間目には幼若細胞の結節を形成すに至り、9~13週間目には更に著明なリンパ芽球の瀰漫性増殖がみられ、組織学的には白血病と思はれる像を呈するが、脾、リンパ腺においては反応性増殖の状態に留まっている。一方非胸腺腫型リンパ性白血病に発展すると思われる例では、脾又は、

リンパ腺において白血病に向う所見を得た。脾からの場合、脾は1週間目には未だ網内系細胞の反応性増殖が認められるが、2週間目にはリンパ芽球様の幼若細胞の浸潤増殖が認められ、脾柱静脈内皮下に及び、3~7週間目には脾本来の濾胞は萎縮著明でリンパ芽球様の細胞の瀰漫性浸潤増殖が皮下に迄及び、脾柱静脈内皮下の浸潤は増強し、9~13週間目にはリンパ芽球細胞の増殖が極めて著明となり組織学的にはリンパ性白血病の像を呈するが、胸腺、リンパ腺は反応性増殖の状態に留まっている。リンパ腺からの場合、リンパ腺も脾と略々同様の経過を辿り、1~2週間目にはリンパ球及び網内系細胞の反応性増殖が認められ、3~7週間目にはリンパ芽球様の幼若細胞が瀰漫性に増殖し、9~13週間目には更に著明に浸潤増殖し組織学的にはリンパ性白血病の像を呈するが、胸腺、脾では反応性増殖の状態に留まっている。即ち、照射後先ず網内系の刺戟状態としての組織学的表現がとられ、次いでリンパ球の増殖が起るがこの変化は胸腺に最も早く起り、続いて脾、リンパ腺に起る。

末梢血中に白血病細胞の出現する4ヶ月以後では、胸腺、リンパ腺、脾臓共にリンパ球の瀰漫性増殖と構築の破壊がみられる。又骨髄は照射直後うつ血著明で一部骨髄芽球の変性を認め、1週間目には著明な出血と低形成の状態となるが、2週間目には骨髄系幼細胞の反応性増殖を来し、3~7週間目では更に強く、9週間目頃最も高度となり、13週間目頃には寧ろ軽度となる。16週間目となると、リンパ芽球と思われる細胞の浸潤を来してリンパ性白血病の発生を示すものもある。

9) 平木式臨床組織培養法による検索では、胸腺腫型リンパ性白血病では前白血病期の低形成の像が胸腺に最も強く、白血病初期には胸腺のみが急性白血病の増生様式を呈し、非胸腺腫型リンパ性白血病では、前白血病期に脾又はリンパ腺が最も強い低形成の像を呈し、白血病初期には脾又はリンパ腺が急性白血病の像を示した。尚、白血病進展期には胸腺、脾、リンパ腺、骨髄全てが急性白血病の像を呈した。

10) X線照射により傷害を受けた各造血臓器はかなり早期より反応性増殖を示し、一部の例では胸腺が、他の例では脾或はリンパ腺から白血病への進展を辿るものと思われる。

V 考 按

RF系マウスにX線照射を行うとかなり高率に白

白血病が惹起されることが知られているが、今回の実験でも 350r 1回全身照射によつて77.3%の高率に白血病が惹起された。

Furth ら⁴⁶⁾の実験ではリンパ性白血病のみならず骨髄性白血病もかなり高率に発生しているが、私の実験では被照射マウス53匹中、骨髄性白血病は1匹のみであり、この相違の原因については明らかでない。

人の白血病の所謂前白血病期に対する関心は、かなり古くより有り、既に1938年 Weitz⁶⁴⁾は、その初期より観察し得たX線技術者の慢性骨髄性白血病について報告し、その中で最初の血液学的変化の一つは好塩基球と好酸球の増加であるという興味ある観察を行つている。1941年 Stodtmeister および Büchmann⁶⁵⁾は再生不良性貧血で死亡した症例を精査して、しばしば、その骨髄内に白血病細胞の島嶼状小集団が見出されると述べ、Mallarmé⁶⁶⁾は急性白血病の前白血病期に末梢血における汎血球減少症と骨髄における低形成と成熟障害をみとめ、これをMyélose Aplastique Préleucémique と名付けている。Block ら⁶⁷⁾は2ヶ月から27ヶ月に及ぶ前白血病期を観察し得た12例の白血病患者について報告し、その特徴は、骨髄機能の欠損、即ち、粒球減少、好中球減少、赤芽球増加、骨髄の成熟障害と顆粒球系の低形成に続く進行性の過形成であると述べている。Meacham⁶⁸⁾も3~4ヶ月の前白血病期を観察し得た10例について、Block⁶⁶⁾と同様の所見を述べ、Moloney⁶⁹⁾は原爆被爆者の観察において、白血病初期における末梢血液像の特徴は好塩基球の増加であるといつている。教室の喜多島ら⁷⁰⁾も、再生不良性貧血を思わせる前白血病状態を把握し得た白血病の2症例を報告している。人白血病の前白血病期に対する関心は、マウス誘発白血病における最近の研究の進歩によつて一層高められたが、他方、原爆被爆者の経時的な血液学的検索、及び病理組織学的研究によつて、前白血病期の変化と、白血病発生機転の問題が更に大きく注目されるに至つた。人及びマウス白血病は勿論、致死の疾病であるが、マウスにおいては前白血病期に Cortison を投与するとX線誘発白血病の発生率を低下させ得ることが知られており⁷¹⁾、前白血病期の研究とこれを臨床的に把握診断することは単に学問的興味に止らず、原子爆弾被爆者のみならず、一般の人白血病対策上重要な問題であると考えられる。実験動物における所見を直ちに人体のそれにあてはめる事は危険であるが、人体例についての検索

には限界があり、放射線による白血病誘発機序の解明の一手段として詳細な実験的研究の必要が痛感される。

RF系マウスにおける350r 1回全身照射後、白血病発生に到る迄の前白血病期の変化の特徴を要約すると、照射2日後から数日間にかけては白血球系、赤血球系、粒球系何れも減少し、Pancytopenie の状態を呈するが、回復の遅速はあるが、一旦正常値に復帰した後、再び白血病発生約一ヶ月前に低形成の傾向を示すことである。又一般にかなりの好酸球増多を示す例が多かつたが、好塩基球、単球の増加はみられなかつた。脇坂ら⁶⁰⁾は被爆後1ヶ月以内より経過を追つて血液検査を施行された症例の中から発生した白血病を調査した結果、被爆1カ年後に慢性骨髄性白血病を発生した一例において、既にその一年前白血球数が3,300で末梢血中に未熟白血球の出現をみない時期に好塩基球が3.0%と増加しているのを認め、又、原爆被爆者において不明の白血球増加又は減少、貧血、粒球減少、幼若細胞少数出現、好酸球増加、好塩基球増加、好中球アルカリフォスファターゼ減少などを認めたときは前白血病状態の有無を慎重に検討すべきであると述べている。

組織学的検索では、各造血臓器ともX線照射によりかなり傷害をうけているが、約1週間後より反応性の増殖が著明となり、リンパ性白血病では、胸腺、脾或はリンパ腺において、かなり早くから、リンパ芽球様の幼若細胞の結節性増殖が目立ち、7週乃至9週目頃より、組織学的には白血病と思われる所見を呈するに到る。個々のマウスにより、その時期に幾分の差はあるが7~9週より、13~16週に到る間、即ち末梢血中に幼若細胞の出現をみない時期には、組織学的には寧ろ白血病を思はず所見を呈するにも拘らず、末梢血液像は白血球数の一過性減少を示し、又造血臓器の臨床組織培養所見も、正常乃至寧ろ低形成の所見を呈した。この現象の起る機構は明らかでないが、前白血病期の異常増生、即ち白血病細胞の増殖があり、しかも流血中への排出がまだ行われず、一方正常な造血作用も抑制せられた状態にあり、末梢血中の白血球数の一過性減少が起るものと考へられる。

以上述べたようなRF系マウスについての実験成績は、サルを用いてX線照射を行い、その末梢血液像をみた Eldred⁷²⁾や病理解剖学的検索を行つた Schlumberger⁷³⁾の成績と同じ傾向を示している。

白血病初発部位の検索では、胸腺腫型リンパ性白

血病では胸腺に、非胸腺腫型リンパ性白血病では脾又はリンパ腺に初発し、続いて他の造血臓器に多中心性に発生する事を示唆する所見を得た。骨髓性白血病は僅か1例のみしか観察しなかつたので、これについては述べない。

松岡⁷⁴⁾は原爆被爆者の骨髓の一部に顆粒球の幼若型と考えられる細胞の巣状増加(芽細胞巣)がみられると述べ、天野⁷⁵⁾は悪急性原爆症の骨髓が無形成状態から回復に向う過程において、前癌性増殖を予想せしめるような結節性再生巣が認められると報告しているが、かかる所見はRF系マウスリンパ性白血病の発生過程における胸腺、脾、或はリンパ腺の変化との類似性を示しており、放射線による白血病発生機序の一端を示唆するものとして注目すべき所見である。最近、平木⁷⁶⁾、入野ら⁷⁷⁾はX線誘発RF系マウス白血病の無細胞濾液の移植と電子顕微鏡によるウイルス粒子の証明に成功しており、X線による白血病発生機構として、X線による潜在性ウイルスの活性化説を提唱しているが、C₃HマウスやC57BLマウスにおけるGross⁷⁸⁾、Kaplanら⁸¹⁾の同様の実験成績と考え合せて極めて興味深い。

VI 結 語

放射線による白血病発生機構の解明を目的として、X線照射より白血病発生迄の末梢血液像、造血臓器の組織学的変化を経時的に検索し、更に平木式臨床組織培養法により、白血病の進展過程を追求して次の結論を得た。

1) RF系マウスに350r 1回全身照射によつて白血病が77.3%に惹起され、その中リンパ性白血病75.4%、骨髓性白血病1.8%であり、前者は胸腺の腫大を伴う胸腺腫型と胸腺の腫大を伴わない非胸腺腫型があつた。

2) X線照射後、造血臓器は低形成の像に次いで反応性増殖を示し、胸腺腫型白血病では胸腺に、非胸腺腫型白血病では脾又はリンパ腺に白血病性変化が初発する所見を得た。

3) 白血病発生1ヶ月前、即ち所謂前白血病期には白血球数の減少、好酸球増多がみられ、又脾、リンパ腺或は胸腺は組織学的には白血病と考えられる所見を呈したが、臨床組織培養法では寧ろ低形成型を示す時期のあることが観察された。

以上の事より、X線による白血病の発生は、胸腺腫型リンパ性白血病は胸腺から、非胸腺腫型リンパ性白血病は脾或はリンパ腺から、低形成期の後、白血病が発生したものと推論した。

本論文を終るに臨み、終始御懇篤な御指導御校閲を賜つた恩師平木深教授、入野昭三講師並びに組織標本に関して種々御教示戴いた本学病理学教室木本哲夫講師に深謝いたします。

尚本論文の要旨は第23回日本血液学会総会(昭和36年4月)、第20回日本癌学会総会(昭和36年10月)、第3、4回放射線影響学会(昭和36年7月、昭和37年10月)及びThe 8th Congress of the European Society of Haematology (Sept. 1961)に於て発表した。

文

- 1) von Jagić, N., Schwartz, G. and von Siebenrock, L.: Blutbefunde bei Röntgenologen. Berl. klin. Wchnschr., 48: 1220—1222, 1911.
- 2) March, H. C.: Leukemia in radiologists. Radiology, 43: 275—278, 1944.
- 3) Henshaw, P. S., Hawkins, J. W.: Incidence of leukemia in physicians. J. Nat. Cancer Inst., 4: 339—346, 1944.
- 4) Ulrich, H.: Incidence of leukemia in radiologists. New Engl. J. Med., 234: 45, 1946.
- 5) Dublin, L. I., Spiegelmann, M.: Longevity and mortality of American physicians, 1938—1942. J. A. M. A., 132: 1211—1215, 1947.
- 6) Dublin, L. I., Spiegelmann, M.: Mortality of

献

- medical specialists, 1938—1942, J. A. M. A., 137: 1519—1524, 1948.
- 7) March, H. C.: Leukemia in radiologists in a 20 year period. Amer. J. Med. Sci., 220: 282—286, 1950.
- 8) Peller, S., and Pick, P.: Leukemia and other malignancies in physicians. Amer. J. Med. Sci., 224: 154—159, 1952.
- 9) Peller, S., Pick, P.: Leukemia in American physicians. Acta Unio internat. contra cancerum, 11: 292—294, 1955.
- 10) Warren, S.: Longevity and causes of death from irradiation in physicians. J. A. M. A., 162: 464—468, 1956.

- 11) Braestrup, C. B.: Past and present radiation exposure to radiologists from the point of view of life expectancy. *Amer. J. Roentgenol.*, 78 : 988—992, 1957.
- 12) Court-Brown, W. M., Doll, R.: Expectation of life and mortality from cancer among British radiologists. *Brit. Med. J.*, 2 : 181—187, 1958.
- 13) Seltser, R., Sartwell, P. E.: Ionizing radiation and longevity of physicians. *J. A. M. A.*, 166 : 585—587, 1958.
- 14) Bernard, J., Boiron, M. et Cornu, P.: Remarques sur L'hématogie des radio-leucoses humaines. *Sang*, 29 : 734—749, 1958.
- 15) March, H. C.: Leukemia in radiologists, ten years later. With a review of the pertinent evidence for radiation leukemia. *Amer. J. med. Sci.*, 242 : 137—149, 1961.
- 16) Court-Brown, W. M., Abbatt, J. D.: The incidence of leukemia in ankylosing spondylitis treated with X-rays. A preliminary report. *Lancet* 1 : 1283, 1959.
- 17) Van Swaay, H.: Aplastic anaemia and myeloid leukaemia after irradiation of vertebral column. *Lancet* 2 : 225—227, 1955.
- 18) Court-Brown, W. M., Doll, R.: In Hazards to man of Nuclear and Allied Radiations, Medical Council, Appendix B, Her Majesty's Stationary office, London, P87, 1956.
- 19) Court-Brown, W. M., Doll, R.: Leukemia and aplastic anemia in patients irradiated for ankylosing spondylitis, Medical Research Council, Special Reference Series 275, Her Majesty's Stationary office, London, 1957.
- 20) Court-Brown, W. M.: Nuclear and allied radiations and the incidence of leukemia in man. *Brit. Med. Bull.* 14 : 168-173, 1958.
- 21) Stewart, A., Webb, J., Giles, D., and Hewitt, D.: Malignant disease in childhood and diagnostic irradiation in utero; preliminary communication, *Lancet*, 2 : 447, 1956.
- 22) Stewart, A.: A current survey of malignant disease in children. *Proc. Roy. Soc. Med.* 50 : 251—252, 1957.
- 23) Stewart, A., Webb, J., Hewitt, D.: A survey of childhood malignancies. *Brit. Med. J.* 1 : 1495—1508, 1958.
- 24) Ford, D. D., Paterson, J. C., Treuting, W. L.: Fetal exposure to diagnostic X-rays, and leukemia and other malignant diseases in childhood. *J. Nat. Cancer Inst.*, 22 : 1093—1104, 1959.
- 25) Polhemus, D. W., Koch, R.: Leukemia and medical radiation. *Pediatrics*, 23 : 453—461, 1959.
- 26) Court-Brown, W. M., Doll, R., Hill, R. B.: Incidence of leukemia after exposure to diagnostic radiation in utero. *Brit. Med. J.* 5212 : 1539—1545, 1960.
- 27) Duffey, B. J., JR., and Fitzgerald, P. J.: Thyroid cancer in childhood and adolescence: report on 28 cases. *Cancer*, 3 : 1018—1032, 1950.
- 28) Simpson, C. L. Hempelmann, L. H., Fuller, L. M.: Neoplasia in children treated with x-rays in infancy for thymic enlargement. *Radiology*, 64 : 840—845, 1955.
- 29) Simpson, C. L. Hempelmann, L. H.: The association of tumors and roentgen-ray treatment of the thorax in infancy. *Cancer*, 10 : 42—56, 1957.
- 30) Snegireff, L. S.: The elusiveness of neoplasia following roentgen therapy for thymic enlargement in childhood. *Radiology*, 72 : 508—517, 1959.
- 31) Latourette, H. B., Hodges, F. J.: Incidence of neoplasia after irradiation of thymic region. *Amer. J. Roentgenol.*, 82 : 667—677, 1959.
- 32) Hempelmann, L. H.: Epidemiological studies of leukemia in persons exposed to ionizing radiation. *Cancer Res.*, 20 : 18—27, 1960.
- 33) Saenger, E. L., Silvermann, F. N., Sterling, T. D., Turner, M. E.: Neoplasia following therapeutic irradiation for benign conditions in childhood. *Radiology*, 74 : 889—904, 1960.
- 34) Folley, J. H., Borges, W. and Yamawaki, T.: Incidence of leukemia in survivors of the atomic bomb in Hiroshima and Nagasaki, Japan. *Am. J. Med.*, 13 : 311—321, 1952.
- 35) 山脇卓壯: 広島における原爆被爆者の白血病発現率及びその一部の臨床的観察について. 日本血液学会血液討議会報告, 第5輯, 387—401,

- 1953.
- 36) 山脇卓社：白血病の統計的並びに臨床的研究，殊に広島における原爆被爆者についての観察，第2編，広島における原爆被爆者の白血病発現率について，日血会誌，17：345—360，1954.
- 37) Tomonaga, M., Itoga, T., Watanabe, B. and Hamashima M.: Leukemia in Nagasaki atomic bomb survivors. *Acta. Haem. Jap.* 22 : 834—835, 1956.
- 38) Watanabe, S., Waga, M. and Ito, T.: Trend in incidence and mortality rate of leukemia among persons who had been exposed to atomic radiation at Hiroshima in 1945. *Acta. Haem. Jap.*, 21: 301—308, 1958.
- 39) Watanabe, S.: On the incidence of leukemia in Hiroshima during the past fifteen years from 1946 to 1960. *J. Radiation Res.*, 2 : 131—140, 1961.
- 40) Brill, A. B., Tomonaga, M. and Heysell, R. M.: Leukemia in man following exposure to ionizing radiation. *Ann. int. med.*, 56 : 590—609, 1962.
- 41) Heineke, H.: Über die Einwirkung der Röntgenstrahlen auf Tiere. *Münch. med. Wschr.* 50 : 2090—2092, 1903.
- 42) Hulse, E. V.: Quantitative studies on the depletion of the erythropoietic cells in the bone marrow of the irradiated rat. *Brit. J. Haemat.*, 3 : 348—358, 1957.
- 43) Jacobson, L. O., Marks, E. K., and Lornz, E.: The hematological effect of ionizing radiations. *Radiology*, 52 : 371—394, 1949.
- 44) Kahn, J. B. and Furth, J.: The pathogenesis of postirradiation anemia. *Blood*, 7 : 404—416, 1952.
- 45) Krebs, K., Wagner, A. and Raak-Nielsen, H. C.: Origin of lymphosarcomatosis and its relation to other forms of leucosis in white mice. *Acta Radiol., Supp.* 10 : pp. 1—53, 1930.
- 46) Furth, J.: Transmission of myeloid leukemia in mice. *Proc. Soc. exper. Biol. & Med.*, 31 : 923—925, 1934.
- 47) Hueper, W. C.: Leukemic and leukemic conditions in white mice with spontaneous mammary carcinoma. *Folia Haemat.*, 52 : 167—178, 1934.
- 48) Furth, J. and Furth, O. B.: Neoplastic diseases produced in mice by general irradiation with X-rays. I. Incidence and types of neoplasms. *Am. J. Cancer*, 28 : 54—65, 1936.
- 49) Henshaw, P. S.: Leukemia in mice following exposure to x-rays. *Radiology*, 43 : 279—285, 1944.
- 50) Little, C. C., Murray, W. S. and Cloudmann, A. M.: Genetics of new epithelial tumor formation in mice. *Am. J. Cancer*, 36 : 431—450, 1939.
- 51) Furth, J. and Lorenz, E.: Carcinogenesis by ionizing radiations, in *Radiation Biology*, New York, Mc Graw-Hill, Inc. Vol. 1: pp. 1145—1201, 1954.
- 52) Upton, A. C. and Furth, J.: Factors influencing induction of myeloid leukemia in RF mice by irradiation. in *Etiology and Treatment of Leukemia*. ed. by Burdette, W. J. Mosby, p59—70, 1958.
- 53) Upton, A. C.: Studies on the mechanism of Leukemogenesis by ionizing radiation, in *Carcinogenesis mechanisms of action*. J. & A. Churchill Ltd., p249—273, 1959.
- 54) Kaplan, H. S. and Brown, M. B.: Radiation Injury and Regeneration in Lymphoid tissues. in *The Leukemias: Etiology, Pathology and Treatment*, New York: Academic press, p163—175, 1957.
- 55) Kaplan, H. S.: The nature of the neoplastic transformation in lymphoid tumor induction in carcinogenesis mechanism of action. J & A. Churchill Ltd., 1959, p233—248.
- 56) Kaplan, H. S.: On etiology and pathogenesis of leukemias: A review. *Cancer Res.*, 14 : 535—548, 1954.
- 57) 渡辺 漸：放射性同位元素 (P^{32} , Sr^{89} 及び Ce^{144}) の内部照射による廿日鼠の実験的白血病について，岡山地方癌研究会会報，1 : 53—66, 1957.
- 58) McEndy, D. P., Boon, M. C. and Furth, J.: Indication of leukemia in mice by methylcholanthrene and x-rays. *J. nat. Cancer Inst.*, 3 :

- 227—247, 1942.
- 59) Potter, J. S., Victor, J. and Ward, M. A.: Histological changes preceding spontaneous lymphatic leukemia in mice. *Am. J. Path.*, 19: 239—253, 1943.
- 60) 脇坂行一: 原子爆弾症の臨床, 日本血液学全書, 3: 600—629, 1964. 丸善, 東京.
- 61) 天野重安: 原子爆弾症の病理, 日本血液学全書, 3: 630—659, 1964, 丸善, 東京.
- 62) 渡辺 漸, 横路健次郎: 原爆後遺症及び白血病 (特に広島島の病理), 日本血液学全書, 3: 721—743, 1964, 丸善, 東京.
- 63) Hiraki, K.: Studies on diagnosis of leukemia by tissue culture. *Acta Medicinæ Okayama.*, 12: 84—91, 1958.
- 64) Weitz, W.: Über einen von Anfang an beobachteten Fall von myeloischer Leukämie bei einer Röntgenlaborantin. *Klin. Wchnschr.*, 17: 1579—1580, 1938.
- 65) Stodtmeister, R. and Büchmann, P.: Die funktionell-pathologischen Beziehungen zwischen aplastischer Anämie und akuten Leukämien. *Ergebn. inn. Med. u. Kinderheilk.*, 60: 367, 1941.
- 66) Mallarmé, J.: Les débuts hématologiques des leucoses malignes, *Sang*, 20: 429—433, 1949.
- 67) Block, M., Jacobson, L. D., and Bethard, W. F.: preleukemic acute human leukemia. *J. A. M. A.*, 152: 1018—1028, 1958.
- 68) Meacham, G. C., and Weisberger, A. S.: Early atypical manifestations of leukemia. *Ann. int. med.*, 41: 780—797, 1954.
- 69) Moloney, W. C. and Langer, R. D.: Leukemia in atomic bomb survivors II. Observations on early phases of leukemia. *Blood*, 9: 663—685, 1954.
- 70) 喜多島康一, 品川晃二, 島崎孝一, 林 信広: 前白血病状態を把握しえた2症例—とくにその骨髓組織培養所見の推移について. *内科*, 8: 1173—1180, 1961.
- 71) Upton, A. C., and Furth, J.: The effects of cortisone on the development of spontaneous leukemia in mice and on its induction by irradiation. *Blood*, 9: 686—695, 1954.
- 72) Eldred, E., and Eldred, B.: Effects of total body x-irradiation on peripheral blood of monkey. *Blood*, 8: 262—269, 1953.
- 73) Schlumberger, H. G. and Vazquez, J. J.: pathology of total body irradiation in monkey. *Am. J. path.*, 30: 1013—1047, 1954.
- 74) 松岡茂, 河野康男: 剖検材料よりみたる原爆被爆者の骨髓組織像. *日血会誌*, 20: 188—194, 1957.
- 75) 天野重安: 再生不良性貧血 (原爆症を含む) の骨髓病変について. *血液学討議会報告*, 第7輯: 332—371, 1954.
- 76) 平木 潔, 入野昭三, 宗田 範, 池尻孝治: X線照射により惹起せしめた RF 系マウス白血病の無細胞濾液移植に関する研究. *日血会誌*, 25: 816—821, 1962.
- 77) 入野昭三, 太田善介, 宗田 範: X線誘発 RF 系ハツカネズミ白血病におけるウイルスの電子顕微鏡による証明とその無細胞濾液移植実験. *医学と生物学*, 67: 162—168, 1963.
- 78) 入野昭三, 宗田 範: X線誘発 RF マウス白血病の無細胞濾液による継代移植について, 癌の臨床, 9: 578—584, 1963.
- 79) Gross, L.: Attempt to recover filtrable agent from X-ray induced leukemia, *Acta Haemat.* 19: 353—361, 1958.
- 80) Gross, L.: Serial cell-free passage of a radiation-activated mouse leukemia agent. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, 100: 102—105, 1959.
- 81) Lieberman, M. and Kaplan, H. S.: Leukemogenic activity of filtrates from radiation-induced lymphoid tumors of mice. *Science*, 130: 387—388, 1959.

図版の説明

図版 I. X線照射後2日目の胸腺, 脾, リンパ腺. 左側は弱拡大 (×100), 右側はその強拡大 (×400)

1. 胸腺 胸腺皮質は細胞粗となり所謂 Cortical depletion を来し, リンパ濾胞の萎縮と網内系細胞の反応性増殖がみられる.

2. 脾 うつ血と濾胞周辺部の出血著明、一部濾胞の萎縮がみられ、巨細胞がかなり多数散在性に出現し、骨髓性幼若細胞の反応性増殖もみられる。
3. リンパ腺 軽度のうつ血と Sinus の内皮細胞の腫大がみられ、一部ではリンパ球の反応性増殖を示す。

図版 II. X線照射後1週間後(左側)及び2週間後(右側)の胸腺, 脾, リンパ腺. 強拡大(×400).

1. 胸腺 1週間後の胸腺ではリンパ球の増生著明となり、特にリンパ芽球様の大きい細胞が瀰漫性に増殖している。2週間後でも濾胞のリンパ球の瀰漫性増殖著明で一部に浸潤性増殖を認める。
2. 脾 1週間後では網内系細胞の増殖著明、2週間後ではリンパ濾胞の肥大増生がみられ、白血病細胞と思われる幼若細胞の浸潤を認め、脾柱静脈内皮下に迄浸潤増殖している。
3. リンパ腺 1週間後ではリンパ球は反応性増殖、2週間後では Sinus の内皮細胞の増殖と網内系細胞(Reticulum zellen)の腫大増殖が著しい。

図版 III. X線照射後3週間後(左側)及び5週間後(右側)の胸腺, 脾, リンパ腺. 強拡大(×400).

1. 胸腺 3週間後の胸腺ではリンパ性白血病細胞と考えられる幼若細胞の瀰漫性浸潤増殖がみられ、5週間後ではリンパ球系の大きい細胞の浸潤増殖著明である。
2. 脾 3週間後では脾本来の濾胞は萎縮著明で、痕跡的にみられるにすぎず、非常に大きな細胞が濾胞から増殖している。5週間後では本来の濾胞の形は殆んど消失し、皮膜下に迄リンパ芽球様細胞の浸潤増生がみられ、脾柱静脈の壁迄浸潤が及んでいる。併し内膜は破れていない。
3. リンパ腺 3週間後では本来のリンパ腺自身の構造は殆んど不明瞭となり、リンパ性白血病を思わせる幼若細胞の瀰漫性増殖がみられ、5週間後もこれと略々同じ所見である。

図版 IV. X線照射後7週間後(左側)及び9週間後(右側)の胸腺, 脾, リンパ腺. 強拡大(×400)

1. 胸腺 7週間後ではリンパ芽球が非常に増殖しており、幼若細胞が新しい結節を形成している。血管中にも幼若細胞のつまっているのがみられる。9週間後では網内系細胞増殖がみられ、特に Keimzentrum の所が増殖している。構造は比較的良好に保たれている。
2. 脾 7週間後では赤色髄中に網内系細胞及びリンパ系細胞の浸潤がみられ、網内系の刺戟状態がみられる。9週間後では網内系細胞、リンパ系細胞、形質細胞の反応性増殖がみられ、一部の Keimzentrum は増殖し、前白血病期の変化と考えられる。
3. リンパ腺 7週間後では網内系細胞増殖、濾胞自体の増殖もみられ、リンパ芽球の増殖が濾胞と連続している。好酸球の中等度出現がみられる。9週間後ではリンパ芽球様細胞の増殖浸潤著明で、組織学的にはリンパ性白血病の像を呈す。

図版 V. X線照射後13週間後の胸腺, 脾, リンパ腺. 左側は弱拡大(×100), 右側は強拡大(×400).

1. 胸腺 瀰漫性にリンパ芽球の増殖がみられ、Mitose も起つている。
2. 脾 網内系細胞の増殖が主体で、濾胞そのものは割合安定しており、その周囲に若い網内系細胞が増殖している。Erythrophagie が著明に認められる。
3. リンパ腺 瀰漫性に網内系細胞とリンパ芽球の増殖著明であるが、構造上の破壊像、浸潤像はない。好酸球の出現が多くみられ、網内系刺戟状態を示している。

図版 VI. X線照射後16週目の胸腺, 骨髓, 肝(胸腺腫型リンパ性白血病マウス)。左側は弱拡大(×100), 右側は強拡大(×400)。

1. 胸腺 リンパ芽球の増殖著明で、全組織が殆んどこの細胞で置換されている。
2. 骨髓 リンパ芽球の浸潤著明。
3. 肝 リンパ芽球様細胞が Sinus 内へ瀰漫性に浸潤し、肝細胞は一部変性壊死に陥っている。

図版 VII. 胸腺腫型及び非胸腺腫型リンパ性白血病に進展すると思われる例の組織像の推移。左側は胸腺腫型リンパ性白血病に進展すると思われる例における照射1, 7, 13週間の胸腺(400×), 右側は非胸

腺腫型リンパ性白血病に発展すると思われる例における照射後 2, 5, 9 週間目の脾 (400×)

1. 胸腺 照射 1 週間後既にリンパ芽球様の大きい細胞が瀰漫性に増殖している。
2. 胸腺 7 週間後では更にその増殖が著明で、幼若細胞の新しい結節を形成している。
3. 胸腺 13 週間後では瀰漫性にリンパ芽球が増殖し、組織学的には白血病と思われる像を呈している。
4. 脾 照射 2 週間後リンパ濾胞の肥大と脾柱静脈内皮下に至る迄の幼若細胞の浸潤が見られる。
5. 脾 5 週間後には本来の濾胞の形は殆んど失われ、脾柱静脈内皮下に迄幼若細胞の著明な浸潤が見られる。
6. 脾 9 週間後にはリンパ芽球級の細胞の増殖が極めて著明で、組織学的には白血病と思われる像を呈している。

Studies on the Leukemogenesis of Mouse Leukemia by X-irradiation.

Part 1. Changes in the Preleukemic Stage.

Susumu SOTA

Department of Internal Medicine, Okayama University Medical School

(Director: Prof. Kiyoshi HIRAKI)

In order to clarify the leukemogenesis by x-ray, observations were carried out on the peripheral blood pictures and on the histological changes of hematopoietic organs from time of X-irradiation to the onset of leukemia with lapse of time, and in addition, the developmental course of leukemia was pursued by Hiraki's clinical tissue cultures. As the result the following conclusions were drawn.

1. After one whole body irradiation of 350r on the RF strain of mice, leukemia developed in 77.3 % of them. Out of them 75.4% proved to be lymphocytic leukemia while 1.8 % myelogenous leukemia. In the former group some were of the thymoma type that presented swelling of the thymus and the others of the non-thymoma type without such swelling of the thymus.

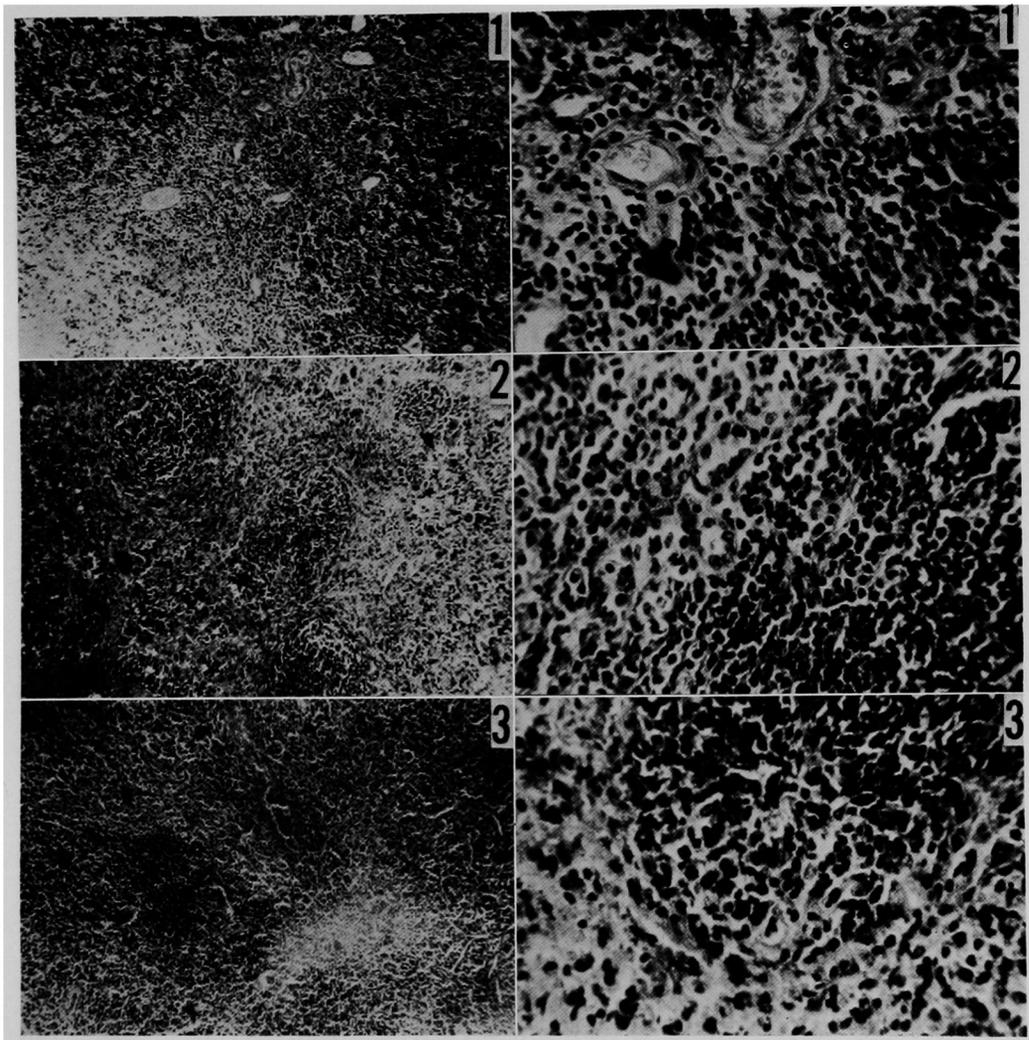
2. After the X-irradiation, these mice showed hypoplasia of hematopoietic organs, which was followed by reactive proliferation, and in those of the thymoma type leukemic changes originated in the thymus whereas in those of the non-thymoma type the changes commenced in the spleen or in lymph node.

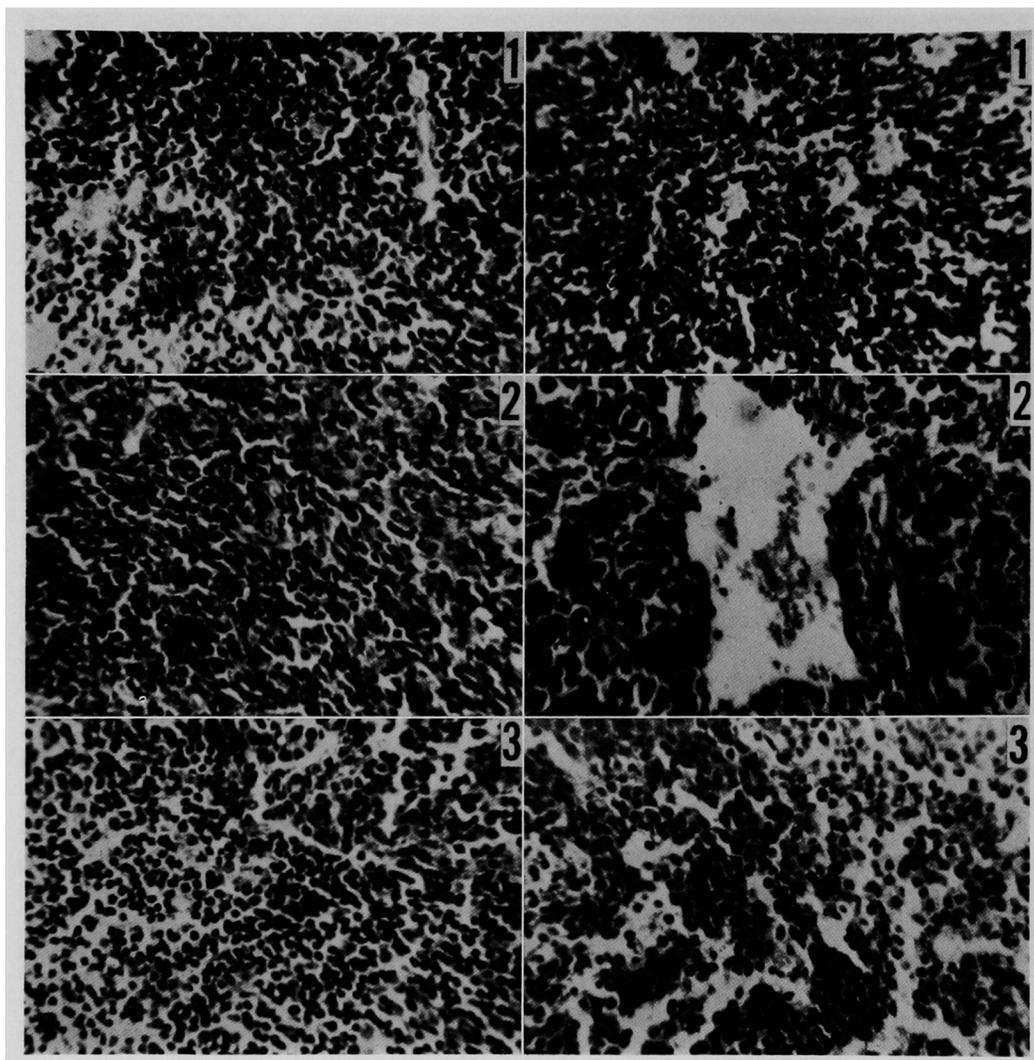
3. One month before the onset of leukemia, that is, in the so-called preleukemic stage, there could be observed a decrease in the leukocyte counts and an increase in the eosinophil counts, and in addition, the spleen, lymph nodes or thymus showed such findings what might be histologically considered as leukemia, but by the clinical tissue cultures the findings rather suggested that it was in the stage showing hypoplasia.

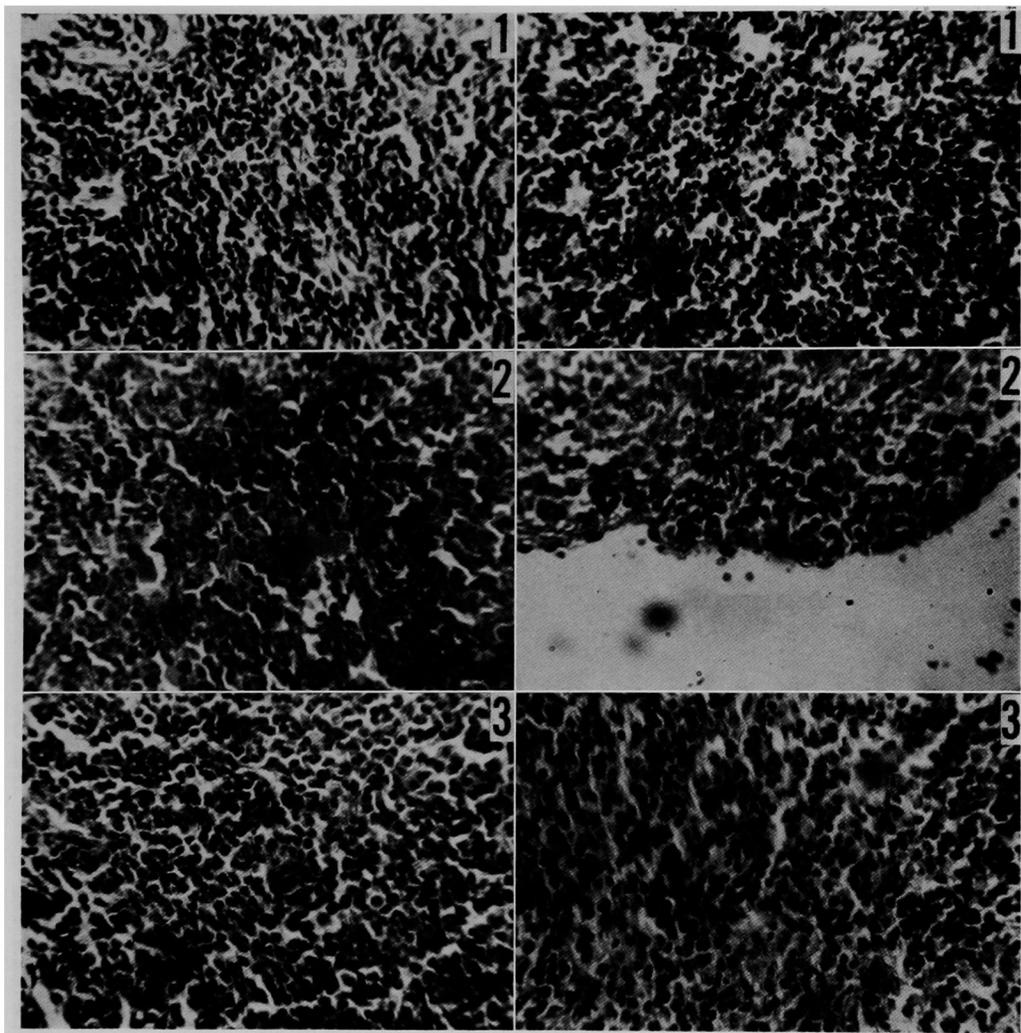
From these findings it has been concluded that leukemia induced by X-ray irradiation originates in the thymus in the case of lymphocytic leukemia of the thymoma type, while in the case of lymphocytic leukemia of the non-thymoma type leukemia makes its appearance first in the spleen or in lymph nodes after passing a hypoplastic stage.

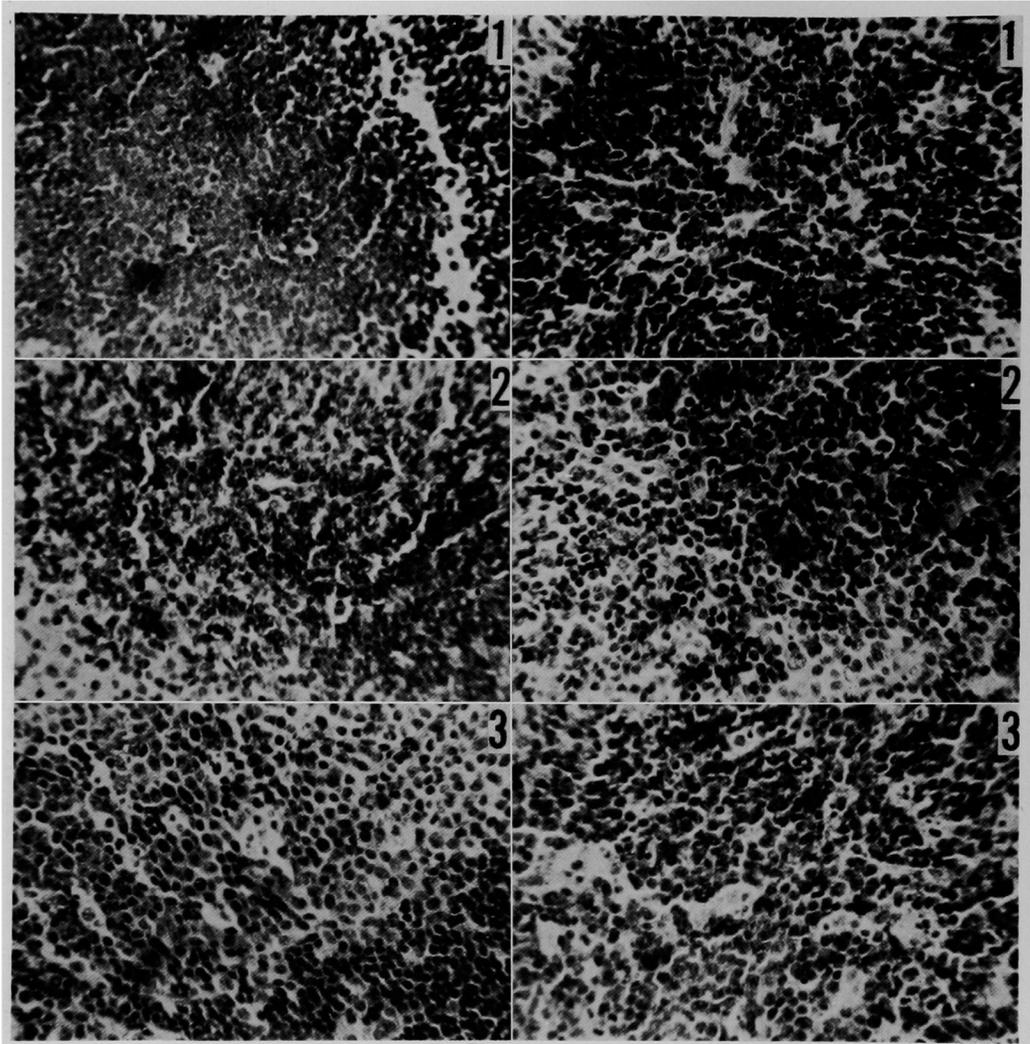
宗田論文附図

図版 I.



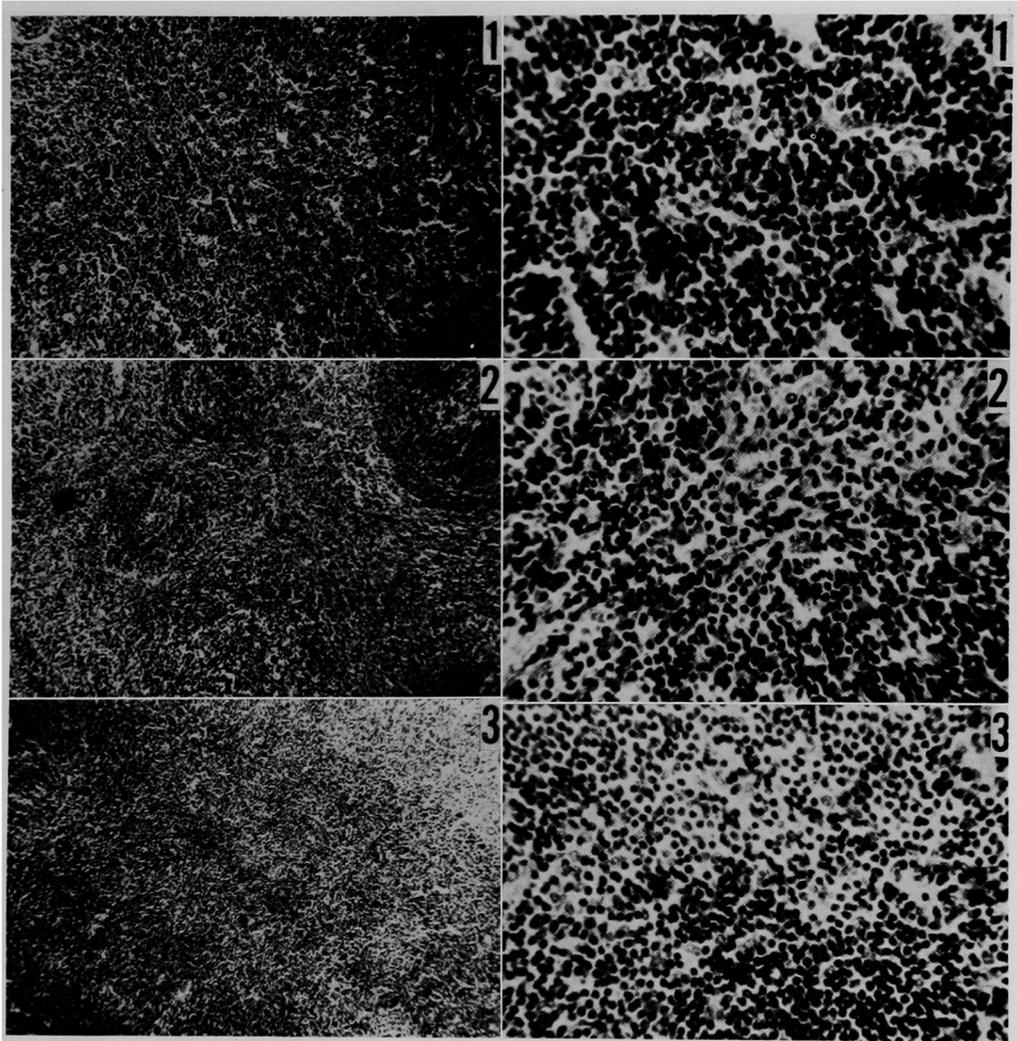


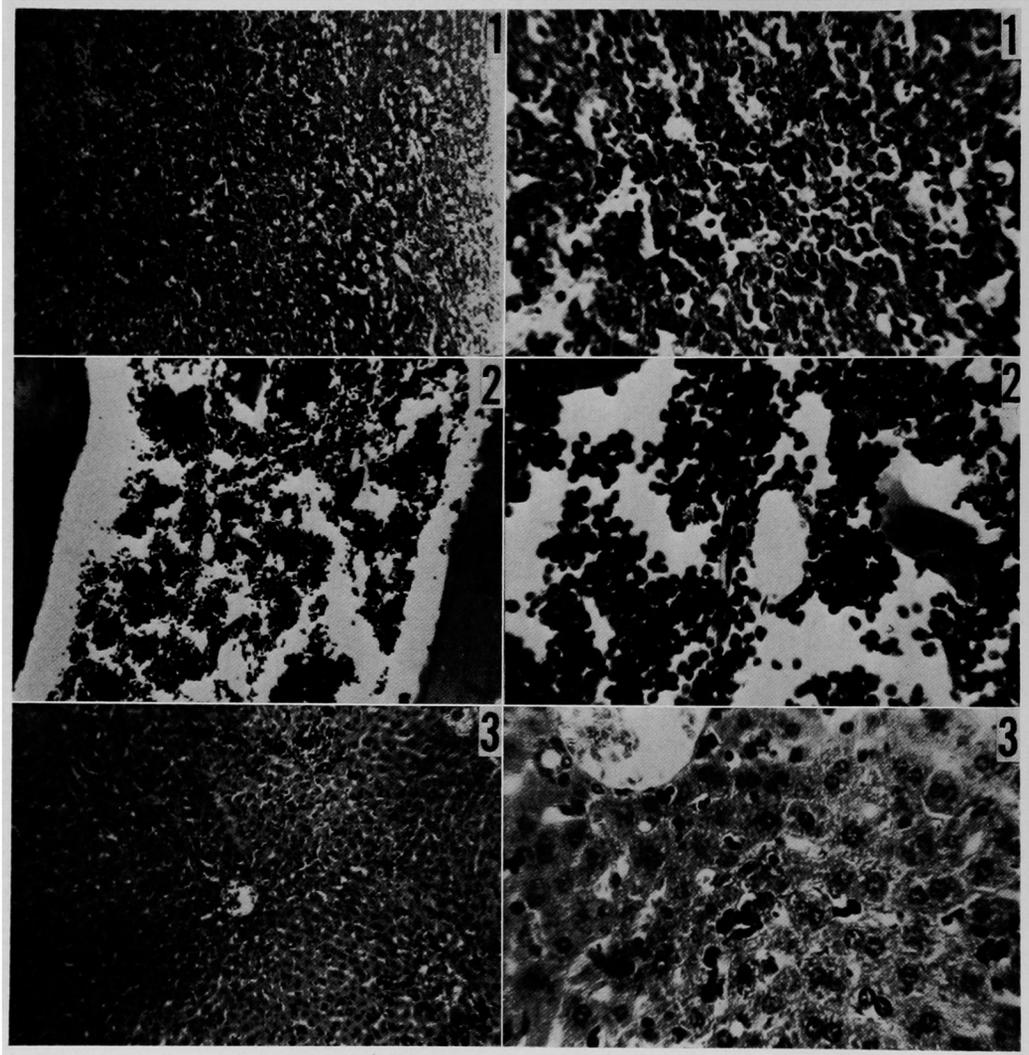




宗田論文附図

図版 V.





宗田論文附図

図版 VII.

