

HEPATIC DYSFUNCTION IN HIROSHIMA AND NAGASAKI  
PREVALENCE, CLINICAL AND PATHOLOGICAL FEATURES

広島・長崎における肝機能異常  
その有病率，臨床特徴と病理

PETER B. GREGORY, M.D.  
KICHIRO AMAMOTO, M.D. 大本吉郎  
PHILIP G. ARCHER, Sc.D.  
ROBERT R. RICKERT, M.D.  
YOSHIAKI OMORI, M.D. 大森義昭  
O. JOSEPH BIZZOZERO, Jr., M.D.  
HOWARD B. HAMILTON, M.D.  
KENNETH G. JOHNSON, M.D.



ATOMIC BOMB CASUALTY COMMISSION

国立予防衛生研究所－原爆傷害調査委員会

JAPANESE NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH OF THE MINISTRY OF HEALTH AND WELFARE

## 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。

Approved 承認 30 May 1968

Research Project 研究課題 23-65

## HEPATIC DYSFUNCTION IN HIROSHIMA AND NAGASAKI

## PREVALENCE, CLINICAL AND PATHOLOGICAL FEATURES

## 広島・長崎における肝機能異常

## その有病率，臨床特徴と病理

PETER B. GREGORY, M.D.<sup>1†</sup>KICHIRO AMAMOTO, M.D.<sup>1</sup> 天本吉郎PHILIP G. ARCHER, Sc.D.<sup>2</sup>ROBERT R. RICKERT, M.D.<sup>3†</sup>YOSHIAKI OMORI, M.D.<sup>1†</sup> 大森義昭O. JOSEPH BIZZOZERO, Jr., M.D.<sup>1†</sup>HOWARD B. HAMILTON, M.D.<sup>4</sup>KENNETH G. JOHNSON, M.D.<sup>1</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

米国防子力委員会，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> Statistics,<sup>2</sup> Pathology,<sup>3</sup> and Clinical Laboratories<sup>4</sup>臨床部,<sup>1</sup> 統計部,<sup>2</sup> 病理部,<sup>3</sup> 臨床検査部<sup>4</sup>

†Surgeon, US Public Health Service, Bureau of Radiological Health, Population Studies Program, assigned to ABCC

米国公衆衛生局放射線保健部人口調査計画部門所属医師で ABCC へ派遣

†Hiroshima Branch Laboratory, Japanese National Institute of Health, Ministry of Health and Welfare

厚生省国立予防衛生研究所広島支所

#### ACKNOWLEDGMENT

##### 感謝のことば

The authors are indebted to the Department of Radiology for the processing and interpretation of many roentgenograms, to the Department of Sociology for their assistance in arranging clinic examinations, to the nurses for excellent patient care, and to Mr. John Kondo for his sensitive English-Japanese translation during the clinic visit.

多数のX線フィルムの処理と読影に当たられた放射線部，来診手続きの面で協力をいただいた医科社会学部，受診者の世話に当たられた看護課の職員諸氏，およびいきとどいた通訳の任を果たされた近藤慶久氏に対し謝意を表する。

A paper based on this report was submitted to *Gastroenterology*.

本報告に基づいた論文は雑誌「*gastroenterology*」に英文文献として提出された。

# CONTENTS

## 目 次

Introduction 緒 言 .....	1
Methods and Materials 方法および材料 .....	1
Results 成 績 .....	3
Discussion 考 察 .....	20
Summary 要 約 .....	24
Appendix 付 録 .....	25
References 参考文献 .....	27

Table 1. Sample screened with liver function tests	
表 肝機能検査異常を採知するためのスクリーニング検査標本 .....	4
2. Comparison of selected background data with screening test results	
選択した背景的資料とスクリーニング検査成績との比較 .....	6
3. History, symptoms, and physical findings on first return visit	
第1回再診時の病歴, 症状および全身所見 .....	10
4. Laboratory data on first return visit	
第1回再診時の臨床検査所見 .....	11
5. Subjects abnormal on all combinations of tests (initial examination)	
各検査において異常が認められた患者数(初診時) .....	13
6. Symptoms vs sequential behavior of the screening laboratory tests over three visits	
3回の診察時の症状と連続して行なったスクリーニング検査結果との比較 .....	13
7. Comparison of historical items with symptoms	
病歴と症状との比較 .....	14
8. Specific diagnoses	
特定診断 .....	15
9. Characteristics of the 29 biopsied subjects	
被生検29例の特徴 .....	16
10. Histopathologic diagnoses	
病理組織学的診断 .....	16

Figure 1. Age-adjusted percent distribution of liver function screening test values	
図 肝機能スクリーニング検査値の年齢調整百分率分布 .....	7
2. Mean values of liver function screening tests and % abnormal values	
肝機能スクリーニング検査の平均値および異常値を有する者の百分率 .....	8
3. Photomicrographs	
顕微鏡写真 .....	18

# HEPATIC DYSFUNCTION IN HIROSHIMA AND NAGASAKI

## PREVALENCE, CLINICAL AND PATHOLOGICAL FEATURES

### 広島・長崎における肝機能異常

#### その有病率，臨床特徴と病理

## INTRODUCTION

The frequency with which members of the U.S. Armed Forces contract infectious hepatitis in the Orient, the high percentage of cirrhosis and primary hepatic carcinoma in Japanese autopsy series, and the staggering incidence of posttransfusion hepatitis in Japan, all imply that liver disease is a serious problem in this part of the world.<sup>1-5</sup> Recent evidence from Taiwan and Korea, documenting widespread subclinical hepatitis in soldiers, suggests that overt liver disease may represent only a small fraction of the total prevalence.<sup>6-9</sup> Although the relevance of this subclinical form to more serious and overt disorders of the liver has long been debated, it is difficult to interpret its presence as advantageous to the host.<sup>9,10</sup>

The study reported here was undertaken to detect the prevalence of liver disease in a representative sample of the Japanese population by means of liver function screening tests, to characterize the detectable disease by appropriate medical evaluation, and to attempt to identify the environmental and other factors responsible for abnormality of liver function.

## METHODS AND MATERIALS

The subjects studied were drawn from the ABCC-JNIH Adult Health Study sample. This sample comprises about 10,000 men and women of all ages, alive on 1 October 1950, who were within 2000 m from the hypocenters, and 10,000 matched controls who were beyond 3000 m or not in the cities at the time of the atomic bombs (ATB). The atomic bomb survivors were all identified from schedules supplementary to the 1950 Japanese National Census.<sup>11</sup> Detailed exposure data are available on all subjects and estimates of individual whole-body doses received from the atomic bombs have recently become available.<sup>12</sup> Since few late sequelae of atomic radiation have been identified among the survivors, and these involve only a small number of persons, the sample can, without serious error,

## 緒言

東洋で服務する米軍関係者における流行性肝炎の罹病率が高いこと，日本の剖検例中の肝硬変と原発性肝癌の頻度が高いこと，および輸血後肝炎の罹病率がきわめて高いこと等は，いずれも肝臓病がこの地域における重大な問題であることを示唆している。<sup>1-5</sup> 最近，台湾および韓国からの報告に臨床症状のない肝炎が軍人に広くみられると記録されていることから，明確な肝臓病は総有病率の小部分を占めるにすぎないのではないかと示唆される。<sup>6-9</sup> この臨床症状のない型とより重篤かつ明確な肝障害との関係については，以前から長らく論議されているが，その存在が宿主にとって有利なものかどうかは解釈がむずかしいところである。<sup>9,10</sup>

ここに報告する調査は次のような目的をもって実施した。すなわち，肝機能に関するスクリーニング検査によって，代表的な日本人人口集団における肝臓病の有病率を探知し，適切な医学的評価によって探知できるものはその特質を明らかにし，また肝機能異常の原因となる環境的因子ならびにその他の要因を確認するために実施したものである。

## 方法および材料

調査対象者は，ABCC—予研成人健康調査標本から抽出した。この標本は爆心地から2000m未満の距離で原爆に被爆し，1950年10月1日現在生存していた各年齢層の男女約10,000人と，その人たちと年齢と性によって組み合わされた3000m以遠の距離にいた者および原爆時市内にいなかった者合わせて10,000人から構成されている。原爆被爆者はすべて1950年の日本国勢調査の付帯調査表によって確認された。<sup>11</sup> 調査対象者全員について詳細な被爆資料が判明しており，原爆から受けた各個人の全身被曝推定線量も最近判明するに至った。<sup>12</sup> 被爆者に原爆放射線に明らかに起因すると思われる後遺症はわずしか認められておらず，しかもこれは少数の者のみに認められているので，この標本は重大な誤差をもたらすことな

be taken as representative of the general population of Japanese. Since the Adult Health Study began in 1958, each surviving subject has been scheduled for examination at the ABCC clinics every 2 years, where routine medical and laboratory examinations are performed. Scheduling is arranged so that a representative subsample is seen each month. During the period reported here, over 80% of those sample members still resident in the areas served by the ABCC clinics were examined. This rate of participation is quite high for such a large, long-term project, and has been fairly constant over the course of the study among all exposure classes and both sexes, though in recent years, participation on the part of younger persons has been declining, largely because of migration. Of all members of the sample currently under age 30, regardless of residence, between 60% and 70% have been examined in each 2-year cycle. Background information on occupation, place of residence, financial status, drinking, smoking, dietary habits, source of drinking water, type of toilet, previous history of jaundice or severe liver disease, consumption of raw shellfish, and previous parenteral injections was available from routine questionnaires on most subjects included in this study.

Between 12 April-13 October 1965 in Hiroshima, and 2 May-3 November 1965 in Nagasaki, 3333 persons visited the ABCC clinics, of whom 2995 received liver function tests. A fasting blood sample was drawn for the cephalin-cholesterol flocculation (CCF), alkaline phosphatase, and serum glutamic pyruvate transaminase (SGPT) tests.<sup>13-16</sup> Those who came to the Hiroshima clinic on Friday were excluded for technical reasons. Screening tests are unavailable for those few who were examined by preference in their own homes and those who refused to have blood drawn. The methods for the CCF and the alkaline phosphatase tests differed somewhat between the two cities but duplicate determinations performed separately in each city on the same sample, although infrequently done, were reasonably comparable.

Subjects considered to have abnormal values ( $\geq 2+$  for CCF,  $\geq 30$  for SGPT or  $\geq 9.0$  for alkaline phosphatase) on screening were asked to return to the clinic on two more occasions. On the first return visit, a physician completed a detailed history and a physical examination to detect abnormalities of the liver. Liver function tests done at this time included the CCF, alkaline phosphatase, SGPT, protein electrophoresis, total bilirubin, thymol turbidity, SGOT, prothrombin time, cholesterol, and heterophile.<sup>13-22</sup> Esophagrams and skull films were taken when indicated. Multivitamin tablets were given at this visit to most subjects.

く日本人の一般人口集団を代表するものと考えてもさしつかえない。成人健康調査が1958年に開始されて以来、各被爆対象者に対して2年ごとにABCC外来において診察予定が組まれ、一般検査が行なわれている。毎月代表的な小標本が診察を受けられるように診察の予定を組んでいる。この調査の期間中にABCCの連絡地域内に居住していた調査標本構成員の80%以上が受診した。このように大規模な長期間にわたる研究としては、この受診率は相当高く、そして全調査期間中各被爆群および男女間において、ほぼ一定している。しかし、近年若年齢層の受診が減少している。これは主として市外転出のためである。居住地に関係なく30歳未満の標本構成員のうち、60%から70%までが2年ごとの診察周期に受診している。職業、居住地、経済状態、飲酒、喫煙、食習慣、飲料水の供給源、便所の種類、黄疸または強度の肝臓病の既往、生の貝類の摂取および以前注射による治療を受けたか否か、などに関する背景資料は、本調査対象者の大部分から質問票によって得られた。

広島では1965年4月12日から同年10月13日までの期間、長崎では1965年5月2日から同年11月3日までの期間に、3333人がABCC外来を訪れ、そのうち2995人について肝機能検査が行なわれた。セファリン・コレステロール絮状反応(CCF)、アルカリ性ホスファターゼ検査および血清グルタミン酸焦性酒石酸トランスアミナーゼ測定(SGPT)を行なうために、空腹時血液標本を採取した。<sup>13-16</sup> 金曜日に広島の外来を訪れた者は、技術上の都合で除外した。本人の希望により家庭で受診した少数の者および採血を拒否した者については、スクリーニング検査は行なわれなかった。CCFおよびアルカリ性ホスファターゼ検査の方法には両市間にいく分差異があった。しかし、時々同じ標本について両市で別個に測定をしたが、その結果はじゅうぶん比較しうるものであった。

スクリーニング検査の結果、異常値(CCF  $\geq 2+$ , SGPT  $\geq 30$ またはアルカリ性ホスファターゼ  $\geq 9.0$ )を示したと考えられた対象者には、さらに2回外来を訪れるよう勧めた。1回目の再診では、医師が詳しい病歴を聴取し、肝臓の異常を探知するための診察を行なった。その際に行なった肝機能検査には、CCF、アルカリ性ホスファターゼ検査、SGPT測定、血清蛋白電気泳動検査、総ビリルビン定量、チモール混濁反応、SGOT測定、プロトロンビン時間測定、コレステロール定量およびPaul-Bunnell氏反応が含まれた。<sup>13-22</sup> 必要に応じて食道X線検査および頭蓋X線検査を行なった。この回の受診者の大部分に



On occasion, a subject was advised to increase his dietary protein and to avoid both alcohol and overwork.

The second return visit, included a brief history, a repeat physical examination, CCF, alkaline phosphatase, and SGPT tests. Lupus erythematosus (LE) test preparations, calcium and phosphorus determinations were obtained on selected subjects.<sup>15,23,24</sup>

Liver biopsy was offered, and if accepted, the subject was admitted to the ABCC ward for this procedure. There were no complications in 29 liver biopsies with the Menghini needle.<sup>25</sup> Sections of the liver were fixed in 10% neutral formalin. Paraffin sections were exposed routinely to hematoxylin and eosin stains, Masson's trichrome stain, periodic-acid Schiff stain (before and after diastase digestion) and Laidlow's silver stain for reticulin.

The average interval between the initial and first return visit was 2.4 months in Hiroshima and 1.6 months in Nagasaki. The average interval between the first and second return visits for both cities was 2.7 months.

## RESULTS

**Test Results and Questionnaire Data** Table 1 shows the number of individuals seen during the study, the number and percent considered to have one or more abnormal test results, and the number who returned for the first and second follow-up visits by age, city, and sex.

Among Hiroshima residents, 328 (13.8%) of the 2369 subjects seen were not tested for liver function, whereas in Nagasaki only 10 (1.0%) of the 964 clinic visitors were not tested. Nearly all of those not tested in Hiroshima had come to the clinic on Friday when the laboratory, for technical reasons, was unable to perform the tests. Only a few in either city refused examination.

Among the total of 2995 persons tested in both cities, 562 (18.8%) had one or more abnormal tests by our criteria. Of those, 458 (81.5%) returned to the clinic for the first requested return visit and 412 (73.3%) returned for the second. The reasons for refusal to return for repeat examination were varied.

As can be seen in Table 1, the proportion of subjects with abnormal results on one or more tests generally followed a pattern of decrease with advancing age within each city and sex group.

総合ビタミン錠剤を与えた。食餌中の蛋白摂取量を増加し、飲酒ならびに過労を避けるよう時おり指示した。

2回目の再診では簡単な病歴を聴取し、再診察を行ない、CCF、アルカリ性ホスファターゼ検査およびSGPTの測定を行なった。特定の対象者に対してL. E. 細胞検査および血清カルシウムおよび磷の測定を行なった。<sup>15, 23, 24</sup>

肝生検を勧めた対象者で受諾した場合は、ABCC診断病室へ入院させてこの検査を行なった。Menghini針<sup>25</sup>によって29例に肝生検を行なったが、肝生検術中ないし術後の合併症は1例も認められなかった。肝組織標本は10%の中性ホルマリン溶液で固定し、パラフィン薄片はすべてH. E. 染色法、Masson三色染色法、過ヨウ素酸によるSchiff染色法(ジャスターゼ摂取前および摂取後)および銀線維に対するLaidlow銀染色法で染色を行なった。

初診と1回目の再診との平均間隔は、広島で2.4か月、長崎で1.6か月であった。1回目と2回目の再診の平均間隔は両市とも2.7か月であった。

## 成 績

**検査成績および質問票の資料** 表1は、調査期間中の受診者数、1つ以上の検査に異常があると判定された被検者数とその百分率、および1回目と2回目の再診察を受けた者の例数を年齢、都市および性別に示す。

広島に居住者で、受診した者2369人のうち328人(13.8%)は肝機能検査を受けていないが、他方、長崎では受診者964人のうちわずか10人(1.0%)に肝検査が行なわれなかったにすぎない。広島で検査を受けなかった者のほとんど全部は、臨床検査部の技術的な都合によって検査を実施できない金曜日に受診したものである。診察を拒否した者は両市ともごく少数であった。

両市で検査を受けた者合計2995人のうち、562人(18.8%)に、本調査の診断基準による検査異常値が1つ以上認められた。このうち、458人(81.5%)が1回目の再診を、412人(73.3%)が2回目の再診をそれぞれ受けた。再診を拒否した者の理由はいろいろであった。

表1にみられるとおり、1つ以上の検査に異常値が認められた受診者の割合は、一般に、両市および各性別群において、年齢の増加とともに減少している。



TABLE 1 SAMPLE SCREENED WITH LIVER FUNCTION TESTS BY AGE, SEX, AND CITY

表1 肝機能検査異常を採知するためのスクリーニング検査標本の診察時年齢、  
性および都市別分類

Age at Examination 診察時年齢	Seen at ABCC ABCCで受診した者	Tests Performed 検査実施者	Abnormal* 検査異常者	%	Return Visit 再診	
					1	2
Hiroshima Male 広島 男性						
< 30	68	65	6	9.2	5	5
30-39	231	212	53	25.0	42	35
40-49	118	109	22	20.2	18	16
50-59	173	146	20	13.7	14	13
60-69	194	168	28	16.7	21	18
70+	72	56	4	7.1	3	3
Total 合計	856	756	133	17.6	103	90
Average Age 平均年齢	49.8	49.1	46.7		46.3	46.4
Female 女性						
< 30	108	93	23	24.7	16	13
30-39	348	295	74	25.1	63	55
40-49	354	315	59	18.7	49	43
50-59	303	258	40	15.5	35	32
60-69	296	244	43	17.6	39	35
70+	104	80	12	15.0	8	8
Total 合計	1513	1285	251	19.5	210	186
Average Age 平均年齢	49.2	48.9	46.5		47.0	47.4
Nagasaki Male 長崎 男性						
< 30	35	35	7	20.0	7	7
30-39	127	125	24	19.2	16	16
40-49	56	56	10	17.9	8	8
50-59	79	78	12	15.4	10	9
60-69	67	67	5	7.5	5	5
70+	12	11	1	9.1	1	1
Total 合計	376	372	59	15.9	47	46
Average Age 平均年齢	46.4	46.3	42.8		43.5	43.3
Female 女性						
< 30	69	68	17	25.0	16	15
30-39	229	225	55	24.4	47	44
40-49	140	140	25	17.9	22	19
50-59	71	71	10	14.1	5	5
60-69	63	62	12	19.4	8	7
70+	16	16	0	0.0	-	-
Total 合計	588	582	119	20.4	98	90
Average Age 平均年齢	42.9	43.0	40.4		39.1	38.9

\*One or more abnormal liver function tests by the criteria: 次の診断基準による肝機能検査の1つ以上に異常を有する者  
CCF  $\geq 2+$ ; SGPT  $\geq 30.0$ ; and Alkaline Phosphatase  $\geq 9.0$ .

Figure 1 shows age-adjusted distributions of the results of each test, stratified by city and sex (the total screened group was used as the standard population for the age adjustment). It can be seen that the majority of test results was well within the limits of normality used in this study. For each of the three tests, it is evident that the distribution of values is quite comparable between the cities for persons of the same sex, while the shape of the distributions differ fairly markedly between the sexes.

Figure 2 shows combined data for the two cities and gives the distribution of mean test values and percent of values which were abnormal on an age- and sex-specific basis. Females clearly have higher mean CCF values and are more frequently abnormal than are males. This is most pronounced in women under 50 years of age. Males, on the other hand, have higher mean SGPT values and are more frequently abnormal according to this test than females at the younger ages. Mean values for the alkaline phosphatase test show relatively minor differences between the sexes. Few persons had abnormal results on this test by our criterion, but a slight increase in both mean values and proportion of abnormal values with advancing age for each sex is noted.

The proportion of subjects with abnormal results on one or more tests and the age-sex composition of this abnormal group did not vary significantly from month to month during the study.

The frequency of abnormal liver function was compared between subjects with positive and negative responses to questions of interest about their medical histories and living habits. Table 2 lists some of the comparisons. It was found in all except Nagasaki females that those who reported a history of jaundice or liver disease were more likely to have one or more abnormal liver function test values. The differences associated with a history of jaundice are generally small and not statistically significant, either individually or collectively (all statistical testing for items in this table employ the one-tailed X-test, weighted where appropriate<sup>26</sup>). The differences associated with history of liver disease are not statistically significant individually except for the Hiroshima male comparison ( $P < 0.05$ ). However, a weighted combination of the four differences is significant at the 1% level (in spite of the apparently negative association among Nagasaki females). Among all persons examined, 13.6% had been jaundiced and 12.7% recalled hepatic illness in the past.

図1には、各検査成績の年齢調整による分布が、都市および性別に示してある。(スクリーニング検査を受けた者全員を、年齢調整のための標準人口として用いた。)検査成績の大部分は、完全に本調査に用いた正常値の範囲内にあったことがわかる。3つの検査成績のいずれにおいても、数値の分布は、同じ性別群間においては両市の間でかなり類似しているが、男女間では著しく異なっていることが明らかである。

図2は、両市合計の資料を示し、検査の平均値の分布および年齢・性別にみた異常値の百分率の分布を示す。女性の平均CCF値は男性よりも明らかに高く、また女性には男性よりも異常の頻度が高い。これは50歳未満の女性に最も顕著である。他方、男性の平均SGPT値は女性よりも高く、若年齢群においてもこの検査による異常の頻度が女性よりも高い。アルカリ性ホスファターゼ検査の平均値では、男女間の差は比較的僅少である。本調査の検査基準による異常は、ごく少数の者に認められたにすぎないが、年齢の増加に従って、平均値を有する者および異常値を有する者の割合が、男女ともにやや増加している。

1つ以上の検査の結果が異常値を示した者の割合と、これら異常値群の年齢・性別構成には、月別にみた場合調査期間中大きな変動はなかった。

病歴および生活習慣に関する特定の質問に対して肯定的および否定的な回答をした受診者について、それぞれ肝機能異常の頻度を比較した。表2には、比較の一部が記載してある。長崎の女性を除いては、黄疸または肝臓病の既往歴があると述べた者には肝機能検査の1つ以上に異常値が認められる傾向があった。黄疸の既往歴有無の別と異常検査結果との間における差は、各比較群にも、また、全体としても、概して少なく、統計的に有意\*ではない(この表の各項に関する統計学的検定にはすべて一側カイ2乗法を用い、適当な場合に加重値を与えた<sup>26</sup>)。肝臓病の既往歴有無の別と異常検査結果の間における差は、広島男性群( $P < 0.05$ )を除き、各比較群とも有意ではない。しかし4つの群における差に加重値を与えて組み合わせをした場合は、(長崎の女性群に明らかに陰性的な関係があるにもかかわらず)1%水準において有意である。受診者全員のうち、黄疸の既往歴があったのは13.6%で、そのうち12.7%は肝臓病があったと答えた。

TABLE 2 COMPARISON OF SELECTED BACKGROUND DATA WITH SCREENING TEST RESULTS

表2 選択した背景的資料とスクリーニング検査成績との比較

Item 資料	Sex 性	City 市	% Abnormal Test Results 検査異常者の百分率	
			Positive History 病歴あり	Negative History 病歴なし
Jaundice 黄疸	Male 男	Hiroshima 広島	19.2	17.3
		Nagasaki 長崎	20.7	15.0
	Female 女	Hiroshima 広島	22.9	19.1
		Nagasaki 長崎	12.0	21.2
Liver Disease 肝臓病	Male 男	Hiroshima 広島	26.4	16.5
		Nagasaki 長崎	20.0	15.2
	Female 女	Hiroshima 広島	25.6	18.7
		Nagasaki 長崎	17.0	20.8
Injection within 6 months 過去6か月間の注射	Male 男	Hiroshima 広島	20.0	15.0
		Nagasaki 長崎	18.2	14.5
	Female 女	Hiroshima 広島	21.0	17.8
		Nagasaki 長崎	23.1	18.9
≥ 6330 ml of Beer or ≥ 1880 ml of Sake per week 週にビール 6330 ml 以上または酒 1800 ml 以上の摂取	Male 男	Hiroshima 広島	23.7	16.5
		Nagasaki 長崎	23.3	14.6

Nearly half (48.7%) of the sample members reported having received injections within the 6 months prior to examination. Of those reporting such a history the proportion with abnormal test results was higher in all four city and sex groups. In the aggregate, the difference between those who had and those who had not received injections is statistically significant ( $P < 0.005$ ). Relatively high alcohol consumption ( $\geq 6330$  ml of beer containing 4% alcohol, or  $\geq 1800$  ml of sake containing 17% alcohol, per week) was also found to be positively associated with abnormal liver function among males ( $P = 0.005$ ). Of those with abnormal liver function tests, 44.3% were from the highest consumption group, whereas 32.8% of those with normal values on all three liver function tests reported high alcohol consumption. So few females reported on their use of alcohol that the results did not warrant analysis.

Other variables screened for possible association with abnormal liver function included: place of longest residence, usual occupation, smoking habits, size of home (an index of financial status), frequency of eating raw shellfish and other dietary preferences, source of drinking water, type of toilet, and history of recent hospitalization or illness. None of these showed any clearcut relationship to the liver function test results, the

標本構成員のほぼ半数(48.7%)が、受診前6か月間に注射を受けたと述べた。これら注射を受けた者においては異常検査結果の認められた割合が両市および各性別群のすべてにおいて高かった。全体として、注射を受けた者と受けない者における結果には、統計的に有意な差がある( $P < 0.005$ )。男性において飲酒量が比較的多い者(1週間にビール(アルコール含有量4%)6330mlまたはそれ以上、あるいは酒(アルコール含有量17%)1800mlまたはそれ以上)についても、肝機能異常と陽性的関係があることがわかった( $P = 0.005$ )。肝機能検査で異常があった者のうち、44.3%は最多飲酒量群に属するものである。他方3つの肝機能検査がいずれも正常値を示した者においては32.8%が飲酒量が多いと述べた。女性では酒をのむと答えた者があまりにも少数であり、その結果を解析しても意味がないと思われた。

肝機能異常と関係があると考えてスクリーニングの対象とした他の変数には次のものがある。すなわち、最も長く居住した場所、日常の職業、喫煙癖、家屋の大きさ(経済状態の指標)、生の貝類の摂取頻度、およびその他の食餌上の嗜好、飲料水源、便所の種類ならびに最近の入院または疾病の有無などである。これらのいずれにも肝機能検査の成績と明確な関係は認められなかった。一

FIGURE 1 AGE-ADJUSTED PERCENT DISTRIBUTION OF LIVER FUNCTION SCREENING TEST VALUES

図1 肝機能スクリーニング検査値の年齢調整百分率分布

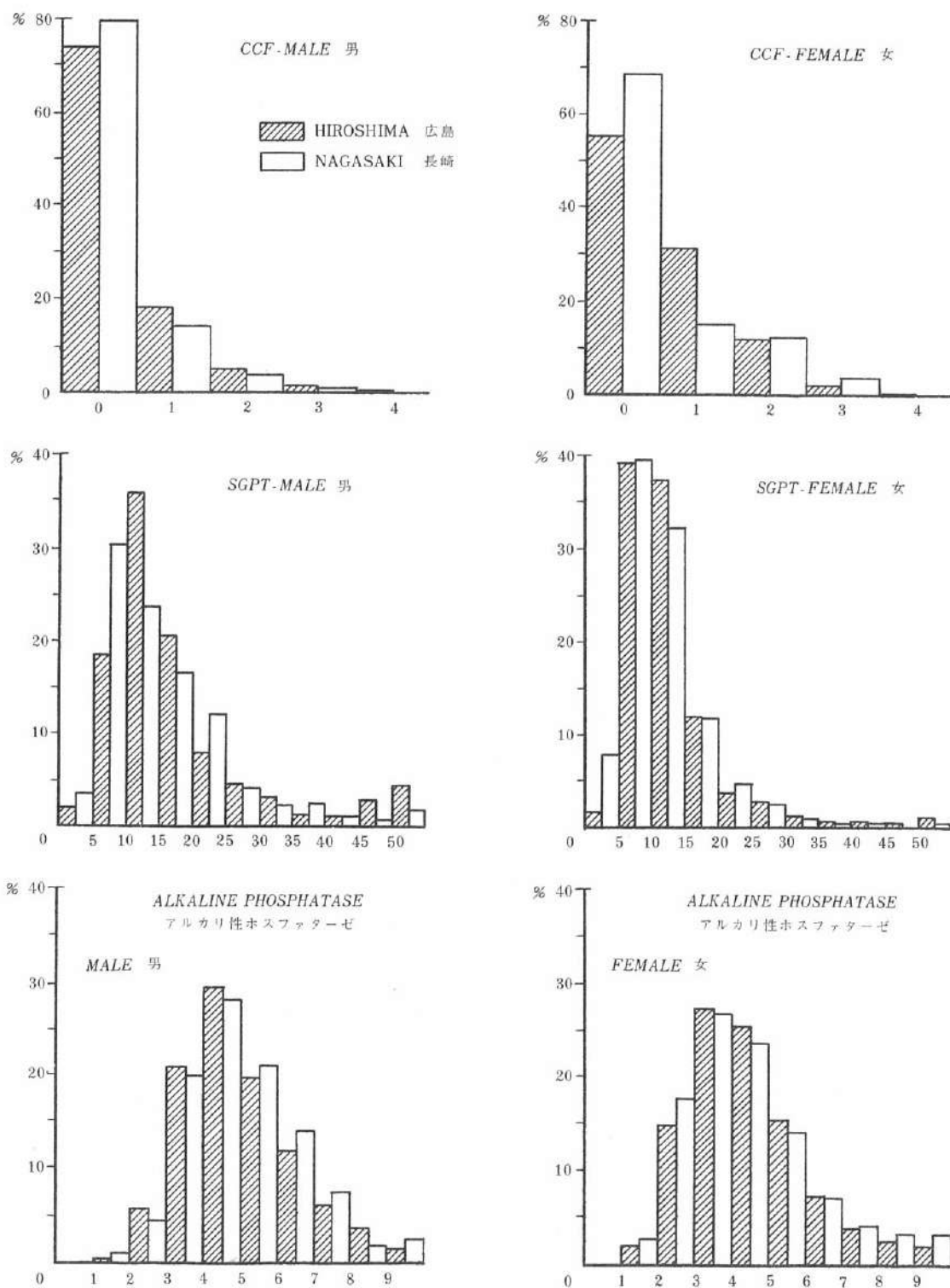
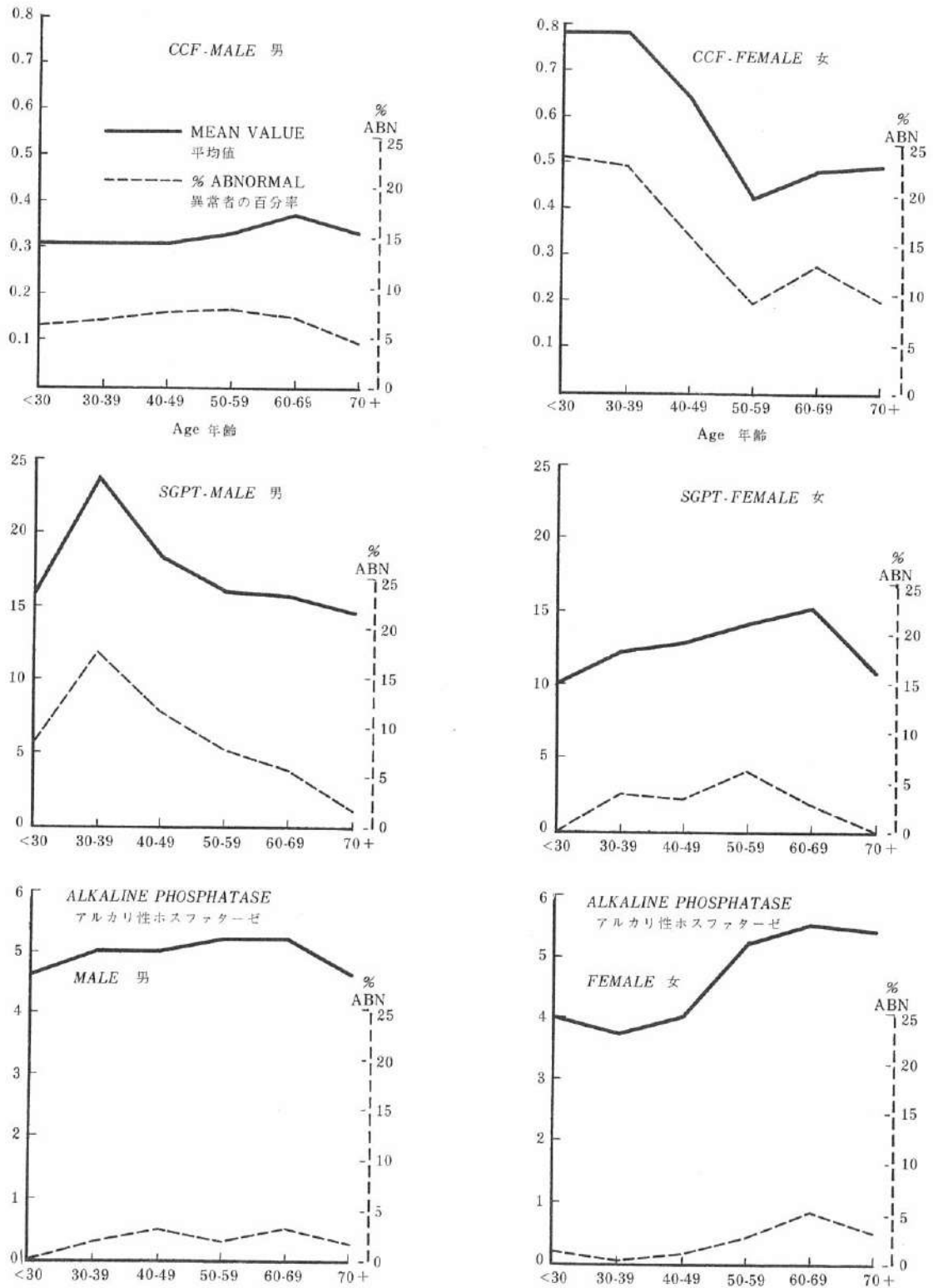


FIGURE 2 MEAN VALUES OF LIVER FUNCTION SCREENING TESTS AND % ABNORMAL VALUES

図2 肝機能スクリーニング検査の平均値および異常値を有する者の百分率



patterns displayed generally being characterized by small differences in the proportion with abnormal tests, or by differences which were not consistent in either magnitude or direction for the four city-sex groups. A positive association with abnormal test results was most strongly suggested among those who eat miso soup or drink milk daily (as opposed to less frequent consumption), though the latter factor was pronounced only among Hiroshima subjects (principally males). Miso is a rather salty soup, made principally from fermented soy bean paste. It is a very common staple in the Japanese diet and was reported to be consumed at least twice a week by fully three quarters of the sample members. Milk was reportedly drunk two or more times a week by more than half of the subjects. In view of the weakness of the association, it seems likely that these suggestions of relationships are merely artifacts, resulting from the large numbers of items screened for association, though plausible associative mechanisms could be postulated.

Examination for association with atomic bomb exposure was done on an age-, sex-, city-specific basis for each of the three liver function tests separately, and for all three tests combined, using distance from the hypocenter and reported presence or absence of acute radiation symptoms ATB as the criteria for exposure. No marked or consistent patterns were evident for any of the individual screening tests. There was a suggestion of elevated SGPT values among proximally exposed (<1400 m) males who were under 40 years of age at examination, but the departure from expectation was not statistically significant, even though it appeared to some extent among males from both cities. It must be concluded that exposure to ionizing radiation from the atomic bombs exerted no detectable influence on our test results.

**Clinical and Laboratory Data on Subjects with Abnormal Liver Function Screening Test Values**  
Table 3 lists pertinent additional history, recent symptoms and physical findings which were commonly elicited on their first follow-up visit from subjects with abnormal liver function screening test results. The data are presented by city and sex and ordered by decreasing frequency of occurrence. Current oral therapy was usually either an antacid preparation or a nonphenothiazine tranquilizer. Approximately half the illness and fever reported in the past 6 months was due to upper respiratory infections. The liver was considered enlarged if an edge was palpable one fingerbreadth or more beneath the right costal margin and the upper border of the liver was no lower than the fifth intercostal space. Induration of the liver was considered abnormal.

般に認められた結果の特徴は、異常検査所見を有する者の間において差が僅少であること、また両市および各性別群において差の大きさあるいは方向のいずれもが一貫していないことである。異常検査所見と陽性的な関係があるのではないかと最も強く示唆されたのは、毎日みそ汁または牛乳を飲む者(摂取頻度の低い者と対比した場合)であったが、牛乳を飲んでいる者は、広島の対象者(おもに男性)にのみ多くみられた。みそ汁は、おもに大豆を発酵させて作ったみそを使ったやや塩辛い汁である。これは、日本人の食餌中きわめて一般的な主要副食品であって、標本構成員の4分の3が少なくとも週に2度はこれを摂取すると述べている。牛乳を週2回以上摂取すると報告したものは対象者の半分以上であった。みそ汁あるいは牛乳の摂取と肝障害との関係は、普通あまりいわれていないことを考慮すれば、本調査にみられた関係は人工的なものであって、あまりにも多くの質問事項をスクリーニングに用いたために派生したものであるかもしれない。しかし、それらの関連性を仮定することはあながち無理だともいいきれない。

原爆被爆との関係を調べるために、被爆の判定基準として被爆距離および原爆時における急性放射線症状の有無を用いて、年齢・性別および都市別に3つの肝機能検査をそれぞれ別個に、また3つを組み合わせで行なった。個々のスクリーニング検査のいずれについても著明なまたは一貫した結果は得られなかった。診察時に40歳未満であった男性のうち、近距離(<1400m)被爆者のSGPT値に上昇が示唆され、しかもそれが両市の男性にある程度みられたにもかかわらず、期待値との差は統計的に有意ではなかった。原爆の電離放射線被曝は本調査のこれらの検査成績に何ら探知しうる影響を与えなかったと結論せざるをえない。

肝機能スクリーニング検査異常を示した対象者についての臨床所見および検査成績 表3には、肝機能に関するスクリーニング検査値が異常であった対象者の第1回目の再診で得られた関連追加病歴、最近の症状および全身所見を示す。所見は、都市および性別に示され、発生頻度の少ない順に整理してある。経口療法を受けたと述べた者の服用した薬剤は、通常、制酸剤または非フェノサイアジン精神安定剤であった。過去6か月間に何らかの疾病および発熱があったと報告したが、その約半数は上気道感染によるものであった。肝縁を右肋骨弓下1横指以上触れ、肝臓の上縁が第5肋間よりも下っていない場合は、肝肥大があると考えた。肝臓の硬結は異常と考えた。



TABLE 3 HISTORY, SYMPTOMS, AND PHYSICAL FINDINGS ON FIRST RETURN VISIT

表3 第1回再診時の病歴、症状および全身所見

Item 項目	Hiroshima 広島				Nagasaki 長崎			
	Male 男	%	Female 女	%	Male 男	%	Female 女	%
Total Subjects 合計	103		210		47		98	
History 病歴								
Current oral therapy 現在内服療法中	48	46.6	102	48.6	3	6.4	5	5.1
Illness in past 6 months 過去6か月間の疾病の有無	30	29.1	53	25.2	16	34.0	38	38.8
Fever in past 6 months 過去6か月間の発熱の有無	23	22.3	40	19.0	12	25.5	24	24.5
One or more of above 上記の事項1つ以上に該当する者	59	57.3	123	58.6	18	38.3	43	43.9
Symptoms 症状								
Fatigue 疲労	30	29.1	59	28.1	4	8.5	9	9.2
Anorexia 食欲不振	21	20.4	29	13.8	5	10.6	12	12.2
Weight loss >2kg 体重2kg以上の減少	11	10.7	10	4.8	6	12.8	7	7.1
Loss of taste for cigarettes* たばこの味覚減退	14	15.2	8	5.7	5	13.5	1	5.9
Nausea with fatty foods 脂肪摂取による悪心	11	10.7	27	12.9	0	0.0	7	7.1
Right upper quadrant pain 右上腹部痛	8	7.8	18	8.6	3	6.4	3	3.1
One or more of above 上記の症状が1つ以上あった者	52	50.5	99	47.1	14	29.8	28	28.6
Physical Findings 身体所見								
Hepatomegaly 肝臓肥大	43	41.7	61	29.0	14	29.8	20	20.4
Liver Tenderness 肝臓の硬化	35	34.0	60	28.6	8	17.0	9	9.2
Liver Induration 肝臓の圧痛	19	18.4	29	13.8	11	23.4	4	4.1
Spider nevi 星状血管腫	11	10.7	4	1.9	4	8.5	0	0.0
Liver palm 肝手掌紅斑	10	9.7	5	2.4	3	6.4	0	0.0
Palpable spleen 脾臓触知可能	4	3.9	4	1.9	0	0.0	0	0.0
One or more of above 上記の異常所見が1つ以上あった者	64	62.1	88	41.9	19	40.4	24	24.5

\*Excluding those who do not smoke for percentage calculation.

百分率の計算にあたっては喫煙しない者を除く。

These data demonstrate that Hiroshima subjects with abnormal liver function test values were more likely than those in Nagasaki to be symptomatic and to have abnormal physical findings. In addition, both symptoms and abnormal physical findings tended to be more common in males in both cities.

A history of gall bladder disease, dark urine, light stools, recent jaundice, exposure to solvents or to jaundiced individuals was obtained infrequently in either city. Jaundice was observed in only one male and one female in Hiroshima. Ascites was present in only one Hiroshima male and an abnormal venous collateral pattern was never observed.

Table 4 provides the results of eight liver function tests which were performed on all subjects with an abnormal initial screening test who returned for a first follow-up visit. Criteria for abnormality are included in the table. A substantial majority of

これらの所見からみると、肝機能検査で異常値が認められた広島の受診者には、長崎の受診者よりも自覚症状および全身所見異常が多かったようである。さらに、自覚症状ならびに全身所見異常は、両市の男性により多く認められる傾向があった。

胆嚢疾患、暗色尿、淡色便、最近の黄疸および肝臓に有害な溶剤または黄疸患者との接触の既往歴は、両市においてまれにしか得られなかった。黄疸は広島の男性1名、女性1名にのみみられた。腹水は、広島の男性1名にのみ認められ、異常な静脈側副循環像は1例も認められなかった。

表4には初回のスクリーニング検査で異常所見のあった受診者全員に対して第1回目の再診で行なった8つの肝機能検査の成績を示す。異常の判定基準もこの表に示してある。両市の受診者の大部分が、少なくともこれら検

TABLE 4 LABORATORY DATA ON FIRST RETURN VISIT\*

表4 第1回再診時の臨床検査所見\*

Laboratory Data 臨床検査所見	Hiroshima 広島				Nagasaki 長崎			
	Male 男	%	Female 女	%	Male 男	%	Female 女	%
Total Subjects 合計 .....	103		210		47		98	
CCF $\geq 2+$ .....	26	25.2	74	35.2	11	23.4	49	50.0
Alkaline Phosphatase アルカリ性ホスファターゼ $\geq 9.0$ .....	6	5.8	9	4.3	6	12.8	2	2.0
SGPT $\geq 30$ .....	45	43.7	30	14.3	13	27.7	4	4.1
Gamma Globulin Increase ( $>21\%$ of total) ガンマ・グロブリン値の増加(総グロブリン値の21%以上) .....	14	13.6	28	13.3	6	12.8	12	12.2
Total Bilirubin 総ビリルビン値 $> 1.5$ .....	5	4.9	5	2.4	1	2.1	0	0.0
Thymol Turbidity チモール混濁反応 $> 5.0$ .....	58	56.3	119	56.7	12	25.5	23	23.5
SGOT $> 40$ .....	33	32.0	18	8.6	6	12.8	5	5.1
Prothrombin Time プロトロンビン時間 $< 80.0\%$ ..	31	30.1	52	24.8	1	2.1	2	2.0
One or more abnormal test 臨床検査成績に1つ以上の異常を有する者 .....	93	90.3	175	83.3	40	85.1	62	62.3

\*Not included are 112 negative heterophile tests (Hiroshima) and data on cholesterol values (Generally lower in Nagasaki).  
この表には、広島における Paul - Bunnel 氏検査結果が陰性であった112例、および広島・長崎において一般に低かったコレステロール値に関する資料は示されていない。

subjects from either city was found to have an abnormal value on at least one of these tests. SGPT, SGOT, thymol turbidity, and prothrombin time were more frequently abnormal in Hiroshima subjects. The remaining abnormal test results were comparably distributed in both cities. Only the SGPT, SGOT, and CCF results demonstrate a sex-specificity for abnormality. In both cities 62 gall bladder series were performed and 15 were abnormal, also 55 esophagrams were performed and varices were demonstrated in 2 Hiroshima males. Esophagoscopy was not done.

The percentages of abnormal liver function test results and abnormal physical findings on the second return visit were generally comparable to those shown in Tables 3 and 4 for each city-sex group, and have consequently not been given. LE preparations were performed in both cities at this time and all 155 were negative.

Table 5 shows the number of people who were abnormal at initial screening for all combinations of tests. While these data are not compatible with an hypothesis of complete independence among the three tests, there is clearly very little overlap under the criteria for abnormality which were used. Among males, the SGPT test alone identified 117 (61%) of the 192 persons who were ultimately classified as abnormal, while the CCF test alone identified 76 (40%) of this group. In females, 303 (82%) of the 370 with abnormal test results were detected by the CCF test alone, while SGPT testing only identified 61 (16%) of the abnormal

查の1つに異常値を示した。SGPT値、SGOT値、チモール混濁反応およびプロトロンビン時間については、広島の受診者の方に異常の頻度が高かった。その他の異常結果の分布は、両市において類似していた。SGPT、SGOTおよびCCFの成績のみに、性別による異常値が認められた。両市で62例の胆嚢X線検査を行なったが、15例に異常が認められた。また、55例の食道X線検査で、広島の男性2人に静脈瘤が認められた。食道鏡検査は行なわなかった。

2回目の再診の際の肝機能検査所見と全身所見が異常であった者の百分率は、表3および表4に示した都市および性別群に関するものと概して類似していた。したがって本報では省略した。なお、今回両市で155のL. E.細胞検査を行なったが、いずれも陰性であった。

表5は、初回のスクリーニング検査の際に各種検査の組み合わせ全部に対して異常が認められた者の数を示す。これらの成績は、3つの検査がそれぞれ完全に独立したものであるとする仮説とは一致していないが、用いられた異常の判定基準によると重複は明らかに僅少である。男性では、最終的に異常と分類した者192人のうち117人(61%)にSGPT検査の結果だけで異常を確認した反面、CCF反応の結果だけではこの群の76人(40%)に異常を認めた。女性では、検査成績が異常であった者370人のうち303人(82%)が、CCF反応だけで発見されたが、一方、SGPT測定では異常群中61人(16%)が確認されただけである。アルカリ性ホスファターゼ検査だけでは、

group. Alkaline Phosphatase testing did not by itself contribute substantial numbers to the group classified as abnormal, and detected only 23 (12%) of the abnormal males and 34 (9%) of the abnormal females, 40% and 30% of whom, respectively, were abnormal on at least one of the other tests.

On examination of the individual test results on an age-, sex-, and city-specific basis, no single historical item appeared to be consistently associated with any one abnormal test result. It was noted, however, that patients who presented with an abnormal SGPT test were more likely to have symptoms and abnormal laboratory tests than were those who presented with an abnormal CCF test, for either sex or city.

Those who returned for both repeat visits to the clinic were stratified by two sets of criteria in order to examine further the relationships among history, biochemical results, and physical findings. Table 6 shows the distribution of subjects after this stratification. Symptoms noted during the first repeat visit formed the basis for separation into symptomatic and asymptomatic groups. The patterns of liver function screening test results on the initial and two return clinic visits allowed characterization with respect to the chronicity of abnormal test results. Self-limited progression from abnormal to normal liver function tests was the most common pattern in both cities, whereas recurrent abnormality infrequently occurred. A persistent abnormality is noted in approximately a third of the subjects in each city, regardless of symptomatology. Hiroshima subjects are again noted to be more frequently symptomatic than those in Nagasaki, and this does not appear to depend upon the behavior of their liver function tests over time.

Comparisons of subjects with self-limited, recurrent or persistent patterns of liver function test abnormalities with respect to other available data failed to incriminate any historical factor as responsible for assignment to any one group. In addition, there was no evidence of consistent association between any of the symptoms or physical findings shown in Table 3 and any of the three chronicity groups. As one might expect, the group classified as persistent showed a consistently higher percentage of abnormal results for virtually all of the biochemical tests listed in Table 4, within each city-sex category.

Patients classified as symptomatic were found to have more frequently reported a positive history of jaundice, liver disease, and/or recent injections (Table 7). The differences are marked, particularly for those reporting histories of jaundice and liver

異常と分類した群の探知にはあまり効果はなく、異常群の男性23人(12%)と異常群の女性34人(9%)が発見されたにすぎないが、この男性の40%と女性の30%にはその他の検査のうち少なくとも1つに異常が認められていた。

個々の検査成績を年齢、性および都市別に検討したところ、質問票中の項目では1つとして異常検査成績と一貫して関係があるようには思われなかった。しかし、SGPT検査に異常が認められた者には、CCF反応で異常が認められた者よりも、いずれの性および都市においても、自覚症状と臨床検査成績の異常が認められる可能性が多いように思われた。

病歴、生化学的検査成績、および全身所見との間の関係をさらに検討するため、2回とも再診察のために外来を訪れた者に、2組の判定基準による層別化を行なった。表6は、この層別化を行なったあとの受診者の分布を示す。1回目の再診察で認められた症状を、有症状群と無症状群とを区別する基礎とした。初診および2回の再診察のために外来を訪れた際の肝機能に関するスクリーニング検査の成績によって、異常の慢性度の特徴を知ることができた。肝機能異常から正常への自然寛解経過は、両市において認められた最も一般的な傾向であり、異常の再発はまれにしか認められなかった。症候に関係なく、両市の肝機能異常者の約3分の1に持続性の異常が認められた。ここでも広島の対象者の症状発現率は、長崎の対象者よりも高いことが認められたが、これは経時的に行なった肝機能検査の結果に影響されるものではないように思われる。

入手されている他の資料をもとに、肝機能検査の異常がそれぞれ自然寛解、再発または持続の型を示している者について比較をしたところ、それぞれの群に分類される原因となる病歴要因は認められなかった。さらに、表3に示す症状または身体異常所見と上記の3つの慢性肝機能異常群との間に一貫した関係は認められなかった。予期されたとおり、持続性肝機能異常群では、両市および男女両性とも、表4に示す生化学的検査全部に対する異常の頻度が、一貫して他の群より高かった。

有症状群の患者には、表7に示すとおり、黄疸、肝臓病あるいは最近注射を受けた事実がより高い頻度で認められた。無症状群との差は著しく、黄疸と肝臓病の既往歴

disease and, in all cases, consistent for all four city-sex groups. A comparison of physical findings and laboratory data between the symptomatic and asymptomatic groups failed to reveal any completely consistent patterns of association, though there was a general tendency toward more frequently abnormal laboratory values among symptomatic males in both cities.

のある者においては特に著明であり、これらの頻度は両都市・性別群とも一貫して高かった。症状のある男性に一般的に異常検査結果の頻度がより高い傾向が両市ともにあったが、有症状群と無症状群との身体所見および臨床検査所見の比較では、完全に一貫した関係は認められなかった。

TABLE 5 NUMBER OF SUBJECTS ABNORMAL ON ALL COMBINATIONS OF TESTS (INITIAL EXAMINATION)

表5 各検査において異常が認められた患者数(初診時)

Test 検査	Hiroshima 広島		Nagasaki 長崎		Total 計	
	Male 男	Female 女	Male 男	Female 女	Male 男	Female 女
CCF (C) .....	41	181	19	102	60	283
SGPT (S) .....	66	30	29	7	95	37
Alkaline Phosphatase (A) アルカリ性ホスファターゼ .....	9	18	5	6	14	24
C + S .....	12	14	2	2	14	16
C + A .....	0	2	1	0	1	2
S + A .....	4	4	3	2	7	6
C + S + A .....	1	2	0	0	1	2
None 異常なし .....	623	1034	313	463	936	1497
Total 合計 .....	756	1285	372	582	1128	1867

TABLE 6 SYMPTOMS vs SEQUENTIAL BEHAVIOR OF THE SCREENING LABORATORY TESTS OVER THREE VISITS

表6 3回の診察時の症状と連続して行なったスクリーニング検査結果との比較

Classification 分類	Symptomatic 有症状の者		Asymptomatic 無症状の者	
	Hiroshima 広島	Nagasaki 長崎	Hiroshima 広島	Nagasaki 長崎
* Self-limited 自然寛解	59	17	83	49
** Persisting 持続	46	10	53	37
*** Recurrent 再発	12	6	23	17
Total 合計	117	33	159	103

\* *Three screening liver function tests returned to normal by the third visit.*

3回目の受診時までには3回続けて行なった肝機能に関するスクリーニング検査が正常となった者

\*\* *One or more screening liver function tests abnormal on all three visits.*

3回の受診とも肝機能に関するスクリーニング検査の結果に1つ以上の異常が認められた者

\*\*\* *One or more screening liver function tests abnormal on the first and third visits, but not on the second.*

1回目と3回目の受診時に、肝機能に関する1つ以上のスクリーニング検査に異常が認められたが、2回目の受診時には、異常が認められなかった者

TABLE 7 COMPARISON OF HISTORICAL ITEMS WITH SYMPTOMS

表7 病歴と症状との比較

History 病歴	Male 男				Female 女			
	Symptoms 有症状の者	%	No Symptoms 無症状の者	%	Symptoms 有症状の者	%	No Symptoms 無症状の者	%
<b>Hiroshima 広島</b>								
Total 合計 .....	43		47		74		112	
Jaundice 黄疸 .....	9	20.9	5	10.6	16	21.6	12	10.7
Liver Disease 肝臓病 .....	11	25.6	5	10.6	12	16.2	10	8.9
Recent Injections 最近の注射 .....	33	76.7	19	40.4	48	64.9	60	53.6
One or more of above 上記のうち少なくとも1つ .....	37	86.0	21	46.8	51	68.9	70	62.5
<b>Nagasaki 長崎</b>								
Total 合計 .....	13		33		20		70	
Jaundice 黄疸 .....	3	23.1	5	15.2	2	10.0	2	2.9
Liver Disease 肝臓病 .....	1	7.7	2	6.1	3	15.0	2	2.9
Recent Injections 最近の注射 .....	8	61.5	11	33.3	11	55.0	32	45.7
One or more of above 上記のうち少なくとも1つ .....	10	76.9	17	51.5	13	65.0	33	47.1

When the combination of history, physical examination, and laboratory data (excluding biopsy material) permitted, a specific diagnosis was made on subjects with abnormal liver function screening tests. Table 8 lists the diagnostic breakdown, separately by city and sex. Only a very small proportion (7%) of those with abnormal screening test values could be given a diagnosis specifically relating to the liver. Of these, chronic hepatitis was the most common diagnosis given. Specific diagnoses were more frequent in Hiroshima than Nagasaki and tended to be more frequent among males than among females. Most diagnoses were proportionately distributed among age groups. Of the 38 subjects given a specific diagnosis, 29 (76%) had an abnormality on physical examination, 26 (68%) were symptomatic, 22 (58%) had persistently abnormal liver function tests, and 14 (37%) presented with more than one abnormal screening liver function test. Three of the 38 were not seen in follow-up, but the diagnosis was clearly documented in the record of previous clinic examination.

Most exposed members of the Adult Health Study have been assigned estimates of the radiation doses (T65D) they received ATB.<sup>12</sup> The distribution of the estimated doses was determined for the 36 Hiroshima patients who were given specific liver diagnoses. While there was a slight excess of observed cases (relative to expected numbers) among those exposed within 2000 m, this was confined to the relatively low dose (<100 rad)

肝機能に関するスクリーニング検査の結果に異常のある者で、病歴、全身検査所見および臨床検査所見(生検を除く)の3つをもとに特定診断を行なうことができた場合は診断を下した。表8は、都市および性別にその診断名を示す。スクリーニング検査結果に異常のある者に対して、ごく少数(7%)ではあるが、肝臓に関する明確な診断を下すことができた。このうち慢性肝炎が最も多い診断名であった。明確な診断は、長崎よりも広島において高い頻度で行なわれ、その性別頻度は、女性よりも男性に高い傾向があった。診断の大部分は、各年齢群においてつりあいのとれた分布を示した。明確な診断のなされた者38人のうち、29人(76%)に全身検査で異常が認められ、26人(68%)に症状があり、22人(58%)に肝機能検査で異常が持続的に認められた。また、14人(37%)には肝機能に関するスクリーニング検査の1つ以上に異常が認められた。この38人のうち3人は追加検査を受けなかったが、本調査の始まる以前に受けた臨床検査によって確定された診断がすでに明記されていた。

成人健康調査対象者のうち大部分の被爆者については、原爆時に受けた放射線量(T65D)の推定がなされている。<sup>12</sup> 明確な肝臓疾患の診断のなされた広島の患者36人の推定被曝線量の分布を求めてみた。その結果2000m未満の被爆者では(期待数の割合に類似して)観察例がやや多かったが、これらは線量の比較的低い群(<100 rad)

TABLE 8 SPECIFIC DIAGNOSES

表 8 特定診断

Diagnosis 診断	Hiroshima 広島		Nagasaki 長崎		Total 合計
	Male 男	Female 女	Male 男	Female 女	
Acute Hepatitis 急性肝炎 .....	1	1	-	-	2
Chronic Hepatitis 慢性肝炎 .....	10	10	1	-	21
Laennec's fatty infiltration Laennec 脂肪浸潤 .....	1	-	-	-	1
Post necrotic cirrhosis 壊死後肝硬変 .....	3	1	-	-	4
Metastatic carcinoma 転移癌 .....	-	2	-	-	2
Cholecystitis 胆嚢炎 .....	1	5	1	-	7
Passive liver congestion 肝臓の受動鬱血 .....	1	-	-	-	1
Total 合計 .....	17	19	2	0	38
Abnormal liver tests 肝機能検査で異常が認められた者の百分率	12.8%	7.6	3.3	0.0	
Screened for liver disease 肝臓病の有無についてスクリーニング検査を受けた者の百分率 .....	2.2%	1.3	0.5	0.0	

group, with a nearly corresponding deficiency of observed cases among those with high ( $\geq 200$  rad) estimated doses. The total distribution did not differ either substantively or significantly from what one would expect to obtain if 36 persons were randomly selected from the total sample.

**Clinico-Pathological Correlation** Biopsies were sought only among Hiroshima subjects, and only 2 of the 38 who were assigned diagnoses of liver disease on clinical grounds are among the group of 29 who consented to liver biopsy. These were a male diagnosed as having chronic hepatitis, and the female whose diagnosis was acute hepatitis. The biopsied group consists substantially, therefore, of persons who displayed some biochemical abnormality at the time of initial screening, but for whom careful clinical follow-up examinations failed to disclose any specific liver diagnosis. Some of the characteristics of the biopsied group are presented in Table 9. As a group, these subjects differ from all of those with abnormal liver function tests in being somewhat older and in more frequently having persistently abnormal liver function tests and abnormal physical findings.

Table 10 groups the biopsy specimens into six diagnostic categories on histologic criteria alone. Figure 3 presents representative sections from Categories II, III, IV, and V. None of the biopsy specimens completely fulfilled the criteria for group I, which were: conspicuous variation in appearance of hepatic cells, frequent balloon cells, single cell and/or focal necrosis, acidophil bodies, portal and parenchymal mononuclear cell infiltration, Kupffer cell proliferation and frequent

に限られていた反面、推定線量の高い群 ( $\geq 200$  rad) の観察例は、ほぼ似た割合で期待数よりも少なかった。全体の分布は、全標本から36人を任意に選択した場合に得られると期待される分布と実質的にも有意的にも異ならなかった。

**臨床・病理検査の相関関係** 広島調査対象者にだけ肝生検を勧めたが、29人が同意した。臨床検査によって肝臓病の診断を下した38人のうち肝生検を受けたのは2人だけであった。その1人は、慢性肝炎の診断を受けた男性で、他の1人は、急性肝炎と診断された女性であった。したがって、生検群は、実質的には、初回のスクリーニング検査では若干の生化学的異常が認められたが入念な追加臨床検査では明確な肝臓病が認められなかった者から成っている。生検群の特徴の一部は表9に示してある。この生検群は、異常肝機能検査所見のある者全体と比較した場合、やや高年齢である点および持続性の肝機能検査異常と全身検査所見異常の頻度がより高い点で異なっている。

表10は、生検材料を組織学的診断基準のみによって6つの診断区分に分類したものである。図3はその分類中のII, III, IVおよびVの代表的組織を示す。生検材料のいずれも、分類Iの診断基準である次の諸点、すなわち、肝細胞像の著明な変化、多くの気球様細胞、単一細胞あるいは巣状壊死、好酸性体、肝門と実質の単核細胞浸潤、Kupffer細胞増殖および中心静脈周囲に多くの細胞浸潤があることを完全に満たさなかった。この組織像は文



TABLE 9 CHARACTERISTICS OF THE 29 BIOPSED SUBJECTS

表9 被生検29例の特徴

AGE 年齢 .....	< 30 ..... 1	30-39 ..... 7	40-49 ..... 5	50-59 ..... 9	≥ 60 ..... 7
SEX 性 .....	Male 男 11	Female 女 18			
BACKGROUND DATA 背景資料 ..	History of Jaundice 黄疸の既往歴 ..	5	History of Liver Disease 肝臓病の既往歴 .....	5	
	Injections within 6 months		≥ 6330 ml beer, 1800 ml sake/week		
	過去6か月間の注射 .....	18	週にビール6330 ml以上または酒1800 mlの摂取 ...	6	
SYMPTOMS 症状 .....	Yes あり 12	No なし 17			
INITIAL TEST ABNORMAL .....	CCF .....	9 (Mean 平均値 1.5)	Alk. Phos. アルカリ性ホスファターゼ 1 (Mean 平均値 6.77)		
最初の検査の異常	SGPT .....	13 (Mean 平均値 50.9)	Any combination 各種の検査の組み合わせ .....	6	
BEHAVIOR OF TEST OVER TIME..	Self-limited 自然寛解 .....	4	Persisting 持続 .....	20	
くり返し行なった肝機能に関するスクリーニング検査の成績	Recurrent 再発 .....	5			
PHYSICAL EXAMINATION 身体検査	Normal 正常 .....	9	Abnormal 異常 .....	20	

Mean age 49.2, range 29-66 平均年齢49.2歳, 範囲29-66歳

TABLE 10 HISTOPATHOLOGIC DIAGNOSES

表10 病理組織学的診断

Group 群	Diagnosis 診断	Specimens 標本数
I	Acute hepatitis of the spotty necrotic type 斑状壊死型急性肝炎 .....	0
II	Hepatitis with some features of the spotty necrotic type 斑状壊死型の特徴を若干有する肝炎 .....	11
III	Chronic hepatitis of the spotty necrotic type 斑状壊死型慢性肝炎 .....	10
IV	Cirrhosis 肝硬変 .....	1
V	Non-specific reactive hepatitis 非特異的反応性肝炎 .....	3
VI	Fatty metamorphosis 脂肪変性 .....	4

cellular infiltration about the central veins. This is the typical histologic picture of acute viral hepatitis as defined in the literature.<sup>27-29</sup> The 11 specimens in group II had many of the histologic features of group I, but of a milder degree. Acidophil bodies were always present, but only rarely so in those with the mildest changes. Several of these specimens resembled the subsiding phase of hepatitis while others suggested persistent but mild activity. The 10 specimens in group III had features of groups I and II, in addition to histologic evidence of chronicity, which was: early portal and septal fibrosis, ductular proliferation, and most importantly 'piecemeal necrosis' (peripheral hepatocellular necrosis with a periportal infiltrate including plasma cells which surround small groups of liver cells, giving the lobule an irregular border).<sup>9,29</sup> Although fibrosis was rather prominent in six specimens, the lobular distortion was not sufficient to justify an unequivocal diagnosis of cirrhosis. Biopsies from the two subjects diagnosed as hepatitis by clinical criteria were both

献<sup>27-29</sup>に明示されている急性ビールス性肝炎の典型的なものである。第II群に属する11個の標本には、第I群の組織学的特徴の多くが認められたが、軽度であった。好酸性体は常に認められはしたが、変化が非常に軽度であった標本には、ごくまれにしか認められなかった。これらの標本の一部は、肝炎の寛解期に類似する像を呈したが、その他の標本は持続性かつ軽度の活動性病変の存在を示唆した。第III群の10個の標本は慢性化を示す組織学的証拠、すなわち、門脈周囲組織および中隔組織の線維化、細胆管性増殖ならびに「ピースミール壊死」(肝細胞の小群を取り囲む形質細胞の門脈周囲浸潤を伴う末梢性肝細胞壊死でそれにより小葉の辺縁を不整ならしめる)を示したが、第I群と第II群の特徴もあわせて示した。<sup>9,29</sup>線維化は、6個の標本においてやや著明であったが、明確に肝硬変と診断するには小葉の変形がじゅうぶんではなかった。臨床診断基準によって肝炎と診断された患者2人の生検材料は、いずれも第III群に分類され

classified as group III. One specimen, included in group IV as cirrhosis, had many features of chronic hepatitis (group III) and in addition, had marked distortion of the lobular architecture with formation of pseudolobules and regenerative nodules. The three specimens in group V had many of the features found in group II, but no acidophil bodies. Group VI includes four specimens whose predominant histologic abnormality was fatty change. Three had conspicuously vacuolated nuclei, containing glycogen; and one had a few acidophil bodies. In none of the specimens, however, were the changes sufficient to include it in one of the five other hepatitis groups. Together, the 29 biopsy specimens were further remarkable for the rarity of bile stasis and the absence of alcoholic hyalin bodies.

Exclusive of groups V and VI, the specimens demonstrated a gradient of morphologic change corresponding to the diagnostic groups. Those with the mildest and least specific abnormalities were generally in group V (nonspecific reactive hepatitis). In groups II, III, and IV there was not only a progressive increase in the severity of the lesions but also in the number of microscopic features which, while not specific, characterize the histology of viral hepatitis. None of the specimens was typical of acute viral hepatitis (group I), however.

All cases in groups II, III, and IV had acidophil bodies. These, of course, are not specific for viral hepatitis and are present in a variety of conditions, notably infectious mononucleosis, some drug-induced lesions (especially after monoamine oxidase inhibitors and cinchophen) and in patients with burns treated with tannic acid.<sup>9</sup> These conditions were excluded in our subjects by history and appropriate laboratory tests.

The 10 subjects who were considered to have chronic hepatitis on the basis of their liver biopsy (group III) were older and had higher mean SGPT values than those of the other groups. This group with chronic hepatitis included all six subjects who had more than one abnormal liver function screening test.

When grouped on the basis of the histologic appearance of their liver biopsy, the six groups so formed included about equal proportions of both sexes, and differed little with respect to past history, symptoms, physical findings (save for spider nevi and liver palm), or behavior of the screening liver function tests over time. The three patients with nonspecific reactive hepatitis (group V) were female and had presented with an

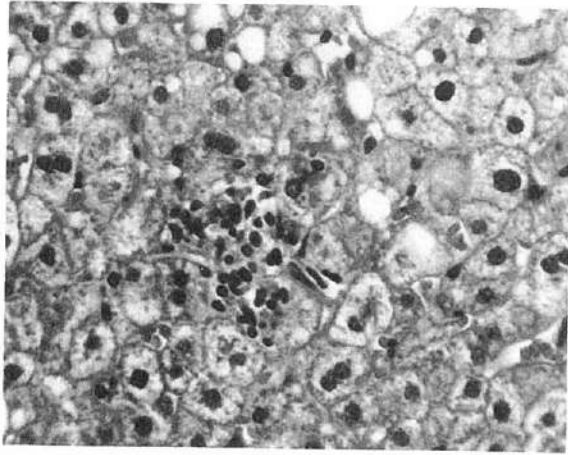
た。肝硬変として第IV群に入れた標本1個には、慢性肝炎(第III群)の特徴が多く認められ、さらに、偽小葉形成および再生結節とを伴う小葉構造の著明な変形が認められた。第V群の標本3個には、第II群に認められた特徴が多くみられたが、好酸性体は存在しなかった。第VI群中の標本には、4個に脂肪変性がおもな組織学的異常として認められ、3個にグリコーゲンの収容されている空胞化の著明な細胞核が、また、1個に少数の好酸性体がそれぞれ認められた。しかし、標本のいずれにも、他の5つの肝炎群の一つに含めるに足る変化は認められなかった。29の生検標本の結果を総合すると、著明な所見として、胆汁うっ滞がまれでありアルコール性硝子体が欠如していたことであった。

第V群と第VI群を除いた標本には、それぞれの診断群に相当する形態学的変化が認められた。異常が最も軽度で特殊性の少なかったのは、一般に第V群(非特異性反応性肝炎)に入れられた。第II群、第III群および第IV群には、病変の重篤度の漸進的増悪のみならず著明な検鏡所見の漸進的増加も認められた。これらはビールス性肝炎特有のものではないが、組織学的にはその特徴を示している。しかし、いずれの標本にも、急性ビールス性肝炎(第I群)の特徴を有するものは認められなかった。

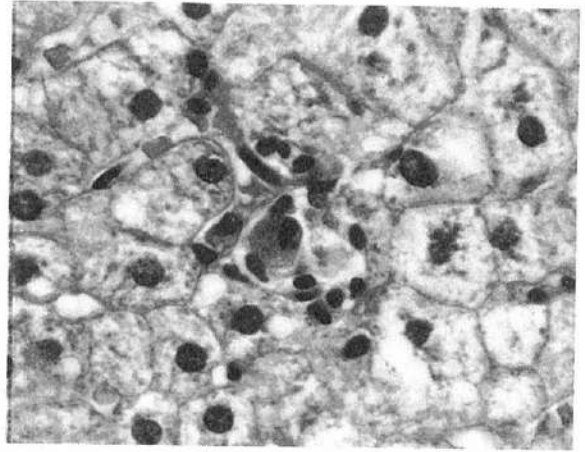
第II群、第III群および第IV群の全例に好酸性体が認められた。もちろん、これはビールス性肝炎に特有のものではなく、各種の病態、特に伝染性単核細胞増殖症、若干の薬物誘発性病変(特にモノアミン酸化酵素抑制剤およびcinchophen 使用後)およびタンニン酸で治療を受けた火傷患者に認められる。<sup>9</sup> 肝生検対象者中にそのような患者がいなかったことは病歴および適切な臨床検査によって明らかであった。

肝臓の生検によって慢性肝炎であると考えられた対象者10人(第III群)は、その他の群の対象者よりも高年齢でSGPT平均値も高かった。この慢性肝炎群には、肝機能に関するスクリーニング検査の1つ以上に異常が認められた6人の患者全部が含まれていた。

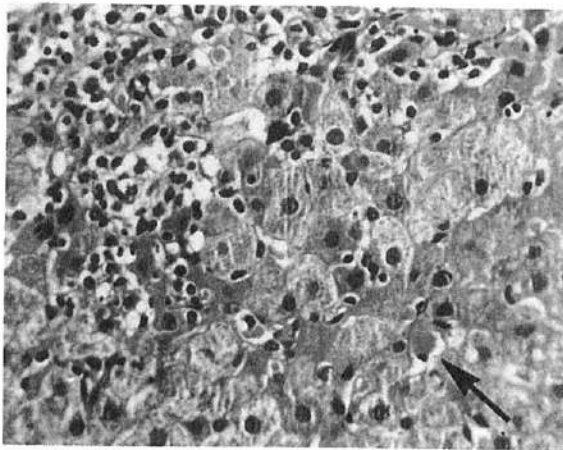
肝生検の組織像によって患者を分類したところ、6つの群では、男女の比はほぼ同じで、既往歴、症状、全身所見(ただし星芒状血管腫および肝硬変性手掌紅斑を除く)および経時的に行なった肝機能に関するスクリーニング検査の成績においても大差はなかった。非特異性反応性肝炎患者3人(第V群)は女性で、スクリーニング検査



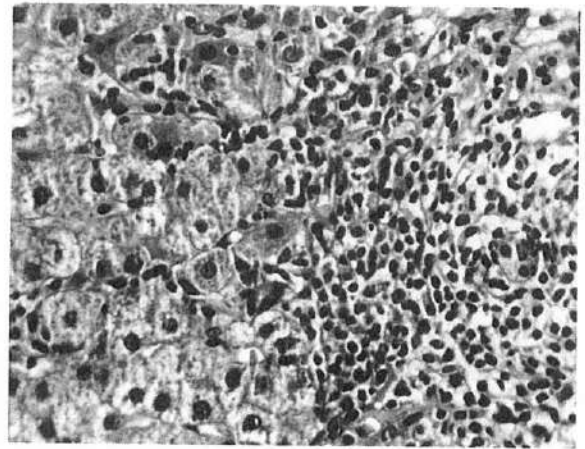
A *H & E x 375*



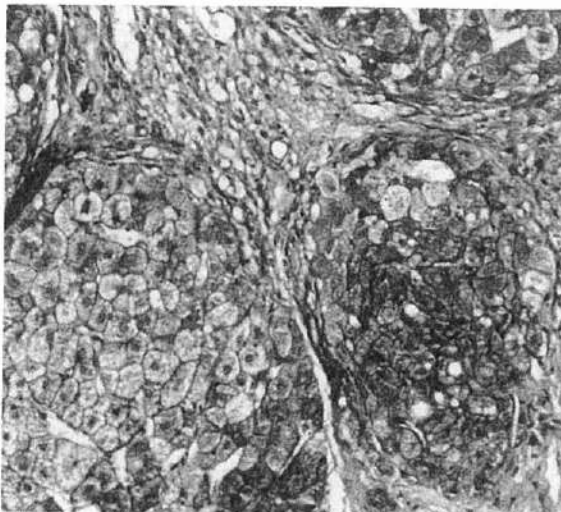
B *H & E x 600*



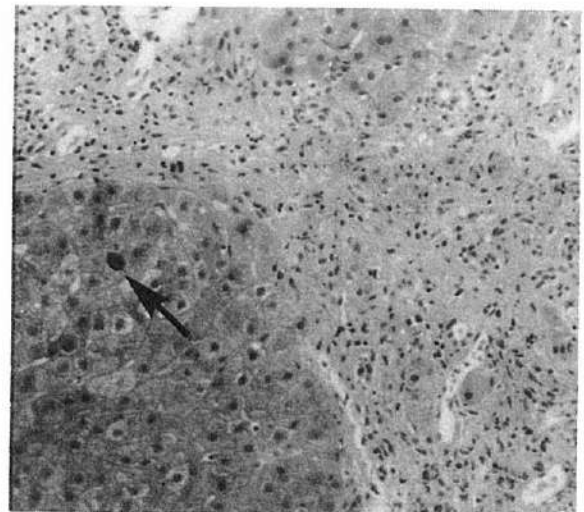
C *H & E x 375*



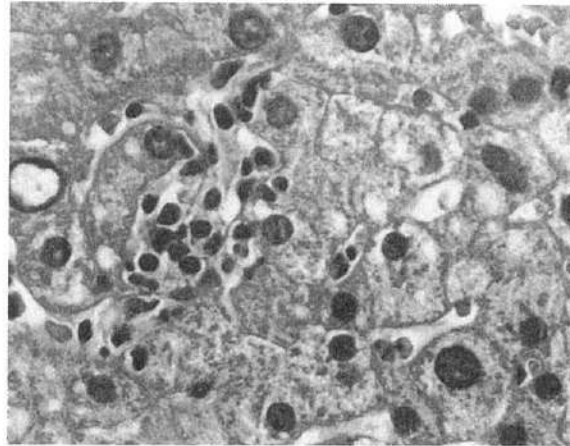
D *H & E x 375*



E *Trichrome x 190*



F *H & E x 190*



G

H & E x 600

FIGURE 3 PHOTOMICROGRAPHS

図3 顕微鏡写真

*A & B (Group II, Case [redacted]). A, focal necrosis and cellular infiltrate, variation in appearance of hepatic cells and occasional binucleate cells; an acidophil body is illustrated in B.*

AおよびB(第II群, 症例[redacted])。Aでは巣状壊死および細胞浸潤, 肝細胞像の変化ならびに少数の2核細胞が認められ, Bには好酸性体がみられる。

*C & D (Group III, Case [redacted]). C, extensive cellular infiltrate and focal necrosis with an acidophil body (arrow). D illustrates portion of portal tract with dense infiltrate and irregular border due to 'piecemeal necrosis.'*

CおよびD(第III群, 症例[redacted])。Cでは好酸性体(矢印)を伴う広範性細胞浸潤巣と巣状壊死が認められる。Bでは濃密な浸潤巣および「ピースミール壊死」による不整形辺縁を伴う門脈周囲組織の一部を示す。

*E & F (Group IV, Case [redacted]). E, septal fibrosis and regenerative nodules; an acidophil body (arrow) is seen in F near margin of portal scar.*

EおよびF(第IV群, 症例[redacted])。Eでは中隔線維化および再生結節を認め, Bでは門脈周囲の瘢痕組織辺縁付近にみられる好酸性体(矢印)。

*G (Group V, Case [redacted]). Note focal cellular infiltrate, variation in appearance of hepatic cells and prominent Kupffer cells.*

G(第V群, 症例[redacted])。巣状細胞浸潤像, 肝細胞像の変化および著明なKupffer細胞が認められる。

abnormal CCF as their only screening test abnormality. The four subjects with fatty metamorphosis (group VI) included one woman who drank <6330 ml of beer or  $\leq 1800$  ml of sake per week and three who were obese. One had a diabetic glucose tolerance test. This group of patients was further remarkable for a mean cholesterol value 90 mg/100 ml higher than the mean for the 25 other biopsied patients. Four of the patients in group II drank  $\geq 6330$  ml of beer or  $\geq 1800$  ml of sake per week, but none had characteristic changes of alcoholic liver disease on biopsy.

## DISCUSSION

Diseases of the liver are relatively common throughout the world; cirrhosis, in particular, being one of the 10 leading causes of death in the United States among both males and females, whites and nonwhites.<sup>30</sup> In 1966, in the US 26,692 deaths were attributed to cirrhosis, giving crude death rates of 18.2 and 9.5 per 100,000 population for males and females, respectively. In Japan, deaths due to cirrhosis are only slightly less common, the rates having been consistently 13 and 7 per 100,000 for males and females, respectively, for the years 1961 through 1964.<sup>31</sup> For deaths from cirrhosis, Japan and the US occupy intermediate positions, with some of the middle European countries (e.g., France and Austria) having rates 2 to 3 times as high, while the Scandinavian countries, England, and Ireland report crude rates between 2.0 and 4.1 per 100,000 population.<sup>32</sup>

Yoshida<sup>33</sup> reported the results of a hospital survey undertaken in 1963 in Japan, in which 4.2% of patients were reported to suffer from hepato-biliary disease. Of these, 20% had acute hepatic disorders, 30% chronic hepatitis and 10% liver cirrhosis, while 3% had malignant tumors and the remaining 37% other biliary system disease. He reports regional variation, with the highest rates of cirrhosis in the western and southern areas of Japan. In particular, hospitals in Hiroshima Prefecture reported cirrhosis among 9.4 patients per 1000 examined. For Nagasaki Prefecture, the rate was 7.9 per 1000 patients. Similar regional variation in liver disease has been noted by others.<sup>32</sup>

In the ABCC autopsy series, cirrhosis is a frequent diagnosis, and was present in fully 12% of autopsies between 1961-65. It was the principal autopsy diagnosis in over 3% of autopsies between 1951-65.<sup>3</sup>

While cirrhosis is not to be equated with hepatic disease in general, the belief is widely held that it can be a sequela of icteric hepatitis, and it is

中CCFだけに異常所見が認められた。脂肪変性が認められた患者4人のうち1人は女性で1週間にビール6330 ml以上または酒1800 ml以上を飲み、3人は肥満型であった。そのうち1人は、糖負荷試験の結果が異常であった。さらに、これら患者のコレステロール平均値は、他の生検患者25人の平均値よりも90 mg/100 mlも有意に高かった。第II群の患者中4人は、1週間にビール6330 ml以上または酒1800 ml以上を飲んでしたが、生検ではいずれにもアルコール性肝臓病特有の変化は認められなかった。

## 考 察

肝臓病は世界中に比較的広く認められる。特に肝硬変は米国においては白色人種と有色人種および男女両性の間における主要10死因の一つである。<sup>30</sup> 米国の肝硬変に起因する1966年の死亡例数は26,692であって、人口100,000人当たりの粗死亡率は男性18.2、女性9.5である。日本では肝硬変による死亡例は米国よりもごくわずかに少なく、1961年から1964年までの人口100,000人当たりの死亡率は、一貫して男性13、女性7であった。<sup>31</sup> 肝硬変による死亡率では、日本と米国は全世界では中位に位いし、中部ヨーロッパ諸国の一部(たとえばフランスやオーストリア)では、これによる死亡率は2-3倍高いが、スカンジナビア諸国、英国およびアイルランドでは、粗死亡率は人口100,000人当たり2.0-4.1となっている。<sup>32</sup>

吉田<sup>33</sup>は、日本で1963年に行なわれた病院調査の結果について報告している。吉田の調査では患者の4.2%が肝・胆管性疾患に罹患していると発表している。このうち、20%に急性肝臓障害、30%に慢性肝炎、10%に肝硬変および3%に悪性腫瘍そして残りの37%にその他の胆管系疾患があった。また、吉田は日本の西部および南部では肝硬変の有病率が最も高いと地域的にも差のあることを報告している。特に広島県の諸病院の報告によると、受診者1000人当たり9.4人に肝硬変が認められている。長崎県については、この疾患の有病率は、受診者1000人当たり7.9であった。その他の研究者も肝臓病に地域差があることを認めている。<sup>32</sup>

ABCCの剖検調査では、肝硬変の診断がしばしばなされ、1961-65年までの期間に行なった剖検の12%に肝硬変が認められた。この疾患は、1951-65年の期間に行なった剖検例の3%以上において主要剖検診断となっていた。<sup>3</sup>

肝硬変は、一般の肝臓病と同じには考えられていないが、黄疸性肝炎の後遺症である可能性があると考えられ



considered possible that it can also be a direct consequence of nonicteric hepatitis,<sup>6,9,10</sup> notwithstanding the existence of some studies reporting evidence to the contrary.<sup>34</sup>

Few large-scale epidemiologic studies of hepatic dysfunction have been reported, and those that have are generally confined to particular sex or age groups, most commonly military personnel.

In the present study of Hiroshima and Nagasaki residents, the proportion with abnormal test values among those screened for abnormality of liver function was far higher than has been reported elsewhere in the Far East.<sup>6-9,35</sup> However, differences in the proportions for the several studies cited are entirely attributable to the different criteria of abnormality, different study procedures, and differences in the age and sex distributions of the persons studied. While the present report concerns results of screening persons of both sexes and all ages over 25, and utilizes a battery of three liver function screening tests, and a relatively low value as the criteria for SGPT abnormality, the other studies cited have been conducted on young males and have required two successive SGPT values over 40 (or over 50) as the criterion for abnormality.<sup>6-9</sup> With these definitions, the other reporting investigators found a prevalence of about 2% to 2.5% of persons with abnormal screening test values. Using the same criteria with our male sample members under 40 years of age, we would compute a prevalence of about 1% to 1.5% abnormal persons in Nagasaki and about 4% to 5% abnormal persons in Hiroshima. It therefore appears reasonable to conclude that the true proportion of those in Hiroshima and Nagasaki with abnormal liver function differs little from the proportion in other areas of the Far East, but that the present study detected a larger proportion of this abnormal group, including somewhat milder cases as well as others characterized by a broader range of biochemical dysfunction. It is further tempting to speculate that screening with a full battery of liver function tests would delineate the entire group who display any abnormality of liver function, and that this group would be some higher percentage of those tested and would include the present abnormal group as a subset.

The results of this study clearly show that the sample screened display different result patterns for different age and sex groups as well as for different liver function screening tests. This phenomenon has not been noted before and cannot be readily explained.<sup>36-38</sup> One might speculate that higher proportions of abnormal values could be expected among younger persons in an environment

であり、また非黄疸性肝炎が直接の原因となりうることも考えられている。<sup>6,9,10</sup> もちろん、これらと反対の説を裏づける研究も若干ある。<sup>34</sup>

肝機能障害に関する大規模な疫学的調査についてはほとんど報告がない。またその数少ない報告も概して特定の性または年齢群に限定されており、最も多い例は軍人に関するものである。

広島と長崎の居住者に対する今回の調査では、肝機能異常を探知するためのスクリーニング検査を受けた者のうち、検査値に異常の認められた者の割合は、極東の他の地域で報告されているものよりもはるかに高かった。<sup>6-9,35</sup> しかし、引用したいろいろの研究結果における割合の差の原因は、すべて異常に対する判定基準、研究方法および調査対象者の年齢・性別分布の差に基づくものである。本報告は、男女の25歳以上の各年齢群のスクリーニング検査の結果に関するもので、肝機能に関する3つのスクリーニング検査を用い、SGPT異常の判定基準を比較的低い値にしている。これに対して、引用したその他の研究は、若年齢の男性について行なわれたものであり、異常の判定基準として2回続けてSGPT値が40以上(または50以上)あることを要件としている。<sup>6-9</sup> これらの定義を使用して、その研究者らはスクリーニング検査で認められる異常の発現率が約2% - 2.5%であると述べている。本調査の40歳未満の男性標本構成員に同じ判定基準を適用した場合、計算の結果、長崎では約1% - 1.5%、広島では約4% - 5%に異常があることになる。したがって、広島と長崎の肝機能異常者の真の割合は、極東のその他の地域における割合とほとんど異ならない。そして本調査では比較的軽症例およびより広範囲な生化学的機能障害を有する症例を含めた異常者群の大部分を探知できたと断定することが妥当であると思われる。さらに、興味をひかれる次のような考察が可能になろう。すなわち、各種の肝機能検査を全部用いてスクリーニングを行なうならば、肝機能異常を有する者すべてを明らかにすることができ、しかもその場合、異常者群に含まれる者の百分率は多少高くなり、本調査の異常者はこの群の一部として含まれることになる。

この調査の結果によると、肝機能スクリーニング検査を受けた標本には各検査ごとに年齢および性別群でそれぞれ異なる成績が認められる。この現象は以前に認められなかったものであり、容易に説明できない。<sup>36-38</sup> 肝炎の有病率が高い環境にいる若年齢者に異常値を有する者が多くいることが予想できる反面、高齢者では、多くの



with a high prevalence of hepatitis, the older persons having more frequently developed immunity to the infectious agent. However, the apparent sex specificity of the screening tests, coupled with the consistency of the results for each test between the two cities and the absence of an age gradient among those with specific liver diagnoses, argues against such a simple explanation. The age dependence seen for individual tests, whatever its etiology, accounts for the decreasing proportion of persons with one or more abnormal test results with advancing age, since the limits defining abnormality in this study were fixed at one value for all age groups.

The observed association between history of jaundice or liver disease and abnormal test results suggests that a moderate proportion of the abnormal group may have a chronic form of liver disease, and this was sometimes found. Injections, a notorious transmitter of the hepatitis virus, are more frequent in the past history of those with abnormal liver function tests in both cities. This is not surprising when it is realized that the use of disposable needles is rare, whereas the practice of intravenous glucose and vitamin injections is very common indeed. Virtually half of our sample members reported having received injections within the 6 months preceding examination. On the other hand, consumption of raw shellfish was not more common in those with abnormal liver function, although its role in the development of overt viral hepatitis in the United States has been well documented.<sup>39,40</sup> These observations do not implicate any single hepatitis virus in the genesis of abnormal liver function, because both the Infectious Hepatitis (IH) and the Serum Hepatitis (SH) viruses can be transmitted by either needle or mouth.<sup>41,42</sup> It is usually assumed, however, that injections are more likely to be associated with Serum Hepatitis, whether icteric or anicteric.

Although the association of alcohol consumption with the development of abnormal tests in the male is clearly documented, the mechanism of its action is uncertain, primarily because the amount of alcohol consumed may be small and the characteristic changes of alcoholic liver disease were not found on biopsy. It may be that the reported amount of alcohol consumption by males in this study was sufficient to increase their susceptibility to intercurrent infections with the hepatitis virus. Such a mechanism has been postulated in the past to explain a high proportion of hepatitis virus carriers among chronic alcoholics, although the evidence is inconclusive.<sup>43</sup> It is also possible that those who drink more than a minimal amount may, as a group, be characterized by other living

人がその病原体に対する免疫を有すると考えられるかもしれない。しかし、スクリーニング検査で性別による特異性が明らかであること、また、両市間の各検査成績の一貫性および特定肝臓病の診断を受けた者の間に年齢による差が欠如していることなどと相まって、このような簡単なことでは説明できない。この調査における諸検査の異常値の範囲は全年齢群を通してそれぞれ一つの値に定めているので、一つ以上の異常検査結果を有する者の割合が年齢の増加とともに減少することは、個々の検査で認められた年齢依存性(原因はともあれ)によって説明することができる。

黄疸または肝臓病の既往歴と異常検査成績との間に関係が観察されたことから、異常群の相当数には慢性型の肝臓病があるのではないかと示唆され、事実このことは少数ではあるが生検により確認された。注射は肝炎ビールスを伝播するものとして知られているが、両市において異常検査結果を有する者の既往歴に注射を受けたと述べている者が多いことが認められている。ブドウ糖静注やビタミン注射療法が非常に広く行なわれている反面、使用後捨ててしまう注射針はほとんど使用されていない事実から考えると、これは驚くに値しない。本調査の対象者中、実質的に半数は検査前6か月以内に注射を受けたと報告している。他方、米国における明確なビールス性肝炎の発生に関する生の貝類摂取の影響についての報告があるが、<sup>39,40</sup> 本調査では異常肝機能検査成績を示した者に生の貝類を摂取する者が特に多く認められた事実はなかった。流行性肝炎も、血清肝炎も、そのビールスは注射針または口から伝わるがあるので、<sup>41,42</sup> 上記の観察結果はどちらか1つの特定の肝炎ビールスと肝機能異常の発生とを結びつけるものではない。しかし、一般に黄疸性または無黄疸性血清肝炎は注射と深い関係があると推定されている。

アルコール摂取と男性における異常検査値との関係については、本調査で明らかにされているが、その作用機序は明確ではない。これは主として、アルコール摂取量が少ないからかもしれないと考えられたためと、生検でアルコール性肝臓病特有の変化が認められなかったからである。男性調査対象におけるアルコール摂取量は、肝炎ビールスの散発性感染に対する感受性を増加するに適当な量であったかもしれない。過去において、慢性アルコール中毒患者の間に肝炎ビールス保有者の割合が高いことを説明するために、このような機序が仮定されているが、<sup>43</sup> その裏づけは確定的ではない。少量以上の酒類を飲む者は、1つの集団として感染の可能性を増加させ

habits which tend to increase their exposure to possible infection. The social custom of drinkers exchanging their sake cup or beer glass with each person present cannot be disregarded as a likely mode for infection.

Although radiation hepatitis has been reported,<sup>44</sup> we found no clearcut, long-term effect of exposure to the atomic bomb on either the patterns of liver function test results or among those with specific diagnoses pertaining to the liver.

The clinical syndrome presented by those with abnormal liver function tests in Hiroshima and Nagasaki is a mild disorder, for the majority were asymptomatic and had essentially negative physical examinations. In fewer than 2% of those screened were the findings (short of biopsy) sufficient to establish a specific diagnosis relating to the liver. By all observed indications, Hiroshima subjects had a more severe disease than those in Nagasaki but no explanation was suggested for this apparent regional difference, although the finding is not surprising, for the prevalence of the more severe liver disorders, hepatitis and cirrhosis, is known to vary from area to area in Japan.<sup>32,33</sup> The tendency for the male to have a more overt and persistent form of illness is also poorly understood. This observation may in part reflect the sex-specificity of the liver function screening tests, for high SGPT values, which were more common among males, tended to be associated with more severe disorder of the liver in either sex. One might also speculate that a higher prevalence of detectable disease among males may result from the tendency of the male of both cities to drink more alcohol than the female. Whatever the explanation, this finding parallels the roughly two to one predominance of cirrhosis in males in Japan and elsewhere.<sup>45</sup> It could also provide a rationale for the unexpected severity of the liver disease found in surveys restricted to young men in the Far East, where 44%-46% of those with abnormal SGPT tests developed either chronic hepatitis or cirrhosis in 3 to 6 months.<sup>6-9</sup> It should be emphasized, however, that disease of this severity in either sex was detected only infrequently in this study.

The 29 patients who consented to liver biopsy are nearly all (27 of 29) from the group who could not be assigned a specific liver disease diagnosis on clinical and/or laboratory grounds. In spite of the nonspecific clinical picture, all of the biopsy material displayed some degree of hepatic damage. Though some were of a relatively nonspecific pathologic nature, 22 of the 29 specimens showed changes consistent with, but not necessarily unique to, a viral hepatitis origin.

る傾向のある他の特殊な生活習慣を持っているかもしれない。宴席で杯やグラスを交換する献杯の慣習も感染の考えられる要素として無視できない。

放射線肝炎についてはすでに報告があるが、<sup>44</sup> 本調査では、原爆被爆による明確な長期影響によると思われる一定の型の肝機能検査成績または特定の肝臓病は認めなかった。

広島および長崎における肝機能検査異常例の大部分には自覚症状がなく、全身検査でも異常所見はなく、これら対象者に認められた臨床症候群は軽度のものである。生検を受けた例を除いて、スクリーニング検査を受けた者で特定の診断を下すに足る所見が認められたのは2%以下であった。すべての観点から、広島の対象者は長崎の対象者よりも重症度の高い疾患を有していたが、この明らかな地域差の原因は示唆されなかった。しかし、重症肝障害、肝炎および肝硬変の有病率は、日本においては地域によって異なることがわかっているので驚くに値するものではない。<sup>32,33</sup> より明確で持続的な型の肝疾患が男性に認められる傾向があることもよく理解されていない。男性にSGPT値の高い者がより多く認められたが、男女いずれにおいてもこの検査でSGPT値が高いことと強度の肝臓障害との間に関係のある傾向が認められているので、この観察は肝機能に関するスクリーニング検査の性別特殊性の一部を反映しているかもしれない。男性において探知可能な疾患の有病率が高いことは、両市の男性が女性よりも多量に飲酒する傾向があるためとも考えられる。その理由のいかんにかかわらず、この所見は日本および外国における肝硬変の男女比2:1の比率にほぼ一致する。<sup>45</sup> またこれは極東の若年齢男性について行なわれた諸調査(SGPT値異常者の44%-46%が慢性肝炎か肝硬変に検査後3-6か月の間に罹患している)で発見された肝臓病が意外に重篤であることの根本的理由づけとなりうる。<sup>6-9</sup> しかし、本調査では、「意外なほど重篤」なものは男女ともにごくまれにしか認めなかったことをつけ加えたい。

肝臓の生検に応じた患者29人のほとんど全部(29人中27人)は、全身所見あるいは臨床検査所見をもとに特定の肝臓病の診断を下すことのできなかった群に属している。臨床所見が非特異性であったにもかかわらず、生検材料にはすべてある程度の肝臓損傷が認められた。一部の結果は、比較的非特異性のものではあったが、29の標本のうち21例にビールス性肝炎に起因する変化と一致する様相が認められたが、必ずしもそれ特有のものではなかった。

Surprisingly, patients with persistently abnormal liver function tests did not necessarily have the findings of chronic hepatitis on liver biopsy in this study, although this was usually the finding in other series.<sup>6-9</sup> This observation plus the observed high levels of SGPT activity on screening in those whose biopsy was classified as chronic hepatitis suggests that chronicity may depend on multiple severe exacerbations of hepatitis, rather than on a smoldering persistent low grade process.

In contrast to the high proportion of cirrhosis (13.9%-17%) seen to develop in soldiers with anicteric hepatitis in Korea and Taiwan, cirrhosis was present in only one biopsied specimen in our series and that from a man with no clinical evidence of the disorder. Cirrhosis was not judged to be present in six other biopsy specimens with rather prominent fibrosis, because the basic lobular architecture appeared preserved. However, some of these specimens may have come from livers that would be considered cirrhotic if gross examination had been possible. This unavoidable inadequacy of the needle biopsy as well as minor observer variation might explain this discrepancy between the findings in this study and those in Korea and Taiwan.<sup>6-9</sup> Overt cirrhosis was nonetheless a comparative rarity in our sample (Table 8).

The symptoms, physical examination, laboratory data, and pathological findings were most consistent with anicteric viral hepatitis among 22 of the 29 subjects who received a liver biopsy. It seems reasonable to infer that the majority of those with abnormal liver function test results on screening had a disease similar in character. Although it is hypothesized that this disease is a variant of icteric viral hepatitis, definitive proof awaits isolation of virus and experimental transmission of disease.<sup>6-9</sup>

## SUMMARY

Screening tests for abnormality of liver function were made on 2995 male and female members of the ABCC-JNIH Adult Health Study sample residing in Hiroshima and Nagasaki. The tests used were cephalin-cholesterol flocculation, alkaline phosphatase, and serum glutamic pyruvate transaminase. Those with one or more abnormal test results were given detailed follow-up examinations.

A history of previous liver disease, recent injections, and relatively high alcohol consumption (in males only) was found more frequently in those with abnormal tests.

意外にも、くり返し異常肝機能検査成績を示した患者でも、本調査で行なった肝生検で慢性肝炎の所見を認めない者があった。しかし、他の調査ではこれは通常認められている所見である。<sup>6-9</sup> この観察結果および生検で慢性肝炎と分類された者が生検以前に受けたスクリーニング検査のSGPT活性観察値が高いことからみて、慢性肝炎は持続的にくすぶっている軽度の病変によるよりは、むしろかなり重症な肝炎の再燃をくり返しているのではないかということが示唆される。

韓国および台湾における無黄疸性肝炎に罹患した軍人にみられる肝硬変の高い発生率(13.9%-17%)に反して、この調査ではただ1つの生検材料に肝硬変が認められたにすぎず、しかもこれは臨床的な症状のなかった男性に認められたものである。やや著明な線維化を示した6つの生検材料には基本的な小葉構造が保存されているように思われたので、肝硬変と判定しなかった。これらの症例で肝臓の肉眼的検査が可能であったならば、硬変の可能性があると思われる部分から適切な生検組織が得られたらうと思われる。穿刺生検には、避けられないふじゅうぶんな面があり、また観察者間にもわずかな差異があるので、これらによってこの調査での所見と韓国および台湾での調査における所見との間にある相違を説明できるかもしれない。<sup>6-9</sup> いずれにしても、本調査の対象者中には、明確な肝硬変は比較的まれであった(表8)。

肝臓の生検を受けた患者29人のうち22人の症状、全身所見、臨床検査所見および病理学的検査所見は、無黄疸性ビールス性肝炎に最もよく一致していた。したがって、スクリーニング検査で肝機能異常が認められた者の大部分はこれに類似した性質の疾患があったと推定することは妥当であるように思われる。この疾患は、黄疸性ビールス性肝炎の異型すなわち無黄疸期であると仮定することができるであろうが、明確な証拠を得るためには、ビールスの分離と肝炎の実験的感染等の研究にまたねばならない。<sup>6-9</sup>

## 要 約

広島・長崎両市に居住する男女2995人のABCC-予研成人健康調査対象者について、肝機能検査を行なった。用いた検査法は、セファリン・コレステロール絮状反応、アルカリ性ホスファターゼ検査、血清グルタミン酸焦性酒石酸トランスアミナーゼ測定である。1つ以上の検査結果が異常な者について詳細な追加観察を行なった。

検査結果が異常であった者に多く認められたのは、肝臓病の既往歴がある者、最近注射を受けたことがある者、飲酒によるアルコール消費量が比較的多い者(男性のみ)などである。

Of the 562 with abnormal liver function, the majority were asymptomatic and had normal physical examinations. Those living in Hiroshima and males in both cities tended to have more overt disease. A diagnosis on clinical grounds alone could be given to only 38 individuals; the most common diagnosis was chronic hepatitis.

In Hiroshima 29 persons received a liver biopsy. Although only 2 of these had been given a diagnosis on clinical grounds, all showed some degree of hepatic damage and 22 of the 29 revealed changes consistent with viral hepatitis. No association with atomic bomb exposure was evident.

It is concluded that abnormality of liver function is common in the Japanese, that the disease detected by screening tests is mild in most, and that parenteral injections in both sexes and drinking in the male may be implicated in the genesis of this disorder.

肝機能検査異常者 562 人のうち、大多数は無症状で、全身検査所見も正常であった。広島市居住者と両市の男性には著明な病変がその他に比べて多かった。臨床検査所見だけによって診断が下せたのは 38 例にすぎなかった。最も多かったのは慢性肝炎であった。

広島対象者の 29 人が肝生検を受けた。これらのうち臨床検査所見だけで診断を下していたのは 2 例だけであったが、すべての例にある程度の肝障害が認められた。この 29 人中 22 人にビールス性肝炎によるはっきりした変化がみられた。原爆被爆との関係ははっきりしなかった。

調査の結果次の結論を得ることができた。すなわち、日本人には肝機能異常者が多く、スクリーニング検査によって探知された疾患はほとんど軽度のものであり、そして、この異常の発生には男女における注射療法、男性の飲酒が関係しているようである。

## APPENDIX

### 付 録

#### SUBJECTS WITH LIVER DISEASE

##### 肝臓病を有する対象者リスト

MF No. 基本名簿番号	Age 年齢	Diagnosis 診断	Distance 距離 m	T65D rad	Group 被爆群	Symptoms 症状	CCF	SGPT	ALK. PHOS.
Hiroshima Male									
広島 - 男									
	46	2	9200	None なし	6	0	0	218.5	1.4
	42	10	9100	None なし	6	8	2	24.7	1.6
	62	2	3200	0	5	0	2	73.4	15.0
	38	2	1200	81	2	0	3	77.1	12.5
	63	2	1300	73	1	6	1	61.7	7.9
	65	5	800	430	1	7	0	74.1	10.6
	47	17	1200	71	2	0	0	48.0	4.05
	62	2	1200	135	2	0	0	63.8	9.6
	37	2	1000	410	1	1	1	59.2	3.15
	37	2	1000	305	1	7	0	84.2	6.95
	37	2	1000	145	1	3	1	69.3	20.5
	47	7	9100	None なし	6	8	3	71.4	1.1
	53	2	3400	0	5	0	3	57.4	5.95
	47	2	1700	12	3	3	2	69.0	9.35
	38	1	1000	162	1	3	2	83.1	89.5
	61	7	3400	0	5	0	2	97.5	6.45
	51	7	9200	None なし	6	0	4	74.6	1.9



MF No. 基本名簿番号	Age 年齢	Diagnosis 診断	Distance 距離 m	T65D rad	Group 被爆群	Symptoms 症状	CCF	SGPT	ALK. PHOS.
Hiroshima Female 広島-女									
	38	2	1100	104	2	0	2	58.2	18.5
	68	13	1100	183	1	5	2	84.1	1.2
	52	2	3300	0	5	2	0	59.3	5.6
	48	7	3000	0	5	0	1	111.7	4.25
	51	10	1900	1	4	0	2	26.2	0.85
	67	9	9100	None なし	6	8	2	167.0	1.85
	68	2	1400	20	3	2	2	67.8	4.55
	81	9	1300	36	2	0	2	86.8	2.1
	48	1	1700	8	3	2	1	68.1	5.15
	33	2	1500	17	4	0	3	29.1	0.95
	65	10	3200	0	5	0	3	103.6	14.3
	59	2	3200	0	5	0	3	48.6	5.45
	59	2	3200	0	5	0	2	64.4	5.0
	44	10	3200	0	5	0	2	47.8	2.6
	47	2	1200	73	1	3	1	55.8	6.6
	36	10	5200	Unknown 不明	1	7	2	36.4	0.65
	60	2	1000	237	1	7	2	87.6	2.6
	44	10	9100	None なし	6	8	2	50.3	0.65
	52	2	9100	None なし	6	8	1	62.2	4.2
Nagasaki Male 長崎-男									
	50	2	1400	132	3	2	0	133.0	5.4
	33	10	1300	239	1	7	0	39.0	5.4

\* Biopsied subject. 生検を受けた対象者

DIAGNOSES - 1 = Hepatitis-acute; 2 = Hepatitis-chronic; 5 = Laennec's fatty infiltration; 7 = Post necrotic cirrhosis; 9 = Metastatic cancer; 10 = Cholecystitis; 13 = Thyroid disease and chronic hepatitis; 17 = Acute liver congestion.

診断 - 1 = 肝炎-急性; 2 = 肝炎-慢性; 5 = Laennec 脂肪浸潤; 7 = 壊死後肝硬変; 9 = 転移癌; 10 = 胆嚢炎; 13 = 甲状腺疾患および慢性肝炎; 17 = 急性性肝臓-肝臓.

EXPOSURE GROUPS - 1 = < 1400 m with acute radiation symptoms; 2 = < 1400 m without acute radiation symptoms; 3 = 1400-1999 m with acute radiation symptoms; 4 = 1400-1999 m without acute radiation symptoms; 5 = Distal (3000-3499 m Hiroshima; 3000-3999 m Nagasaki); 6 = Nonexposed (10,000+m or not-in-city ATB).

原爆被爆群 - 1 = 1400m 未満, 急性放射線症状あり; 2 = 1400m 未満, 急性放射線症状なし; 3 = 1400-1999m, 急性放射線症状あり; 4 = 1400-1999m, 急性放射線症状なし; 5 = 遠距離 (広島3000-3499m; 長崎3000-3999m); 6 = 非被爆 (10,000m 以上または原爆時市内不在).

ACUTE RADIATION SYMPTOMS - 0 = None of the below listed early radiation effects, signs or symptoms. One early radiation effect, sign or symptom only; 1 = Epilation; 2 = Bleeding (includes purpura, petechiae, bleeding gums, and other bleeding); 4 = Oropharyngeal lesions. Two early radiation effects, signs or symptoms; 3 = Epilation and bleeding; 5 = Epilation and oropharyngeal lesions; 6 = Bleeding and oropharyngeal lesions. Three early radiation effects, signs or symptoms; 7 = Epilation, bleeding and oropharyngeal lesions; 8 = Not applicable (not exposed and not an 'early entrant').

急性放射線症状 - 0 = 以下に示す放射線の初期の影響による微候や症状のない者。初期の放射線の影響による微候や症状を1つもつ者; 1 = 脱毛; 2 = 出血 (紫斑, 点状出血, 歯齦出血, その他の出血); 4 = 口腔咽喉病変。放射線の初期の影響による微候や症状を2つもつ者; 3 = 脱毛と出血; 5 = 脱毛と口腔咽喉病変; 6 = 出血と口腔咽喉病変; 放射線の初期の影響による微候や症状を3つもつ者; 7 = 脱毛, 出血, および口腔咽喉病変; 8 = 該当せず (非被爆および早期入市せず)。

#### BIOPSIED SUBJECTS

生検を受けた対象者リスト

Group I	None;	Group II							
Group III								Group IV	
		Group V		Group VI					

\* Subjects with clinical liver disease. 臨床的に肝臓病を有する者



## REFERENCES

### 参考文献

1. HARTMAN FW, LOGRIFFO GA, et al (ed): Hepatitis Frontiers. Boston, Little, Brown & Co, 1957. p 199  
(肝炎の未開拓分野)
2. MARCEL E: Infectious hepatitis; an unsolved military problem. Milit Med 130:594-600, 1965  
(流行性肝炎, 未解決の軍事的問題)
3. BEEBE GW, YAMAMOTO T, et al: ABCC-JNIH Pathology Studies, Hiroshima and Nagasaki. Report 2. October 1950 - December 1965. ABCC TR 8-67  
(ABCC - 予研病理学的調査, 広島・長崎. 第2報. 1950年10月 - 1965年12月)
4. SHIKATA T: Studies on the relationship between hepatic cancer and liver cirrhosis. Rescrutinization of the causal relationship between malignant hepatoma and liver cirrhosis in human necropsy cases. Acta Path Jap 9:267-311, 1959  
(肝癌と肝硬変との関係に関する調査 - ヒトの剖検例における悪性肝腫と肝硬変との因果関係の再検討)
5. SHIMIZU Y, KITAMOTO O: The incidence of viral hepatitis after blood transfusions. Gastroenterology 44:740-44, 1963  
(輸血後のウイルス性肝炎の発生率)
6. CHUNG WK, MOON SK, et al: Anicteric hepatitis in Korea. 1. Clinical and laboratory studies. Arch Intern Med 113:526-34, 1964  
(韓国における無黄疸性肝炎. 1. 臨床および検査)
7. CHUNG WK, MOON SK, et al: Anicteric hepatitis in Korea. 2. Serial histologic studies. Arch Intern Med 113:535-42, 1964  
(韓国における無黄疸性肝炎. 2. 連続して行なった組織学的検査)
8. CHUNG WK, MOON SK, POPPER H: Anicteric hepatitis in Korea: Comparative studies of asymptomatic and symptomatic series. Gastroenterology 48:1-11, 1965  
(韓国における無黄疸性肝炎, 無症状例と有症状例の比較研究)
9. COOPER WC, GERSHON RK, et al: Anicteric viral hepatitis - a clinicopathological follow-up study in Taiwan. New Eng J Med 274:585-95, 1966  
(無黄疸性ウイルス性肝炎 - 台湾における臨床病理学的経過観察)
10. KLATSKIN G: Subacute hepatic necrosis and post-necrotic cirrhosis due to anicteric infections with the hepatitis virus. Amer J Med 25:333-58, 1958  
(無黄疸性肝炎ウイルス感染による亜急性肝臓壊死および壊死後肝硬変)
11. HOLLINGSWORTH JW: Delayed radiation effects in survivors of the atomic bombings. A summary of the findings of the Atomic Bomb Casualty Commission, 1947-59. New Eng J Med 263:481-7, 1960  
(原子爆弾被爆生存者にみられる放射線照射の遅発性影響. 1947より1959年に至る原爆傷害調査委員会による調査結果の総括)
12. MILTON RC, SHOHOJI T: Tentative 1965 radiation dose estimation for atomic bomb survivors, Hiroshima and Nagasaki. ABCC TR 1-68  
(広島・長崎原爆被爆生存者の1965年暫定線量の推定)
13. HANGER, FM: Serological differentiation of obstructive from hepatogenous jaundice by flocculation of cephalin-cholesterol emulsions. J Clin Invest 18:261-9, 1939  
(セファリン・コレステロール絮状反応による閉塞性黄疸と肝実質性黄疸との血清学的鑑別)
14. ROSENBERG AA, EIMANN LG, O'LEARY J: A rapid modification of the cephalin cholesterol flocculation test. Clin Chem 11:40-43, 1965  
(セファリン・コレステロール絮状反応の迅速変法)
15. SHINOWARA GY, JONES LM, REINHART HL: Estimation of serum inorganic phosphate and "acid" and "alkaline" phosphatase activity. J Biol Chem 142:921-33, 1942  
(血清無機磷酸塩および"酸性"ならびに"アルカリ性"ホスファターゼ活性の推定)
16. A simplified method for the clinical determination of serum glutamic oxalacetic transaminase and serum glutamic pyruvate transaminase at approximately 500 m $\mu$  in the diagnosis of myocardial infarction and liver necrosis. Sigma Technical Bulletin 505, February 11, 1959  
(心筋梗塞および肝臓壊死の診断のため約500m $\mu$ で血清グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ値と血清グルタミン酸焦性酒石酸トランスアミナーゼ値の臨床測定を行なうための簡便法)
17. BRIERE RO, MULL JD: Electrophoresis of serum protein with cellulose acetate. A method for quantitation. Amer J Clin Path 42:547-51, 1964  
(酢酸セルローズによる血清蛋白電気泳動, 定量の1方法)
18. MALLOY HT, EVELYN KA: The determination of bilirubin with the photoelectric colorimeter. J Biol Chem 119:481-90, 1937  
(光電比色計によるビリルビン値の測定)



19. MACLAGAN NF: Thymol turbidity test: A new indicator of liver dysfunction. *Nature* 154:670-71, 1944  
(チモール混濁反応: 肝臓機能障害の新しい指標)
20. QUICK AJ, HUSSEY CV: Prothrombin and the one stage prothrombin time. *Brit Med J* 1:934-7, 1955  
(プロトロンビンとプロトロンビン時間1段法)
21. Autoanalyzer method N-37a based on a report by Levine, J.B. and Zak, B. Automated determination of serum total cholesterol. *Clin Chim Acta* 10:381-4, 1964  
(Levine, J. B. および Zak, B. の報告に基づく Autoanalyzer 法 N-37a, 血清総コレステロール量の自動測定法)
22. DAVIDSOHN I, STERN K, KASHIWAGI C: The differential test for infectious mononucleosis. *Amer J Clin Path* 21:1101-12, 1951  
(伝染性単核細胞増加症の鑑別試験)
23. ZIMMER FE, HARGRAVES MM: The effect of blood coagulation on L.E. cell formation. *Proc Staff Meet Mayo Clinic* 27:424-30, 1952  
(紅斑性狼瘡細胞形成に及ぼす血液凝固の影響)
24. Coleman flame photometer, direct reading method as given in: Operating directions for the Coleman Model 21, Flame Photometer D-248. Maywood, Ill., Coleman Instruments, Inc, 1956  
(1956年米国 Illinois 州 Maywood, Coleman Instruments 株式会社発行 Coleman 21型炎光光度計 D-248 の操作法に記述されている直読法)
25. MENGHINI G: One-second needle biopsy of the liver. *Gastroenterology* 35:190-99, 1958  
(1秒間穿刺肝生検法)
26. COCHRAN WG: Some methods for strengthening the common  $\chi^2$  tests. *Biometrics* 10:417-51, 1964  
(一般カイ2乗試験を補足する若干の方法)
27. MALLORY TB: Pathology of epidemic hepatitis. *JAMA* 134:655-63, 1947  
(流行性肝炎の病理)
28. SMETANA HF: Histologic diagnosis of viral hepatitis by needle biopsy. *Gastroenterology* 26:612-25, 1954  
(穿刺生検法によるビールス性肝炎の組織学的診断)
29. RUBIN E: Interpretation of the liver biopsy: diagnostic criteria. *Gastroenterology* 45:400-12, 1963  
(肝生検法の解説: 診断基準)
30. Advance Report, Final Mortality Statistics, 1966. Monthly Vital Statistics Reports, Vol 16, No. 12, Supplement, March 12, 1968. US Dept of Health and Education, and Welfare  
(最終死亡統計予報, 1966年, 米国保健教育厚生省1968年3月12日発行, 人口動態統計月報第16巻第12号補遺)
31. ABCC Department of Statistics Tabulation No. 01723, A-236, Calculation of Death Rates in Japan, 1947-64  
(日本における死亡率の算定, 1947-64年)
32. 原田 尚: 慢性肝炎および肝硬変症. *内科* 18: 239-42, 1966年  
(HARADA T: Chronic hepatitis and liver cirrhosis. *Naika-Jap J Intern Med*)
33. 吉田常雄: 日本人の肝硬変症. *日本内科学会雑誌* 52: 291-301, 1963年  
(YOSHIDA T: Cirrhosis of the liver in Japan. *Nippon Naika Gakkai Zasshi-J Jap Soc Intern Med*)
34. NEEFE JR: Viral hepatitis. In *Diseases of the Liver*, Ed by SCHIFF L. Philadelphia, JB Lippincott, 1963. Chap 13, pp 425-52  
(肝臓病におけるビールス性肝炎)
35. PRINCE AM, GERSHON RK: The use of serum enzyme determinations to detect anicteric hepatitis. *Transfusion* 5:120-34, 1965  
(無黄疸性肝炎の診断に用いる血清酵素測定)
36. GUTMAN AB: Serum alkaline phosphatase activity in diseases of the skeletal and hepatobiliary systems. *Amer J Med* 27:875-901, 1959  
(骨格系および肝胆管系疾患における血清アルカリ性ホスファターゼ活性)
37. WROBLEWSKI F: The clinical significance of transaminase activities of serum. *Amer J Med* 27:911-23, 1959  
(血清トランスアミナーゼ活性の臨床的意義)
38. HANGER FM: The meaning of liver function tests. *Amer J Med* 16:565-73, 1954  
(肝機能検査の意義)
39. GRADY GF, CHALMERS TC, BOSTON INTER-HOSPITAL LIVER GROUP: Viral hepatitis in a group of Boston hospitals. 2. A prospective controlled epidemiologic study. *New Eng J Med* 272:662-6, 1965  
(Boston の一群の病院におけるビールス性肝炎. 2. 対照者を用いての проспекティブな疫学的対照調査)

40. KOFF RS, GRADY GF, et al: Viral hepatitis in a group of Boston hospitals. 3. Importance of exposure to shellfish in a nonepidemic period. New Eng J Med 276:703-10, 1967  
( Boston の一群の病院におけるビールス性肝炎. 3. 非流行期における貝類摂取の重要性)
41. KRUGMAN S, GILES JP, HAMMOND J: Infectious hepatitis: Evidence for two distinctive, clinical, epidemiologic and immunologic types of infection. JAMA 200:365-73, 1967  
( 流行性肝炎: 2つの明確な臨床的, 疫学的および免疫学的感染型の証拠)
42. The incidence, mortality and prevention of posttransfusion hepatitis. A review prepared by the Committee on Plasma and Plasma Substitutes of the Division of Medical Sciences, National Academy of Sciences-National Research Council with the editorial assistance of GRADY GF, Lemuel Shattuck Hospital, Boston, Mass., June 1965  
( 輸血後肝炎の罹病率, 死亡率および予防)
43. KLATSKIN G: Alcohol and its relation to liver damage. Gastroenterology 41:443-51, 1961  
( 酒類と肝臓障害との関係)
44. INGOLD JA, REED GB, et al: Radiation hepatitis. Amer J Roentgen 93:200-8, 1965  
( 放射線肝炎)
45. 宮地 徹, 森村義行: 日本人の肝臓癌, 殊に肝硬変との関係について. 日本医師会雑誌54: 1137-51, 1965年  
(MIYAJI T, MORIMURA Y: Liver carcinoma in the Japanese with special reference to its relation to liver cirrhosis. Nippon Ishikai Zasshi - J Jap Med Ass)