

SERUM PEPSIN LEVELS HIROSHIMA ADULT HEALTH STUDY
Relation to Radiation, ABO Blood Groups, and Gastrointestinal Diseases

広島の成人健康調査における血清ペプシン価
放射線，ABO血液型および胃腸疾患との関係

JEROME L. KNITTLE, M.D.



THE ABCC TECHNICAL REPORT SERIES

A B C C 業績報告集

The ABCC Technical Reports provide a focal reference for the work of the Atomic Bomb Casualty Commission. They provide the authorized bilingual statements required to meet the needs of both Japanese and American components of the staff, consultants, advisory councils, and affiliated governmental and private organizations. The reports are designed to facilitate discussion of work in progress preparatory to publication, to record the results of studies of limited interest unsuitable for publication, to furnish data of general reference value, and to register the finished work of the Commission. As they are not for bibliographic reference, copies of Technical Reports are numbered and distribution is limited to the staff of the Commission and to allied scientific groups.

この業績報告書は、A B C Cの今後の活動に対して重点的の参考資料を提供しようとするものであって、A B C C職員・顧問・協議会・政府及び民間の関係諸団体等の要求に応ずるための記録である。これは、実施中で未発表の研究の検討に役立たせ、学問的に興味が限定せられていて発表に適しない研究の成果を収録し、或は広く参考になるような資料を提供し、又A B C Cにおいて完成せられた業績を記録するために計画されたものである。論文は文献としての引用を目的とするものではないから、この業績報告書各冊には一連番号を付してA B C C職員及び関係方面にのみ配布する。

SERUM PEPSIN LEVELS HIROSHIMA ADULT HEALTH STUDY
Relation to Radiation, ABO Blood Groups, and Gastrointestinal Diseases

広島の成人健康調査における血清ペプシン価
放射線, ABO血液型および胃腸疾患との関係

JEROME L. KNITTLE, M.D.

From the Department of Medicine
臨床部



ATOMIC BOMB CASUALTY COMMISSION
Hiroshima - Nagasaki, Japan

A Research Agency of the
U. S. NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES - NATIONAL RESEARCH COUNCIL
under a grant from
U. S. ATOMIC ENERGY COMMISSION
administered in cooperation with the
JAPANESE NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH OF THE MINISTRY OF HEALTH & WELFARE

原爆傷害調査委員会

広島 - 長崎

厚生省国立予防衛生研究所
と共同運営される

米国学士院 - 学術会議の在日調査研究機関
(米国原子力委員会研究費に依る)

ACKNOWLEDGMENT

感謝の言葉

The author acknowledges his indebtedness to Mr. Shoichi Ueda for statistical analyses, to Dr. Howard Spiro for suggestions and aid, to Miss Norma Bishop for technical assistance and to Mr. Hiromichi Shiwaku and Miss Tadako Egashira for laboratory analyses.

本研究に当り上田尚一氏には統計的解析の面で御尽力を頂き、Dr. Howard Spiroよりは貴重な御意見や援助を賜わり、Miss Norma Bishopには技術的援助を頂き、また塩飽裕道、江頭忠子の両氏には検査の実施についてそれぞれお世話になった。以上の諸氏に深甚なる謝意を表する次第である。

TABLE OF CONTENTS
目次

	<i>Page</i>
List of Tables and Figures 挿入図表一覽表	i
Introduction 緒言	1
Method 方法	2
Results 結果	4
Discussion 考按	9
Summary 總括	12
References 参考文献	13

LIST OF TABLES AND FIGURES

挿入図表一覧表

		<i>Page</i>
Table 表	<p>1. Mean serum pepsin level in microgram equivalents of tyrosine, variation by sex and age at examination チロジンのマイクログラム当量で表わされた平均血清ペプシン価の診察時の年齢別および性別変化</p> <p>2. Mean serum pepsin level in microgram equivalents of tyrosine by age at examination, sex, and exposure チロジンのマイクログラム当量で表わされた平均血清ペプシン価と年齢別, 性別および被爆群別対象者数</p> <p>3. Mean serum pepsin level in microgram equivalents of tyrosine by blood type, age at examination, and sex 血液型, 診察時の年齢, 性別によるチロジンのマイクログラム当量で表わされた平均血清ペプシン価</p> <p>4. Mean serum pepsin level in microgram equivalents of tyrosine diagnostic group compared with normal subjects 診断群におけるチロジンのマイクログラム当量で表わした平均血清ペプシン価と正常人のそれとの比較</p>	<p>5</p> <p>6</p> <p>6</p> <p>7</p>
Figure 1. 図	<p>1. Serum pepsin levels in microgram equivalents of tyrosine, distribution in Hiroshima sample チロジンのマイクログラム当量で表わした血清ペプシン価の広島サンプルの分布</p> <p>2. Serum pepsin levels in microgram equivalents of tyrosine and percentage of cases in various diagnostic groups compared with normal pepsin values チロジンのマイクログラム当量で表わした血清ペプシン価と種々の診断群における症例の百分率と正常ペプシン価との比較</p>	<p>5</p> <p>8</p>

SERUM PEPSIN LEVELS HIROSHIMA ADULT HEALTH STUDY

Relation to Radiation, ABO Blood Groups, and Gastrointestinal Diseases

広島 の 成人 健康 調査 における 血清 ペプシン 価
放射線, ABO血液型および胃腸疾患との関係

INTRODUCTION

In 1952 Mirsky *et al*¹ first described a practical method for the determination of serum pepsin activity. This method proved to be quite reproducible and individuals did not vary significantly from day to day. The levels were increased in peptic ulcer disease and decreased in pernicious anemia and after subtotal gastrectomy.² Its simplicity and its dependence on a single blood sample rather than on a 24 hour urine for uropepsin have been the key factors in its popularity with investigators.

Since 1952 numerous studies have been reported²⁻⁶ on normal subjects and patients with gastrointestinal disorders. Reports on such nongastrointestinal disease as polycythemia and leukemia have also been published and recently an increasing interest has been shown in the possible relationship of the ABO blood groups to serum pepsin levels.⁵⁻⁹

At the Atomic Bomb Casualty Commission (ABCC) in Hiroshima, interest in pepsin determinations arose from the fact that the incidence of cancer of the stomach is higher in Japan than anywhere else in the world.¹⁰ It was felt that a study of cancer of the stomach and its subsequent development in a healthy population would be quite rewarding when such cases were expected to occur at the rate of two per month in the fixed sample for the Adult Health Study at ABCC. Serum pepsin levels in patients with gastric carcinoma vary from normal to subnormal.^{2,11,12} The possibility of detecting a lower mean value in a higher gastric cancer risk Japanese population was one of the key

緒言

1952年に Mirsky ら¹は血清ペプシン活性度の実用的測定法について最初の記述を行なった。その方法は再現性が極めて大であることが立証されており、被検者にも有意な日による変動はなかった。血清ペプシン価は消化性潰瘍においては増大し、また悪性貧血および胃の亜全切除術実施後には減少が認められた。² 24時間尿のウロペプシンによるよりも、ただ1回の採血標本によって、より簡単に実施できることから調査を行なう者によってこの方法が好んで用いられて来たのである。

1952年以来正常人と各種の胃腸患者とについて行なわれた多数の研究報告が発表されている。²⁻⁶ また、多血球血症や白血病の如き非胃腸疾患についての報告も見られ、また最近ではABO血液型と血清ペプシン価に関係があるかどうかについての関心が高まって来ている。⁵⁻⁹

広島 の 原爆 傷害 調査 委員会 (ABCC) においてペプシン測定に対する関心が持たれるに至ったのは、日本における胃癌発生率が世界のいずれの国よりも高いという事実のためである。¹⁰ ABCCの成人健康調査の固定サンプルのうち毎月2名の割でかかる症例の発生が予想されるとき、胃癌について調査を行ない更に健康体の人々が後に発癌する点についての調査を行なうことは極めて有益であると思う。胃癌における血清ペプシン価は正常乃至正常以下であることが報ぜられている。^{2,11,12} 胃癌の危険率が比較的高い日本人に比較的低い平均価を発見し得る可能性のあることがこの調査を

incentives to this study. Serum pepsin levels for subjects coming to the ABCC clinic were determined by Spiro's modification of Mirsky's technique.¹³

The specific purposes of the study were to:

Establish 'normal' ranges for Japanese subjects and compare them with those found in the United States

Determine the relationship, if any, between aging and serum pepsin levels

Determine whether or not exposure to ionizing radiation has any effect on serum pepsin concentration

Determine any relation between serum pepsin levels and ABO blood groups

Evaluate the test in various gastrointestinal diseases and leukemia

METHOD

In 1955 Spiro *et al* first described a modification of Mirsky's determination of pepsin activity.¹¹ At a later time a microtechnique was devised and found to compare very well with the macrotechnique.¹³ Many different laboratory procedures are performed at ABCC for a volunteer population, so it was necessary to use a test which required a minimum amount of blood. Hence, the microtechnique was selected. The test is based on pepsin activity in serum samples which, at refrigerated temperatures, maintain full activity for at least 48 hours.¹³

The following micromethod in which the peptic unit is the number of micrograms equivalent to tyrosine-like products released by 1.0 ml serum in 24 hours at 37° C was used in this study. A 2.5 per cent hemoglobin substrate was prepared, using bovine hemoglobin enzyme substrate hemoglobin powder.* Before use

行なうことになった主要な動機の1つであった。受診のためABCCに来所する人々を対象としてSpiroによるMirsky法¹³の変法に準拠して血清ペプシン価を測定した。

本調査の目的は次の通りである。

日本人被検者の“正常”範囲を設定して米国人のそれと比較する。

加齢と血清ペプシン価の間に関係があればそれを決定する。

電離放射線の照射を受けたことが血清ペプシン濃度に影響があるかどうかを決定する。

ABO血液型と血清ペプシン価の間に何等かの関係があればそれを決定する。

各種胃腸疾患と白血病についてこの検査を評価する。

方 法

SpiroらはMirskyのペプシン活性度測定法の変法を1955年に初めて記述した。¹¹その後微量法が考案されたが、大量法によるものと結果が殆んど一致することが発見された。¹³ABCC受診者には多くの臨床検査が行なわれる関係上、極く少量の血液で事足りる検査法を用いる必要があるので微量法を選んだのである。この検査は血清におけるペプシンの活性を測定するものであるが、冷蔵庫内に貯蔵された血清は少なくとも48時間は完全な活性を保持する。¹³

今回の検査では次の如き微量法を用いた。但し37°Cの温度のもとで24時間中に1.0mlの血清から遊離したチロジン様物質のμg当量の数をペプシン価とした。即ち、牛の血色素酵素基質血色素粉末*を用いて2.5%血色素基質を作った。実験

*Pentex, Incorporated, Kankakee, Illinois U.S.A.

米国Illinois州Kankakee市のPentex社製

in the test this substrate was acidified by adding 1 part 0.3 N HCl to 4 parts of the 2.5 per cent hemoglobin substrate. To 0.4 ml serum, 0.6 ml distilled water and 2 ml acidified hemoglobin substrate were added. Two 1.2 ml aliquots of this mixture were rapidly measured. One was incubated for 24 hours in a 37° C waterbath, while to the other 2 ml of 0.3 N trichloroacetic acid was added to stop immediately the enzymatic digestion of the substrate. After 24 hours the enzymatic digestion was stopped in the first tube by the addition of 2 ml 0.3 N trichloroacetic acid.

The amount of peptic activity in tyrosine equivalents split off from the substrate was then determined in both tubes using Anson's photoelectric colorimeter method¹⁴ which has been converted to a micromethod and simplified by Spiro. Known concentrations of L-Tyrosine were used to construct a standard curve.

At ABCC in Hiroshima approximately 13,000 subjects are scheduled to receive detailed physical and laboratory examinations at two year intervals in a program known as the Adult Health Study. The subjects, carefully matched for age and sex, are divided into four groups:

- Group 1 Exposed at less than 2000 meters from the hypocenter with acute radiation symptoms in 1945 (epilation, purpura, or agranulocytic oropharyngeal lesions)
- Group 2 Exposed at less than 2000 meters without acute radiation symptoms
- Group 3 Exposed 3000-3499 meters from the hypocenter (beyond major radiation area but within area of physical and economic disruption)
- Group 4 More than 10,000 meters from the hypocenter or not in the city at the time of the bombing.

に用いるに先立ち、2.5%血色素基質4に対し0.3NのHClを1の割合で加えてこの基質を酸性にした。0.4mlの血清に蒸留水0.6mlと酸性血色素基質2mlを添加した。この混合液から1.2ml標本を2つ採り、これを速やかに測定した。一方は37°Cの水中に24時間放置し、他方は基質の酵素消化を急速に停止させるために0.3N三塩化酢酸2mlを添加した。第1の試験管では24時間後に酵素消化を停止させるために0.3N三塩化酢酸2mlを添加した。

ついでSpiroにより微量法に転換、簡易化されているAnson光電比色法¹⁴により両方の試験管について基質から遊離したチロジン当量を以てペプシン活性度を測定した。標準曲線作成のため、既定濃度のL-チロジンを用いた。

広島ABCCの成人健康調査においては、約13,000名の対象者について2年毎に定期的に精密な診察および臨床検査が行なわれている。これらの被検者は年齢および性の構成が注意深く一致させてあり、次の4つの群からなっている。すなわち、

- 第1群 爆心地から2000m未満で被爆し、1945年当時主なる急性放射線症状(脱毛、紫斑ないしは無顆粒球性口咽頭病変)を呈したもの
- 第2群 2000m未満で被爆したが、急性放射線症状のなかったもの
- 第3群 原爆投下時爆心地より3000-3499mの所にいたもの、すなわち放射線照射の有効範囲外ではあるが、物理的および経済的崩壊区域内にいたもの
- 第4群 爆心地より10,000m以上離れていた者および原爆投下時に市内にいなかったもの

During the four month period from September 15, 1959 to January 15, 1960 approximately 1800 subjects were examined at ABCC. Of these, 1330 had serum pepsin determinations.

The blood was not ordinarily drawn under fasting conditions, the pepsin level being little affected by food.^{1,2,6} Patients with known renal insufficiency and/or gastrectomy were excluded from the study.

RESULTS

Preliminary review of the serum pepsin values for the entire sample suggested a normal distribution curve, the mean value being 347 and the standard deviation 108 (Figure 1). Table 1 shows mean pepsin levels by age and sex. The mean value is quite significantly higher for males than for females, 362 vs 340. This difference of 22 units compares with 17 units found by Spiro *et al.*¹¹ In other reports males have higher values than females.^{2,11}

Age variation is less marked. For females of different ages the mean values differ by no more than chance would often produce. For males, however, observed variation corresponds to a probability of less than 5 per cent. Although no definite trend is seen for males, the means are lower at age 60 and older.

The four exposure groups were compared on the basis of the data of Table 2. No significant variation was found among the four exposure groups in either age-specific or age-adjusted comparisons.

Table 3 shows the mean pepsin values for the four blood groups by age and sex. Analysis of age-specific means and the total means (adjusted for age variation) revealed no more variation among the four blood groups than would be expected by chance ($P > .05$).

1959年9月15日より1960年1月15日にいたる4カ月間に1800名がABCCで受診した。このうち1330名が血清ペプシン測定を受けた。

ペプシン価は食物による影響が殆んどないので、^{1,2,6} 通例空腹時には採血しなかった。腎臓機能不全があるか、または胃切除術を受けた者はこの調査より除外した。

結 果

全サンプルの血清ペプシン価について予備的考察を行なって見ると、平均価は347、標準偏差は108で分布曲線は一応正常のように見受けられた(図1)。表1は年齢別、性別の平均ペプシン価を示す。平均価は女性340、男性362で男性の方が極めて有意に高い。この22単位の差はSpiroら¹¹の得た17単位とほぼ一致する。他の報告でも男性が女性よりも高い値を示すことが報ぜられている。^{2,11}

年齢による差異は性別のそれほど著明ではない。女性の場合、年齢別に見た平均価には偶発的とは思われないほどの差は現われていない。然し男性では、観察された差異は5%以下の確率に相当する。また、男性には明確な傾向は認められないが、60才以上になると平均価は更に低くなっている。

表2の資料に基づいて4つの被爆分類を比較した。然しこの4つの被爆分類では年齢別比較においても、また年齢補正後の比較においても有意差は認められなかった。

表3は4つの血液型に対する年齢別および性別平均ペプシン価を示す。年齢別平均価でもまた(年齢差を補正した)総平均価でもその解析からは4つの血液型には偶発的と思われる以外の差は見られなかった($P > .05$)。

FIGURE 1 SERUM PEPSIN LEVELS IN MICROGRAM EQUIVALENTS OF TYROSINE, DISTRIBUTION IN HIROSHIMA SAMPLE

図1 チロジンのマイクログラム当量で表わした血清ペプシン値の広島サンプルの分布

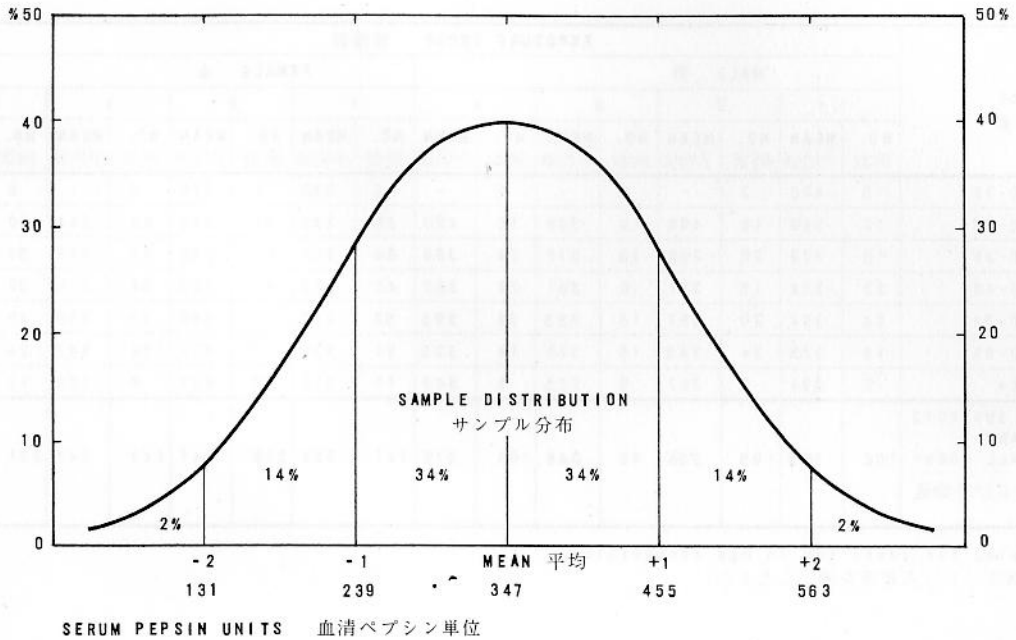


TABLE 1 MEAN SERUM PEPSIN LEVEL IN MICROGRAM EQUIVALENTS OF TYROSINE, VARIATION BY SEX AND AGE AT EXAMINATION

表1 チロジンのマイクログラム当量で表わされた平均血清ペプシン値の診察時の年齢別および性別変化

AGE 年齢	MALE 男	FEMALE 女	TEST OF SIGNIFICANCE MALE / FEMALE 両性間の差異
10-19	356	357	N. S.
20-29	394	331	**
30-39	375	355	N. S.
40-49	354	327	N. S.
50-59	373	332	**
60-69	332	342	N. S.
70+	325	357	N. S.
MEAN 平均値	362	340	**
STANDARD DEVIATION 標準偏差	114	105	
AGE VARIATION 年齢による差異	*	N. S.	

N. S. Not significant ($P > .05$) * Significant at 5 per cent level ($P \leq .05$)
 有意でない 有意
 ** Significant at 1 per cent level ($P \leq .01$)
 高度に有意

TABLE 2 MEAN SERUM PEPSIN LEVEL IN MICROGRAM EQUIVALENTS OF TYROSINE AND NUMBER OF SUBJECTS BY AGE AT EXAMINATION, SEX, AND EXPOSURE

表2 チロジンのマイクログラム当量で表わされた平均血清ペプシン値と年齢別、性別および被爆群別対象者数

AGE 年齢	EXPOSURE GROUP 被爆群															
	MALE 男								FEMALE 女							
	1		2		3		4		1		2		3		4	
	NO. 例数	MEAN 平均値	NO. 例数	MEAN 平均値	NO. 例数	MEAN 平均値	NO. 例数	MEAN 平均値	NO. 例数	MEAN 平均値	NO. 例数	MEAN 平均値	NO. 例数	MEAN 平均値	NO. 例数	MEAN 平均値
10-19	5	406	3	-	0	-	2	-	5	336	6	379	0	-	6	352
20-29	12	389	18	408	18	368	10	423	26	288	31	340	42	344	30	340
30-39	16	379	20	356	19	372	24	389	64	363	67	356	74	373	57	321
40-49	22	356	15	331	16	361	24	363	42	323	44	325	54	320	52	341
50-59	24	364	20	387	16	335	26	395	52	330	43	330	35	336	49	331
60-69	18	323	24	345	18	329	14	325	21	338	22	321	34	347	24	356
70+	9	394	5	267	9	275	6	343	11	316	5	431	8	369	13	357
TOTAL SUBJECTS AND MEAN ALL AGES* 合計および平均値	106	365	105	358	96	346	106	376	221	334	218	341	247	347	231	337

*Adjusted for variation in age composition.
年齢構成における差異を補正したもの

TABLE 3 MEAN SERUM PEPSIN LEVEL IN MICROGRAM EQUIVALENTS OF TYROSINE BY BLOOD TYPE, AGE AT EXAMINATION, AND SEX

表3 血液型、診察時の年齢、性別によるチロジンのマイクログラム当量で表わされた平均血清ペプシン値

AGE 年齢	BLOOD GROUP 血液型							
	A		B		AB		O	
	MALE 男	FEMALE 女	MALE 男	FEMALE 女	MALE 男	FEMALE 女	MALE 男	FEMALE 女
10-19	-	387	-	-	-	-	-	333
20-29	398	334	404	325	434	257	354	356
30-39	363	358	387	341	385	352	368	363
40-49	322	330	382	324	381	287	364	334
50-59	377	333	392	313	-	326	375	341
60-69	341	334	311	336	-	386	346	346
70+	341	386	298	393	-	-	338	308
MEAN ALL AGES* 平均値	359	343	368	331	366	325	360	344

*Adjusted for variation in age composition.
年齢構成における差異を補正したもの

In the course of the study, a group of diagnostic referral patients were seen in addition to the regularly scheduled Adult Health Study subjects. Serum pepsin levels also were investigated in the special diagnostic group which included 5 patients with gastric cancer, 7 with duodenal ulcer, 6 with gastric ulcer, 6 with gastric polyp, and 12 with leukemia. Table 4 shows the mean values for these patients and Figure 2 shows the distribution of values. Patients with gastric ulcer and duodenal ulcer are reported to have significantly higher mean values than normals.^{1,2,6,11} Indeed, 5 of the male patients with duodenal ulcer had values over the mean of 347 for normals. Of the 6 patients with gastric ulcers, 5 had values over 400, and the remaining case, a 67 year old male, had a value of 186. Different authors have shown varying results for gastric ulcer. Hoar and Spiro have shown increased levels while Edwards and associates report normal levels in their subjects.^{2,6,11} Hirschowitz³ suggested the variation of uropepsin excretion depends on localization of the ulcer, but others have not separated antral ulcers from those of other sites. In the Hiroshima material one patient with an ulcer on the lesser curvature had a value of 543, and the low value of 186 (Fig. 2) was found in a patient with an antral ulcer. The cases are too few, however, to generalize.

調査期間中、成人健康調査対象者の他に、一群の紹介患者に対して診察を行なった。胃癌患者5名、十二指腸潰瘍患者7名、胃潰瘍患者6名、胃ポリープ患者6名および白血病患者12名を含むこの特別の診断群に対して、血清ペプシン価の調査を行なった。表4はこれらの患者群の平均価と、また図2は各価の分布を示す。胃潰瘍患者および十二指腸潰瘍患者の平均価は正常人のそれよりも有意に高いことが報告されている。^{1,2,6,11} 事実十二指腸潰瘍の男性患者のうち5名は正常人の平均価347よりも高い値を示した。胃潰瘍患者6名のうち5名は400以上の価を示した。残りの1名は67才の男性であるが、その価は186であった。胃潰瘍については著者により種々異なった成績が示されている。各自の被検者についてHoarおよびSpiroは共に検査値が大きいことを認めたが、Edwardsらは価が正常であったと報じている。^{2,6,11} Hirschowitz³はウロペプシン排泄量は潰瘍の形成部位により異なると述べているが、その他の人は幽門洞潰瘍と他の部位のそれとを区別していない。広島の場合には小弯曲部潰瘍の1例が543の価を示し、幽門洞潰瘍の1患者は186という低い価を示した(図2)。しかしこれらの例はその数が余りにも少ないのでこれだけで全体を律する訳には行かない。

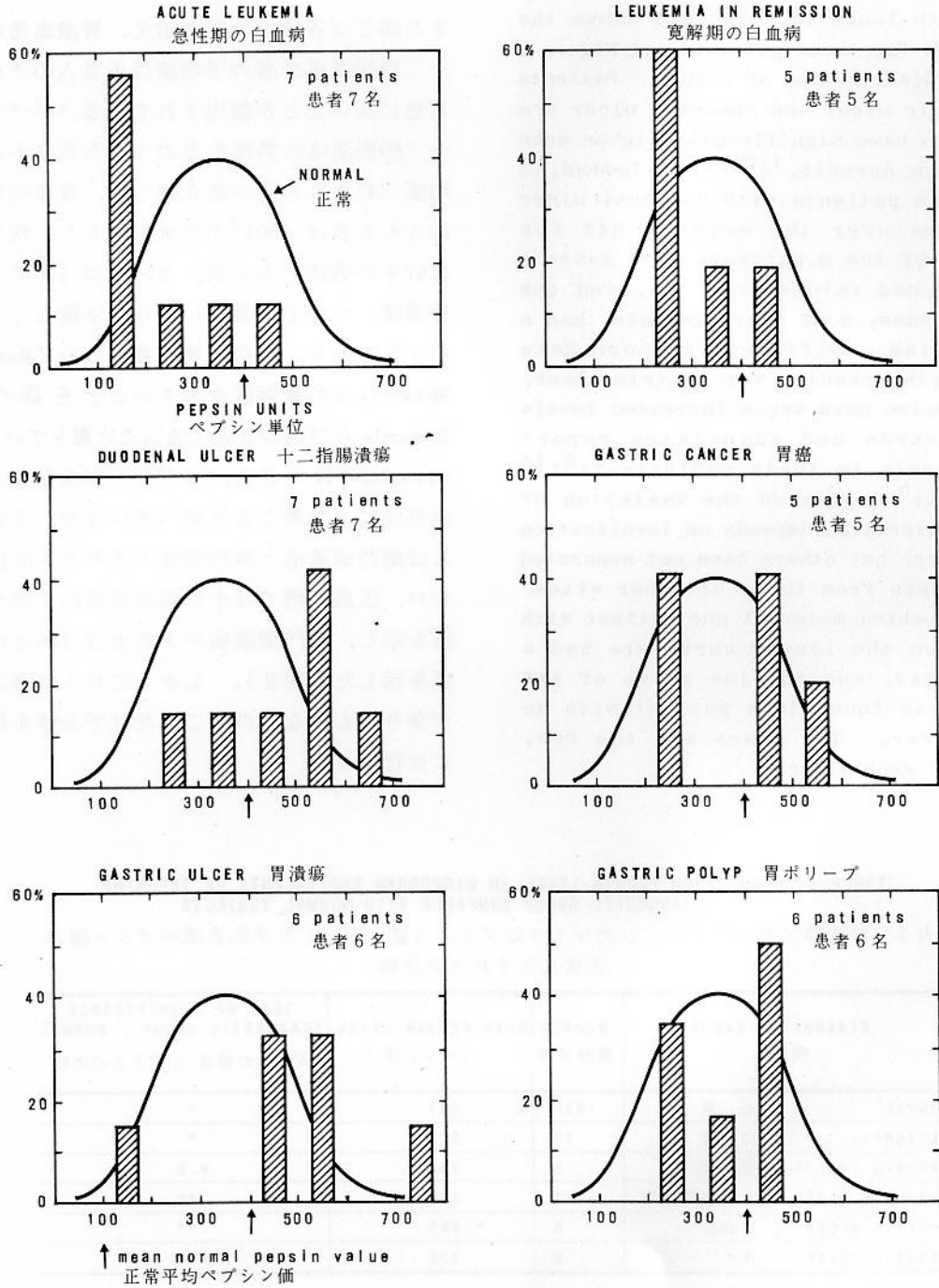
TABLE 4 MEAN SERUM PEPSIN LEVEL IN MICROGRAM EQUIVALENTS OF TYROSINE DIAGNOSTIC GROUP COMPARED WITH NORMAL SUBJECTS

表4 診断群におけるチロジンのマイクログラム当量で表わした平均血清ペプシン価と正常人のそれとの比較

DIAGNOSTIC GROUP 疾患名	NUMBER 被検者数	MEAN PEPSIN LEVEL ペプシン価	TEST OF SIGNIFICANCE DIAGNOSTIC GROUP / NORMAL 有意性の検査 正常人との比較
NORMAL 正 常	1330	347	-
LEUKEMIA 白血病	12	275	*
GASTRIC CANCER 胃 癌	5	384	N. S.
DUODENAL ULCER 十二指腸潰瘍	7	474	**
GASTRIC ULCER 胃潰瘍	6	486	**
GASTRIC POLYP 胃ポリープ	6	339	N. S.

FIGURE 2 SERUM PEPSIN LEVELS IN MICROGRAM EQUIVALENTS OF TYROSINE AND PERCENTAGE OF CASES IN VARIOUS DIAGNOSTIC GROUPS COMPARED WITH NORMAL PEPSIN VALUES

図2 チロジンのマイクログラム当量で表わした血清ペプシン価と種々の診断群における症例の百分率と正常ペプシン価との比較



Among the five patients with cancer of the stomach, two had values below 347 and three had values above; the mean value differs insignificantly from normals. The literature is conflicting; Hoar and Mirsky report lower values in gastric carcinoma, while Spiro *et al* report normal values.^{2,11,12} The discrepancies might reflect differences in the degree of involvement and location, the lower values being found in patients with late diffuse carcinomatous infiltration of the antral cells and normal values being found in early cases. In the five cases at ABCC, two cases not involving the antrum had values over 400 units while one case was less than 300. One patient with disease of the antrum had a reading below 300, the other over 400. More work remains to be done on the relationship of extent of invasion, precise location, etc., of gastric cancer to serum pepsin levels.

In 6 patients with gastric polyp the values were also normal, 2 being below and 4 being above the value of 347 for normals. The 12 patients with leukemia showed significantly lower values than normal, consistent with previous reports.^{8,9} In the acute phase only one leukemic patient had a value over 347. When both acute patients and those in remission were combined only 2 out of 12 showed values over 347, the highest being 527 units.

DISCUSSION

Many different environmental factors have been named as etiologic agents in carcinoma of the stomach.¹⁵ However, in recent years investigators have been focusing on the genetic background upon which these agents act. Family studies and the higher risk of blood group A individuals have been cited as evidence of the role of heredity in this disease.^{16,17}

Achlorhydria has been shown in the past to be more prevalent in gastric cancer patients and more recent publications have

5名の胃癌患者のうち2名は347以下の値を、3名はそれ以上の値を示した。それらの平均値は正常人と比べて有意な開きはない。然し文献には相反した結果が載っている。すなわち Hoar および Mirsky は胃癌では正常以下の値を報じているのに対し、Spiro らは正常値を報じている。^{2,11,12} 但し低い方の値は幽門洞細胞の末期癌浸潤患者に見られ、正常値は初期患者に見られたことから、この開きは疾患の程度および患部の位置の相違を反映するのかも知れない。ABCCの5例のうち幽門洞罹患のない2名は400単位以上の数値を示し、1名は300以下であった。また幽門洞疾患の1例は300以下の数値を示し、残りの1名は400以上であった。胃癌の程度や患部の正確な位置などと血清ペプシン値との関係については未だ研究の余地が多分に残っている。

胃ポリープの6例の数値も正常で、2名は正常人の347よりも低く、4名は高かった。12名の白血病患者は正常よりも有意に低い数値を示しており、これは以前の報告^{8,9}と一致している。白血病の急性期において、1例のみが347以上の数値を示した。急性期の患者と寛解期の患者とを合わせると12名のうち2名のみが347以上の数値を示し、最高は527単位であった。

考 按

胃癌の病因には種々多くの環境的要素が挙げられている。¹⁵ 然し近年では学者はこれらの要素を働かしめる遺伝的背景に注目するようになった。家族歴調査の所見並びにA型血液の人々により高い罹患率があることなどが、この疾患に遺伝が働いている証左であるといわれている。^{16,17}

従来、胃癌患者には無酸症が比較的多いことが認められているが、最近の文献によると、O型

shown blood group A individuals to be more achlorhydric than blood group O individuals.^{9,18,19} The latter study⁹ implies that the role of achlorhydria in the development of carcinoma of the stomach may be in some way linked with inherited mechanisms. Sievers and Yessler found a lower pepsin level in blood group A than in blood group O individuals and have suggested that low pepsin values were also linked in some way to inherited mechanisms.^{5,9} It was felt by these authors that gastric atrophy as reflected by low acid and low pepsin secretion is a precursor of cancer of the stomach; and that inherited mechanisms were involved.

On the other hand low serum pepsin levels in the presence of cancer of the stomach have not been found as uniformly as has anacidity, with some investigators finding low values and others normal values.^{2,5,9,12} Therefore the relation of peptic activity to cancer of the stomach is not as well established as the relation to duodenal ulcer, where all authors find increased levels.

The data collected at ABCC corroborate the findings of Sievers with regard to anacidity,²⁰ but do not confirm the low pepsin levels of blood group A individuals. In addition in the 5 cancer patients studied at ABCC pepsin values are comparable to those of controls and do not differ from Spiro's results using a comparable technique.¹¹ If low serum pepsin activity is related to future cancer of the stomach one might expect the Hiroshima population, with its higher cancer risk, to exhibit values much lower than those of the United States. However, the Hiroshima values are no different from those reported for the United States population.¹¹

Two other indirect pieces of evidence against an association between low serum pepsin values and development of cancer of the stomach are:

血液の人々よりもA型の人々に無酸症が多いことが示されている。^{9,18,19} 後者の研究⁹によると、胃癌の発生における胃酸欠如の役割は遺伝的に継承された機序に何等かの結びつきがあるのではないかとの見方をしている。SieversおよびYesslerはO型血液の人々よりA型の人々の方がペプシン価が低いことを認めており、ペプシン価の低いことも遺伝的に継承された機序に何等かのつながりがあると思うと述べている。^{5,9} これらの著者は酸度およびペプシン分泌度の低くなっている胃萎縮は胃癌の前駆症状であり、且つ遺伝された機序も一役を担っていると考えている。

他方、胃癌がある場合には血清ペプシン価が低いといっても、それは無酸症の場合ほど画一的な所見ではなく、研究者によっては低い価を認めた者もあり、また正常価を認めた者もある。^{2,5,9,12} 従って、ペプシン活性度と胃癌との関係はペプシン活性度と十二指腸潰瘍との関係ほど明確になっていない。十二指腸潰瘍においてはすべての著者は高いペプシン価を認めている。

ABCCの調査結果は、無酸症に関する限りSieversの所見と一致するが、²⁰ A型血液の人々の血清ペプシン価が低いことは確認されていない。更にABCCで調査を行なった5名の癌患者ではペプシン価は対照者のそれとほぼ一致しており、同様な方法を用いて行なったSpiroの成績と異なるところはない。¹¹ 若し血清ペプシン価の低いことが将来胃癌が発生することと何等かの関係があるとすれば、発癌危険率の比較的の高い広島県の被爆者のペプシン価は米国の被検者のそれよりも遥かに低くなくてはならない筈である。然るに広島県の価は米国人について報告されているものと何等相違はないのである。¹¹

低血清ペプシン価と胃癌発生との関連性を反証するものとして他に2つの間接的論拠がある。すなわち、

Most authors report higher values in males than in females despite the 1.5:1 ratio of male to female in the incidence of cancer of the stomach

Normal range of serum peptic activity was found in 6 ABCC patients with gastric polyp which is reputed to be a precancerous lesion

The final story of pepsin levels and their relation, if any, to gastric carcinoma remains an unsettled point and much can be learned from future studies and the projected long range goals at ABCC. The present series while it cannot be considered conclusive, suggests no definite correlation between serum pepsin levels and cancer of the stomach.

The fact that gastric cancer patients may have normal serum pepsin levels does not eliminate the test as an effective screening agent, for gastric ulcer patients do have higher mean values. In the presence of achlorhydria and low to normal serum pepsin levels, a patient with a gastric lesion should be suspected of having a malignant lesion. However, it cannot be overemphasized that values in all diseases overlap considerably and any one determination must be interpreted in the light of other findings and should not be blindly relied upon. In this study patients with gastric ulcer were too few to correlate location of lesion with serum pepsin activity. However, those studied revealed no consistent trend.

Previous studies on the effect of radiation on the peptic activity of the stomach have been adequately reported elsewhere.²¹⁻²³ Pepsin activity in those studies was reported as pepsin secretion into the stomach rather than as serum levels as in the present study. However, despite some reported discrepancies in these two values they tend to correlate well.^{4,6}

The stomach seems to be relatively radio insensitive when compared to other body

男性対女性の発癌率は 1.5: 1 であるのに多くの著者は、ペプシン価は男性が女性よりも高いことを認めていること。

胃癌の前駆症状として定評のある胃ポリープのある6名のABCC患者では血清ペプシン活性は正常範囲であったことがそれである。

血清ペプシン価と胃癌との関係があるかどうかについての最終的な問題は未解決なままであり、今後の研究およびABCCの長期調査の結果に俟つところが多い。今回の調査は結論的なものとは考えられないが、血清ペプシン価と胃癌との間には明確な相関はないものようである。

胃癌患者の血清ペプシン価が正常な場合もあるからといって、有効な検索法の1つとしてのこの検査の価値を全然無視する訳には行かない。何となれば胃潰瘍患者の場合は平均価が常に比較的高くなっているからである。胃病患者で胃酸欠如が認められ、且つペプシン価が低いか乃至は正常である場合、この患者には悪性疾患の疑いが濃厚であると考えべきである。すべての疾患について検査値は互に可成り重複しているので、どの測定値も必ず他の所見と併せて解釈すべきであり、1つのものだけに盲目的に頼るべきでないことを大いに強調したい。胃潰瘍患者は病変の部位と血清ペプシン活性度との相関を追求するにはその数が少な過ぎたが、調査を行なった患者だけからは一定した傾向は見られなかった。

胃のペプシン活性に対する放射線の影響については既に他の著者により詳細な研究報告が出ている。²¹⁻²³ これらの調査では、ペプシン活性度が今回の調査の如く血清価としてよりもむしろペプシンの胃内への分泌として報告されている。従来報告中にもこれら2種類の検査値には開きが見られるものもあるが、しかし傾向としては両者はよく相関しているものようである。^{4,6}

胃は他の臓器よりも放射線に対する感受性が弱いように思われる。しかし多量の放射線を受け

viscera. However, decreased pepsin production has been reported when higher doses of radiation are employed²¹⁻²³ although this effect was never permanent. Only in those experiments where the stomach was directly exposed and near fatal doses given did complete cessation of pepsin production ensue. Here again, normal activity was resumed in time. Therefore, it was reasonable to assume that the four ABCC radiation exposure groups would not vary, as 15 years had elapsed since exposure. This assumption proved correct.

No real trend with age is manifest in the Hiroshima data in contrast to Spiro *et al.*¹¹ Mirsky *et al* maintained that serum peptic activity increases until age 20 and then levels off without any further change.¹ The small number of subjects at ages 10-19 may account for discrepancies between the studies.

Finally, in the 12 cases of leukemia mean serum pepsin level was lower than in normal subjects. Further investigation in this field is needed, and the significance of this fact cannot be adequately commented on at present. It can only be stated that the results concur with those of previous investigators.

It is hoped that in the future, as larger numbers of patients are studied, more definitive statements can be made regarding the significance of serum pepsin levels. Initial pepsin levels will be studied for all subjects visiting the ABCC clinic in Hiroshima (about 13,000 individuals) over a two year period. They will be carefully watched thereafter for the development of disease.

SUMMARY

At the ABCC clinic in Hiroshima 1330 subjects were investigated as to serum pepsin levels over a four month period. The normal mean values compared well with those reported for a United States population using a similar technique.

た場合、ペプシンの産生は減少するが、そのような影響は永続性はないことが報ぜられている。²¹⁻²³ 胃に直接放射線を照射し、その線量が致死量に近い実験においてのみペプシンの産生は完全停止を見たが、このような場合でもその活性はその後正常に復帰した。従ってABCCの4つの被爆分類の人々は被爆後すでに15年を経過しているので現在それらの間には差異はないと仮定するのが合理的であった。この仮定は間違っていないことが今回立証された。

広島調査からは、Spiroらの所見¹¹とは逆に、年齢との事実上の関連は現われていない。Mirskyらは血清ペプシンの活性は20才まではふえて行くが、それ以後は安定し何等変化を示さないとの見解を主張した。¹ 調査結果に開きが出たのは年齢10-19才の被検者数が少ないことによるのかも知れない。

最後に、白血病の12例の平均血清ペプシン価は正常人よりも低くなっていた。白血病については更に調査の必要があるので、この所見の有意性については現在では未だ適切な論述はできない。ただいえることは、結果は従来他の人々により調査されたものと一致していることである。

今後、より多くの患者について調査が行なわれるにつれ、血清ペプシン価の有意性について一層明確な論述ができるものと思う。広島ABCCで診察を受けるすべての被検者(約13,000名)は、2年間に第1回のペプシン測定を受け、その後は発病に対する注意深い観察を受けることになっている。

総括

広島ABCCでは4ヵ月間に亘り1330名について血清ペプシン価の調査を行なったが、その正常平均価は同様な方法により測定された米国人被検者の成績として伝えられるものとほぼ一致した。

There appeared to be no significant change in serum pepsin level with age, and no difference could be detected among individuals of the ABO blood groups.

No relationship was found between serum pepsin level and exposure to ionizing radiation.

Patients with gastric and duodenal ulcers had mean levels which were higher than normal mean values, while patients with leukemia had lower than normal mean levels.

Patients with gastric polyps and gastric cancer had normal mean values. It is believed that the relation of serum pepsin activity to cancer of the stomach is not settled and deserves further investigation.

血清ペプシン値には年齢による有意差はないように見受けられ、また、ABO各血液型の間には何等の差異も発見できなかった。

血清ペプシン値と電離放射能照射との間に関係は見られなかった。

胃潰瘍患者及び十二指腸潰瘍患者は正常平均値よりも高い平均値を示した。これに反し白血病患者は正常平均値よりも低い値を示した。

胃ポリープ及び胃癌患者は正常平均値を示した。ペプシン活性と胃癌との関係は未確定であり、今後更に調査を要するものであると思う。

REFERENCES 参考文献

1. Mirsky, I. A., Perry, F., Kaplan, S., and Broh-Kahn, R. H.: Blood plasma pepsinogen. I. The source, properties, and assay of the proteolytic activity of plasma at acid reaction. *J. Lab. & Clin. Med.* 40:17-26, 1952.
(血漿ペプシノーゲン。I. 原液の性状および酸反応時における血漿の蛋白分解作用の活用)
2. Hoar, C. S. and Browning, J. R.: Plasma pepsinogen in peptic-ulcer disease and other gastric disorders; a clinical and laboratory evaluation. *New Engl. J. Med.* 255: 153-158, 1956.
(消化性潰瘍疾患その他の胃障害における血漿ペプシノーゲン)
3. Hirschowitz, B. I.: Urinary excretion of pepsinogen in gastroduodenal ulceration. *Lancet* 1:66-69, 1953.
(胃・十二指腸潰瘍において尿中に排泄される血漿ペプシノーゲン)
4. Spiro, H. M. and Schwartz, R. D.: Superficial gastritis; a cause of temporary achlorhydria and hyperpepsinemia. *New Engl. J. Med.* 259:682-684, 1958.
(表在性胃炎。一時性無酸症および過ペプシン血症の一原因)
5. Yessler, P. G., Reiser, M. F., and Rioch, D. M.: Etiology of duodenal ulcer. II. Serum pepsinogen and peptic ulcer in inductees. *J. A. M. A.* 169:451-456, 1959.
(十二指腸潰瘍の病因。II. 応召兵における血清ペプシノーゲンと消化性潰瘍)
6. Edwards, K., Jepson, R. P., and Wood, K. F.: Value of plasma pepsinogen estimation. *Brit. M. J.* 1:30-32, 1960.
(血漿ペプシノーゲン定量の価値)
7. Siever, M. L., Calabresi, P.: Gastric pepsin secretion and ABO blood groups in polycythemia vera. *Am. J. Digest. Dis.* 4:515-521, 1959.
(真性多血球血症における胃のペプシン分泌とABO血液型)

8. Cerveny, O., Fucik, M., Ronsky, R., and Skala, I.: Leukemia and gastric secretion. II. Blood pepsinogen level and uropepsin excretion in leukemia. *Cas. Lek. Cesk.* 97:1354-1357, 1958.
(白血病と胃分泌. II. 白血病における血液ペプシノーゲン価とウロペプシン排泄)
9. Sievers, M. L.: Hereditary aspects of gastric secretory function. Race and ABO blood groups in relationship to acid and pepsin production. *Am. J. Med.* 27:246-255, 1959.
(遺伝的に見た胃分泌機能. 人種およびABO血液型と酸およびペプシン活性との関係)
10. Flood, C. A.: Carcinoma of the stomach. *Ann. Int. Med.* 48:919-955, 1958.
(胃癌)
11. Spiro, H. M., Ryan, A. E., and Jones, C. M.: The utility of the blood pepsin assay in clinical medicine. *New Engl. J. Med.* 253:261-266, 1955.
(臨床医学における血液ペプシン定量の効用)
12. Mirsky, I. A., Fisher, B., and Harbison, S. P.: The comparison of blood pepsinogen in patients with duodenal and gastric ulcer and patients with gastric carcinoma. *J. Lab. & Clin. Med.* 46:933, 1955.
(十二指腸潰瘍および胃潰瘍患者と胃癌患者の血液ペプシノーゲンの比較)
13. Spiro, H. M.: Personal communication.
(私信)
14. Anson, M. L.: The estimation of pepsin, trypsin, papain and cathepsin with hemoglobin. *J. Gen. Physiol.* 22:79-89, 1938.
(ヘモグロビン添加によるペプシン, トリプシン, パパインおよびカテペプシンの定量)
15. Ivy, A. C.: Experimental observations on etiology of gastric carcinoma; theoretical analysis of problem. *Gastroenterology* 28:325-344, 1955.
(胃癌の病因についての実験的観察; その理論的解析)
16. Videbaek, A. and Mosbech, J.: Aetiology of gastric carcinoma elucidated by study of 302 pedigrees. *Acta Med. Scandinav.* 149:137-159, 1954.
(302家系の調査から見た胃癌の病因)
17. Aird, I. F., and Bentall, H. H.: A relationship between cancer of the stomach and the ABO blood groups. *Brit. M. J.* 1:799-801, 1953.
(胃癌とABO血液型との関係)
18. Hartman, H. R.: Prevalence of free hydrochloric acid in carcinoma of stomach. *Am. J. M. Sc.* 163:186-190, 1922.
(胃癌における遊離塩酸の存在)
19. Comfort, M. W., Kelsey, M. P., and Berkson, J.: Gastric acidity before and after the development of carcinoma of the stomach. *J. Nat. Cancer Inst.* 7:367-373, 1947.
(胃癌発生の前後における胃酸度)
20. Knittle, J.: Achlorhydria in Hiroshima; relation to age, radiation and ABO blood groups. *ABCC TR* 11-60.
(広島における無酸症; 年齢, 放射線およびABO血液型との関係)
21. Portis, S. A. and Ahrens, R.: The effects of shorter wave-length roentgen ray on gastric secretion of dogs. *Am. J. Roentgenol.* 11:272-280, 1924.
(短い波長のX線が犬の胃分泌におよぼす影響)
22. Case, J. T. and Boldyreff, W. N.: Influence of roentgen rays upon gastric secretion. *Am. J. Roentgenol.* 19:61-70, 1928.
(X線の胃分泌におよぼす影響)
23. Snell, A. M. and Bollman, J. L.: Gastric secretion following irradiation of the exposed stomach and the upper abdominal viscera by roentgen rays. *Am. J. Digest. Dis. & Nutrition* 1:164-168, 1934.
(胃および上腹部臓器がX線の直接照射を受けた後における胃分泌)