

PROTEINURIA IN  
HIROSHIMA AND NAGASAKI ATOMIC BOMB SURVIVORS

広島・長崎原爆被爆生存者の蛋白尿

LAWRENCE R. FREEDMAN, M.D.

MASAFUMI SEKI, M.D. 関 政文

JOHN P. PHAIR, M.D.

M. DEAN NEFZGER, Ph.D.



## 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。

# PROTEINURIA IN HIROSHIMA AND NAGASAKI ATOMIC BOMB SURVIVORS

広島・長崎原爆被爆生存者の蛋白尿

LAWRENCE R. FREEDMAN, M.D.<sup>1</sup>

MASAFUMI SEKI, M.D.<sup>1</sup> 関 政文

JOHN P. PHAIR, M.D.<sup>1†</sup>

M. DEAN NEFZGER, Ph.D.<sup>2</sup>

*Approved 承認 25 August 1966*



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

米国原子力委員会、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

---

*Departments of Medicine <sup>1</sup> and Statistics <sup>2</sup> †Surgeon, US Public Health Service, The National Center for Radiological Health, Population  
Studies Program, assigned to ABCC*

臨床部<sup>1</sup> および統計部<sup>2</sup> † 米国公衆衛生局放射線保健センター人口調査計画部門所属医師で ABCC へ派遣

# CONTENTS

## 目次

Introduction	緒言	1
Material and methods	材料および方法	1
Results from Previous Examinations	既往検査の結果	3
Persistence of Proteinuria	蛋白尿の持続	4
Family History	家族歴	5
Results from Current Examination	検査の結果	8
Age and Radiation	年齢および放射線	8
Symptoms and History	症状および病歴	9
Physical and Laboratory Findings	診察および臨床検査所見	12
Family History and Socioeconomic Status	家族歴および社会経済的状態	16
Discussion	考察	18
Summary	総括	21
References	参考文献	22

## TABLES 表

1. Number of adults examined in major medical programs, number tested for protein in the urine, and number of positive and trace tests 主要医学的研究計画における成人受診者数, 尿中蛋白被検者数ならびに陽性および痕跡反応を呈した検査の数	5
2. Rates of positive tests for urine protein in 1960-62 examination cycle by age decade, sex, and city 1960-62年診察周期における尿蛋白陽性の頻度: 10歳年齢階級・性・都市別	6
3. Rate of positive tests for urine protein in 1960-62 examination cycle, excluding persons with systolic pressure greater than 150 mmHg or diastolic pressure greater than 100 mmHg by age decade, sex, and city 1960-62年診察周期で収縮期血圧150 mmHg以上または拡張期血圧100 mmHg以上の者を除いた対象者における尿蛋白陽性の頻度: 10歳年齢階級・性・都市別	6
4. Outcome of proteinuria tests in 1958-60 compared with 1960-62, Hiroshima 1960-62年と1958-60年の尿蛋白試験結果の比較, 広島	7
5. Outcome of proteinuria tests in 1958-60 and 1960-62 according to age, blood pressure, and distance 1958-60年と1960-62年の尿蛋白試験結果: 年齢・血圧・距離別	7
6. Proteinuria rates in Hiroshima 1963-64 by age decades, distance and sex 1963-64年における広島の蛋白尿の頻度: 10歳年齢階級・距離・性別	9
7. Affirmative replies to nine selected self-administered questionnaire items 病歴質問書から選択した9項目に対する肯定的回答	10
8. Percentage of previous diagnoses at routine ABCC examination in persons with and without proteinuria at current examination 今回の検査で蛋白尿がある者となない者における以前のABCC通常診察で認められた診断の百分率	11

9. Percentage of affirmative replies to questionnaire items on selected features of personal medical history by persons with and without proteinuria at current examination 今回の検査で蛋白尿がある者となない者のうち病歴質問書における特定の事項に対して肯定的回答をした者の百分率 .....	13
10. Percentage of recorded histories of glomerulonephritis in persons with and without proteinuria at current examination by age and sex 今回の検査で蛋白尿がある者となない者のうち糸球体腎炎の病歴がある者の百分率: 年齢・性別 .....	13
11. Prone blood pressures in persons with and without proteinuria at current examination by age 今回の検査で蛋白尿がある者およびない者の臥位血圧: 年齢別 .....	16
12. Prone blood pressures in 1958-60 in persons with and without proteinuria at current examination by age 今回の検査で蛋白尿がある者およびない者の1958-60年の臥位血圧: 年齢別 .....	17
13. Percentage of urinary findings in persons with and without proteinuria at current examination 今回の検査で蛋白尿がある者およびない者の尿所見の百分率 .....	17

#### FIGURES 図

1. Percentage of positive tests for proteinuria in Hiroshima 広島における蛋白尿陽性の百分率 .....	10
2. Mean serum urea nitrogen levels in persons with and without proteinuria at current examination and in women with urinary tract infections 今回の検査で蛋白尿がある者となない者および尿路感染を有する女性における平均血清尿素窒素量 .....	15



# PROTEINURIA IN HIROSHIMA AND NAGASAKI ATOMIC BOMB SURVIVORS

## 広島・長崎原爆被爆生存者の蛋白尿

### INTRODUCTION

The clinical significance of small amounts of protein in the urine is unsettled.<sup>1,2</sup> Often the finding is inconstant or present only during assumption of the erect posture, so-called orthostatic or postural proteinuria. Proteinuria of this description is often referred to as 'benign' and, over the years, follow-up studies have seemed to affirm this judgment. Since this type of urinary abnormality is not usually associated with signs of ill health, the patient is reassured and not carefully followed, and diagnostic procedures are not regularly undertaken. On the other hand, it is not uncommon in clinical practice to encounter adults with serious renal disease who recollect being told many years previously of 'benign' proteinuria. Furthermore, recent reports suggest that a significant proportion of patients with orthostatic proteinuria have definite renal disease.<sup>3,4</sup> Because of the paucity of data and the conflicting opinion on this subject, it was decided to study the natural history and clinical correlates of proteinuria.

The investigations of ABCC entail the repeated examination of a fixed sample of persons selected for study of the long-term effects of ionizing radiation. A wide age range is covered, and considerations of health did not deliberately enter into the sample selection, thus providing the opportunity for many types of epidemiological investigations. Reported here is an attempt to use data concerning proteinuria that were collected during previous examinations of this group of subjects and to supplement those data through study of persons found to have protein in their urine at a current examination. Objectives were to estimate the age distribution of proteinuria, relate this finding to other data from the general medical examination, compare the results of successive tests for protein, and look for a possible influence of prior exposure to ionizing radiation.

### MATERIAL AND METHODS

General medical examination of adult survivors at ABCC was initiated in Hiroshima in 1950, with a sample of over 4000 persons, about half of whom were not in the city at the time of the bombing (ATB). In 1953 the

### 緒言

尿中に少量の蛋白が認められる場合の臨床的意義はまだ不明である。<sup>1,2</sup> 蛋白尿の所見が持続性でなかったり、立位をとっている間のみ現われるいわゆる直立性または体位性蛋白尿である場合がしばしば認められる。この種の蛋白尿は、「良性」であるといわれることが多く、過去数年間に行なわれているいろいろの追跡調査の結果は、この判定が正しいことを示しているように思われる。この種の尿異常は、その他に疾病徴候を伴わないのが普通であるから、患者には心配のないことを申し伝えるだけで、注意深い経過観察が行なわれず、また診断検査も常に行なわれるとは限らない。他方、日常の臨床診療にあたって、強度の腎臓疾患が認められる成人が、何年も前に「良性」蛋白尿があるといわれたことがあると記憶している者が少なくない。最近の報告によると、直立性蛋白尿を示す患者の多くに明確な腎臓疾患があることが示唆されている。<sup>3,4</sup> この問題に関する資料が少なく、また意見の相違もあることなどの理由で、蛋白尿の自然史と臨床的関連因子を調査することにした。

ABCCの調査では、電離放射線の長期影響の研究を行なうため、選択した固定サンプルについて繰り返し診察を行なっている。この調査は、幅広い年齢層にわたって行なわれており、調査対象者の選択にあたって健康状態については特に考慮を払わなかったため、各種の疫学的調査を行なう機会が与えられる。今回は、この調査対象群について、以前に実施された診察で求められた蛋白尿の資料と、現在実施中の診察で尿中に蛋白が認められた者の検査結果を使用して研究を試みたので、ここに報告する。本研究の目的は、蛋白尿の年齢分布の評価、この所見と一般医学的検診から得たその他の資料との関係の究明、尿蛋白に関する継続的な試験結果の比較、および既往の電離放射線照射による影響の有無の探索などである。

### 材料および方法

ABCCは、広島における成人被爆者の一般医学的検診を1950年から開始した。サンプルとして4000人以上が選ばれたが、その約半数は原爆時市内にいなかった者で構成

sample of survivors was enlarged, an intermediate distance group was added, and clinic procedures were modified. Major modifications made in 1958 formed the continuing program which is in effect today: A fixed sample was selected for both Hiroshima and Nagasaki and a 2-year examination cycle was established with random subgroups assigned to each month. The sample introduced in 1958 and attrition since then have been described previously.<sup>5-7</sup>

Since 1950 in Hiroshima and 1958 in Nagasaki, the examinations for these programs have routinely included tests for protein in the urine. Casual urine specimens were examined until October 1960 in Nagasaki and November 1961 in Hiroshima, when collection of clean voided specimens from women began. Until June 1960, sulfosalicylic acid was used to test for protein in the urine, and positive reactions were confirmed with the nitric acid ring test. In July 1960, Combistix were substituted for sulfosalicylic acid, but positive reactions were still confirmed with nitric acid. Some specimens found to be positive with either Combistix or sulfosalicylic acid would be negative when tested with nitric acid. At no time were trace tests confirmed in either city.

Results of these tests, as well as other data, were transferred to punched cards for easy accessibility. The classification of reactions as negative, trace, or positive for protein has remained unchanged, but in Hiroshima the results of the nitric acid ring test were so classified, whereas in Nagasaki the results of the screening tests, either sulfosalicylic acid or Combistix, were used.

The general plan was to extract from punched cards all available urine protein test results and to examine annual positive and trace percentages for secular trends. Selected portions of the total series were analyzed in relation to other observations made during the same clinic visit. Thus, percentage distributions by age and sex were examined for the 1960-62 series of adult examinations, and family histories of renal disease were available only from the 1958-60 series of examinations. The urine-protein test results reported here were all made during routine examination, and if urine specimens were tested more than once during the same calendar year, the result of only the first test was used.

From 25 February 1963 through 24 February 1964, 2002 men and 3159 women were seen in the Hiroshima ABCC clinic for their biennial examination. Those found to have proteinuria were subjected to special study, and comparison subjects without proteinuria and of the same sex and age  $\pm 5$  years were selected from those attending clinic on the same day as the patient with

されていた。1953年に被爆者のサンプルは拡大されて中間距離被爆群が加えられ、臨床診察方法が修正された。1958年に大規模な変更が行われて、今日実施中の継続的研究計画が形成された。すなわち、広島および長崎両市において、それぞれ固定サンプルが選択され、2年の診察周期が設定されて、毎月無作為副標本を診察するようにした。1958年に決定されたサンプルおよびそれ以来の対象者脱落状態についてはすでに報告されている。<sup>5-7</sup>

広島では1950年以来、長崎では1958年以来、これらの研究計画に基づく通常診察の一部として尿蛋白検査を含めた。長崎では1960年10月まで、広島では1961年11月までは、前処置をしないまま採取した尿標本の検査を実施したが、その後は女性について汚染されない排泄尿を収集するようにした。1960年6月までは尿中の蛋白検査にスルフォサリチル酸が用いられ、陽性反応は硝酸輪環試験で確認を行なった。1960年7月には、スルフォサリチル酸の代わりに Combistix を用いるようにしたが、陽性反応は引き続き硝酸で確認した。Combistix またはスルフォサリチル酸で、陽性反応を呈した標本の中には、硝酸で検査した場合に、陰性を呈するものが若干ある。広島・長崎両市のいずれにおいても、痕跡反応が精密試験で確認されたことはなかった。

これらの検査結果ならびにその他の資料は、穿孔カードに記録されていて、容易に利用できる。蛋白反応に関する陰性、痕跡、または、陽性の分類に変更はなかったが、広島では硝酸輪環試験の結果が記録されたのに対し、長崎ではスルフォサリチル酸または Combistix によるスクリーニング検査の結果を用いた。

調査の一般的方法としては、求められているすべての蛋白試験の結果を穿孔カードから抜萃して、時間的傾向の有無について毎年の陽性および痕跡反応の百分率を検討した。一部分については、同じ日の診察で求められたその他の観察結果との関連を解析した。すなわち、1960-62年の成人検診結果について年齢別および性別に百分率分布を検討した。腎臓疾患の家族歴についての情報は、1958-60年診察周期以後にのみ求められている。ここに報告されている尿蛋白定性試験の結果は、いずれも通常検査の際に求められたもので、もし同じ歴年中に検尿が2回以上行なわれている場合は、初回の検査結果のみを用いた。

1963年2月25日から1964年2月24日までの間に、広島ABCCで男2002人および女3159人が2年ごとの定期診察を受けている。蛋白尿が認められた者に対しては特別検査を行なった。蛋白尿を有する患者と同じ日に受診したか、またはその後できるだけ早く受診した者の中から、蛋白尿がなく、かつ同じ性で、しかも年齢が $\pm 5$ 歳の者

proteinuria or as soon thereafter as possible. Three patients with proteinuria refused to participate in this study and are excluded from further consideration.

All index and control subjects were examined and interviewed by one of us (M.S. or J.P.P.). Responses to a self-administered health questionnaire, modeled after the Cornell Medical Index and administered to all subjects attending clinic, were supplemented by a questionnaire given only to patients with proteinuria and those selected for comparison. Methods for routine laboratory studies, such as determinations of hemoglobin, height, weight, audiometry, vibrometry, and ABO blood grouping have been described elsewhere.<sup>8</sup> Serum urea nitrogen was determined by the use of the Hyland UN-test kit. Total urinary protein was measured by the method of Addis.<sup>9</sup>

## RESULTS FROM PREVIOUS EXAMINATIONS

Annual rates of positive and trace proteinuria tests in all adults examined under major medical programs at ABCC in Hiroshima or Nagasaki are shown in Table 1. Rates in Hiroshima appear to divide into three periods: 1950-52, when the percentages of positive and trace results were about equal and were increasing; 1953-56, when the percentages of positive results were less than those of trace results; and 1958-62, when the percentages of positive results exceeded the percentages of trace results. Rates in 1957 do not clearly belong to either the middle or late period.

Routine testing for urine protein began in Nagasaki in 1958, and the rates of both positive and trace findings have since declined. The decline is partly attributable to the change in laboratory method in 1960, but it continued in later years. This contrasts with rates in Hiroshima which, during these same years, either were constant or possibly rose slightly.

Age standardization over the years 1958-62 and both cities produced only minor changes in annual city rates. In Hiroshima standard rates were more nearly constant than crude rates, but a small increase in the rate of positive tests, from 5.5% in 1958 to 6.3% in 1962, remained. Nagasaki standard rates of positive tests showed a greater drop from 1959-60 than did crude rates, emphasizing the change in laboratory procedure, but a modest decline after 1960 was still evident.

Restricting attention to the data from 1961 and 1962, when the results from the two cities should have been comparable, it appears that rates of trace tests were about equal, but rates of positive tests were lower in

を選んで比較対照群とした。蛋白尿を有する患者3人は本調査に参加することを拒んだので、考察から除外した。

指標患者と対照者全例について著者の1人(関またはJ. P. P.)が診察および面接を行なった。受診者全員には Cornell Medical Index にならって作成した病歴質問書に記入してもらったが、蛋白尿を有する患者および比較対照群に対しては、これ以外に補助質問票に対する回答を求めた。血色素量、身長、体重測定、聴力測定、振動感覚測定およびABO血液型などの通常臨床検査法については別に報告がある。<sup>8</sup> 血清尿素窒素測定は、Hyland UN-Test キットを用いて行なった。尿蛋白総量は、Addis 法によって測定した。<sup>9</sup>

## 既往検査の結果

広島または長崎 ABCC の主要医学研究計画で受診した成人全員の尿蛋白陽性および痕跡反応の年間頻度を表1に示す。広島における頻度は、3つの期間に分けられるようである。すなわち、1950-52年には、陽性と痕跡反応の百分率がほぼ等しくいずれもしだいに増加を示し、1953-56年には、陽性結果の百分率が痕跡反応のそれよりも少なく、そして1958-62年には、陽性結果の百分率が痕跡反応のそれを超過した。1957年における頻度は、中期か、または後期かのいずれに属するか明らかでない。

長崎では、尿蛋白の通常試験は、1958年に始まり、それ以来陽性所見および痕跡所見の頻度は下降している。この下降は、一部には1960年の臨床検査方法の変更に起因するが、その後も続いた。これは広島における頻度と対照的で、同じ期間の広島の頻度は不変か、あるいはわずかに上昇している。

両市について1958年から1962年までの期間の年齢標準化を行なった場合は、両都市の年間頻度の変化は小さい。広島では、標準化頻度は粗比率に比べるともっと一定であったが、陽性反応の頻度は、1958年の5.5%から1962年の6.3%まで軽度の増加が依然認められた。長崎における陽性反応の1959年から1960年までの標準化頻度には、粗比率よりもさらに大きな下降が認められた。これは検査方法の変更による下降を強調するものであるが、1960年以後も軽度の下降が依然認められた。

両市における検査結果が、同一方法で求められているはずの1961年および1962年の資料だけに注意を向けると、痕跡所見の頻度はほぼ等しかったが、陽性反応の頻度は



Nagasaki. These differences are seen in greater detail in Table 2 where the positive tests are given by age decades and sex for the 1960-62 examination cycle, and the same general relation holds throughout. There is no consistent pattern in the differences between men and women.

Hypertension is a recognized cause of proteinuria, but mean systolic pressure is slightly higher in Nagasaki than in Hiroshima.<sup>8</sup> Thus, it is unlikely that an excess of hypertensives in Hiroshima would account for the higher rate of proteinuria found there. Nevertheless, proteinuria rates were recalculated for the 1960-62 examination excluding persons with blood pressure greater than 150 mmHg systolic, or 100 mmHg diastolic. In these recomputed rates city differences persist (Table 3). As might be anticipated, excluding persons with definite hypertension influences rates very little until age 50, after which rates are decreased by 25% to 50% in Hiroshima. The same decrease is seen in Nagasaki men but, curiously, not in women.

Diabetes and urinary tract infections are also known to produce proteinuria. Exclusion of patients with these diagnoses influenced rates very little and did not alter the difference between the cities.

The distance of subjects from the bomb hypocenters ATB showed no consistent relation to rates of proteinuria in 1960-62 either when the entire sample was analyzed or when hypertensives and others with renal disease were excluded.

**Persistence of Proteinuria** The relation of test results in the first Hiroshima cycle of examinations (1958-60) to test results for the same subjects in the second cycle (1960-62) is shown in Table 4. Nagasaki data are not suitable for such analysis owing to the methodological change in that city in 1960. About half of the people who had a positive test at the first examination had another positive test 2 years later. A trace test also increased, but not to such an extent, the chance of a positive test 2 years later. Men and women were quite similar in these respects.

The influence of additional variables on the consistency of repeat tests was examined by contrasting distributions in selected groups. Thus, Table 5 shows that persons with proteinuria on both occasions (positive-positive) have a different age distribution from those with one positive and one negative test (positive-negative or negative-positive) or those who were negative on both occasions (negative-negative). The positive-positive group shows a general shift toward the older ages. The positive-negative and

長崎の方が低いようである。これらの差は、表2でさらに詳しく示してある。この表では、1960-62年診察周期における陽性所見を10歳年齢階級別および性別に示したが、全体を通じて同じような総体的関係が認められる。男女間には一貫した差がない。

高血圧は蛋白尿の原因になると認められているが、平均収縮期血圧は、広島よりも長崎における方がわずかに高い。<sup>8</sup>したがって、広島に高血圧症患者が多いために蛋白尿が高率であるとは考えられない。しかし、収縮期血圧150 mmHg以上または拡張期血圧100 mmHg以上の者を除いて、1960-62年検査資料について蛋白尿頻度の再計算を行ってみた。再計算した頻度においても、都市間の差が依然認められる(表3)。予想したとおり、明確な高血圧を有する人を除いた場合は、50歳までの頻度にほとんど影響はなく、その後の頻度は広島では25%ないし50%減少した。同じような減少が長崎の男にはみられるが、不思議なことに女にはみられない。

糖尿病および尿路感染によっても蛋白尿が生じることが知られている。これらの疾病を有する患者を除外しても、頻度にほとんど影響はなく、両市間の差に変化はなかった。

対象者の原爆時の爆心地からの距離については、全サンプルを解析した場合も、または高血圧患者および腎臓疾患を有する者を除外した場合も、1960-62年の蛋白尿頻度との一貫した関係を認めなかった。

**蛋白尿の持続** 広島における第1周期診察(1958-60年)の結果と、その同一対象者に対する第2周期診察(1960-62年)の結果との関係は表4に示す。長崎市では、1960年に検査方法に変更があったから、長崎の資料についてはこのような解析は適当でない。第1周期診察で陽性反応を呈した者の約半数が2年後にも陽性であった。これほどではないにしても、痕跡反応を呈した者も、2年後に陽性を呈する確率が大きかった。この点では男女とも全く同様であった。

反復検査結果の一貫性に対してそのほかの因子がいかなる影響を及ぼすかを調べるため、選択されたいろいろの群における分布を比較検討した。そこで表5で示したように、2回とも蛋白尿が認められた者(陽性-陽性)の年齢分布は、陽性1回と陰性1回の者(陽性-陰性または陰性-陽性)、または2回とも陰性を呈した者(陰性-陰性)とは異なっている。陽性-陽性群では、高齢者が総

negative-positive groups have similar age distributions, which are intermediate between those of the positive-positive and negative-negative groups. Persistence of a positive test also correlated with elevated blood pressure (systolic >150 mmHg or diastolic >100 mmHg), but this effect has not been separated from that of age. The four groups do not differ systematically with respect to distance ATB.

**Family History** Before examination in 1958-60, each subject was asked whether anyone else in the family had renal disease. Approximately 10% of subjects in both cities gave positive family histories of renal disease and this percentage did not vary significantly by age. These recorded histories permitted calculation of proteinuria rates in the groups with and without positive family histories. Family history of renal disease did not influence the rates of proteinuria in all subjects; the rates when subjects with diabetes, urinary infection, or hypertension were excluded; or the pattern of repeat tests.

的に多い。陽性-陰性群および陰性-陽性群の年齢分布はほぼ同じで、陽性-陽性群と陰性-陰性群との中間にある。陽性反応の持続も高血圧(収縮期血圧>150mm Hgまたは拡張期血圧>100mm Hg)と相関を示したが、この血圧の影響と、年齢の影響の区別は行っていない。原爆時にいた距離については、4つの群間に系統的な差はない。

**家族歴** 1958-60年には、診察実施前に、各対象者に対して家族の中でほかに誰か腎臓疾患を有する者があるかどうかについて聞いた。両市における対象者の約10%が腎臓疾患の家族歴があると答え、この割合には年齢別に有意な差はなかった。これらの病歴記録に基づいて家族歴のある群とない群における蛋白尿頻度の計算を行なった。全員を対象者とした場合の蛋白尿の頻度にも、糖尿病、尿路感染または高血圧を有する者を除外した場合の蛋白尿の頻度にも、または反復検査結果の傾向にも腎臓疾患の家族歴による影響はなかった。

TABLE 1 NUMBER OF ADULTS EXAMINED IN MAJOR MEDICAL PROGRAMS, NUMBER TESTED FOR PROTEIN IN THE URINE, AND NUMBER OF POSITIVE AND TRACE TESTS

表1 主要医学的研究計画における成人受診者数、尿中蛋白被検者数ならびに陽性および痕跡反応を呈した検査の数

City 都市	Year of Examination 検査の年	Subjects 対象者数		Positive Tests 陽性検査		Trace Tests 痕跡検査	
		Examined 受診者数	Tested 被検者数	Number 数	%	Number 数	%
Hiroshima 広島	1950	410	409	15	3.7	16	3.9
	1951	3128	3112	141	4.5	154	4.9
	1952	699	698	37	5.3	48	6.9
	1953	834	832	18	2.2	71	8.5
	1954	2135	2134	25	1.2	287	13.4
	1955	1484	1484	18	1.2	153	10.3
	1956	644	644	22	3.4	60	9.3
	1957	1182	1182	105	8.9	116	9.8
	1958	2278	2264	125	5.5	60	2.7
	1959	4914	4872	297	6.1	169	3.5
	1960	5235	5188	312	6.0	144	2.8
	1961	4984	4896	308	6.3	121	2.5
	1962	2324	2296	169	7.4	70	3.0
Nagasaki 長崎	1958	215	214	17	7.9	17	7.9
	1959	1515	1513	89	5.9	100	6.6
	1960	2640	2617	82	3.1	84	3.2
	1961	2126	2105	60	2.8	54	2.6
	1962	1108	1103	20	1.8	31	2.8

TABLE 2 RATES OF POSITIVE TESTS FOR URINE PROTEIN IN 1960-62 EXAMINATION CYCLE  
BY AGE DECADE, SEX, AND CITY

表2 1960-62年診察周期における尿蛋白陽性の頻度: 10歳年齢階級・性・都市別

City 都市	Age at Examination 検査時年齢	Male 男			Female 女		
		Tested 被検者数	Positive 陽性		Tested 被検者数	Positive 陽性	
			Number 数	%		Number 数	%
Hiroshima 広島	10-19	118	8	6.8	163	5	3.1
	20-29	329	8	2.4	524	23	4.4
	30-39	708	20	2.8	1576	40	2.5
	40-49	501	18	3.6	1085	38	3.5
	50-59	678	48	7.1	1245	90	7.2
	60-69	616	70	11.4	837	74	8.8
	70+	219	42	19.2	275	66	24.0
	Total 計	3169	214	6.8	5705	336	5.9
Nagasaki 長崎	10-19	60	2	3.3	62	1	1.6
	20-29	188	3	1.6	273	3	1.1
	30-39	321	5	1.6	769	11	1.4
	40-49	211	7	3.3	294	9	3.1
	50-59	233	8	3.4	234	10	4.3
	60-69	174	6	3.4	134	3	2.2
	70+	33	4	12.1	47	5	10.6
	Total 計	1220	35	2.9	1813	42	2.3

TABLE 3 RATE OF POSITIVE TESTS FOR URINE PROTEIN IN 1960-62 EXAMINATION CYCLE,  
EXCLUDING PERSONS WITH SYSTOLIC PRESSURE GREATER THAN 150 mmHg OR  
DIASTOLIC PRESSURE GREATER THAN 100 mmHg BY AGE DECADE, SEX, AND CITY

表3 1960-62年診察周期で収縮期血圧150 mmHg以上または拡張期血圧100 mmHg以上の者を  
除いた対象者における尿蛋白陽性の頻度: 10歳年齢階級・性・都市別

City 都市	Age at Examination 検査時年齢	Male 男			Female 女		
		Tested 被検者数	Positive 陽性		Tested 被検者数	Positive 陽性	
			Number 数	%		Number 数	%
Hiroshima 広島	10-19	118	8	6.8	163	5	3.1
	20-29	324	7	2.2	519	20	3.9
	30-39	691	19	2.7	1535	36	2.3
	40-49	432	14	3.2	971	26	2.7
	50-59	527	28	5.3	912	31	3.4
	60-69	367	29	7.9	498	26	5.2
	70+	109	11	10.1	104	13	12.5
	Total 計	2568	116	4.5	4702	157	3.3
Nagasaki 長崎	10-19	60	2	3.3	62	1	1.6
	20-29	185	3	1.6	270	3	1.1
	30-39	305	4	1.3	744	10	1.3
	40-49	183	5	2.7	257	6	2.3
	50-59	157	4	2.5	166	5	3.0
	60-69	96	2	2.1	83	3	3.6
	70+	11	1	9.1	19	2	10.5
	Total 計	997	21	2.1	1601	30	1.9

TABLE 4 OUTCOME OF PROTEINURIA TESTS IN 1958-60 COMPARED WITH 1960-62, HIROSHIMA

表4 1960-62年と1958-60年の尿蛋白試験結果の比較, 広島

Sex 性	1960-62 Test Result 試験結果		1958-60 Test Result 試験結果							
			Positive 陽性		Trace 痕跡		Negative 陰性		Total 計	
			Number 数	%	Number 数	%	Number 数	%	Number 数	%
Male 男	Positive	陽性	89	44.9	11	11.0	99	3.8	199	6.8
	Trace	痕跡	13	6.6	11	11.0	71	2.7	95	3.3
	Negative	陰性	96	48.5	78	78.0	2455	93.5	2629	89.9
	Total	計	198	100.0	100	100.0	2625	100.0	2923	100.0
Female 女	Positive	陽性	142	48.3	25	16.2	140	2.9	307	5.8
	Trace	痕跡	10	3.4	15	9.7	84	1.7	109	2.1
	Negative	陰性	142	48.3	114	74.0	4597	95.4	4853	92.1
	Total	計	294	100.0	154	99.9	4821	100.0	5269	100.0

TABLE 5 OUTCOME OF PROTEINURIA TESTS IN 1958-60 AND 1960-62 ACCORDING TO AGE, BLOOD PRESSURE, AND DISTANCE

表5 1958-60年と1960-62年の尿蛋白試験結果: 年齢・血圧・距離別

	Positive-positive 陽性-陽性		Positive-negative 陽性-陰性		Negative-positive 陰性-陽性		Negative-negative 陰性-陰性	
	Number 数	%	Number 数	%	Number 数	%	Number 数	%
Age 年齢								
<30	15	6.5	37	15.5	33	13.8	1328	18.8
30-39	20	8.7	37	15.5	25	10.5	1858	26.3
40-49	25	10.8	32	13.4	29	12.1	1351	19.2
50-59	65	28.1	61	25.6	69	28.9	1498	21.2
60-69	58	25.1	48	20.2	52	21.8	814	11.5
70+	48	20.8	23	9.7	31	13.0	203	2.9
Total 計	231	100.0	238	99.9	239	100.1	7052	99.9
Blood Pressure 血圧								
High† 高い	116	50.2	76	31.9	79	33.1	732	10.4
Normal 正常	115	49.8	162	68.1	160	66.9	6320	89.6
Total 計	231	100.0	238	100.0	239	100.0	7052	100.0
Distance 距離								
<1400 m	72	31.2	54	22.7	61	25.5	1984	28.1
1400-1999	55	23.8	55	23.1	69	28.9	1548	22.0
2000-2500	52	22.5	63	26.5	49	20.5	1779	25.2
Not-in-City 市内不在	52	22.5	66	27.7	60	25.1	1741	24.7
Total 計	231	100.0	238	100.0	239	100.0	7052	100.0

† Systolic &gt;150 mmHg or diastolic &gt;100 mmHg. 収縮期&gt;150mm Hg または拡張期&gt;100mm Hg



## RESULTS FROM CURRENT EXAMINATION

During the 12-month course of this special study of proteinuria in Hiroshima, the nitric acid ring test for urine protein was positive in 232 (4.5%) of the men and women who visited the clinic for their regularly scheduled follow-up examinations. This is approximately two thirds the rate observed in 1962 and earlier years in comparable groups (Table 1). There is no known explanation for the lower rate. It may be due to more careful scrutiny of test results by the technician during the course of this study. Whatever the explanation, it is not likely to represent a true decrease in the prevalence of proteinuria.

**Age and Radiation** Rates of positive tests for protein are given for 10-year age groups and distance groups in Table 6. Persons shown as 18 years old were in utero ATB, and exposure distance is that of their mothers.<sup>10</sup> Patterns of age-specific trends correspond generally with those of the 1960-62 period (Table 2), and, excepting the youngest groups, show no differences by distance consistent with a radiation effect. In the subjects exposed in utero, there is a sizable increase in rates for those whose mothers were within 1400 m from the hypocenter ( $P < .01$  with the sexes pooled). This is in accord with the analyses of urine findings in these same children at earlier ages<sup>11</sup> and suggests that the dosages of radiation to which these children were exposed in utero were sufficient to result in some kidney change.

In view of the increase of microcephaly and mental retardation in children exposed in utero within 1400 m from the hypocenter,<sup>12</sup> it was deemed important to determine whether these same children accounted for the high rates of proteinuria. Accordingly, one of us (L.R.F.) reviewed the records of those with proteinuria; one child was considered to have microcephaly without mental retardation, and another was mentally retarded without microcephaly. Both were boys with good histories for previous glomerulonephritis, and their mothers were 900 m and 1400 m from the hypocenter ATB. Thus, an association of microcephaly and mental retardation with proteinuria may exist for some, but not all, of the in utero exposed children with proteinuria.

To approximate the frequency of positive tests for protein over very nearly the entire normal age range, data collected annually at ages 9 through 16 years of the children who were in utero ATB, excluding those whose mothers were exposed within 1500 m,<sup>11</sup> have been joined with data from the same children at age 18 excluding those whose mothers were exposed within 1400 m and the data from the entire adult group, regardless of location ATB. The results are shown in Figure 1 for

## 検査の結果

広島における今回の蛋白尿特別調査を行なった12か月間に、定期予定診察のために受診した男女のうち232人(4.5%)に、尿中蛋白に対する硝酸輪環試験が陽性であった。これは1962年およびそれ以前に同様の対象群について観察した頻度の約3分の2である(表1)。頻度が低くなったことの理由は明らかでない。本研究実施中において検査員が検査結果をより慎重に検討したためにこれが起こったのかもしれない。理由が何であれ、これが蛋白尿の頻度の真の減少があったことを示しているとは思われない。

**年齢および放射線** 蛋白試験における陽性結果の頻度を、各10歳年齢階級別および距離群別に表6に示す。18歳と記載されている人々は、原爆時に胎内にあった者で、その被爆距離は母親の被爆距離である。<sup>10</sup> 年齢別の傾向は、全般的に1960-62年のそれと一致し(表2)、最若年者群を除き、放射線の影響を示す距離別の差はない。胎内被爆対象者においては、母親が爆心地から1400 m未満にいた者の陽性反応の頻度にかんがりの増加がみられる( $P < .01$ 男女合計した場合)。これは、同一対象者について行なわれたもっと幼少時の検尿の解析結果<sup>11</sup>と一致しており、これらの子供が胎内で受けた放射線量が、若干の腎臓変化を起こさせるのに十分であったことを示している。

爆心地から1400 m未満の胎内被爆児に小頭症および知能遅滞の増加が認められているので、<sup>12</sup> そのような異常を有する子供に蛋白尿が高率になっているかどうかを決定することは重要と思われた。そこで著者の1人(L. R. F.)が蛋白尿を有する者の記録を検討した。1例には知能遅滞を伴わない小頭症があり、もう1例には小頭症はないが知能遅滞があった。2例とも男児で、その既往歴には糸球体腎炎に罹患したことが歴然としており、その母親は、原爆時に爆心地からそれぞれ900 mと1400 mの地点にいた。こうして蛋白尿を有する胎内被爆児全員ではなく、その一部に、蛋白尿と小頭症および知能遅滞の関連性がみられる。

できるだけ通常の年齢範囲の全体にわたって蛋白陽性の頻度の近似値を求めるため、1500 m未満で被爆した母親の子供を除く胎内被爆者について、9歳から16歳までの間に毎年収集した資料<sup>11</sup>と、同じ群の1400 m未満で被爆した母親の子供を除く者について18歳時検査で求めた資料と成人対象者全例から得た資料を原爆時の位置のいかんにかかわらず合計した。その結果は男女別に図1に示す。思春期に蛋白尿百分率が最高に達し、その後下降して、

TABLE 6 PROTEINURIA RATES IN HIROSHIMA 1963-64 BY AGE DECADES, DISTANCE, AND SEX

表6 1963-64年における広島市の蛋白尿の頻度: 10歳年齢階級・距離・性別

Age at Examination 検査時年齢	<1400 m			1400-1999 m			2000+ m			Not-in-city 市内不在		
	Tested 被検者数	Positive Number	陽性 数 %	Tested 被検者数	Positive Number	陽性 数 %	Tested 被検者数	Positive Number	陽性 数 %	Tested 被検者数	Positive Number	陽性 数 %
Male 男												
18†	41	5	12.2	106	6	5.7	147	9	6.1	135	5	3.7
19-29	50	0	0.0	27	0	0.0	36	1	2.8	39	1	2.6
30-39	130	2	1.5	86	0	0.0	114	2	1.8	93	1	1.1
40-49	71	2	2.8	42	1	2.4	52	1	1.9	52	2	3.8
50-59	82	3	3.7	70	4	5.7	81	2	2.5	77	2	2.6
60-69	100	8	8.0	78	5	6.4	86	7	8.1	86	8	9.3
70+	34	3	8.8	26	3	11.5	28	4	14.3	33	5	15.2
Total 計	508	23	4.5	435	19	4.4	544	26	4.8	515	24	4.7
Female 女												
18†	36	4	11.1	98	1	1.0	143	2	1.4	117	2	1.7
19-29	67	1	1.5	55	1	1.8	56	1	1.8	54	5	9.3
30-39	218	8	3.7	182	4	2.2	191	3	1.6	190	5	2.6
40-49	151	2	1.3	123	3	2.4	141	3	2.1	137	4	2.9
50-59	157	6	3.8	151	6	4.0	165	7	4.2	143	12	8.4
60-69	121	7	5.8	101	9	8.9	102	9	8.8	106	8	7.5
70+	30	6	20.0	45	9	20.0	46	7	15.2	33	5	15.2
Total 計	780	34	4.4	755	33	4.4	844	32	3.8	780	41	5.3

† Children who were in utero ATB. 原爆時胎内にいた児童.

the two sexes separately. There is a peak percentage of proteinuria during adolescence, followed by a fall and a rise, but the rate does not again reach the adolescent level until age 60. The rise in adolescence starts somewhat earlier and ends sooner in females than in males. The small excess of proteinuria in women between ages 20 and 39 is not statistically significant, and was not apparent in previous examinations. In viewing Figure 1 it is important to remember that the data from ages 9 through 16 years are derived from consecutive examination of a fixed group of children, who were in utero ATB, and the role of secular trends, as seen in Table 1, cannot be separated from the normal growth pattern. The remainder of the data consist of single observations on the adults at the same time as the 18-year examination of the children.

**Symptoms and History** The 232 persons found to have proteinuria and an equal number of age-matched controls answered over 100 simple questions about their health on a self-administered form that is used with all study subjects examined at ABCC. Of nine items selected for tabulation (Table 7), eight were answered affirmatively by a larger percentage of persons with proteinuria. However, on only two questions, concerning nocturia and kidney trouble, were percentages significantly different. Slightly over 50% of persons with proteinuria answered at least one of these nine questions affirmatively whereas only 37% of control subjects did so.

また上昇するが、蛋白尿の頻度は60歳までは思春期水準に達しない。思春期における上昇は、男子よりも女子の方がやや早く始まり、早く終わる。年齢20歳から39歳の間の婦人に蛋白尿がわずかに多くなっているが、これは統計学的には有意ではなく、既往の検査では認められなかった。図1をみる場合、9歳より16歳までの資料は、原爆時胎内にいた児童の固定群の連続検査から求められたものであり、表1にみられる時間的変動の役割りは成長に伴って現われる正常な推移から切り離されないことに留意する必要がある。その他の資料は、胎内被爆児の18歳時検査と同時にに行なわれた成人検診の1回の観察結果である。

**症状および病歴** 蛋白尿が認められた232人およびこれと年齢別に組み合わせた同数の対照者からは、ABCCの受診者全員に用いられる病歴質問書によって、その健康状態に関する簡単な100項目についての回答を求めた。蛋白尿を有する者の多くが、製表のために選択した9項目のうち(表7)8項目に対して肯定的に回答した。しかし、この中の2問だけ、すなわち夜尿症および腎臓障害についてののみ、その百分率に有意差があった。蛋白尿を有するものの50%を少し上回る人々が、これら9問のうち少なくとも1問に対し肯定的に答えたが、これに反して、対照者では37%のみがそのように答えた。

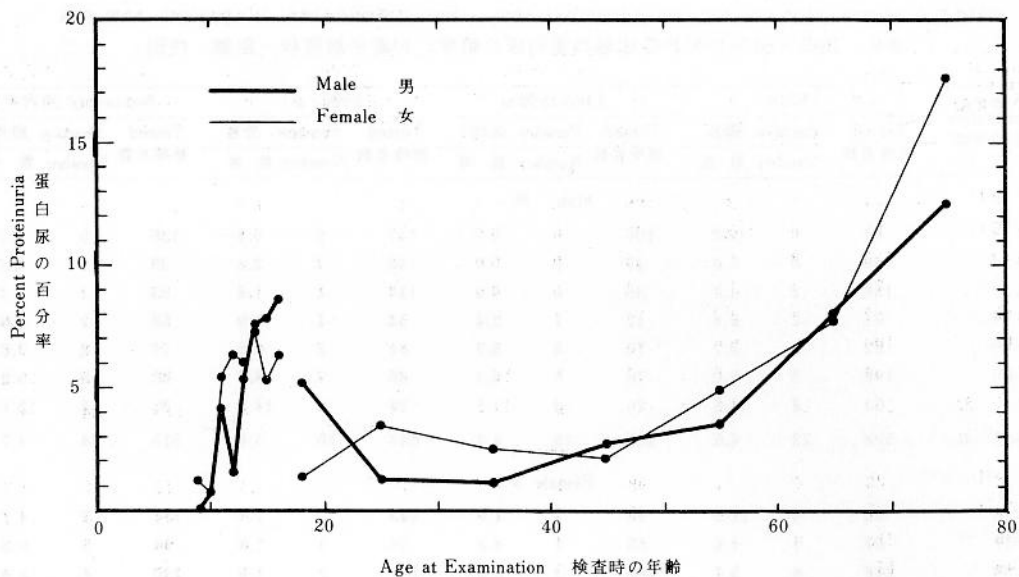


Figure 1 Percentage of positive tests for proteinuria in Hiroshima. The study sample was comprised of subjects 18 years of age and older. The 18-year-olds had been examined previously and those data form the basis for the observations at age 9-16. The subjects from 9-18 years represent a group of children who were in utero at the time of the bomb. Those whose mothers were within 1500 m from the hypocenter were excluded to eliminate any possible effect of ionizing radiation.

図1 広島における蛋白尿陽性の百分率。調査サンプルの構成は18歳以上の対象者。18歳の者については以前に診察されておりその資料に基づいて9-16歳時の観察を求めた。9-18歳までの対象者は、原爆時胎内にいた者を代表するものである。電離放射線の影響を省くために、母親が爆心地から1500m未満にいた者は除外した。

TABLE 7 AFFIRMATIVE REPLIES TO NINE SELECTED SELF-ADMINISTERED QUESTIONNAIRE ITEMS

表7 病歴質問書から選択した9項目に対する肯定的回答

Item 質問項目	Proteinuria 蛋白尿			
	With ある	%	Without ない	%
Have you ever had any sharp flank pain ? 脇腹に鋭い痛みを感じたことがありますか .....	24	10.3	20	8.6
Do back pains cause you much discomfort ? 背中が非常に痛んで困ることがありますか .....	31	13.4	41	17.7
Do you have to get up more than once every night to pass urine ? 排尿のために毎晩2回以上起きねばなりませんか .....	63	27.2**	28	12.1
Do you have pain when you urinate ? 排尿時に痛みがありますか .....	2	0.9	0	0.0
Has there been any decrease in the size or force of your stream ?† 排尿時の尿量と勢いが減少しましたか† .....	18	19.6	9	9.8
Have you ever passed bloody urine ? 血尿が出たことがありますか .....	17	7.3	11	4.7
Have you ever been told you have kidney trouble or nephritis ? 腎臓障害や腎炎を起こしたことがありますか .....	49	21.1**	13	5.6
Do you have difficulty starting or stopping urination ?† 排尿の開始または停止が困難ですか† .....	8	8.7	3	3.3
Do you dribble urine after urination ?†† 排尿の終わりに尿が止まるまで長くかかりますか†† .....	26	11.2	15	6.5
One or more 上記の1つ以上がある者 .....	117	50.4†	86	37.1

\*\* P<.01

† Asked of men only 男だけに対する質問

†† For women, the question was "Do you dribble or lose urine easily?" 女に対する質問は、「尿がぼたぼたと出たりまたは漏れたりしやすいですか」

A comparison of men and women under 60 years old and 60 years and older, showed that nocturia was complained of more often by persons with proteinuria in both age groups and both sexes. However, in women over 60 years the difference was greatest: 45% in the proteinuria group, compared with 16% in the control group ( $P < .01$ ). Mechanical urinary difficulties were more common in men 60 years and older with proteinuria, who complained significantly more often ( $P < .05$ ) of a decrease in size of the urinary stream (32.6%) than did control men of the same age (11.6%).

On the questionnaire designed for this study, three additional symptoms were asked about: Cloudy urine, odor to urine, and gas in urine. Cloudy urine, the only significant difference observed, was noted by 10% of persons with proteinuria and 3% of controls. No one reported gas in the urine, and only six persons in both groups reported odor.

60歳以下および60歳以上の男と女の比較では、両年齢群および男女ともに蛋白尿を有する人々に夜尿症を訴えるものが多く認められた。しかし、60歳以上の女ではその差は最大であった。蛋白尿群では45%、これに比べて対照群では16%であった ( $P < .01$ )。蛋白尿を有する60歳以上の男では、機械的な排尿障害が多く、尿流の太さが細くなったと訴えた者 (32.6%) が同年齢の対照者 (11.6%) よりも有意に多かった ( $P < .05$ )。

本研究のために特に作成した質問書では、さらに3つの症状、すなわち混濁尿、尿の悪臭、尿中のガスについて問うた。有意差を示したのは混濁尿のみで、これは蛋白尿を有する者の10%および対照者の3%に認められた。尿中にガスありと報告した者は1人もなく、両群で悪臭ありと報告したものは6人だけであった。

TABLE 8 PERCENTAGE OF PREVIOUS DIAGNOSES AT ROUTINE ABCC EXAMINATION IN PERSONS WITH AND WITHOUT PROTEINURIA AT CURRENT EXAMINATION

表8 今回の検査で蛋白尿がある者となない者における以前のABCC通常診察で認められた診断の百分率

ICD	Diagnoses 診断	Male 男		Female 女	
		Proteinuria 蛋白尿	Control 対照者	Proteinuria 蛋白尿	Control 対照者
260	Diabetes 糖尿病 .....	20.7	12.0	7.1	2.1
440-443	Hypertensive heart disease 高血圧性心臓疾患	18.5 *	3.3	17.9 *	7.9
420	Atherosclerotic heart disease 動脈硬化性心臓疾患	3.3	4.3	1.4	0.7
330-334	CVA 脳血管損傷 .....	2.2	2.2	2.1	0.0
250-254	Thyroid disease 甲状腺疾患 .....	0.0	0.0	10.0 *	2.1
020-039	Venereal disease 性病 .....	9.8	8.7	10.7	6.4
789.0-789.2 789.4 590-594 601-609	Renal disease 腎臓疾患 .....	19.6 *	4.3	25.0 *	6.4
	One or more of above 上記の1つまたはそれ以上	56.5 *	29.3	55.0 *	20.7

\*  $P < .05$

Selected diagnoses made at previous examinations at ABCC are listed in Table 8. Hypertensive heart disease, renal diseases, and, with sexes pooled, diabetes were significantly more common in persons with proteinuria. Thyroid diagnoses were tabulated because thyroid disease is fairly common in these women, and the hypercalciuria and nephrocalcinosis sometimes associated with hyperthyroidism might provide an explanation for some cases of proteinuria. It was of interest, therefore, that thyroid disease had been diagnosed considerably more often in women with proteinuria than in women without proteinuria. Considering this group of diseases as a whole, about twice as many persons with proteinuria as without had received such diagnoses.

ABCCにおける以前の診察で特定の診断があった者を表8に示した。高血圧性心臓疾患、腎臓病、および男女合計した場合の糖尿病は、蛋白尿を有する人々に有意に多かった。女に甲状腺疾患がかなり多いと認められている。甲状腺機能亢進症に伴って時々起こることがある過カルシウム尿症および腎石灰症が、蛋白尿の原因になっている例も若干あるかもしれないと思われたので、甲状腺の診断についても製表を行なった。甲状腺疾患と診断された者の頻度が、蛋白尿のない女によりも蛋白尿のある女にかなり多かったことは興味あることであった。この疾患を全体として考察すると、蛋白尿のある者では、蛋白尿のないものに比べてこの疾病が約2倍多い。



To supplement recorded diagnoses, study subjects were asked by questionnaire about selected aspects of their medical histories; the results are summarized in Table 9. In light of recent evidence suggesting a possible relation between analgesics and renal disease,<sup>13</sup> questions asking about the use of headache medicines and phenacetin were included. There was a question on vitamins because preparations containing Vitamin D are used liberally by the Japanese. No significant differences between the groups were seen in either respect. 'Stomach trouble' is common in Japan and a milk-alkali diet is known to predispose to nephrocalcinosis, a possible cause of proteinuria. Curiously, treatment for peptic ulcer was much more common in control men than in men with proteinuria. As might be expected, histories of previous X-ray of the kidney were more frequent in persons with proteinuria than in controls. Reported percentages of complications of pregnancy, abortions, and gynecologic operations were not significantly different in the two groups of women.

ABCC medical records of index and control subjects were reviewed to estimate clinically the frequency of glomerulonephritis. Cases were so classified if that diagnosis had ever been made explicitly or if the patient had ever complained of hematuria or edema. Table 10 shows that in the group with proteinuria, 27 (11.6%) met these criteria while only 5 (2.2%) of the controls did so; a statistically significant difference ( $P < .01$ ). Glomerulonephritis is usually thought to be more common in men, but these data do not support that observation.

A history of glomerulonephritis was obtained from nine 18-year-olds with proteinuria. The mothers of four of these children were within 1400 m ATB. Four is significantly larger ( $P < .01$ ) than the binomial expectation for a random selection of 9 children from the total group of 823 in utero children, in which about 9% of mothers were within 1400 m ATB (Table 6). By contrast, 18 persons over the age of 18 years had proteinuria and suggestive histories of glomerulonephritis. Of these, five (27.7%) were within 1400 m ATB. In the total group of persons over age 18 years, 27.9% were within 1400 m ATB. Thus, 18-year-old subjects with proteinuria and a history of glomerulonephritis tended to come mostly from those close to the bomb hypocenters.

**Physical and Laboratory Findings** Means and variances of systolic and diastolic pressures were computed separately for men and women, in three age groups, with and without proteinuria. Three measurements of blood pressure were summarized in this way: Current pressure taken with the patient prone and standing, and a prone pressure recorded 4 years earlier. Altogether 36

記録されている診断を補足するため、調査対象者に対して、病歴の特定事項について質問書を用いて調査した。結果を表9に要約した。鎮痛剤と腎臓疾患との間に関係があることを示唆する知見が最近報告されているので、<sup>13</sup>頭痛薬およびフェナセチンの服用についての質問を含めた。日本人はビタミンDを含む製剤を多く用いているから、ビタミン剤服用についての質問も行なった。いずれについても両群間に有意差は認められなかった。「胃病」は日本に多く、ミルクーアルカリ性食餌によって、蛋白尿の原因となりうる腎石灰症にかかりやすいことが知られている。不思議にも消化性潰瘍の治療を受けたものが、蛋白尿を有する者よりも対照者にはるかに多かった。当然予期されるように、以前に腎臓X線検査を受けたという既往は、対照者におけるよりも蛋白尿を有する者に多かった。妊娠の合併症、流産、および婦人科的手術について報告のあった百分率は、2群間に有意差はなかった。

糸球体腎炎の頻度を臨床的に評価するために、指標患者と対照者とのABCCの医学記録を検討した。診断が明白に行なわれたことがあった場合、または、血尿あるいは浮腫を訴えたことがあった場合は、その症例を本症ありと分類した。表10に示したように、蛋白尿を有する群においては27人(11.6%)がこの基準を満たしたのに対して、対照者では5人(2.2%)のみが該当し、統計学的に有意差を認めた( $P < .01$ )。糸球体腎炎は男の方に多いと普通思われているが、これらの資料はこれを裏づけるものではない。

蛋白尿を有する18歳の者9人に糸球体腎炎の病歴があった。このうち4人の母親は、原爆時に1400 m未満であった。胎内被爆児調査対象群総数823人のうち、その約9%は母親が原爆時に1400 m未満の距離にあり(表6)、9例を無作為抽出する場合の2項期待値に比べて、この4人という観察値は有意に大である( $P < .01$ )。他方、18歳よりも高年齢の者18人に蛋白尿があり、かつ糸球体腎炎を示す病歴があった。そのうち5人(27.7%)は原爆時に1400 m未満にいた。18歳より高い年齢の者の27.9%が原爆時に1400 m未満にいた。したがって、蛋白尿および糸球体腎炎の病歴を有する18歳の者は、爆心地から近距離にあった者に多い傾向がある。

**診察および臨床検査所見** 男女それぞれを3つの年齢群に分けて、蛋白尿のある者となない者について、収縮期血圧および拡張期血圧の平均値および分散を計算した。次の3つの血圧測定値についてまとめてみた。すなわち、臥位および立位で測定した現在の血圧ならびに4年前に記録されている臥位血圧である。蛋白尿のある者となない

TABLE 9 PERCENTAGE OF AFFIRMATIVE REPLIES TO QUESTIONNAIRE ITEMS ON SELECTED FEATURES OF PERSONAL MEDICAL HISTORY BY PERSONS WITH AND WITHOUT PROTEINURIA AT CURRENT EXAMINATION

表9 今回の検査で蛋白尿がある者となない者のうち病歴質問書における特定の事項に対して肯定的回答をした者の百分率

Item 項目	Male 男		Female 女	
	Proteinuria 蛋白尿	Control 対照者	Proteinuria 蛋白尿	Control 対照者
Taking headache medicine 頭痛薬の服用 .....	12.0	5.4	21.4	16.4
Taking vitamins ビタミン剤の服用 .....	17.4	20.7	29.3	25.7
Treated for peptic ulcer 消化性潰瘍の治療を受けた .....	3.3*	20.7	0.0	2.1
Kidney X-rayed 腎臓X線検査を受けた .....	10.9	4.3	14.3*	1.4
Hypertension, urine infection or urinary abnormality during pregnancy 妊娠中の高血圧症, 尿の感染, または尿の異常 .....	-	-	7.1	4.3
Edema during pregnancy 妊娠中の浮腫 .....	-	-	13.6	6.4
Abortion 流産 .....	-	-	27.9	22.9
Gynecologic operations 婦人科的手術 .....	-	-	18.6	20.7

\* P<.05

TABLE 10 PERCENTAGE OF RECORDED HISTORIES OF GLOMERULONEPHRITIS IN PERSONS WITH AND WITHOUT PROTEINURIA AT CURRENT EXAMINATION BY AGE AND SEX

表10 今回の検査で蛋白尿がある者となない者のうち糸球体腎炎の病歴がある者の百分率:  
年齢・性別

Age at Examination 検査時年齢	With Proteinuria 蛋白尿がある者			Without Proteinuria 蛋白尿のない者		
	Subjects 対象者数	Glomerulonephritis 糸球体腎炎		Subjects 対象者数	Glomerulonephritis 糸球体腎炎	
		Number 数	%		Number 数	%
Male 男						
18†	25	5	20.0	24	1	4.2
19-59	24	2	8.3	25	1	4.0
60+	43	2	4.7	43	0	0.0
Total 計	92	9	9.8	92	2	2.2
Female 女						
18†	9	4	44.4	11	0	0.0
19-59	71	10	14.1	73	2	2.7
60+	60	4	6.7	56	1	1.8
Total 計	140	18	12.9	140	3	2.1
Total 計						
18†	34	9	26.5	35	1	2.9
19-59	95	12	12.6	98	3	3.1
60+	103	6	5.8	99	1	1.0
Total 計	232	27	11.6	232	5	2.2

† Children who were in utero ATB 原爆時に胎内にいた児童

comparisons of means and 36 of variances in persons with and without proteinuria were made. The mean pressure of persons with proteinuria exceeded that of controls in 35 of these comparisons, and the variance of pressures in persons with proteinuria was larger in 32 comparisons. If indeed there is no difference in the mean or variance of blood pressure in persons with and without proteinuria, these results would be quite improbable.

Distributions of prone pressures at the time of current study are shown in Table 11. The great bulk of pressures in persons with proteinuria is within normal limits, overlapping the distributions of pressures in persons without proteinuria, and suggesting that small individual elevations in pressure are present throughout the entire range. Great similarity of these distributions with those of prone pressures recorded at routine examination in 1958-60 (Table 12) suggests that blood pressure elevations had been present for some time. The possibility that these pressure elevations preceded the proteinuria was supported by the distributions of 1958-60 blood pressures in the 103 persons now positive for proteinuria but negative for proteinuria in 1958-60, and the smaller group of 53 who were negative for proteinuria in both 1958-60 and 1960-62. Both distributions are similar to that of the entire group with a slight clustering of high pressures.

At current examination, special note also was made of heart failure, edema, arthritis, eye ground changes, and unequal peripheral pulses. Only heart failure was significantly more frequent in persons with proteinuria (3.4%) than in controls (0.4%).

The outcome of tests for protein in the urine during past examinations and the results of testing for red and white blood cells during the current examination are shown in Table 13. The results for protein are consistent with the data presented in the retrospective analysis constituting the first portion of the present study; about 50% of persons with proteinuria had proteinuria on the previous examination (1960-62) and a somewhat smaller percentage during 1958-60. Red blood cells were found significantly more often in the urine of patients with proteinuria. The finding of white blood cells was similar to that of red blood cells, but the differences were not consistent within smaller age divisions. Glycosuria and positive urine cultures were more often found in patients with proteinuria than in controls, but differences are not significant. Urinary protein was measured quantitatively in 119 patients in the current series. Twenty-four-hour samples were analyzed in 100 instances, and overnight collections in the other 19. In 24 instances, less than 100 mg of protein and in 9 instances one gram or more of

者に対して、平均値および分散についてそれぞれ合計36組の比較を行なった。蛋白尿を有する者の平均血圧が対照より高いと認められた比較が35組あり、蛋白尿を有する者の方が血圧の分散が大きいと認められた比較が32組あった。もし、実際に蛋白尿のある者となし者との間に血圧の平均値または分散に差がないならば、これらの結果は全く起こりえないであろう。

現在の検査時の臥位血圧の分布は表11に示す。蛋白尿のある者の血圧の大部分は正常範囲内にあって、蛋白尿のない者の血圧の分布の上に重複しており、年齢の全範囲にわたって個々に軽度の上昇があることを示している。この分布と1958-60年の通常検査時に記録された臥位血圧の分布(表12)が非常に類似しているが、これは、血圧の上昇がかなりの期間にわたってあったことを思わせる。血圧上昇が蛋白尿に先行して起こったという可能性は、現在は蛋白尿陽性であるが1958-60年には陰性であった者103人、ならびに1958-60年および1960-62年のいずれの検査でも蛋白陰性だった53人の1958-60年の血圧分布によって裏づけられた。この2つの分布は、全対象群の分布と類似しており、高い血圧のところにわずかに症例の集積がある。

今回の診察では、心不全、浮腫、関節炎、眼底変化および末梢部脈搏不同についても特に留意した。心不全のみが、対照者(0.4%)よりも蛋白尿を有する者(3.4%)に有意に増加していた。

既往の検査における尿蛋白試験の結果および現在の検査における尿中の赤血球ならびに白血球についての試験結果は表13に示す。蛋白についての結果は、今回の調査の第1部として行なった週及的解析で示された資料と一致している。蛋白尿を有する者の約50%は、前回の検査(1960-62年)においても蛋白尿があり、これよりも多少低い割合で1958-60年にも蛋白尿が認められている。蛋白尿を有する患者で尿中に赤血球が認められた者が有意に多かった。白血球の所見は、赤血球のそれと同じであったが、年齢区分を小さくした場合は、その差は一貫していない。糖尿および尿培養陽性の頻度は、対照者よりも蛋白尿を有する患者の方が高かったが、差は有意でない。現行の検査では、患者119人について、尿蛋白定量検査を行なった。100例では24時間尿標本、その他の19例では夜間尿について分析された。24例では、24時間蛋白排泄量が100 mg以下で、9例では1 g以上であった。

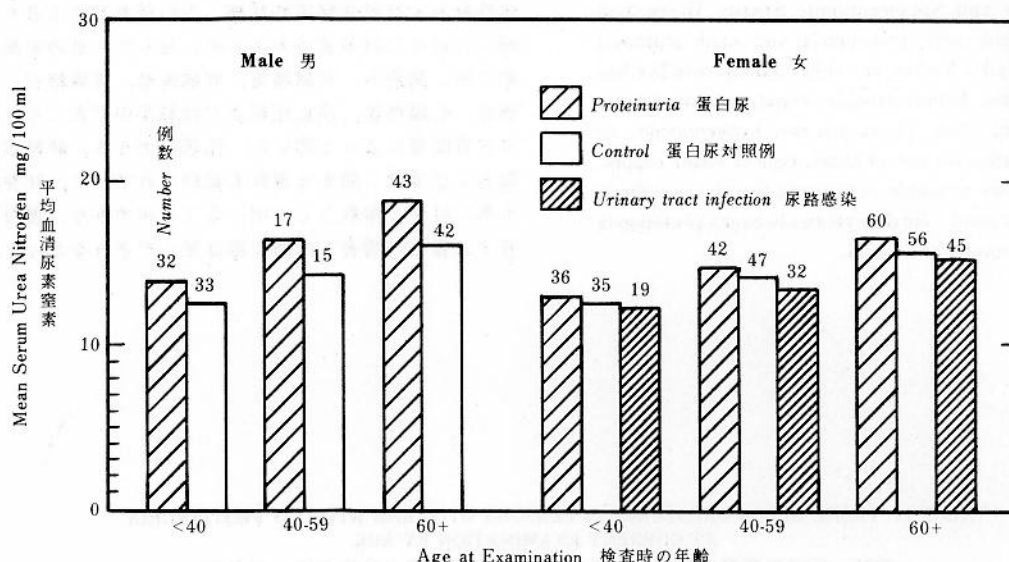


Figure 2 Mean serum urea nitrogen levels in persons with and without proteinuria at current examination and in women with urinary tract infections

図2 今回の検査で蛋白尿がある者となし者および尿路感染を有する女性における平均血清尿素窒素量

protein was excreted per 24 hours; the remainder excreted between 100 and 999 mg. Three of the nine subjects excreting one gram or more of protein gave a history of glomerulonephritis, none was diabetic, and only one had a diastolic blood pressure as high as 100 mmHg.

Measurements of serum urea nitrogen (SUN) were made in almost all subjects and the mean SUN levels, shown in Figure 2, rise with age. In the three age divisions subjects with proteinuria had higher mean SUN levels than did controls, suggesting that subjects with proteinuria have sufficient renal disease to diminish the glomerular filtration rate. Concomitantly with the study of proteinuria, another project was in progress dealing with the epidemiology of urinary tract infections in women.<sup>5</sup> Published results demonstrated an increase in mean blood pressure levels of women with urinary infections similar to that seen here in proteinuria. SUN levels also were measured in these infected women; the mean levels are shown in Figure 2, and are no different from control values. Thus, it would appear that blood pressure elevations in women with urinary infections are not associated with a diminished glomerular filtration rate.

Serum cholesterol levels, hemoglobin concentrations, height, weight, ABO blood groups, audiometry and vibrometry were not significantly different in subjects with and without proteinuria.

その他は 100 - 999 mg であった。蛋白排泄量 1 g 以上の対象者 9 人のうち 3 人に糸球体腎炎の病歴があったが、糖尿病は 1 人もなく、拡張期血圧が 100 mmHg もあったのは 1 例にすぎない。

血清尿素窒素検査をほとんど全対象者に対して行ない、図 2 に示すように、血清尿素窒素量の平均値の年齢に伴う上昇を認めた。3 つの年齢区分において、蛋白尿を有する者は、血清尿素窒素量の平均値が対照者よりも高い。これは蛋白尿を有する者に、糸球体の濾過率を低下させるほどの腎臓疾患があることを示している。蛋白尿の調査に付随して、女における尿路感染の疫学に関する別の研究が進められた。<sup>5</sup> 発表された結果によれば、ここで蛋白尿について観察されたと同じように、泌尿器感染を有する女にも平均血圧値の増加を証明した。これら感染を有する女についても血清尿素窒素量を測定したが、その平均値には、図 2 に示したように、対照者の値との差はない。泌尿器感染を有する女における血圧上昇は糸球体の濾過率低下を伴わないようである。

血清コレステロール値、血色素濃度、身長、体重、ABO 血液型、聴力測定および振動感覚測定は、蛋白尿のある者となし者との間に有意差はなかった。



**Family History and Socioeconomic Status** By questionnaire each person with proteinuria and each matched control was asked whether any other family member had diabetes, arthritis, kidney trouble, renal disease, kidney stone, kidney infection, heart disease, hypertension, or stroke. Information on size of home, type of water supply, and education was available in records for use as indices to socioeconomic level. No differences between proteinuria and control patients were found.

家族歴および社会経済的状態 蛋白尿を有する者および組み合わせた対照者のおのおのに対して、他の家族員に糖尿病、関節炎、腎臓障害、腎臓疾患、腎臓結石、腎臓感染、心臓疾患、高血圧症または脳卒中があったかどうかを質問書によって聞いた。住居の大きさ、飲料水の種類および学歴に関する資料も記録されていて、社会経済水準に対する指数として用いることができた。蛋白尿を有する者と対照者との間に差は見いだされなかった。

TABLE 11 PRONE BLOOD PRESSURES IN PERSONS WITH AND WITHOUT PROTEINURIA  
AT CURRENT EXAMINATION BY AGE

表11 今回の検査で蛋白尿がある者およびない者の臥位血圧: 年齢別

Blood Pressure 血圧	<40 yrs 歳未満				40-59 yrs 歳				60+ yrs 歳以上			
	Proteinuria 蛋白尿		Control 対照		Proteinuria 蛋白尿		Control 対照		Proteinuria 蛋白尿		Control 対照	
	Number 数	%	Number 数	%	Number 数	%	Number 数	%	Number 数	%	Number 数	%
Systolic 収縮期												
<110 mmHg	17	24.6	20	29.0	3	5.0	13	20.3	0	0.0	10	10.1
110-119	19	27.5	29	42.0	5	8.3	9	14.1	3	2.9	14	14.1
120-129	21	30.4	12	17.4	11	18.3	8	12.5	5	4.9	14	14.1
130-139	4	5.8	6	8.7	6	10.0	6	9.4	12	11.7	9	9.1
140-149	5	7.2	2	2.9	13	21.7	14	21.9	12	11.7	17	17.2
150-159	3	4.3	0	0.0	7	11.7	5	7.8	12	11.7	9	9.1
160-169	0	0.0	0	0.0	2	3.3	3	4.7	20	19.4	8	8.1
170-179	0	0.0	0	0.0	6	10.0	3	4.7	10	9.7	8	8.1
180+	0	0.0	0	0.0	7	11.7	3	4.7	29	28.2	10	10.1
Total 計	69	99.8	69	100.0	60	100.0	64	100.1	103	100.2	99	100.0
Mean mmHg 平均	117		114		146		131		166		141	
Variance mmHg 分散	204		134		879		588		1039		860	
Diastolic 拡張期												
<60 mmHg	5	7.2	6	8.7	1	1.7	0	0.0	1	1.0	2	2.0
60-69	18	26.1	29	42.0	2	3.3	5	7.8	2	1.9	9	9.1
70-79	20	29.0	24	34.8	12	20.0	15	23.4	17	16.5	25	25.3
80-89	18	26.1	8	11.6	14	23.3	23	35.9	24	23.3	28	28.3
90-99	5	7.2	2	2.9	14	23.3	10	15.6	24	23.3	18	18.2
100-109	3	4.3	0	0.0	11	18.3	8	12.5	19	18.4	13	13.1
110+	0	0.0	0	0.0	6	10.0	3	4.7	16	15.5	4	4.0
Total 計	69	99.9	69	100.0	60	99.9	64	99.9	103	99.9	99	100.0
Mean mmHg 平均	74		69		90		85		91		83	
Variance mmHg 分散	141		77		353		159		301		215	

TABLE 12 PRONE BLOOD PRESSURES IN 1958-60 IN PERSONS WITH AND WITHOUT PROTEINURIA  
AT CURRENT EXAMINATION BY AGE

表12 今回の検査で蛋白尿がある者およびない者の1958-60年の臥位血圧: 年齢別

Blood Pressure 血圧	<40				40-59				60+			
	Proteinuria 蛋白尿		Control 対照		Proteinuria 蛋白尿		Control 対照		Proteinuria 蛋白尿		Control 対照	
	Number 数	%	Number 数	%	Number 数	%	Number 数	%	Number 数	%	Number 数	%
Systolic 収縮期												
<110 mmHg	13	20.6	20	31.7	3	5.7	12	21.1	2	2.1	9	9.6
110-119	22	34.9	16	25.4	9	17.0	8	14.0	7	7.2	14	14.9
120-129	14	22.2	15	23.8	6	11.3	14	24.6	7	7.2	15	16.0
130-139	10	15.9	12	19.0	6	11.3	5	8.8	11	11.3	12	12.8
140-149	0	0.0	0	0.0	7	13.2	6	10.5	9	9.3	14	14.9
150-159	3	4.8	0	0.0	9	17.0	8	14.0	12	12.4	10	10.6
160-169	0	0.0	0	0.0	3	5.7	1	1.8	16	16.5	8	8.5
170-179	0	0.0	0	0.0	3	5.7	1	1.8	4	4.1	2	2.1
180 +	1	1.6	0	0.0	7	13.2	2	3.5	29	29.9	10	10.6
Total 計	63	100.0	63	99.9	53	100.1	57	100.1	97	100.0	94	100.0
Mean 平均 mmHg	118		116		143		127		161		139	
Variance 分散 mmHg	308		157		842		541		1274		905	
Diastolic 拡張期												
<60 mmHg	9	14.3	12	19.0	0	0.0	0	0.0	1	1.0	2	2.1
60-69	20	31.7	26	41.3	3	5.7	12	21.1	7	7.2	10	10.6
70-79	21	33.3	17	27.0	12	22.6	8	14.0	13	13.4	25	26.6
80-89	7	11.1	8	12.7	12	22.6	21	36.8	22	22.7	32	34.0
90-99	3	4.8	0	0.0	13	24.5	9	15.8	23	23.7	13	13.8
100-109	1	1.6	0	0.0	9	17.0	5	8.8	15	15.5	8	8.5
110 +	2	3.2	0	0.0	4	7.5	2	3.5	16	16.5	4	4.3
Total 計	63	100.0	63	100.0	53	99.9	57	100.0	97	100.0	94	99.9
Mean 平均 mmHg	71		66		88		82		90		82	
Variance 分散 mmHg	465		122		270		174		360		176	

TABLE 13 PERCENTAGE OF URINARY FINDINGS IN PERSONS WITH AND WITHOUT PROTEINURIA  
AT CURRENT EXAMINATION

表13 今回の検査で蛋白尿がある者およびない者の尿所見の百分率

Finding 所見	Test Result 検査結果	Male 男		Female 女	
		Proteinuria 蛋白尿	Control 対照	Proteinuria 蛋白尿	Control 対照
1958-60 proteinuria 蛋白尿.....	Trace 痕跡	9.8*	2.2	7.1*	6.4
	Positive 陽性	30.5	2.2	42.9	3.6
1960-62 proteinuria 蛋白尿.....	Trace 痕跡	6.5*	4.3	7.1*	0.0
	Positive 陽性	50.0	1.1	51.4	3.6
Sugar 糖.....	Trace or 1+ 2+ to 4+ 痕跡	13.0	12.0	4.3	0.7
		5.4	2.2	1.4	2.1
Bacteria バクテリア.....	Positive 陽性	0.0	0.0	10.7	7.1
Red blood cells 赤血球.....	1 to 5	21.7*	14.1	36.4*	25.7
	>5	10.9	3.3	20.7	6.4
White blood cells 白血球.....	1 to 5	18.5	14.1	24.3*	18.6
	>5	4.3	3.3	20.7	7.1

\* P<.05 Negative findings, account for the balance between the percentages shown and 100%.

各分布において省略されている陰性所見の割合はここに示されている百分率と100%との差である。

## DISCUSSION

These data indicate that the finding of minimal, intermittent proteinuria during a sample survey is reason to suspect underlying cardiovascular-renal disease. Quantitative measurements of protein excretion were done in about half the persons with a positive nitric acid ring test. In only nine instances was one gram or more of protein excreted per 24 hours. About half the group with positive tests for protein in 1963-64 also had positive tests when examined 2 years earlier. Nevertheless, the group with proteinuria had more complaints on questionnaire; higher blood pressures currently and 4 years earlier; higher SUN levels; more previous ABCC-diagnosed cardiovascular-renal disease; and more frequently gave histories of illness compatible with glomerulonephritis.

There was a positive relation between thyroid disease and proteinuria, which was looked for on the grounds that the hypercalciuria of hyperthyroidism might predispose to renal disease. Thyroid diagnoses have not been considered in the detail necessary to know whether proteinuria is associated with hyperthyroidism specifically or with nodular thyroid glands. Myxedema is rare in this population and is not likely to account for the association. An unexpected finding was the low rate of prior treatment for peptic ulcer in persons with proteinuria. This factor was examined because of the possibility that proteinuria might be more common in persons treated with alkalinizing agents. Contrary to expectation, the reverse seemed to be the case. Further study will be required to clarify both of these findings.

Proteinuria rates were not related to exposure distance ATB in subjects irradiated after birth. Analyses were made of rates in the total sample, in nonhypertensive subjects, and in persons with no family history of renal disease, and of repeat test patterns. No relation to radiation exposure was detected.

There does seem to be a relation between proximity to the bomb hypocenter and rates of proteinuria in 18-year-old subjects who were in utero ATB. A previous study, combining children of various ages, did not reveal differences between exposed and control subjects in the frequency of significant urinary abnormalities.<sup>14</sup> However, in another study urine findings at ages 9 through 16 years of the subjects who were 18 years old in the present study were analyzed.<sup>11</sup> In Hiroshima children whose mothers were within 1500 m from the hypocenter, boys at ages 12, 15, and 16, and girls at ages 11, 13, 14, and 16 had higher proteinuria rates than did control children. Only the differences for girls at ages 13 and 16 were statistically significant.

## 考 察

今回の資料は、サンプル調査でごく軽度の間欠性蛋白尿の所見があれば、心臓血管腎臓疾患の疑いがあることを示している。硝酸輪環試験が陽性反応を呈した人の約半数に対して、尿中蛋白定量分析を実施した。24時間に1 g以上の蛋白が排泄されたのはわずか9例であった。1963-64年に蛋白陽性と認められた者の約半数には、その2年前に行なった検査でも蛋白があった。やはり、蛋白尿がある群には、質問書調査で訴えが多く、現在の検査また4年前の検査でも血圧が高く、血清尿素窒素値が高く、以前にABCCで心臓血管-腎臓疾患と診断されたことが多く、さらに糸球体腎炎と一致した病歴の頻度も高かった。

甲状腺機能亢進症の過カルシウム尿症のために、腎臓疾患にかかりやすくなるかもしれないと思われたので、この関係について探求した結果、甲状腺疾患と蛋白尿との間に正の関係が認められた。甲状腺の診断については、十分に詳細な考察を加えなかったため、蛋白尿が特に甲状腺機能亢進症と関係があるのか、または甲状腺結節と関連しているかどうかはわからない。この人口集団では、粘液水腫はまれであるので、認められた関連の原因ではないであろう。予期しなかった所見としては、蛋白尿のある者に、以前に消化性潰瘍に対して治療を受けたことのある者の割合が低率であったことである。アルカリ化製剤で治療を受けたことのある者に蛋白尿が多いかもしれないという可能性があるため、この因子について検討を行なったが、予期に反して、これは逆のようであった。この2つの所見を明確にするためには、さらに調査が必要であろう。

出生後に放射線照射を受けた対象者において、蛋白尿の頻度と、原爆時の被爆距離との間には関係はなかった。全サンプル、非高血圧対象者、および腎臓疾患の家族歴のない者における頻度、ならびに反復検査の結果における傾向についても解析が行なわれた。放射線被曝との関係は見いだされなかった。

原爆時に胎内にあった18歳の者における蛋白尿の頻度と爆心地からの距離との間には関係があるようである。各年齢の子供を合計して行なわれた以前の調査では、特記すべき尿異常の頻度には、被爆者と対照者との間の差を認めなかった。<sup>14</sup> しかし、もう1つの調査では、今回の調査で18歳であった者の9歳から16歳までの尿所見が解析されている。<sup>11</sup> その結果、母親が爆心地から1500 m未満にいた広島の子供では、男子は12、15および16歳時、女子は11、13、14および16歳時の検査で、対照児よりも蛋白尿の頻度が高かった。女子の13歳および16歳時の差だけが統計的に有意であった。

It is noteworthy that the mothers of four of the nine subjects in this age group with proteinuria and histories of glomerulonephritis were within 1400m from the hypocenters. The mothers of another three subjects were at 1600-1800m. These data suggest that radiation increases the frequency of proteinuria in these children during adolescence and that associated histories of glomerulonephritis are particularly common. Whether this results from an increase in the usual causes of glomerulonephritis (e.g., streptococcal infection) or whether in utero radiation causes a syndrome resembling glomerulonephritis cannot be determined from the present data. Although the children exposed in utero did not receive doses of radiation sufficient to cause renal damage in the adult kidney<sup>8,15,16</sup> it is possible that there was sufficient radiation to influence the fetus.<sup>17,18</sup> However, it must also be considered that living close to the zone of total destruction and economic deprivation, where streptococcal infection rates might have been highest, may have increased the risk of glomerulonephritis.

The age-specific rates for proteinuria in this Japanese sample are similar to those found in rural and urban adult Jamaicans by Miall, Kass, Ling, and Stuart.<sup>19</sup> In the present study, however, it was possible to extend the age range by including serial data from a group of children examined at ages 9 through 16 years. At age 18 these children were examined as part of the same survey from which the adult data were obtained. Age-specific rates begin low, reach a peak in adolescence, then decline and rise again with increasing age but do not reach the frequency found at adolescence until age 60. Acute leukemia has peak rates in childhood and again in older age groups, but most diseases are either high in early years and decrease with age (e.g., common cold and thyroid disease) or, much more commonly, start at a low frequency and increase with age. It is curious that the shape of the curve for acute leukemia, a disease whose rates are well known to be increased by exposure to radiation, bears some resemblance to that for proteinuria.

A question that comes to mind is whether those children with proteinuria during adolescence are the ones who have it in later life. Corollary to this is the possibility that increased rates of proteinuria in children exposed to radiation in utero indicate an increased risk of generalized cardiovascular-renal disease later in life. These important issues can be clarified only by continued observation of the present group of young adults for another 30 or 40 years. The task is difficult, but the implications are important. If proteinuria during adolescence is predictive of proteinuria in later years, the early identification of those who later would be candidates for the 'degenerative' disorders associated with proteinuria, principally arteriosclerotic and

この年齢群の中で蛋白尿および糸球体腎炎の病歴を有する9例中4例の母親が、爆心地から1400m未満にいたことは注目される。このほかに3例の母親は1600mないし1800mの位置にいた。これらの資料は、放射線照射のために、これらの児童が思春期に達すると蛋白尿頻度が増加し、糸球体腎炎の病歴を伴っていることが特に多いことを示唆する。これが糸球体腎炎の通例の原因(たとえば連鎖球菌感染)の増加の結果であるか、または胎内放射線照射が糸球体腎炎に類似した症候群を起こしたためかどうかは、現在の資料から決定することはできない。胎内被爆児が受けた線量は、おとなの腎臓に障害を起こすほどのものではなかったが、<sup>8,15,16</sup> 胎児に影響を及ぼすに十分であったということは考えられる。<sup>17,18</sup> しかし、完全に破壊され、経済的損失を受けた地域では連鎖球菌感染率が最高であったと思われるので、このような地区の近くに居住していた結果、糸球体腎炎の危険が増加したことがありうることも考えねばならない。

この日本人のサンプルにおける蛋白尿の年齢別頻度は、Miall, Kass, Ling および Stuart がジャマイカ島の農村および都市でみた蛋白尿の頻度と同じである。<sup>19</sup> しかし、今回の調査では、9歳-16歳時に検査した子供の連続観察資料を含めることによって、年齢範囲を広げることができた。これらの子供に対する18歳時検査は、おとなの資料が入手された調査の一部として行なわれた。年齢別の頻度は、初めは低い、思春期にピークに達し、その後下降し、年齢の増加につれて再び上昇するが、60歳までは思春期に認められた頻度には達しない。急性白血病の頻度には、幼少時と高年齢時の2つのピークがあるが、たいいていの疾患では、若年期に高く、年齢とともに減少するか(たとえば、通常のかぜおよび甲状腺疾患)、またはもっと多いのは、頻度が初めは低く、年齢とともに増加する場合である。放射線照射によって増加すると認められている急性白血病の曲線の形が、蛋白尿のそれとある程度類似しているのは興味あることである。

ここで気づく問題としては、思春期に蛋白尿を有する子供が晩年に蛋白尿が出現するかどうかということである。これに関連して考えられることは、胎内で放射線を受けた子供に蛋白尿の頻度が増加していることは、晩年に全身性心臓血管腎臓疾患の危険が大きいう可能性である。これらの重要な問題は、現在の青年対象群をさらに30年ないし40年間継続観察することによってのみこれを明確にすることができる。この仕事は困難ではあるが、重要な意味をもつものである。もし、思春期の蛋白尿が晩年における蛋白尿を予告する所見であるなら、動脈硬化性および細動脈硬化性血管疾患など、蛋白尿に関連の



arteriosclerotic vascular disease, would be facilitated.

one of the principal causes of death in old age would not only permit studies of pathogenesis, but hopefully would also aid in their treatment.

For no apparent reason, proteinuria is considerably more common in Hiroshima than in Nagasaki. The samples under study were selected similarly, have similar customs, and live under similar conditions. Furthermore, proteinuria rates seem to be increasing in Hiroshima and falling in Nagasaki. A comparable situation was reported previously for the finding of glycosuria and the diagnosis of diabetes mellitus.<sup>6</sup> Here, too, the abnormality was more common and seemed to be on the increase in Hiroshima.

One might anticipate that blood pressures would be higher in Hiroshima than in Nagasaki, inasmuch as subjects with diabetes mellitus and proteinuria have higher mean blood pressures than subjects without these abnormalities. That this is not so suggests, if methodological error can be excluded, that the major determinants of mean blood pressure values in these groups are not diabetes mellitus and proteinuria. Another way of illustrating this point is to note that the difference between the cities is apparent in the proteinuria rates of both hypertensives and nonhypertensives.

Tests for protein in the urine are simple and widely used in medical laboratories. Yet annual rates of positive and trace results show fluctuations that, in some measure, probably are due to methodological variation. Similarly, the lower rate of positive test results recorded during 1963-64, compared with the previous examination in 1960-62, probably is the consequence of laboratory variation. Such differences lend considerable emphasis to the need for careful control of laboratory standards in longitudinal studies such as those under way at ABCC. Of even greater concern, perhaps, are those qualitative clinical judgments which are not so easily subject to verification as are quantitative and semiquantitative laboratory procedures.

A study of the epidemiology of urinary tract infections in this population has already been reported.<sup>5</sup> Higher mean blood pressures were detected in patients with urinary infections than in uninfected patients. In the examination conducted 4 years previously, the difference between blood pressures of infected and uninfected patients was not significant, indicating that the elevation of pressures occurred in the interval. SUN levels were determined in the infected women but, because of the absence of control values, were not reported previously. These data are included in the present report. Despite a com-

ある「退行性」障害を起こしやすい人々の早期発見を容易にすることになろう。老齢における主要死因の一つを起こしやすい人々を、その若いころに発見できれば、その病原学的研究を行なうことが可能になるばかりでなく、治療にも役立つこととなろう。

蛋白尿は、長崎よりも広島の方に相当に多いが、その原因は不明である。本研究における対象者は同じ方法で選択され、同じような風習をもち、同一状況下で生活している。さらに、蛋白尿の頻度は、広島では増加し、長崎では減少しているようである。糖尿の所見および糖尿病の診断に関しても、同様な状態が先に報告された。<sup>6</sup> その場合も、広島にその異常が多く、また増加しているようであった。

糖尿病および蛋白尿を有する者は、これらの異常のない者よりも平均血圧が高いので、長崎よりも広島の方が血圧は高いことが予想されるであろう。しかし、そうでないことは、方法論に誤りがなければ、これらの対象群における平均血圧値の主要な決定因子が糖尿病および蛋白尿ではないことを示している。このことを示すもう1つの点は、高血圧者および非高血圧者の蛋白尿頻度に両市間の差が認められることである。

尿の蛋白試験は簡単で、医学検査室で広く用いられている。しかし、陽性および痕跡反応の年間頻度は、変動を示しているが、これは一部はおそらく方法の差によるものであろう。同様に、1963-64年間に記録された陽性結果が1960-62年の前回検査と比べると、低頻度であることは、おそらく検査方法の変更の結果であろう。このような差があることは、目下ABCCで実施中の研究調査のような縦断的研究において、検査基準を注意深く統制する必要のあることを大いに強調するものである。定量的および半定量的検査のように容易に確認のできない臨床的な定性的判定には、さらに注意を要するであろう。

この対象人口集団における尿路感染の疫学的調査の結果はすでに報告されている。<sup>5</sup> 感染のない者よりも、尿路感染のある者の平均血圧が高いと認められた。4年前に実施された検査では、感染者と非感染者との血圧には有意差はなく、血圧の上昇は、前回と今回の検査との間に起こったことを示している。感染を有する女に対し、血清尿素窒素測定を行なったが、対照者の検査値がなかったので以前には報告されなかった。今回の報告にはこれらの資料を含めた。血圧に同じような上昇があるにもか



parable rise in blood pressure, subjects with proteinuria had elevated SUN values, whereas subjects with urinary infections did not. These data suggest the presence of a renal lesion associated with proteinuria which decreases glomerular filtration rate. If a renal lesion is present in women with urinary infections, it does not appreciably alter this renal function.

## SUMMARY

A study of the epidemiology of proteinuria was conducted on about 5000 persons comprising a portion of the clinical sample under study at the Atomic Bomb Casualty Commission. In addition, data from previous examinations of similar samples were analyzed. Proteinuria was more common in Hiroshima than in Nagasaki. The rates for men and women did not differ within cities. Age-specific rates of proteinuria were peculiar, peaking in adolescence and old age. In the subjects under study proteinuria was frequently inconstant and usually represented excretion of less than 1.0 g of protein per day.

Prior exposure to radiation as measured by distance from the hypocenter was correlated with increased proteinuria rates in 18-year-old subjects who were in utero ATB. Subjects exposed after birth did not show this tendency. It is unsettled whether this is an effect of in utero irradiation and, if so, whether radiation results in renal disease by increasing the subject's susceptibility to the usual causes of glomerulonephritis or by some more direct mechanism.

Persons with proteinuria had higher mean blood pressures and serum urea nitrogen levels than controls and had other findings indicative of generalized cardiovascular-renal disease. Persons with thyroid disease had an increased risk of proteinuria whereas the converse was true of those with a history of treatment for peptic ulcer.

Many other factors were tested for a relation to proteinuria, including family history of renal disease, socioeconomic status, urinary symptoms, ingestion of medications, physical findings, hemoglobin levels, height, weight, ABO blood groups, audiometry, vibrometry, and serum cholesterol levels. Although urinary symptoms were more common in persons with proteinuria, the findings in other areas were not sufficiently different to suggest meaningful relations.

かわらず、蛋白尿を有する対象者では血清尿素窒素値が上昇していたのに対し、尿路感染のある者では上昇はなかった。これは糸球体濾過率の低下を生ずる腎臓病変が蛋白尿を伴っていることを思わせる。尿路感染のある女性に腎臓病変があるとしても、腎臓機能にはほとんど変化を起こしていない。

## 総 括

ABCCにおいて目下調査中の臨床サンプルの一部を構成する約5000人に対して、蛋白尿の疫学的研究が行なわれた。これに類似したサンプルについて以前に行なわれた検査から入手した資料も解析した。蛋白尿は長崎よりも広島に多かった。それぞれの都市内では男女間に蛋白尿の頻度に差はなかった。蛋白尿の年齢別発生頻度は特異的であって、思春期および老齢においてピークに達した。調査中の対象者においては、蛋白尿が持続的でないことがしばしばで、蛋白の排出量は通常1日につき1.0 g以下であった。

原爆時胎内にいて検査時に18歳であった対象者では、過去における放射線曝射の尺度としての爆心地からの距離と蛋白尿頻度の増加との間に相関があった。出生後に被爆した対象者では、この傾向を認めなかった。これが胎内放射線照射の影響であるかどうか、もしそうであれば、放射線によって糸球体腎炎の普通の原因に対する対象者の罹病性が増加したためか、または、なにかそのほかの、さらに直接的な機序のために、腎臓疾患となったかどうかは未決定である。

蛋白尿を有する者では、平均血圧および血清尿素窒素量は、対照者よりも高く、全身性心臓血管腎臓疾患を示すその他の所見もあった。甲状腺疾患を有する人々には、蛋白尿に罹患する危険率の増加があったが、消化性潰瘍の治療歴をもつものには、この逆が真であった。

蛋白尿との関係について、その他多くの要因が検討された。すなわち、腎臓疾患の家族歴、社会経済的状態、泌尿器系症状、薬物の摂取、診察所見、血色素量、身長、体重、ABO血液型、聴力検査、振動感覚計による検査、および血清コレステロール定量などである。泌尿器系症状は、蛋白尿を有する人々に多かったが、その他の所見には、有意な関係を示唆するほどの十分な差異はなかった。

## REFERENCES

### 参考文献

1. RELMAN AS, LEVINSKY NG: Clinical examination of renal function. In *Diseases of the Kidney*, ed by STRAUSS MB, WELT LG. Boston, Little, Brown, 1963  
(腎臓機能の臨床検査)
2. MAXSON WT: Benign proteinuria of childhood and adolescence. *Clin Pediat* 2:662-8, 1963  
(小児期および思春期の良性蛋白尿)
3. ROBINSON RR, GLOVER SN, et al: Fixed and reproducible orthostatic proteinuria. 1. Light microscopic studies of the kidney. *Amer J Path* 39:291-306, 1961  
(固定性で再現可能な起立性蛋白尿. 1. 腎臓の光学顕微鏡的研究)
4. ROBINSON RR, ASHWORTH CT, et al: Fixed and reproducible orthostatic proteinuria. 2. Electron microscopy of renal biopsy specimens from five cases. *Amer J Path* 39:405-17, 1961  
(固定性で再現可能な起立性蛋白尿. 2. 5例より得た腎臓組織の電子顕微鏡検査)
5. FREEDMAN LR, PHAIR JP, et al: The epidemiology of urinary tract infections in Hiroshima. *Yale J Biol Med* 37:262-82, 1965  
(広島における尿路感染症の疫学)
6. FREEDMAN LR, BLACKARD WG, et al: The epidemiology of diabetes mellitus in Hiroshima and Nagasaki. *Yale J Biol Med* 37:283-299, 1965  
(広島および長崎における糖尿病の疫学)
7. ANDERSON PS Jr: Attrition in the Hiroshima Adult Health Study: First cycle analysis. *Yale J Biol Med* 36:75-90, 1963  
(広島の成人健康調査における受診率. 第一診察周期の解析)
8. FREEDMAN LR, FUKUSHIMA K, SEIGEL D: ABCC-JNIH Adult Health Study. Report 4. 1960-62 cycle of examinations, Hiroshima and Nagasaki. *ABCC TR* 20-63  
(ABCC - 予研成人健康調査. 第4報. 1960-62年診察周期, 広島-長崎)
9. ADDIS T: Glomerular Nephritis: Diagnosis and Treatment. New York, MacMillan, 1952. pp 16-8  
(糸球体腎炎. 診断と治療)
10. BURROW GN, HRUBEC Z, FINCH SC: Background and status of clinical study to determine effects of in-utero exposure, Hiroshima and Nagasaki. *ABCC TR* 17-61  
(広島および長崎における胎内被爆の影響を究明する臨床研究の背景と現況)
11. FREEDMAN LR, KEEHN RJ: Urinary findings of children who were in utero during the atomic bombings of Hiroshima and Nagasaki. *ABCC TR* 14-66  
(広島と長崎における胎内被爆児の尿所見)
12. MILLER RW: Delayed effects occurring within the first decade after exposure of young individuals to the Hiroshima atomic bomb. *Pediatrics* 18:1-18, 1956  
(原爆被爆後の最初の10年間に広島の若年層被爆者に認められた遅発性影響)
13. BENGTTSSON V: A comparative study of chronic non-destructive pyelonephritis and papillary necrosis. *Acta Med Scand* 172(Supple 388), 1962  
(慢性非破壊性腎盂腎炎と乳頭壊死の比較研究)
14. SULLIVAN MP, TAKAHASHI Y: Incidence of abnormal urinary findings in children exposed to the atomic bomb in Hiroshima. *Pediatrics* 19:607-13, 1957  
(広島被爆児における尿の異常所見の頻度)
15. LUXTON RW: Effects of irradiation on the kidney. In *Diseases of the Kidney*, ed by STRAUSS MB, WELT LG. Boston, Little, Brown, 1963. pp 769-85  
(腎臓に対する放射線照射の影響)
16. AVIOLI LV, LAZOR MZ, et al: Early effects of radiation on renal function in man. *Amer J Med* 34:329-37, 1963  
(人間の腎臓機能に対する放射線の早期影響)
17. CRONKITE EP, BOND VP: Radiation Injury in Man. Springfield, CC Thomas, 1960. p 74  
(人類における放射線障害)

18. GUTTMAN PH, KOHN HI: Age at exposure and the acceleration of intercapillary glomerulosclerosis in mice. *Lab Invest* 12:250-6, 1963  
(マウスに対する放射線照射の年齢と糸球体毛細血管間硬化の促進)
19. MIALLE WE, KASS EH, et al: Factors influencing arterial pressure in the general population in Jamaica. *Brit Med J* 2:497-506, 1962  
(ジャマイカの一般人口の動脈圧に影響を与える要因)
20. WORLD HEALTH ORGANIZATION: Manual of the International Statistical Classification of Diseases, Injuries, and Causes of Death, 1955 Revision. Geneva, WHO, 1957. Vol 1  
(疾病, 傷害および死因統計分類提要)