

ABCC-JNIH ADULT HEALTH STUDY HIROSHIMA

ABCC—予研 成人健康調査 広島

SERUM LYSOZYME DETERMINATIONS April - June 1961

血清リゾチーム値の測定 1961年4月—6月

STUART C. FINCH, M.D.

JEREDITH P. LAMPHERE, B.S.

SEYMOUR JABLON, M.A.



## TECHNICAL REPORT SERIES

### 業 績 報 告 書 集

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

ABCC業績報告書は、ABCCの日本人および米人専門職員、顧問、評議会、政府ならびに民間の関係諸団体の要求に応じるための日英両語による記録である。業績報告書集は決して通例の誌上発表に代るものではない。

ABCC-JNIH ADULT HEALTH STUDY HIROSHIMA

ABCC—予研 成人健康調査 広島

SERUM LYSOZYME DETERMINATIONS April - June 1961

血清リゾチーム値の測定 1961年4月—6月

STUART C. FINCH, M.D.<sup>1</sup>

JEREDITH P. LAMPHERE, B.S.<sup>1</sup>

SEYMOUR JABLON, M.A.<sup>2</sup>

Departments of Medicine<sup>1</sup> and Statistics<sup>2</sup>

臨床部<sup>1</sup> および統計部<sup>2</sup>



ATOMIC BOMB CASUALTY COMMISSION  
HIROSHIMA AND NAGASAKI, JAPAN

A Cooperative Research Agency of  
U.S.A. NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES · NATIONAL RESEARCH COUNCIL  
and  
JAPANESE NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH OF THE MINISTRY OF HEALTH AND WELFARE

with funds provided by  
U.S.A. ATOMIC ENERGY COMMISSION  
JAPANESE NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH  
U.S.A. PUBLIC HEALTH SERVICE

原 爆 傷 害 調 査 委 員 会

広島および長崎

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

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

## CONTENTS

### 目次

List of tables and figures 挿入図表一覧表 .....	Page	i
Introduction 緒言 .....		1
Method of study 研究の方法 .....		2
Results 結果 .....		3
Discussion 考按 .....		9
Summary 総括 .....		13
References 参考文献 .....		14

## TABLES AND FIGURES

### 挿入図表

Table	1. ABCC-JNIH Adult Health Study sample by sex and distance from hypocenter Hiroshima	
表	ABCC-予研 成人健康調査 性別および爆心地からの距離別調査標本 広島.....	Page 3
	2. Serum lysozyme value by white cell count and absolute granulocyte count 白血球数別および顆粒球絶対数別血清リゾチーム値 .....	4
	3. Average lysozyme value by sex, age at examination, and month of test 性別, 検査時年齢別, 検査月別リゾチーム平均値 .....	5
	4. Average lysozyme value by distance from hypocenter and comparison group 爆心地からの距離別および比較群別リゾチーム平均値.....	7
	5. Lysozyme value by diagnosis 診断別リゾチーム値.....	8
Figure	1. Serum lysozyme value by white cell count and absolute granulocyte count 白血球数別および顆粒球絶対数別血清リゾチーム値 .....	4
図	2. Serum lysozyme mean value and 68% confidence limit by sex, age at examination, and month of test 性別, 検査時年齢別, 検査月別血清リゾチーム平均値および68%信頼限界.....	5
	3. Serum lysozyme mean value and 68% confidence limit by distance from hypocenter and comparison group 爆心地からの距離別および比較群別血清リゾチーム平均値および68%信頼限界 .....	7

## SERUM LYSOZYME DETERMINATIONS April - June 1961

血清リゾチーム値の測定 1961年4月—6月

## INTRODUCTION

One of the primary objectives of this study was to determine the relationship between leukocyte turnover and serum lysozyme level. Polymorphonuclear leukocytes and monocytes contain relatively high concentrations of this enzyme<sup>1,2</sup> and it seemed possible that the major portion of the lysozyme found in the plasma is derived from the eventual breakdown of these cells. Thus, increased destruction would lead to high serum levels while decreased destruction would result in low serum levels. In order to evaluate these relationships, however, it first was necessary to determine whether or not there are other constitutional factors or clinical conditions which might substantially influence the serum enzyme concentration. Of special interest was the problem of previous exposure to ionizing radiation. Late radiation effects might alter serum lysozyme levels through change in leukocyte turnover or increased breakdown of other body tissues.

Previous investigations with the enzyme, lysozyme, suggest its suitability for studies of this type. Lymphocytes and erythrocytes contain little or none<sup>1,2</sup> while certain other body cells contain moderate to relatively large concentrations.<sup>3-7</sup> Following *in vitro* physical disruption of leukocytes some of the enzyme is released,<sup>2,7,11</sup> but much of it probably remains firmly attached to granules and other cellular components.<sup>12</sup> Additional experimental evidence has shown that *in vivo* lysis of granulocytes will elevate serum lysozyme.<sup>13</sup>

## 緒言

この研究の主要な目的の一つは白血球転換と血清リゾチーム値との関係を決定することにある。多形核白血球および単球はこの酵素を比較的多量に含んでいて、<sup>1,2</sup> 血漿の中に見られるリゾチームの大部分はこれらの細胞の究極における分解産物かも知れないと考えられた。このように、破壊の増加は高血清値を導き、破壊の減少は低血清値をもたらす。ただし、これらの関係を評価するためには、ほかに体質的要因ないし臨床的条件があって、それが血清酵素濃度を実質的な影響を与えていないかどうかを先ず決定する必要があった。特に興味を感じたのは以前に受けた電離放射線照射の問題であった。放射線の影響から白血球転換あるいは他の体組織破壊の増大による変化が起り、それによって血清リゾチーム値が変わることもあり得る。

従来行なわれたリゾチーム酵素に関する研究は、この酵素がこの種の研究に適していることを示唆している。リンパ球および赤血球は殆んどまたは全然この酵素を含まないが、<sup>1,2</sup> 他のある種の体細胞は中等度ないし比較的高濃度にこれを含んでいる。<sup>3-7</sup> 試験管内で白血球が物理的に崩壊すればこの酵素が若干出てくるが、<sup>2,7-11</sup> その多くはおそらく顆粒その他の細胞性成分に固く付着して残ると思われる。<sup>12</sup> 別の実験によって生体内における顆粒球の崩壊は血清リゾチーム値を高めることがわかった。<sup>13</sup>



## METHOD OF STUDY

During the months of April, May and June of 1961 serum lysozyme determinations were performed for 670 regularly scheduled Japanese subjects participating in the Adult Health Study in Hiroshima, Japan. This continuing clinical investigation of possible late effects attributable to ionizing radiation from the atomic bomb is a joint undertaking of the Japanese National Institute of Health (JNIH) and the Atomic Bomb Casualty Commission (ABCC).

The sample for the ABCC-JNIH Adult Health Study is composed of 4 age-sex balanced components:

GROUP 1 Located 0-1999 m from the hypocenter reported acute symptoms of irradiation

GROUP 2 Located 0-1999 m from the hypocenter reported no symptoms of irradiation. Matched by age and sex to Group 1

GROUP 3 Located 3000-3999 m from the hypocenter in Nagasaki or 3000-3499 m in Hiroshima. Matched by age and sex to Group 1

GROUP 4 Located 10,000+ m or not in either city at the time of the bombings(ATB). Matched by age and sex to Group 1

The Hiroshima sample totals slightly more than 13,000 persons (Table 1), Nagasaki slightly more than 6,000 persons, who receive detailed clinical examinations at approximately 2-year intervals. The entire sample is divided equally into 24 examination groups, designated A through X. Each month, 1 of these alphabetically designated groups is scheduled for routine clinical examination at ABCC.

Serum lysozyme values were determined on 1 ml of undiluted serum removed from 5 ml of clotted venous blood. Each test was performed on the day of examination according to the method of Smolelis and Hartsell.<sup>14</sup> On 5 ml of anticoagulated blood, routine hematologic and serologic tests were performed.

## 研究の方法

1961年の4月、5月、6月の間に、広島における成人健康調査に参加した日本人調査対象者670人に対して血清リゾチーム値の測定を行なった。原爆による電離放射線に起因する後影響を探ろうというこの長期的な臨床調査は、日本の国立予防衛生研究所(予研)と原爆傷害調査委員会(ABCC)との共同責任において実施されているものである。

ABCCと予研が共同で実施する成人健康調査の標本は、年齢・性別構成が一致する次の4群で成立している。すなわち、

第1群 原爆時に爆心地より0-1999m にいて、急性放射線症状を呈した者

第2群 原爆時に爆心地より0-1999m の距離にいて、急性放射線症状を呈しなかった者を、第1群の年齢・性別構成に対応させた者

第3群 原爆時に爆心地より長崎では3000-3999m、広島では3000-3499m の間にいた者を、第1群の年齢・性別構成に対応させた者

第4群 原爆時に爆心地より10,000m 以遠にいた者および広島市または長崎市にいなかった者で第1群の年齢・性別構成に対応させた者

計13,000人余の広島標本(表1)と計6,000人余の長崎標本とについて約2年ごとに精密検査が行なわれる。全標本はAからXまでアルファベット順に24の診察予定群に等分される。これらアルファベット順の診察予定群は、各月ごとにそれぞれ一群ずつ予定表に従ってABCCの通常臨床検査を受ける。

血清リゾチーム値の測定は、5ml の凝固静脈血から取った希釈されない血清1ml について行なわれた。各検査は予定検診日に Smolelis・Hartsell 法<sup>14</sup> によって実施された。通常の血液学的検査および血清学的検査を抗凝固剤を加えた血液5ml によって行なった。

Upon completion of all clinical studies serum lysozyme levels were related to total leukocyte count, absolute granulocyte and monocyte counts, age, sex, month of examination, medical diagnosis, distance from hypocenter and comparison group.

すべての臨床調査を完了した後、血清リゾチーム値と総白血球数、顆粒球および単球絶対数、年齢、性別、検査月、医学的診断、および放射線照射状態との関係を調べた。

TABLE 1 ABCC-JNIH ADULT HEALTH STUDY SAMPLE BY SEX AND DISTANCE FROM HYPOCENTER HIROSHIMA

表1 ABCC-予研 成人健康調査 性別および爆心地からの距離別調査標本 広島

Distance 距離 m	Hiroshima 広島		
	Male 男	Female 女	Total 計
0-1999	2624	4231	6855
with symptoms 症状のあった者	1312	2116	3428
without symptoms 症状のなかった者	1312	2115	3427
3000-3499	1312	2119	3431
Not in city ATB 原爆時市内にいなかった者	1313	2120	3433
Total 計	5249	8470	13719

## RESULTS

Serum lysozyme values were not strongly related to the total leukocyte count or to the absolute granulocyte count, although the latter relationship was more impressive than the former. The 2 correlation coefficients were +.039 and +.079, only the latter being significantly different from zero at the 5% significance level. When the data were arranged categorically, however, the relationships were seen more clearly (Table 2 and Fig. 1). The  $\chi^2$  tests returned significant values, barely so for the total leukocyte count but highly significant for the absolute granulocyte count. Comparisons between the 50 highest and lowest absolute monocyte counts and corresponding serum lysozyme values showed no significant relationship.

Serum lysozyme values varied significantly with sex, age, and month of examination (Table 3 and Fig. 2). Significantly higher values were obtained for males in comparison to females. Serum lysozyme varied directly with age in consistent, steady, steps for each of the age decades measured. Differences through the middle years of life, however, were small. As measured by the correlation ratio, month of examination was as influential on serum lysozyme as was age, and even more influential than sex.

## 結 果

血清リゾチーム値の総白血球数および顆粒球絶対数に対する関係は、後者との関係が前者に対する場合よりも強いとは感じられたが、いずれにおいてもさして強い関係は認められなかった。両者の相関係数はそれぞれ+.039および+.079であって、ただ後者に5%有意水準において0からの有意の差が認められたに過ぎなかった。しかし、資料を分類して配列してみるとその関係がさらに明瞭になった(表2および図1)。すなわち、 $\chi^2$  検査の結果、総白血球数に対しては辛うじて有意、顆粒球絶対数に対しては高度に有意という、共に有意性を示す値を得た。50件の最高および最低の単球絶対数とこれに対する血清リゾチーム値の比較では、有意な関係は認められなかった。

血清リゾチーム値は、性別、年齢別、および検査月別比較では有意な変化を示した(表3および図2)。男性における値は女性に比べて有意に高かった。血清リゾチーム値を10才年齢階級別に調べた結果、各年齢階級に、年齢に正比例して一貫した着実な変化が認められた。ただし、中年期における差は小さかった。相関比による測定の結果によれば、検査月は年齢と同様に血清リゾチームに影響を与えており、しかも性別よりもその影響が強かった。



TABLE 2 SERUM LYSOZYME VALUE BY ABSOLUTE GRANULOCYTE COUNT  
AND WHITE CELL COUNT

表2 白血球数別および顆粒球絶対数別血清リゾチム値

Cell count 血球数	Lysozyme Value リゾチム値							
	Total 計		<1.40		1.40-2.19		2.20+	
	#	%	#	%	#	%	#	%
Total 計	670	100.0	129	19.3	396	59.1	145	21.6

Absolute granulocyte count 顆粒球絶対数

<3000	197	100.0	52	26.4	111	56.3	34	17.3
3000-4999	341	100.0	58	17.0	215	63.1	68	19.9
5000+	132	100.0	19	14.4	70	53.0	43	32.6

White cell count 白血球数

<6000	292	100.0	64	21.9	176	60.3	52	17.8
6000-7999	253	100.0	43	17.0	155	61.3	55	21.7
8000+	125	100.0	22	17.6	65	52.0	38	30.4

For Lysozyme x WBC,  $\chi^2=9.67$ , d.f.=4,  $P<.05$   
リゾチム×白血球数

Lysozyme x AGC,  $\chi^2=19.2$ , d.f.=4,  $P<.001$   
リゾチム×顆粒球絶対数

FIGURE 1 SERUM LYSOZYME VALUE BY ABSOLUTE GRANULOCYTE COUNT  
AND WHITE CELL COUNT

図1 白血球数別および顆粒球絶対数別血清リゾチム値

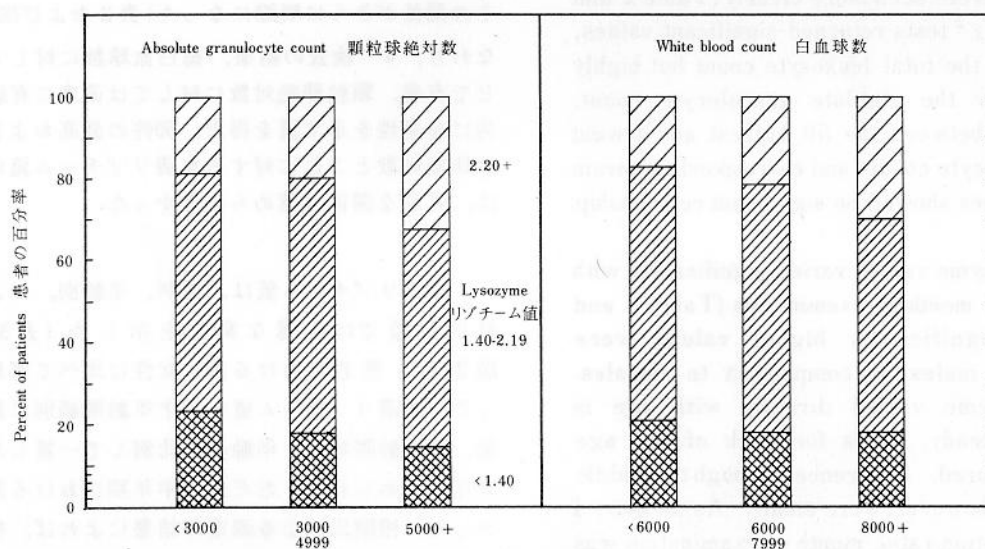
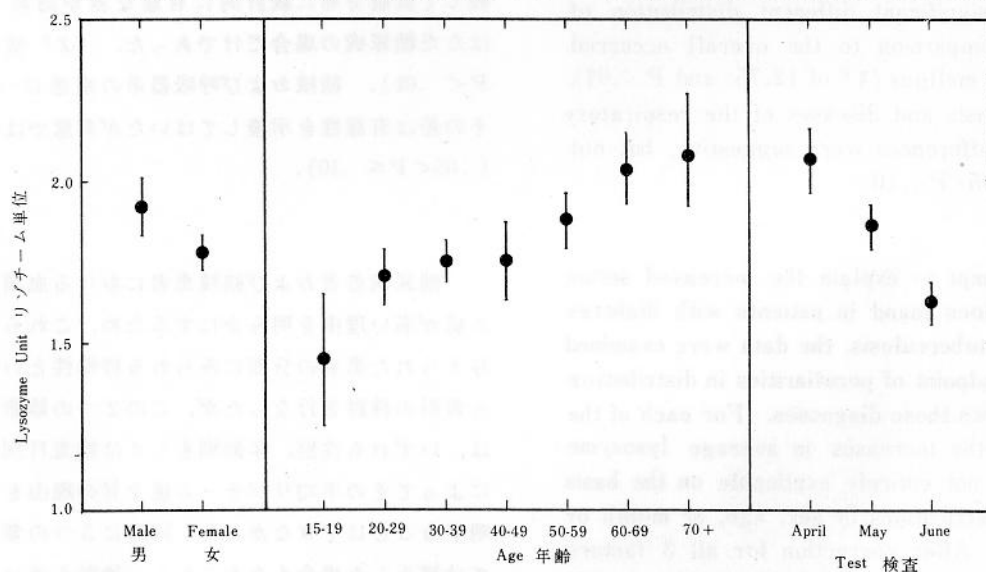


TABLE 3 AVERAGE LYSOZYME VALUE BY SEX, AGE, AND MONTH OF TEST

表3 性別、検査時年齢別、検査月別リゾチーム平均値

Category 区分	Tests # 検査件数	Average Lysozyme Value リゾチーム平均値	F		
		Value 値	Degrees Freedom 自由度	Probability 確率	
		$\bar{X} \pm \sigma \bar{X}$			
Sex 性					
Total 計	670	1.83±0.02	10.2	1,668	<.01
Male 男	247	1.91±0.04			
Female 女	423	1.78±0.02			
Age at examination 検査時年齢					
15-19	15	1.45±0.10	7.46	6,663	<.001
20-29	65	1.70±0.04			
30-39	188	1.75±0.03			
40-49	116	1.75±0.06			
50-59	145	1.87±0.04			
60-69	103	2.03±0.06			
70+	38	2.09±0.09			
Month of test 検査月					
April 4月 1961	119	2.06±0.05	26.7	2,667	<.001
May 5月 1961	379	1.85±0.03			
June 6月 1961	172	1.62±0.03			

FIGURE 2 SERUM LYSOZYME MEAN VALUE AND 68% CONFIDENCE LIMIT ( $\pm$  STANDARD ERROR) BY SEX, AGE AT EXAMINATION, AND MONTH OF TEST図2 性別、検査時年齢別、検査月別血清リゾチーム平均値および68%信頼限界 ( $\pm$ 標準誤差)

The data relating serum lysozyme values to distance from the hypocenter ATB are shown in Table 4 and Figure 3. This material offers no suggestion that level of serum lysozyme is related to distance from the hypocenter or symptoms of acute radiation injury following the bombing.

Relationships between serum lysozyme and medical diagnoses are more difficult to evaluate. The subjects under study come to the ABCC clinic not because they are ill, but for a routine physical examination at a prearranged time. A few arrive with acute illnesses of moderate severity and some have chronic illnesses, but the majority are completely well or have only trivial medical problems. In fact, of the 670 subjects studied here, 237, or 35%, had no disorder diagnosed; while the remaining 433 subjects had 744 diagnoses assigned to them. For analysis in relation to serum lysozyme values, certain diagnoses were grouped by the International Statistical Classification of Diseases.<sup>15</sup> The distributions of lysozyme values by diagnoses are shown in Table 5. For patients with multiple diagnoses, each diagnosis with its corresponding serum lysozyme value is considered separately.

Only a few diagnostic groups demonstrated relationships to serum lysozyme values. The only statistically significant different distribution of values in comparison to the overall occurred with diabetes mellitus ( $\chi^2$  of 12.75, and  $P < .01$ ). For tuberculosis and diseases of the respiratory system the differences were suggestive, but not significant ( $.05 < P \leq .10$ ).

In an attempt to explain the increased serum lysozyme values found in patients with diabetes mellitus and tuberculosis, the data were examined from the standpoint of peculiarities in distribution of persons with those diagnoses. For each of the 2 diagnoses the increases in average lysozyme values were not entirely explicable on the basis of unusual distributions by sex, age, or month of examination. After correction for all 3 factors simultaneously, persons with these diagnoses still had elevated serum lysozyme values, but the

原爆時の爆心地からの距離と血清リゾチーム値との関係を示す資料は表4および図3に掲げた。この資料によれば、血清リゾチーム値と爆心地からの距離または被爆後の急性放射線症状との間に関係があるとは思われない。

血清リゾチーム値と医学的診断との関係の評価はさらに困難である。調査対象者は、病気のためでなく、あらかじめ定められた時間の通常身体検査に来るだけである。従って被検者のうち、中等度の急性症状を有する者は極く少数であり、慢性疾患患者は若干あるが、大多数は完全に健康体であるかまたは極く些細な医療上の問題を持っているに過ぎない。すなわち、被検者670人のうち、237人つまり35%には疾病が認められなかった。残りの433人には744種の病名が与えられている。血清リゾチーム値との関係を解析するに当っては、ある種の診断は国際疾病、傷害および死因統計分類に従って分類した。<sup>15</sup> 診断別リゾチーム値の分布は表5に示す通りである。複合診断を受けた患者については、各診断は別々にそれに対応するリゾチーム値を照合しながら考察した。

診断別に分けて血清リゾチームとの関係がはっきりと認められたものは極くわずかであった。全体と比較して数値分布に統計的に有意な差が認められたのはただ糖尿病の場合だけであった。 $(\chi^2$  値は12.75,  $P < .01$ )。結核および呼吸器系の疾患については、その差は有意性を示唆してはいたが有意ではなかった。 $(.05 < P \leq .10)$ 。

糖尿病患者および結核患者における血清リゾチーム値が高い理由を明らかにするため、これらの診断が与えられた患者の分布にみられる特殊性という観点から資料の検討を行なったが、この2つの診断については、いずれも性別、年齢別もしくは検査月別異常分布によってその平均リゾチーム値上昇の理由を完全に説明することはできなかった。同時に3つの要因のすべては補正した場合もなおこれらの診断を受けた患者には血清リゾチーム値の上昇が認められたが、それは補

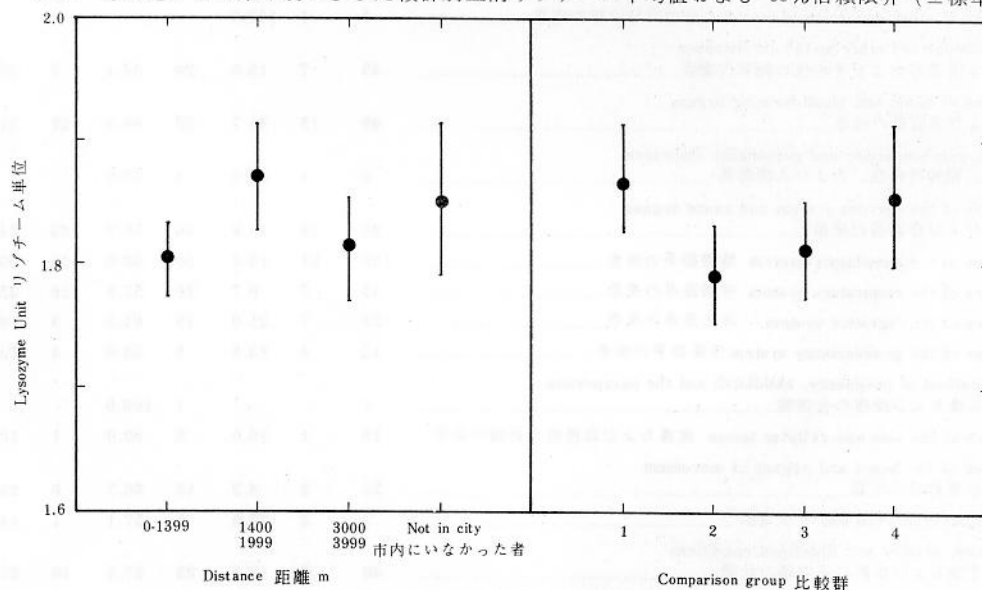
TABLE 4 AVERAGE LYSOZYME VALUE BY COMPARISON GROUP AND DISTANCE FROM HYPOCENTER

表4 爆心地からの距離別および比較群別リゾチーム平均値

Category 区分	Tests # 検査件数	Average Lysozyme Value リゾチーム平均値 $\bar{X} \pm \sigma \bar{X}$	F		
			Value 値	Degrees Freedom 自由度	Probability 確率
Comparison group 比較群					
Total 計	670	1.83±0.02	0.74	3,666	>.50
Group 1 0-1999 with symptoms 第1群 症状のある者	170	1.87±0.04			
Group 2 0-1999 without symptoms 第2群 症状のない者	159	1.79±0.04			
Group 3 3000-3499 第3群	198	1.81±0.04			
Group 4 Not in city ATB 第4群 原爆時市内にいなかった者	143	1.85±0.06			
Distance from hypocenter 爆心地からの距離					
0-1399 m	189	1.80±0.03	0.58	3,666	>.50
1400-1999	140	1.87±0.04			
3000-3499	198	1.81±0.04			
Not in city ATB 原爆時市内にいなかった者	143	1.85±0.06			

FIGURE 3 SERUM LYSOZYME MEAN VALUE AND 68% CONFIDENCE LIMIT ( $\pm$  STANDARD ERROR) BY DISTANCE FROM HYPOCENTER AND COMPARISON GROUP

図3 爆心地からの距離別および比較群別血清リゾチーム平均値および68%信頼限界(±標準誤差)



elevation was reduced to about 50% of the uncorrected difference, and was no longer statistically significant.

The clinical records of the 26 patients with diabetes mellitus were examined for evidence of infection. Of the 14 with clearly elevated lysozyme values, 11 had suggestive or definite evidence of some type of inflammatory process. For the 3 with active pulmonary tuberculosis the serum lysozyme values were 2.37 units, 3.43 units, and 4.14 units. Of the 12 remaining diabetic patients with normal or low lysozyme values, none had overt evidence of infection, but 2 had moderately increased sedimentation rates.

正前の差の約50%に減じており、もはや統計的に有意とは認められなかった。

26人の糖尿病患者についてその臨床記録を調査し、感染症の有無を調べた結果、明らかにリゾチーム値の高い14人のうち、何らかの炎症過程を示唆するかまたはその明確な徴候を認められた者が11人あり、活動性肺結核を合わせ認めた3人の患者においては血清リゾチーム値はそれぞれ2.37単位、3.43単位、および4.14単位であった。正常もしくは低リゾチーム値を有する残りの糖尿病患者12人には感染の明白な徴候を持つ者は1人もなかったが、赤血球沈降率の中等度の上昇が認められた者が2人あった。

TABLE 5 LYSOZYME VALUE BY DIAGNOSIS 表5 診断別リゾチーム値

ISC	Diagnosis 診断	#	Lysozyme value リゾチーム値					
			<1.40		1.40-2.19		2.20+	
			#	%	#	%	#	%
	Total 計	981	165	16.8	571	58.2	245	25.0
y--	No illness diagnosed 疾病のなかった者	237	46	19.4	151	63.7	40	16.9
00-01	Tuberculosis, all forms すべての結核	37	5	13.5	17	46.0	15	40.5
02	Syphilis and its sequelae 梅毒およびその続発性	35	4	11.4	20	57.2	11	31.4
03-13	Other infectious and parasitic diseases その他の伝染病および寄生虫病	56	9	16.1	35	62.5	12	21.4
14-23	Neoplasms, malignant and benign 悪性および良性新生物	17	4	23.5	10	58.8	3	17.7
24	Allergic disorders アレルギー性疾患	6	1	16.7	4	66.6	1	16.7
25	Diseases of thyroid gland 甲状腺の疾患	14	3	21.4	7	50.0	4	28.6
26	Diabetes mellitus 糖尿病	26	1	3.8	11	42.3	14	53.9
27	Diseases of other endocrine glands その他の内分泌腺の疾患	1	1	100.0	-	-	-	-
28	Avitaminoses and other metabolic diseases ビタミン欠乏症およびその他の物質代謝病	45	7	15.6	29	64.4	9	20.0
29	Diseases of blood and blood-forming organs 血液および造血器の疾患	69	15	21.7	32	46.4	22	31.9
30-32	Mental, psychoneurotic and personality disorders 精神病, 精神神経症, および人格異常	4	1	25.0	3	75.0	-	-
33-39	Diseases of the nervous system and sense organs 神経系および感覚器の疾患	95	18	18.9	54	56.9	23	24.2
40-46	Diseases of the circulatory system 循環器系の疾患	159	21	13.2	90	56.6	48	30.2
47-52	Diseases of the respiratory system 呼吸器系の疾患	45	3	6.7	26	57.8	16	35.5
53-58	Diseases of the digestive system 消化器系の疾患	28	7	25.0	18	64.3	3	10.7
59-63	Diseases of the genitourinary system 性尿器系の疾患	17	4	23.5	9	53.0	4	23.5
64-68	Complications of pregnancy, childbirth and the puerperium 妊娠, 分娩および産褥の合併症	1	-	-	1	100.0	-	-
69-71	Diseases of the skin and cellular tissue 皮膚および結核性結合組織の疾患	10	1	10.0	8	80.0	1	10.0
72-74	Diseases of the bones and organs of movement 骨および運動器の疾患	24	2	8.3	16	66.7	6	25.0
75	Congenital malformations 先天奇形	7	2	28.6	4	57.1	1	14.3
78-79	Symptoms, senility and illdefined conditions 症状, 老衰および診断名不明確の状態	40	7	17.5	23	57.5	10	25.0
80-99	Accidents, poisonings and violence 不慮の事故, 中毒, および暴力	8	3	37.5	3	37.5	2	25.0



With respect to respiratory illness, more detailed study showed that 9 of the 45 had acute respiratory disease and 36 had chronic disturbances. Of the 9 with acute respiratory infections, 7 had serum lysozyme values in excess of 2.20 units, and of the 36 with chronic respiratory disorders only 9 had serum lysozyme values in excess of 2.20 units.

The data showing variation in serum lysozyme values by month of examination were analysed several ways. Although the relative number of patients with diabetes mellitus, active pulmonary tuberculosis, and acute respiratory disease was greater in the studies completed in April compared to those for June, the numbers were small and did not appear influential. Furthermore, the mean lysozyme values for patients with these associated disorders declined progressively with month of examination suggesting that the processes were quite independent of one another. Other tests showed that the time trend was not the result of variations in distribution of subjects examined in relationship to sex, age, or absolute level of granulocytes.

The direct relationship between age and serum lysozyme was tested for other influences. Sex, diagnosis, and month of examination were not responsible. The absolute granulocyte count varied inversely with age; the relationship was weak, but was stronger in females than in males.

Finally the direct relationship between absolute granulocyte count and serum lysozyme was studied for other possible influences. This relationship could not be explained on the basis of age, sex, month of examination, or medical diagnosis.

## DISCUSSION

In summarizing the results of this study, the concentration of serum lysozyme appears to be regulated by multiple factors. Although precise explanations are not known at this time, the results suggest that serum lysozyme may be of value in defining certain physiological mechanisms.

呼吸器疾患については、さらに調査を進めた結果45人のうち9人に急性の呼吸器疾患を認め、36人に慢性の障害を認めた。急性の呼吸器感染が認められた9人の場合は、7人に2.20単位を越える血清リゾチーム値を認めたが、慢性の呼吸器障害が認められた36人においては血清リゾチーム値が2.20単位を越えた者はわずかに9人に過ぎなかった。

血清リゾチーム値の検査月別変化を示す資料については数種の方法で検討した。4月に完成した研究では、6月のそれよりも糖尿病、活動性肺結核および急性呼吸器疾患の患者の相対数は大であったが、その実数は小さく、影響があるとは思われなかった。その上これらの関連疾患を持つ患者のリゾチーム平均値は検査月が進むとともに次第に低下し、これらの経過がお互いに全く無関係であることを示した。また別の検定では、時間の経過による変化は性別、年齢、または顆粒球の絶対数との関係から見た被検者分布の相連によるものでないことを認めた。

さらにその他の影響の有無を知るために年齢と血清リゾチーム値との直接の関係を調べたところ、性別、診断および検査月は関係がないと断定された。顆粒球の絶対数は年齢に反比例して変化した。その関係は薄い。ただし、男性よりも女性における関係の方がより強かった。

最後に、顆粒球の絶対数と血清リゾチーム値との直接関係を調べ、他にもあり得る影響を探った。この関係は年齢、性別、検査月または医学的診断によっては説明することができなかった。

## 考 按

この研究の結果を要約すれば、血清リゾチーム濃度は種々の要因によって規制されるように思われる。現在のところ明確な説明はできないけれども、研究の結果は血清リゾチーム値がある種の生理学的機序を定義するのに役立つかもしれないという暗示を与えている。

The kinetics of leukopoiesis are poorly understood, much evidence indicates that the number of leukocytes in circulation is not necessarily an accurate reflection of total leukocyte mass or rate of leukocyte production and destruction. A low peripheral white count may be the result of decreased leukocyte survival, a shift of leukocytes from circulating to noncirculating sites, diminished leukopoiesis, or combinations of any of these.

An elevated leukocyte count may be the result of prolongation of leukocyte survival, a shift in leukocytes from noncirculating sites to active circulation, increased leukopoiesis, or various combinations of these.

If a valid relationship exists between *in vivo* granulocyte destruction and serum lysozyme then those patients with elevated granulocyte counts and increased serum lysozyme levels have increased granulocyte turnover. Similarly, those patients with low absolute granulocyte counts and reduced serum lysozyme levels have decreased granulocyte turnover. This study does not prove these relationships but the data are consistent with the hypothesis. The patients with high leukocyte counts and high lysozyme levels are quite likely to have not only increased granulocyte turnover but also increased fixed tissue breakdown associated with infection to contribute to the elevated lysozyme content of the serum. More convincing is the fact that low absolute granulocyte counts were associated with low lysozyme levels. If these low granulocyte counts were the result of diminished leukopoiesis and a reduced rate of granulocyte destruction, then there is good support to the thesis that the serum receives its major contribution of lysozyme from destroyed granulocytes.

A reasonable test of this hypothesis would be to determine serum lysozyme levels in patients with aplastic anemia or a granulocytosis with diminished leukopoiesis. Patients with leukemia and other myeloproliferative disorders would provide contrast at the other end of the scale.

Total leukocyte count and serum lysozyme level were weakly related but a relationship was observed between absolute granulocyte level and serum

白血球産生機序ははっきり解らないが、多くの事実の示すところによれば、循環血液中の白血球数は必ずしも白血球の総数とか白血球の産生率ないし破壊率を正確に反映するものではない。末梢血液中の白血球数の減少は、白血球の生存期間の短縮、その循環性部位から非循環性部位への移動、その産生活動の減退もしくはこれらの現象のどれかが結合した結果を示すものかも知れない。

白血球数の増加は、白血球生存期間の延長、その非循環性部位から循環活動が行なわれる部位への移動、その産生活動の増大、もしくはこれらの要因が種々の形で結合した結果であるかもしれない。

もし生体内顆粒球の破壊と血清リゾチーム値との間に確実な関係があるとすれば、顆粒球数の増加ならびに血清リゾチーム値の上昇が認められる患者にあっては顆粒球転換が活発に行なわれているであろう。同様に、顆粒球絶対数の減少ならびに血清リゾチーム値の低下が認められる患者にあっては、顆粒球転換は低調であろう。今回の研究ではこれらの関係はあえて証明しないが、資料はこの仮説と一致している。白血球数が多くリゾチーム値の高い患者にあっては、単に顆粒球転換が活発であるのみならず、感染に伴う固定組織の崩壊も盛んであって、それが血清中のリゾチーム値を上昇させているということも十分あり得ることである。さらに確実なことは、顆粒球絶対数の少ないことと、リゾチーム値の低いこととの間には関連があるという事実である。もしこの顆粒球の少ないことが白血球の産生活動の低調なためであり、また顆粒球の破壊作用が衰えたためであるとすれば、血清は主として破壊された顆粒球によってリゾチーム値の供給を受けるという立論が十分裏付けられることになる。

この仮説をテストする適当な方法は、無形成性貧血患者または白血球産生活動の不活発な無顆粒球症患者の血清リゾチーム値を測定することである。白血病その他の骨髓増多性障害を有する患者は、それと逆に対照例を提供することになる。

白血球総数と血清リゾチーム値との関係は微弱であったが、顆粒球の絶対値と血清リゾチーム値との間には一つの関係が認められた。これはリンパ球が破壊

lysozyme. This supports the belief that lymphocytes release little lysozyme when destroyed. The number of monocytes involved probably is too small to cause detectable change under normal circumstances. Additional *in vitro* studies for 2 patients with extreme thrombocytosis indicate that platelets release little or no lysozyme following lysis.<sup>16</sup>

The relationship between age and serum lysozyme cannot be explained at the present time, but increased serum lysozyme levels may be a part of the normal aging process. In this group of subjects elevated serum lysozyme levels in older patients could not be accounted for on the basis of increased granulocyte counts. In fact, the absolute granulocyte counts were somewhat reduced in the older subjects suggesting that other mechanisms are responsible.

Although the prevalence of diabetes mellitus and tuberculosis increased with advancing age, this did not account for the relationship between age and serum lysozyme. The most intriguing possibilities are that the high serum levels in the aged are due to increased accumulation of enzyme in the cells or to increased catabolism of tissues containing lysozyme. Increased accumulation of hydrolytic enzymes, appearing in association with age pigment, has been described in the cytoplasm of aged cells.<sup>17</sup> These studies postulated that the increased quantity of intracellular hydrolytic enzyme in the aging cell results in eventual death of the cell by a process of autodigestion. Cathepsin was one of the enzymes described, but lysozyme also could be similarly involved. Other mechanisms to be explored are diminished renal function with advancing age and increase in the rate of granulocyte destruction. Irrespective of cause, however, the relationships between serum lysozyme level and age may provide an additional tool for study of the aging process.

No correlation between serum lysozyme level and distance from hypocenter or radiation symptoms was found in these studies. It has been speculated that a late effect of exposure to ionizing radiation might be diminished granulopoiesis with resultant decreased granulocyte destruction and low serum

される時にはほとんどリゾチームを解放しないという確信を裏付けるものである。単球も恐らく関係があると思われるが、その数が非常に少ないため普通の状態の下では、これによって検出できるほどの変化は起らない。さらに、極めて強度の血小板増加症の認められる2人の患者について行なった試験管内追試によれば、血小板の崩壊によっては殆んどあるいは全然リゾチームは解放されなかった。<sup>16</sup>

年齢と血清リゾチームとの関係はここでは明らかにすることができないが、血清リゾチーム値の上昇は通常の加齢過程の一現象であるかもしれない。今回の調査対象群では、年長患者における高血清リゾチーム値は顆粒球数の増加を理由としては説明できなかった。事実、老齢被検者においては顆粒球絶対数は若干減少していて、原因は他の機序にあるものと思われた。

糖尿病および結核の有病率は年齢の進むに従って増加していたけれども、これは年齢と血清リゾチームとの関係を説明する材料とはならなかった。最も興味をそそるのは、老齢者における高血清値は細胞内の酵素蓄積の増加、もしくはリゾチームを含む組織の異化作用の活発化によるものではないかということである。老化色素の発現にともなう加水分解酵素の蓄積増加現象については老化細胞の細胞質の問題を取り扱った中で論及されている。<sup>17</sup> これらの研究では、老化細胞における細胞内加水分解酵素の増加は結局自己消化過程を通じてその細胞の死を招くものと仮定されている。カテプシンはこのような酵素の一つであるが、リゾチームも同様と思われる。そのほか解明を要する機序としては、老齢にともなって衰退する腎機能および顆粒球破壊率の増加である。しかし、その原因は何であろうとも、血清リゾチーム値と年齢との関係は加齢過程の研究に新たな研究手段を提供するものかもしれない。

血清リゾチーム値と爆心地からの距離もしくは放射線症状との相関性は、これらの研究においては認められなかった。従来、電離放射線による後影響は顆粒球産生活動の減退となって現われ、その結果顆粒球破壊作用が



lysozyme. Neither reduced granulocyte counts nor low serum lysozyme characterized the A-bomb survivors. Previous investigations within the Adult Health Study population also have failed to show a significant relationship between previous irradiation and absolute granulocyte levels.<sup>18</sup> If lysozyme is related to the aging process, the question arises as to whether there are differences in the age-lysozyme relationship among survivors compared to those not in the city ATB. No differences were observed in this small series, but perhaps these relationships should be tested on a much larger scale.

In this study diabetes was the only abnormality significantly related to serum lysozyme. How diabetes *per se* could produce this change is difficult to explain. Studies indicate that hyperglycemia does not result in elevation of the serum lysozyme level.<sup>19</sup> Diabetes in this group was mild with persistent moderate hyperglycemia and glycosuria without acidosis. Most of the patients did not take insulin. Degenerative processes in this group may have been accelerated, but it is likely that any change in this respect would have been too incipient to have been responsible. Bacterial infection probably was the single most important factor, even though peripheral leukocyte counts were not elevated in this group. At least in part, the higher serum lysozyme values in these patients resulted from their greater than average age.

Local tissue inflammation with increased fixed tissue and granulocyte destruction probably was responsible for the small, and nonsignificant elevation in serum lysozyme levels in the groups with respiratory diseases and tuberculosis. Increased lysozyme levels have been noted previously in the plasma of patients with tuberculosis.<sup>20</sup> At the present time a large group of patients with different stages of active pulmonary tuberculosis are under study.<sup>21</sup> The modest relationship between increased serum lysozyme and tuberculosis in the present study may have been due to the fact that most of the diagnoses were in patients with minimal or inactive disease. In general, this group of patients tended to have slightly higher granulocyte counts.

衰え、血清リゾチーム値低下現象が起こるのではないかと考えられてきたが、顆粒球の減少も血清リゾチーム値の低下も原爆被爆生存者の特徴とは認められなかった。成人健康調査対象群についてこれまで行なわれた各種調査でも、放射線照射と顆粒球絶対値との間に有意な関係は認められなかった。<sup>18</sup> もしリゾチームと加齢過程との間に関係があるとすれば、原爆時に市内にいなかった者に比べて、被爆生存者における年齢—リゾチーム関係に相違が認められるかどうかという問題が起ってくる。この小規模な研究では相違は認められなかったが、おそらくこれらの関係の究明については更に大規模な検討が必要であろう。

今回の研究においては、糖尿病が血清リゾチームとの間に有意の関係を示す唯一の異常であった。糖尿病自体がどういう風にこの変化をもたらしたかについては説明しがたい。従来の研究の示すところでは、過血糖症は血清リゾチーム値上昇の原因とはならない。<sup>19</sup> 今回の調査対象群に認められた糖尿病は軽症であって、アシドーシスを伴わない中等度の過血糖症および糖尿が持続した例であった。患者の大半はインシュリン治療を受けていない。この群における変性過程の速度は早くなっているとは思われるが、この点の変化はまだ極く初期に属し、それが原因になっているとは考えられない。たとえこの群において末梢白血球数の増加が認められなかったとしても、細菌性感染がおそらく唯一の最も重要な原因であったと思われる。少なくとも部分的には、これらの患者において比較的に血清リゾチーム値が高かったのは、彼らの年齢が平均年齢より高いところから来ていたのであろう。

呼吸器疾患患者および結核患者群の血清リゾチーム値にわずかな上昇が認められたのは、固定組織および顆粒球破壊の増加を伴った局部組織の炎症が原因であったものと思われる。リゾチーム値が上昇することはすでに結核患者の血漿の中で認められており、<sup>20</sup> 現在もいろいろな段階の活動性肺結核患者多数について研究が行なわれている。<sup>21</sup> 今回の研究で血清リゾチームの増加と結核との関係がさほど顕著でなかったのは、診断の大半が軽症患者もしくは非活動性疾患患者に関するものであったところから来たものであろう。概してこの患者群では顆粒球数が幾分高目な傾向を示した。

No explanation is offered for the moderate sex variation in serum lysozyme values. It was shown not to be due to peculiarities in respect to age, disease, month of examination, or absolute granulocyte count.

The most difficult relationship to explain is that between serum lysozyme values and month of examination. Tests for unusual distribution of patients during each month in respect to age, sex, type of disease, and absolute granulocyte count were not rewarding. The laboratory techniques did not change during this period, and consistent results have been repeatedly obtained. Although these relationships should be explored further, the monthly change in mean values did not interfere with other portions of the study. A possible explanation for this phenomenon is that in the early months clinically unrecognizable respiratory disease was responsible.

## SUMMARY

Serum lysozyme levels were determined on 670 consecutive subjects seen for regularly scheduled clinic examinations of the Adult Health Study in Hiroshima.

Serum lysozyme levels were found to vary significantly with the absolute peripheral granulocyte count, age, sex, and month of study.

A high level of correlation also was noted between serum lysozyme and diabetes mellitus. This was at least in part attributable to greater average age in patients with diabetes. Suggestive relationship was established between serum lysozyme levels, respiratory diseases, and tuberculosis. These changes are believed to reflect active inflammation with excessive destruction of granulocytes and parenchymal tissues in those patients with the more acute processes.

No relationship was found between serum lysozyme and previous exposure to ionizing radiation.

These studies indicate that the serum lysozyme level may be useful in the study of the kinetics of leukopoiesis, the aging process, and in the detection of subtle inflammatory processes.

血清リゾチーム値に性別による中等度の変化が認められたことについてはその理由が明らかでないが、年齢、疾病、検査月、または顆粒球絶対数における特殊性によるものではなかった。

最も困難であったのは血清リゾチーム値と検査月との関係の究明であった。年齢、性別、疾病の種類、および顆粒球絶対数の点から各月間の患者の異常分布についてテストを試みたが、何の得るところもなかった。検査技法はこの期間中不変で、終始一貫した結果が出ている。これらの関係についてはさらに究明の努力を続ける必要があろうが、平均値が月ごとに変ったためにこの研究の他の分野が妨げられるということではなかった。この現象が起った理由としては、初期において臨床的に認められない呼吸器疾患があったためではないかということが考えられる。

## 総 括

広島における成人健康調査の一部として、定例臨床検査受診者連続670人について血清リゾチームの測定を行なった。

血清リゾチーム値は、末梢顆粒球絶対数、年齢、性別、および検査月によって有意に変化することが認められた。

血清リゾチームと糖尿病との間にも高度の相関性が認められた。これは少なくともある程度は糖尿病患者における平均年齢が比較的高いことにも原因がある。血清リゾチーム値と呼吸器疾患および結核との間に関係があるらしいことが確認された。これらの変化は、急性過程を強く示す患者においては顆粒球および実質組織の過剰破壊を伴う活動性炎症を反映するものと思われる。

血清リゾチームと以前に電離放射線の照射を受けたこととの間には何の関係も認められなかった。

これらの関係の示すところによれば、白血球形成機序および加齢現象の研究、ならびに微細な炎症過程の検出に血清リゾチーム値を役立てることができるとではないかと考えられる。



## REFERENCES

### 参考文献

1. BARNES JM: The enzymes of lymphocytes and polymorphonuclear leukocytes. Brit J Exp Path 21:264-75, 1940  
(リンパ球および多形核白血球の酵素)
2. FLANAGAN P, LIONETTI F: Lysozyme distribution in blood. Blood 10:497-501, 1955  
(血液中のリゾチーム分布)
3. FLEMING A, ALLISON VD: Bacteriolytic substance (lysozyme) found in secretions and tissues. Brit J Exp Path 3:252-60, 1922  
(分泌物および組織の中に見られる溶菌性物質 (リゾチーム) の観察)
4. FLEMING A: On a remarkable bacteriolytic element found in tissues and secretions. Proc Roy Soc, London S.B. 93:306-17, 1922  
(組織および分泌物に見られる顕著な溶菌性要素について)
5. PRUDDEN JF, LANE N, MEYER K: Lysozyme content of granulation tissue. Proc Soc Exp Biol Med 72:38-9, 1949  
(肉芽組織のリゾチーム含量)
6. JOLLES P: Lysozyme, In the Enzymes, ed by PD Boyer, 2d Ed New York, Academic Press, 1960. Vol 4, pp 431-45  
(リゾチーム)
7. THOMPSON R: Lysozyme and its relation to the antibacterial properties of various tissues and secretions. Arch Path 30:1096-134, 1940  
(リゾチームと種々の組織ならびに分泌物の抗細菌性との関係)
8. KERBY GP: Release of enzyme from human leukocytes on damage by bacterial derivatives. Proc Soc Exp Biol Med 81:381-3, 1952  
(細菌性誘導体によって損傷を受けた人間の白血球からの酵素の解放)
9. KERBY GP: A method for detection of leukocyte injury based on release of a lysozyme-like enzyme. Proc Soc Exp Biol Med 81:129-31, 1952  
(リゾチーム様酵素の解放による白血球損傷の測定法)
10. KERBY GP, BARRETT JA, Jr : The effect of hydrocortisone and of piromen *in vitro* on leukocytes of patients receiving ACTH and cortisone therapy. J Clin Invest 33:725-31, 1954  
(ACTHおよびコルチゾン治療を受けている患者の白血球におよぼす試験管内におけるヒドロコルチゾンとパイロメンの効果)
11. KERBY GP: Methods for the study of surviving leukocytes. D. lysozyme technique for measuring cell damage. In Methods in Medical Research, ed by JV Warren, Chicago, Year Book Publishers, 1958. Vol 7, pp 140-1  
(生存白血球の研究法. D. リゾチーム技法による細胞損傷測定)
12. COHN ZA, HIRSCH JG: The isolation and the properties of the specific cytoplasmic granules of rabbit polymorphonuclear leukocytes. J Exp Med 112:983-1004, 1960  
(家兔の多形核白血球における特定細胞質顆粒の分離とその性質)
13. RIBBLE JC, BENNETT IL, Jr: Lysozyme release as indication of *in vivo* leukocyte injury by endotoxin. Clin Res 7:41, 1959  
(内毒素による生体内白血球損傷の表示としてのリゾチーム解放)
14. SMOLELIS AN, HARTSELL SE: The determination of lysozyme. J Bact 58:731-6, 1949  
(リゾチームの測定)
15. WORLD HEALTH ORGANIZATION: Manual of the International Statistical Classification of Disease, Injuries and Causes of Death. Geneva, 1957  
(国際疾病, 傷害および死因統計分類提要)
16. FINCH SC, LAMPHERE JP: Unpublished observations.  
(未発表研究)
17. FALZONE JA, Jr: Paper presented at Second National Conference of the Joint Council to Improve the Health Care of the Aged. Chicago, December 16, 1961  
(第2回高齢者健康管理の改善に関する合同会議全国大会における発表論文)
18. HOLLINGSWORTH JW, ANDERSON PS, Jr: Adult Health Study. Preliminary report 1958-59, Hiroshima. ABCC TR 11-61  
(広島における成人健康調査一予報, 1958-59年)
19. BLACKARD WG, FINCH SC: Unpublished observations.  
(未発表研究)
20. KERBY GP, CHAUDHURI SN: Plasma levels and the release of a lysozyme-like enzyme from tuberculin-exposed leukocytes of tuberculous and nontuberculous human beings. J Lab Clin Med 41:632-6, 1953  
(結核を有する者と有しない者のツベルクリンを受けた白血球からのリゾチーム様酵素の解放ならびに血漿値)
21. FINCH SC, LAMPHERE JP, *et al*: Serum lysozyme activity in pulmonary tuberculosis. To be published.  
(肺結核における血清リゾチームの活性)