

RHEUMATIC HEART DISEASE
IN THE ADULT JAPANESE POPULATION

日本人成人集団におけるリウマチ性心疾患

H. DAVIS DEAR, M.D.

GILBERT W. BEEBE, Ph.D.

TOSHITAMI SAWAYAMA, M.D. 沢山俊民

EIJI UCHIYAMA, M.D. 内山英二

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 6-67

RHEUMATIC HEART DISEASE
IN THE ADULT JAPANESE POPULATION
日本人成人集団におけるリウマチ性心疾患

H. DAVIS DEAR, M.D.^{1†}
GILBERT W. BEEBE, Ph.D.²
TOSHITAMI SAWAYAMA, M.D.¹ 沢山俊民
EIJI UCHIYAMA, M.D.¹ 内山英二
KENNETH G. JOHNSON, M.D.¹



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 Medicine¹ and Statistics²
臨床部¹ および統計部²

† Surgeon, U.S. Public Health Service, The National Center for 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部門所属医師で ABCC へ派遣

ACKNOWLEDGMENT

感謝のことば

Without the additional help and cooperation of the Departments of Radiology, Clinical Laboratories, and Medical Sociology this study would not have been possible. The authors would especially like to thank Mr. Kiyoshi Yokoyama and Mr. Reijiro Sakamoto of the Department of Statistics, Mr. Kanjuro Hidaka of the Department of Medical Sociology, and Mrs. Toyoko Nakamura, Mrs. Kunie Matsuoka, Miss Michiko Morita, and Mrs. Sumiko Urakawa of the Department of Medicine for their outstanding help with this project, and Mr. Satoshi Murashima of the Department of Medicine for his skillful typing of manuscript.

放射線部、臨床検査部、医科社会学部の援助と協力のおかげでこの研究を成しとげることができた。特にすぐれた援助をして下さった統計部の横山 清、坂本礼次郎、医科社会学部の日高寛十郎、臨床部の中村豊子、松岡邦恵、森田道子、浦川寿子、本論文をタイプして下さった村島 暁の各氏に対して感謝の意を表したい。

CONTENTS

目 次

Introduction 緒 言	1
Method 方 法	1
Results 結 果	5
Discussion 考 察	12
Summary 要 約	16
Master File Numbers of Cases Included in This Report	
本論文に使用した症例の基本名簿番号	17
References 参考文献	18
Tables 1. Ascertainment of rheumatic heart disease sample	
表 リウマチ性心疾患例の確認	3
2. Rheumatic heart disease among Adult Health Study sample	
成人健康調査対象者中のリウマチ性心疾患	6
3. Observed and expected definite rheumatic heart disease	
診断確実リウマチ性心疾患例の観察数と期待数	6
4. Specific combinations of valvular lesions in subjects with definite rheumatic heart disease	
診断確実なリウマチ性心疾患例にみられた弁膜病変の組み合わせ	7
5. Electrocardiographic findings by pattern of valvular involvement	
弁膜障害の種類別心電図所見	11
6. X-ray abnormalities by pattern of valvular involvement	
弁膜障害の種類別X線異常	11
7. Comparison of rheumatic heart disease and controls, titers in latex fixation test	
リウマチ性心疾患群と対照群のラテックス凝集反応力価の比較	13
8. Comparison of rheumatic heart disease and Adult Health Study sample, selected genetic markers	
リウマチ性心疾患群と成人健康調査対象群の特定遺伝因子の比較	13

RHEUMATIC HEART DISEASE IN THE ADULT JAPANESE POPULATION

日本人成人集団におけるリウマチ性心疾患

INTRODUCTION

Although there have been many epidemiologic studies of rheumatic fever, there have been few of rheumatic heart disease (RHD) and almost none in the adult population where the burden of the diseases falls most heavily. Greater knowledge of the disease in adults should be of value not only in its diagnosis and management by the practicing physician, but also in evaluating its public health significance^{1,2} and the progress being made in reducing the mortality and morbidity attributable to it. Despite the significant decline in mortality from acute rheumatic fever, it remains uncertain whether there has been any appreciable change in either the frequency or the severity of RHD.³ Also, little attention has been paid to differences between Asian and western countries in the prevalence of this disease, although for some forms of heart disease important differences now seem established.^{4,5}

In Hiroshima and Nagasaki, Japan, a relatively large, representative sample of the Japanese population is systematically screened as part of an ongoing investigation of the late effects of atomic radiation;⁶ surveys of cardiovascular disease have been in progress since 1958⁷ and were intensified in 1965.⁸ An exceptional opportunity has been presented, therefore, to assess the prevalence and character of RHD in the adult population in Japan in comparison with the west.

METHOD

Sampling Aspects The sample for the ABCC-JNIH Adult Health Study⁹ consists of 20,000 atomic bomb survivors and others resident in the two cities on 1 October 1950. Devised in 1958, it rests on a stratification of survivors by distance from the hypocenter at the time of the bombs (ATB) and over-represents survivors exposed to high doses of ionizing radiation. Thus, one fourth of the sample consists of all eligible survivors within 2000 m from the hypocenter ATB who reported acute radiation symptoms of the most reliable variety (e.g., epilation); two other groups of less heavily exposed survivors were selected at random from much larger numbers of eligible subjects so as to match the first group by age and sex within each city; a fourth group, similarly selected and matched, was drawn from 1 October 1950 residents who were not in the city ATB.

緒言

リウマチ熱の疫学的研究は多いが、リウマチ性心疾患 (RHD) に関するものは少なく、この疾患が最も重症になってくる年代の成人集団についての疫学的研究はほとんどない。成人における本疾患に関する知見がさらに豊かになれば、医師の診断と治療に役だつばかりでなく、その公衆衛生学的意義の評価^{1,2}ならびに本症の死亡率および罹病率を少なくしようとしてなされている進歩を評価するにも役だつところが大きいと思われる。これまでに急性リウマチ熱の死亡率はかなり減ったが、これに対してRHDの罹病頻度および重症度になんらかの変化が生じたか否かについては不明のままである。³ また、ある種の心疾患では、アジアと欧米諸国との間に著明な差異が確認されているが、^{4,5} 本疾患の両地域における頻度の差異に関してはほとんど注意が払われていない。

広島および長崎では、原爆後影響の継続的調査の一環として、日本人のかなり大規模な代表的標本について系統的なスクリーニング調査が行なわれている。⁶ その中で、1958年からは心臓血管系疾患調査が行なわれており、⁷ 特に1965年からこの調査はさらに強力に進められている。⁸ したがって今回、われわれは日本人成人集団におけるRHDの頻度とその特性を評価し、欧米諸国と比較する恵まれた機会を得ることができた。

方法

標本抽出 ABCC一予研成人健康調査⁹の対象者は、1950年10月1日現在両市に居住していた原爆被爆者およびその他の者20,000人から構成されている。これは、1958年に設定され、被爆者の原爆時の爆心地からの距離によって層化を行ない、多量の電離放射線を受けた被爆者の割合が高くなるように選ばれている。すなわち、対象者の4分の1は、爆心地から2000m未満で被爆し、最も確実な急性放射線症状(たとえば脱毛)を呈したと報告した該当者全員から成っている。このほか、より多数を占めている軽度被爆の該当者の中から、第1群と年齢・性別構成の一致するような2つの群がそれぞれの都市について無作為抽出されている。同様の構成をもつ第4の群は、1950年10月1日現在市内に居住していたが、原爆時には市内にいなかった者の中から選ばれたものである。今回

When the present survey began, the fifth 2-year cycle of Adult Health Study examinations was under way; of the original sample, 2800 subjects had died, 2200 had moved from the area served by the ABCC clinics, and about 1900 living subjects had never been examined. Of the 15,000 still resident in the community, 85% were cooperating in the fifth-cycle examination; the subjects are scheduled for examination by means of 24 random "schedule groups" that insure a representative subsample in any segment of calendar time.

Several considerations testify to the representative character of the Adult Health Study as a general sample of the Japanese population for the purposes of the present survey: one-fourth of the sample consists of those who were not in the city ATB, and another one-fourth were 3000-4000 m from the hypocenter, where mortality was only 1%-2% and there was no measurable amount of direct radiation in either city; in the interval 1946-50 there were 14 deaths certified to RHD in a sample of 67,000 Hiroshima survivors enumerated in August 1946,¹⁰ in comparison with 16 expected on the basis of Japanese national vital statistics, which suggests that the bombs probably had no great effect on the survival of those who already had RHD; and mortality studies¹¹ beginning 1 October 1950, and based on 100% ascertainment of mortality at the level of the death certificate, have given no reason to suppose that deaths from RHD have been increased by exposure to ionizing radiation.

Ascertainment of RHD in this survey rests on two procedures: an intensive, standardized, clinical screening of all patients seen in the Hiroshima clinic from 10 November 1966 - 2 June 1967, and in the Nagasaki clinic from 1 March - 2 June 1967; and a review of all previously diagnosed or suspicious cases in the entire Adult Health Study sample, with reexamination of most living subjects. In addition to the standard cycle examination, which includes careful cardiac auscultation, a phonocardiogram was recorded for every patient seen in the survey period. Equipment was of the Sanyei indirect writing type, and tracings were taken from the left sternal border and apex at both low and high frequencies. Both auscultatory findings and phonocardiograms were reviewed daily by two of us (HDD and TS), and any subject with a possibly significant murmur was reexamined. During the survey period 2640 subjects in the schedule groups allocated to the survey were examined (in Hiroshima groups D-J, in Nagasaki B-D).

Tape files on the Adult Health Study sample were searched for autopsy, death certificate, and clinical diagnoses, and for significant murmurs noted on the physical examination, yielding 211 previously indexed

の調査を始めた時期は、成人健康調査の2年周期診察の第5回目の診察にあたるものである。調査時、最初に選ばれた対象者中2800名はすでに死亡、2200名はABCCの連絡地域外に移住しており、また、1度も診察を受けていない者が生存者中約1900名あった。市内地域に引き続き居住している15,000名のうち、第5周期診察の協力者は85%であった。対象者は、1年中のどの時期でも代表的な副標本が受診するように、24組の「診察予定群」に無作為的に分けられている。

これらのAHS対象者が日本人集団の一般的な標本としての代表的な特性を備えており、今回の調査目的に適する集団であることは、次のことから明らかである。(1)対象者の4分の1は原爆時、市内にいなかった者で、さらに別の4分の1は両市とも直接放射線をほとんど認めず、死亡率も1%-2%にすぎない爆心地から3000-4000mの距離にいた者である。(2)1946年8月に広島で行われた調査に計上された被爆者67,000名のうち1946-50年の期間における死亡者の中で死亡診断書の死因がリウマチ性心疾患と記載されていたものは14名で、¹⁰これに対して日本全国の人口動態統計から期待される死亡数は16であるので、原爆時にすでにリウマチ性心疾患に罹患していた者の生存には、原爆はおそらく大きな影響は及ぼしていないと考えられる。(3)1950年10月1日から死亡診断書に基づいて全死亡者の確認を行なう死亡率調査¹¹が開始されているが、この調査によれば、リウマチ性心疾患の死亡率が電離放射線照射によって増加していると考えべき理由はない。

今回の調査では、RHD患者の発見を次の2つの方法によった。(1)広島では1966年11月10日-1967年6月2日、長崎では1967年3月1日-6月2日の期間に診察を受けた者全員について詳細な標準的な臨床スクリーニング検査を行なった;(2)成人健康調査全対象者中以前に本疾患の診断を受けたことのある者、またはその疑いがあった者すべてについて記録を再検討し、生存中の者の大部分を再診察した。この調査期間中の受診者全員について、入念な心臓の聴診を含む標準的周期診察のほかには心音図検査をもあわせて行なった。心音図の装置は、三栄社製の撮影式を使用し、胸骨左縁と心尖部で高周波と低周波の両者について記録した。著者の中の2人 Dear および沢山が聴診所見と心音図を毎日検討し、有意と思われる雑音が認められる場合は再診察を行なった。この調査期間中に、調査対象となった診察予定群、2640名を検査した(広島ではD-J群、長崎ではB-D群)。

成人健康調査磁気テープ記録によって、剖検診断、死亡診断書診断、臨床診断および診察における有意な雑音を検討し、以前に異常所見の認められた者211例を得た。

TABLE 1 ASCERTAINMENT OF RHEUMATIC HEART DISEASE SAMPLE BY SOURCE
AND SURVIVAL ON 1 JANUARY 1967

表1 リウマチ性心疾患例の確認、症例入手源と1967年1月1日現在の生死別

Indexing Source 資料出所	Certainty of Diagnosis 診断の確実度				Not RHD 非リウマチ性心疾患	
	Total 総数	Definite 確実	Probable ほぼ確実	Possible 不確実	Exam* 診察	Review 記録の検討
All sources, prior dx すべての資料源から得た以前の診断	211	102	11	15	39	44
Deceased 1 January 1967 1967年1月1日現在の死亡者						
Autopsy dx 剖検診断	24	23	1			
Death certificate dx 死亡診断書診断	30	1	3	3	2	21
Prior clinical projects 以前の臨床検査	11	2	1	1		7
Adult Health Study, clinical dx 成人健康調査, 臨床診断	26	6	6	9	1	4
AHS, significant murmurs 成人健康調査, 有意な心雑音	2		2			
Total subjects 総例数	75	23	7	10	3	32
Living 1 January 1967 1967年1月1日現在の生存者						
Prior clinical projects 以前の臨床検査	29	18		2	2	7
AHS, clinical dx 成人健康調査, 臨床診断	111	69	4	4	30	4
AHS, significant murmurs 成人健康調査, 有意な心雑音	71	65			5	1
Total subjects 総例数	136	79	4	5	36	12
New cases, not previously dx						
以前に診断されていない新しい症例	9**	9**				
Total living 1 January 1967 1967年1月1日現在の生存者総数	145	88	4	5	36	12

* Clinical reexamination in survey period or autopsy 調査期間中に臨床的に再検査または剖検

IBM 01919, Table 2B

** Only 7 were in the survey schedule groups 7例は調査の対象となった診察予定群に属しており, 2例は属していなかった。

Since some sources overlap, frequencies may add vertically to more than the totals shown

重複する資料出所があるので, 例数の縦の合計はここに示してあるそれぞれの小計以上になる場合もある。

subjects, 136 living 1 January 1967, and 75 deceased (Table 1). A determined effort was made to reexamine all living patients still resident in the community; seven had moved away, five refused, and for nine a chart review seemed sufficient. Specific diagnostic criteria are given below, but Table 1 shows the final survey classification of those previously diagnosed or suspected of having RHD. The term "definite" was not used in the absence of a clinical reexamination in the survey period or review of autopsy findings. In addition to the 79 definite cases identified among the 136 living subjects previously indexed, 9 new cases were detected during the intensive survey, of which 7 were among the 2640 examined subjects in the schedule groups designated for the survey. In seven of the nine new cases murmurs had been noted on prior examinations, but they had not usually been coded as "significant" murmurs, and in no case had a diagnosis of RHD been made by the prior examiner. About 60% of the prior routine clinical diagnoses were validated in surviving subjects, and only about 20% in the deceased subjects. The major reason for rejection was the presence of a functional murmur which had been misinterpreted as representing organic disease. This was especially true in young females and the elderly.

このうち136例は1967年1月1日現在生存し, 75例は死亡していた(表1)。市内に引き続き居住している者全員を再診察するため多大な努力を払ったが, 転出7例, 受診拒否5例, 診療録の検討のみでじゅうぶんであると思われるものが9例あった。具体的な診断基準は後述のとおりであるが, 表1には, 以前RHDと診断された既往のある者, またはその疑いがあった者の最終的調査結果を示した。ここでは調査期間中に再診察を行なわなかった例, または, 剖検結果の検討を欠く例については, 「診断確実」の用語は用いていない。以前, 異常所見ありとされた例で, 今なお生存中の136例のうちの診断確実な79例に加えて, 今回の強力な調査で新たに9例を発見追加した。そのうち7例は, 本調査の対象となった診察予定群, 2640名の中から見いだされたものである。新発見の9例中7例では, 以前の診察の際に心雑音が認められていたが, そのほとんどは「有意な」心雑音として記録されるに至らず, また, いずれの症例も前医によるRHDの診断がなされていなかったものである。生存中の異常所見例中, 以前の定期診察の診断の正しいことが確認されたものは約60%, また死亡者の正診率はわずか20%程度であった。誤診のおもな理由は, 以前の診察で機能的雑音を器質性疾患によるものとしたためである。これは, 特に若い女性および高齢者に多くみられた。

Criteria for Diagnosis The New York Heart Association criteria¹² were used with certain modifications. In differentiating functional from organic murmurs the authors consider that the quality of the murmur and the character of the second heart sounds are more important than the intensity of the murmur.^{13,14} Furthermore, a phonocardiogram was performed to help in timing the murmurs. Other modifications are as follows:

Isolated aortic regurgitation was excluded when the patient gave a history of venereal disease, had a positive serology at any previous examination, or had aneurysmal dilatation and/or calcification of the ascending aorta on X-ray examination. The lesion was not excluded on the basis of hypertension although a small percentage of such patients will have such a lesion on a non-rheumatic basis.¹⁵

Aortic stenosis in the presence of aortic insufficiency required the presence of a thrill for diagnosis.

Rheumatic aortic stenosis was differentiated from the functional or aortic sclerotic murmur of old age as suggested by Bruns and Hauwaert.¹⁶

Whenever there was any question as to the ejection or regurgitant nature of a murmur, or difficulty in differentiating the Austin-Flint murmur from that of mitral stenosis, an amyl nitrite test was performed.^{17,18}

In two patients with definite RHD by these criteria, post-mortem studies have since confirmed the survey diagnosis.

History and Examination The anamnesis covered family history of rheumatic and other types of heart disease, rheumatic fever, age at diagnosis of RHD (when the patient was first made aware of his heart murmur), symptoms of cardiovascular disease, medications, functional incapacity (as classified by the New York Heart Association), and socioeconomic status during childhood and in recent years. Subjects receiving their regularly scheduled examinations concurrently, and without evidence of rheumatic or congenital heart disease, were asked the same questions and served as the control group.

In addition to careful auscultation, the examiners specifically looked for tonsillar hypertrophy, abnormal distention of jugular veins, basilar rales, hepatomegaly, pedal edema, and cyanosis. Height, weight, systolic and diastolic blood pressures, and pulse rate were also recorded.

A standard 12-lead electrocardiogram was obtained for each subject and interpreted by both the Minnesota code¹⁹ and a diagnostic code in use at ABCC.²⁰ Emphasis was

診断基準 New York Heart Association の基準¹² に1部修正を加えて使用した。機能的雑音と器質性雑音との鑑別にあたって、著者は、雑音の強さよりも雑音の質および第2心音の性質が重要であると考えた。^{13,14} さらに、雑音の聞かれる時期の判定を正しく行なうため心音図をとった。そのほかの診断基準の修正は、下記のとおりである。

性病の既往歴、過去の梅毒血清反応陽性例、または、X線検査で上行大動脈の動脈瘤様拡張ないし石灰沈着が認められる例の中で、大動脈弁閉鎖不全のみを有する例は除外した。高血圧の中にはリウマチ以外の原因で大動脈弁閉鎖不全を来している者も多少あるが、¹⁵ 高血圧の存在は本症を否定する理由にはしなかった。

大動脈弁閉鎖不全と大動脈弁狭窄を併発している場合、診断には振顫音の存在を必要とした。

Bruns および Hauwaert¹⁶ が示唆したように、リウマチ性大動脈弁狭窄は、老人性の機能的雑音すなわち大動脈硬化性雑音と鑑別した。

雑音が駆出性かあるいは逆流性か疑問のある場合や、Austin-Flint 雑音と僧帽弁狭窄の雑音との鑑別が困難である場合は、亜硝酸アミル検査を行なった。^{17,18}

この基準に基づいて診断確実なRHDとされた症例のうち2例は、その後、剖検で調査時の診断が正しかったことを確認した。

病歴および検査 病歴の調査では、リウマチおよびその他の心疾患についての家族歴、リウマチ熱の既往歴、RHDの診断時年齢(患者が心雑音を初めて指摘された時)、心臓血管系疾患の症状、投薬の有無、機能障害の程度(New York Heart Association の分類による)および児童期と現在の社会経済的状態などを聴取した。一方、この調査期間に定例診察を受けた者で、リウマチ性および先天性心疾患を有しない者を対照群とし、同様に問診した。

入念な聴診のほか、扁桃腺肥大、頸静脈の異常怒張、肺基底部ラ音、肝肥大、下肢浮腫およびチアノーゼについて特に注目し、身長、体重、収縮期血圧および拡張期血圧ならびに脈拍数も記録した。

各被検者の標準12誘導心電図をとり、Minnesota コード¹⁹と目下ABCCで使用している診断用コード²⁰で判定

placed upon ventricular hypertrophy, atrial hypertrophy, and atrial fibrillation.

Posteroanterior, left lateral, and both right and left oblique roentgenograms of the chest were obtained, with barium in the esophagus, for all clinically suspected cases. The X-rays were read by the method of Frieden et al²¹ without knowledge of the clinical history or physical findings. In this method chamber size is graded 0 to 4+; the size of the pulmonary outflow tract, the appearance of the pulmonary venous vasculature, Kerley B lines and the presence or absence of pleural effusion were recorded.²²

Routinely performed blood studies included hematocrit, white blood cell count, corrected erythrocyte sedimentation rate (Wintrobe), antistreptolysin-O titer, C-reactive protein,²³ serum glutamic-oxalacetic transaminase (SGOT),²⁴ rheumatoid factor (latex fixation test),²⁵ ABO blood group, and Rh factor. The urine was tested for the presence of protein, and a throat culture was obtained. Tests were also routinely done to determine ABH secretor status (hemagglutinin prepared from *Ulex europaeus* seed by Hyland Laboratories), taste reaction to phenyl-thio-carbamide (PTC),²⁶ and type of ear wax (wet or dry).

RESULTS

Prevalence Since about 10% of the 17,200 subjects living on 1 January 1967 had never been examined in the Adult Health Study program, and 7 new cases were discovered for the first time among the 2640 subjects in the schedule groups allocated to the survey, the 2640 subjects provide the only real basis for the estimation of prevalence (Table 2). The average prevalence of 7.6 per 1000 (20/2640 examinees) does not depend heavily on the age and sex distribution of this particular sample. For the entire sample of 17,200 living subjects the sexes do not differ significantly* in this regard, but prevalence does increase somewhat with age. One might wonder whether atomic bomb survivors with RHD would survive as well as others similarly affected, and the prevalence of the disease among them might not be lower than that of

を行なった。心室肥大、心房肥大および心房細動に重点を置いた。

臨床的に本疾患の疑いがあった者については、バリウムによる食道造影のもとで、胸部背腹方向、左側方向および左右からの斜方向レントゲン撮影を行なった。X線写真の判定は、病歴や全身検査所見がわからないようにして、Friedenら²¹の方法で行なった。この方法では、心房室の大きさは0から4+の段階に分類されている；また肺動脈の大きさ、肺血管像およびKerley B線ならびに胸膜滲出液の有無も記載した。²²

通常血液検査としては、ヘマトクリット値、白血球数、血沈修正値 (Wintrobe 法)、抗ストレプトライジン 0 値、C 反応性蛋白、²³ 血清グルタミン・オキサル酢酸トランスアミナーゼ (SGOT)、²⁴ リウマチ因子 (ラテックス凝集反応)、²⁵ ABO 式血液型および Rh 因子を調べた。また、蛋白尿の有無を調べ、咽頭培養も行なった。ABH 分泌型式 (欧州産ハリエニシダの種子から調製した血球凝集素, Hyland 研究所製)、フェニールチオカルバミド (PTC) 味覚試験²⁶ および耳垢型 (湿性または乾性) の判定も通常検査として行なった。

結果

有病率 1967年1月1日現在生存していた成人健康調査対象者17,200名中1回も受診していないものが約10%あり、また、本調査の対象となった診察予定群2640名中から新たに7例を発見したので、この2640例だけが有病率推定の確実な基盤として利用できる数である (表2)。人口1000人当たりの平均有病率7.6 (被検者2640例中20例) は、この標本の年齢および性別分布にはあまり左右されない。生存中の者17,200名全体では、この点について男女間の差は有意*でなかった。しかし、有病率は年齢とともにいくらか高くなっている。RHDを有する原爆被爆者が、同様な障害を有する非被爆者と同様に長く生存するであろうか、また、被爆者の本疾患有病率は一般と比べて低くないのではないか、という疑問が生じるであろう

* This expression is used here and elsewhere in this report in the statistical sense, i.e., that in an appropriate test of significance any departure from homogeneity was within the usual range of chance variation ($P > .05$). In general, relationships based on data are not asserted unless the probabilities obtained from such statistical tests are below .05. The term "suggestive" is employed to describe situations in which the test probabilities lie in the range from .05 to .10, and "highly significant" probabilities below .01. The tests themselves are varied, but chiefly contingency tests in which χ -square is used as the test statistic; four-fold tables have been examined by means of Fisher's exact test and by calculating χ -square with Yates' correction.

この報告書では、この表現を統計学的な意味で使用す。すなわち、適当な有意性検定において、均一性からの分散が偶然変動の範囲内にあることを表すものである ($P > .05$)。原則としては、このような統計的検定において .05 以下の確率で認められない限りは、資料に基づいて導かれる関係について断言できない。「示唆的」という用語は、検定における確率が .05 から .10 までのものに用いられ、「非常に有意」は確率が 0.01 以下の場合に用いた。それぞれ異なった検定法を用いたが、主として分割表検定を行ない、カイ 2 乗値を検定統計量とした。4 分表については Fisher の検定を行ない、カイ 2 乗値は Yates の補正法で計算した。

TABLE 2 RHEUMATIC HEART DISEASE AMONG MEMBERS OF THE ADULT HEALTH STUDY
SAMPLE ALIVE 1 JANUARY 1967, BY AGE

表2 1967年1月1日現在の成人健康調査対象生存者中のリウマチ性心疾患, 年齢別

Age in 1967 1967年の年齢	All Living Subjects 生存者総数			Examined during Survey Period* 調査期間中の定期診察被検例		
	Sample 対象者数	RHD リウマチ性心疾患例 Total 総数	Definite 確定	Sample 対象者数	RHD リウマチ性心疾患例 Total 総数	Definite 確定
<29	1417	4	3	145	1	1
30-39	4263	19	18	522	1	1
40-49	3868	21	16	615	2	2
50-59	2975	18	18	522	6	6
60-69	3079	24	23	561	9	9
70+	1598	11	10	275	1	1
Total 計	17200	97	88	2640	20	20

* Subjects seen in regularly scheduled examinations of survey period (Hiroshima schedule groups D-J, Nagasaki B-D)
調査期間中定期診察を受けた対象者(広島では診察予定群D-J, 長崎では診察予定群B-D)

IBM 01919, Table 3A

TABLE 3 OBSERVED AND EXPECTED DEFINITE RHEUMATIC HEART DISEASE CASES
BY EXPOSURE STATUS

表3 診断確定リウマチ性心疾患例の観察数および期待数, 被曝状態別

Exposure Status 被曝状態	Observed 観察数	Expected * 期待数
Not in city ATB 被曝時に市内にいなかった者	25	27.8
In city ATB 被曝時に市内にいた者		
T 65 Dose unknown T 65暫定推定線量不明	10	8.0
0-9 rad	36	33.8
10-99	20	22.9
100+	20	18.5
Total 計	111	111.0

* Calculated from dose distribution of entire AHS sample
成人健康調査標本全体の被曝線量分布から計算

IBM 01919-2, Table 3-1

the general population. Mortality studies¹¹ on the sample as a whole at the level of the death certificate, and of autopsy diagnoses in the period 1961-65,²⁷ have not suggested that such is the case. Moreover, when definite RHD cases are compared with the remainder of the Adult Health Study sample as to distribution by estimated radiation dose, there is no suggestion that radiation or other aspects of the catastrophe have played an important role in the disease as it is experienced by the survivors (Table 3). The comparison there makes use of all the known definite RHD cases, namely the 88 clinically evaluated cases plus the 23 cases studied postmortem.

が, 全標本についての死亡診断書に基づく死亡率調査¹¹ および1961-65年間病理学調査²⁷では, このような傾向は認められていない。さらに, 診断確定なRHD例とその他の成人健康調査対象者の推定線量別分布を比較してみても, 放射線あるいは原爆のその他の面が被曝者における本疾患に主要な役割を果たしているとは考えられない(表3)。この場合の比較には, 判明している診断確定なRHD全例, すなわち, 臨床的に得られた88例と剖検で確認された23例を使用した。

Valvular Involvement The various combinations of valvular lesions seen in the 88 definite cases examined in the clinic during the survey period are summarized in Table 4; sex and mean age at examination are also shown. Mitral lesions predominate; half the patients have only mitral disease, and three-fourths have mitral disease alone or in combination with other valvular lesions. The nature of the lesion does not vary significantly by sex, but women with only aortic valvular lesions are significantly older than other women (62 vs 50). For analysis the various patterns of valvular lesions were grouped in several ways: mitral valve lesions alone vs aortic alone vs lesions of more than one valve; single lesions vs multiple lesions; lesions of mitral valve vs aortic alone; and mitral stenosis alone vs mitral regurgitation alone.

弁膜障害 今回の調査期間中に診察した診断確実な88例の各種弁膜障害の組み合わせを表4に要約し、性別および検査時の平均年齢をも示した。僧帽弁障害が最も多く、半数は僧帽弁疾患のみを有しており、僧帽弁疾患のみのおよび僧帽弁障害とその他の弁膜障害とを合併する例が4分の3を占めている。障害の性質は、性別によって有意な差はないが、大動脈弁膜障害のみを有する女性の年齢は他の女性と比べ有意に高い(62対50)。症例の解析にあたって各種の弁膜障害をいろいろな方法で分類してみた: (1) 僧帽弁膜障害のみと大動脈弁病変のみと2つ以上の弁の病変との対比; (2) 単発性病変と多発性病変との対比; (3) 僧帽弁膜障害と大動脈弁障害のみとの対比; および(4) 僧帽弁狭窄のみと僧帽弁閉鎖不全のみとの対比。

TABLE 4 SPECIFIC COMBINATIONS OF VALVULAR LESIONS IN SUBJECTS WITH DEFINITE RHEUMATIC HEART DISEASE EXAMINED CLINICALLY IN THE SURVEY PERIOD

表4 調査期間中に臨床検査を受けた診断確実なリウマチ性心疾患例に見られた弁膜病変の組み合わせ

Combination of Lesions 病変の組み合わせ					Total 総数	Male 男	Mean Age 平均年齢	Female 女	Mean Age 平均年齢
MS	MR	AS	AR	TR					
MS					23	4	57	19	51
	MR				13	5	56	8	55
MS	MR				11	4	45	7	46
			AR		20	6	51	14	62
MS			AR		8	4	50	4	54
MS	MR		AR		7	3	41	4	38
MS	MR		AR	TR	1	-	-	1	45
MS		AS	AR		1	-	-	1	43
MS	MR	AS			1	1	59	-	-
	MR		AR		1	-	-	1	37
MS				TR	1	-	-	1	72
MS			AR	TR	1	1	72	-	-
Total 計					88	28	52	60	53
1- Mitral only 僧帽弁のみ					47	13	53	34	51
2- Aortic only 大動脈弁のみ					20	6	51	14	62
3- Combined 合併例					21	9	50	12	47

MS - mitral stenosis; AS - aortic stenosis; MR - mitral regurgitation; AR - aortic regurgitation; TR - tricuspid regurgitation.

MS - 僧帽弁狭窄症; AS - 大動脈弁狭窄; MR - 僧帽弁閉鎖不全; AR - 大動脈弁閉鎖不全; TR - 三尖弁閉鎖不全.

IBM 04919-1, Table 3B1A

History Only 11 of the patients with definite RHD (12.5%) gave a definite history of rheumatic fever, and an equal number recounted a childhood episode of possible rheumatic fever. In contrast, among the 412 controls there was but a single case (0.25%) with a definite history, and 4 with a possible history (1%). Frequent sore throats and tonsillectomy were reported somewhat more often by patients with RHD but not significantly so. None of these three elements of the history correlated with pattern of valvular involvement and the few individuals with a positive history of rheumatic fever did not have demonstrably more functional incapacity than others

病歴 診断確実なRHDのうちわずか11例(12.5%)のみにリウマチ熱の明確な既往があった。また幼年期にリウマチ熱と思われる病気に罹患したことがあると述べた者がこれと同数あった。一方、対照者412名中に、明確なリウマチ熱の既往があったものは1例(0.25%)のみで、本疾患と思われる既往があったものは4例(1%)である。咽喉炎が頻発したり扁桃腺切除術を受けた者は、RHD群の方にいくらか多いが、その差は有意ではない。病歴に関するこれらの3項目は、どれも弁膜障害の型式と相関がなく、リウマチ熱の既往を有する少数例においても、診察時機能障害がその他の例より著しいとは考えられな

at the time of examination. Patients with RHD reported a positive family history of RHD (12.5%) or "other heart disease" (3.4%) more often than controls (7.7% and 2.1%), but both differences are well within the range of chance variation in this small series.

The average patient was 38 years of age when first told he had a murmur, and this value did not differ significantly by sex although women were, on the average, 5 years older. Women with aortic valvular disease alone were significantly older at first diagnosis than women with other lesions, 52 vs 35 years of age. Only six patients had undergone cardiac catheterization and two had corrective surgery. The percentage frequency of specific symptoms was as follows:

Palpitations 心悸亢進	61%
Dyspnea on exertion 運動時呼吸困難	57
Frequent upper respiratory infections 頻繁な上気道感染	42
Pedal edema 下肢浮腫	20
Paroxysmal nocturnal dyspnea 発作性夜間呼吸困難	15

Systematic comparisons of the various patterns of valvular lesions as to prevalence of specific symptoms disclosed significant variation with respect to only three: palpitations, dyspnea on exertion, and frequent upper respiratory infections. Palpitations were most frequent (81%) in patients with lesions of more than one valve, and least common among those with aortic regurgitation alone (40%). The same pattern was observed for dyspnea on exertion, but for frequent upper respiratory infections the only significant deviation was the higher frequency among those with more than one affected valve. Of the 11 patients reporting hemoptysis 10 had mitral disease.

Digitalis was being taken by 22 subjects with definite RHD (25%). It was more commonly reported by patients with more than one lesion and rarely (1 among 20 patients) by those with only aortic valvular lesions. Only seven patients were taking diuretics. None was taking antiarrhythmic drugs or antibiotics and no patient reported ever having taken antibiotics as prophylaxis against recurrent rheumatic fever.

Among the 88 living patients with definite RHD, 4 had had major emboli (3 cerebral and 1 femoral) and all 4 displayed significant residuals at the survey examination. One patient had had culture proven bacterial endocarditis and one gave a history of recurrence of rheumatic fever.

かった。RHD例では、家族歴にRHD (12.5%)や「その他の心疾患」(3.4%)を有する頻度は対照群(7.7%および2.1%)より多かったが、この差異はいずれもこの小規模な調査の偶然変動の範囲内であった。

初めて心雑音を指摘された時の患者の平均年齢は38歳で、性別による有意差はないが、平均して、女性の年齢の方が5歳高い。大動脈弁障害のみを有する女性の診断時年齢は、その他の弁膜障害を有する女性に比べ有意に高く、52歳対35歳であった。心臓カテーテルを受けたものは6例のみで、手術例は2例であった。それぞれの症状の百分率頻度は次のとおりである。

Orthopnea 起坐呼吸	14%
Hemoptysis 咯血	12
Angina pectoris 狭心症	10
Night cough 夜間の咳嗽	9
Syncope 失神	3

各症状の頻度とそれぞれの弁膜病変との系統的比較の結果、心悸亢進、運動時呼吸困難および頻繁な上気道感染の3つにだけ有意な差異が認められた。心悸亢進は、2つ以上の弁に病変のある例に最も多く(81%)、大動脈弁閉鎖不全症のみを有する例に最も少なかった(40%)。運動時呼吸困難についても同じ傾向がみられたが、頻繁な上気道感染は、2つ以上の弁に障害がある例においてのみ有意に高頻度であった。咯血を訴えた11例中10例は僧帽弁疾患を有していた。

診断確実なRHD 22例がジギタリスを服用していたが(25%)、これは主として病変が2つ以上の弁に及ぶ例で、大動脈弁膜障害のみを有する例ではきわめてまれであった(20例中に1例)。利尿剤を服用していたものは7例のみであった。不整脈治療剤や抗生物質を服用していた例はなかった。また、リウマチ熱の再発の予防に抗生物質を用いたことがある例はなかった。

生存中の診断確実なRHD 88例中4例は大きな栓塞の既往があり、その3例は脳栓塞、1例は大動脈栓塞であったが、調査時にはこの4例のいずれにも明らかな後遺症が認められた。1例に培養で細菌性心内膜炎を証明し、1例はリウマチ熱再発の既往があった。

In terms of the functional classification of the New York Heart Association, 34 (39%) were completely asymptomatic (Class I), 40 (46%) had symptoms only with ordinary physical activity (Class II), 12 (14%) had symptoms with less than ordinary physical activity (Class III) and only 2 had symptoms at rest (Class IV). The correlation between impairment of function and pattern of valvular defects was strong and identical with that already noted with respect to symptoms and medications: patients with more than one lesion, whether of one or more valves, were the most impaired, and those with only aortic valvular defects were the least impaired (95% in Class I and II). Functional capacity did not vary significantly by age at examination.

Among the several socioeconomic indices of the childhood period that were used in comparing RHD patients and controls, only the father's education provided reliable evidence of heterogeneity: 19% of the fathers of subjects with RHD had no formal schooling vs 8% of the controls. Comparisons based on the subjects' present situation were also negative except for education, for which a parallel discrepancy of borderline statistical significance was seen: 70% of the subjects with RHD had not been to high school vs 48% of the controls.

Physical and Laboratory Findings The average age at examination was 52.4 years for RHD patients, and 49.9 years for the concurrent controls. Mean systolic blood pressure for RHD patients was 131 mmHg, and diastolic 74 mmHg. Male subjects with RHD did not differ from control subjects with regard to either reading but female subjects with RHD had a significantly lower average diastolic blood pressure (73.1) than control subjects (77.0) after adjustment for differences in age. Systolic pressure varied significantly in relation to the pattern of valvular defects, and was notably high (145 mm) for those with aortic valvular disease only and low (119 mm) for those with mitral stenosis only. Diastolic pressure did not vary significantly in relation to specific valvular defect. Pulse pressure averaged 57 mmHg and varied quite significantly in relation to the classification of valvular defects: mitral valve only, 47 mm; aortic valve only, 71 mm; and mitral plus other valves, 66 mm. Female RHD patients had significantly ($P < .05$) higher pulse pressures than concurrent controls (58.4 vs 51.1), but the smaller difference for males (54.5 vs 52.6) was well within the range of chance variation. The mean pulse rate was 74/min and did not vary significantly in relation to the classification of valvular defects. Physical signs of congestive failure were uncommon; the percentage frequencies were:

New York Heart Association の機能障害の程度別分類法によれば, 34例 (39%) は全く無症状で (第 I 級), 40例 (46%) には普通の肉体的活動の際にのみ症状がみられ (第 II 級), 12例 (14%) には普通以下の肉体的活動に際しても症状が認められ (第 III 級), わずか 2 例に休息状態でも症状がみられた (第 IV 級). 機能障害と弁膜障害の種類との間には高い相関関係があり, この関係は前述の症状と投薬との間における関係と同様であった. すなわち, 障害が 1 つだけの弁に限られている場合でも, 2 つ以上の弁が侵されている場合でも, 機能障害の程度は病変が 2 つ以上ある例に最も著しく, 他方, 障害が大動脈弁のみに限局する例に最も軽い (95% が第 I 級と第 II 級). 検査時の年齢によって機能的能力に有意な差はなかった.

RHD 群と対照群との比較に用いた児童期の社会経済的指標のうち, 父親の学歴のみに明確な差異が認められた. すなわち, RHD 群の父親の 19% が学校教育を受けていなかったのに対し, 対照群では 8% であった. 対象者の現在の状態についての比較も学歴以外には差異は認められず, その統計的有意差はボーダーライン程度のものであった. 高等学校教育を受けていなかった者は, RHD 群では 70% であったのに対し, 対照群では 48% であった.

理学的所見および臨床検査成績 検査時平均年齢は, RHD 群 52.4 歳, 対照群 49.9 歳であった. RHD 群の平均血圧は収縮期 131 mmHg, 拡張期 74 mmHg であった. 収縮, 拡張両期とも男性では RHD 群と対照群との間に差異はなかったが, 女性では, 年齢差の補正を行なうと RHD 群の平均拡張期血圧 (73.1) は対照群 (77.0) に比べ有意に低かった. 収縮期血圧は, 弁膜障害の種類によって有意な差を示し, 大動脈弁膜疾患のみの患者においてとりわけ高く (145 mm), 僧帽弁狭窄のみの患者では低かった (119 mm). 拡張期血圧とそれぞれの弁膜障害の間には有意差はなかった. 脈圧の平均は 57 mm で, 弁膜障害の種類によってかなりの有意差が認められた. すなわち, 僧帽弁障害のみの例では 47 mm; 大動脈弁のみの例では 71 mm; 僧帽弁とその他の弁膜障害の合併例では 66 mm であった. 女性 RHD 群の脈圧は対照群より有意 ($P < .05$) に高かった (58.4 対 51.1). 男性では, この差は少なく (54.5 対 52.6), 偶然変動の範囲内であった. 平均脈拍数は, 1 分間 74 で, 弁膜障害の種類による有意差を認めなかった. うっ血性心不全の徴候はまれにみられ, その百分率頻度は下記のとおりであった.

Venous distension 静脈怒張	4.5%
Basilar rales 肺基底部ラ音	9.1
Hepatomegaly 肝肥大	8.0

Pedal edema 下肢浮腫	6.8%
Cyanosis チアノーゼ	1.1
Any one of the preceding 上記のいずれかを呈した者	15.9

The presence of one or more of these signs were reliably higher (33%) in patients with more than one valve affected, and lower (5%) in patients whose only defect was in the aortic valve. Correlation of this measure with the functional classification was striking; in Classes III-IV, it was 50%. In the comparisons of patients and controls as to height and weight there was some suggestion ($P < .10$) that RHD patients were at a slight disadvantage with respect to weight (49.9 vs 51.7 kg). Tonsillar hypertrophy was noted in only 7 patients (8%).

The electrocardiographic findings are summarized in Table 5 in relation to pattern of valvular involvement; for one patient the electrocardiogram examination could not be performed. Completely normal electrocardiograms were seen in only 13 patients (15%) and were suggestively ($P < .10$) more frequent among those with only aortic valvular defects. Patients with mitral valve disease had significantly more atrial fibrillation and left atrial hypertrophy than those with only aortic valvular disease. Fifty of the 68 patients with mitral disease had electrocardiogram evidence of atrial pathology, in comparison with 2 of the 19 patients with isolated aortic regurgitation. Right atrial hypertrophy was seen in three cases, one with aortic regurgitation and two with mitral stenosis. Left ventricular hypertrophy (QRS high voltage and ST and/or T wave changes) was observed in 12 cases, and did not vary significantly by specific valvular defect. Right axis deviation ($> +90^\circ$) was more common in patients with combined lesions (28%) than in those with single lesions (7%).

X-ray examination (Table 6) showed that left atrial enlargement (2+ or greater) was significantly more prevalent in patients with mitral disease than in those with only aortic valvular involvement, and more frequent in patients with mitral stenosis than in those with mitral regurgitation. Other abnormalities, taken both individually and in combination, failed to distinguish among the several patterns of valvular involvement. Pleural effusion was not seen.

The living patients with definite RHD did not differ significantly from concurrent control series with respect to mean hematocrit (39.7% vs 40.0%), mean WBC count ($6340/\text{mm}^3$ vs $6210/\text{mm}^3$), proportion with sedimentation rates of 20 mm or more (30% vs 27%), and distribution

2つ以上の弁に障害がある患者では、これらの徴候を1つ以上認めることがかなり多く(33%), 大動脈弁のみに障害がある患者では少なかった(5%)。これらの所見と機能不全の程度との間には著しい相関関係があり、第III-IV級の症例では、50%に認められた。身長と体重について患者と対照群を比較した結果、RHD群の体重の方がわずかに軽い(49.9kg対51.7kg)ことが示唆された($P < .10$)。また扁桃腺肥大が認められたのは7例(8%)にすぎなかった。

表5に、弁膜障害の種類別に心電図所見を要約した。1例については心電図検査を行なうことができなかった。心電図が完全に正常であったものは13例(15%)のみで、これは大動脈弁障害のみの症例に多いことが示唆された($P < .10$)。僧帽弁疾患を有する例では、大動脈弁障害のみの例に比べ、心房細動および左房肥大を示す例が有意に多かった。心房障害を示す心電図所見は、僧帽弁疾患68例中50例にみられたが、これに対して、大動脈弁閉鎖不全症のみを有する19例ではこの所見は2例に認められた。3例に右房肥大がみられたが、その1例は大動脈弁閉鎖不全症を、2例は僧帽弁狭窄症を有していた。左室肥大(QRS高電位差およびSTまたはT波異常)は12例にみられ、弁膜障害の種類による有意な差はなかった。右軸偏位($> +90^\circ$)は、単一の弁膜障害を有する例(7%)より連合弁膜障害を有する例(28%)に多かった。

X線検査(表6)では、左房肥大(2+以上)は、大動脈弁障害のみを有する例よりも僧帽弁障害例に有意に多く、僧帽弁閉鎖不全症を有する例よりも僧帽弁狭窄症を有する例に多かった。その他の異常は、個々に取り上げた場合も組み合わせられた場合も、弁膜障害の種類による差異を認めなかった。胸膜浸出液を認める例はなかった。

生存中の診断確実なRHD群と対照群との間には、平均ヘマトクリット値(39.7%対40.0%)、平均白血球数($6340/\text{mm}^3$ 対 $6210/\text{mm}^3$)、20mm以上の血沈を呈した例の割合(30%対27%)および抗ストレプトライジン値の分布に有意な

TABLE 5 ELECTROCARDIOGRAPHIC FINDINGS IN EXAMINED SUBJECTS WITH DEFINITE RHEUMATIC HEART DISEASE BY PATTERN OF VALVULAR INVOLVEMENT

表5 診断確実なリウマチ性心疾患被検例の心電図所見, 弁膜障害の種類別

Electrocardiogram Interpretation 心電図判定結果	Single Valve 単一弁のみ		More than One Valve 2つ以上の弁	Total 計
	Mitral 僧帽弁	Aortic 大動脈弁		
Total subjects 患者総数	47	19	21	87
Normal 正常	5	6	2	13
Atrial fibrillation 心房細動	13	-	6	19
Incomplete A-V block 不完全房室ブロック	1	2	2	5
Right bundle branch block 右脚ブロック	6	1	-	7
Left atrial enlargement 左房肥大	24	2	7	33
Right atrial enlargement 右房肥大	2	1	-	3
High voltage QRS QRS 高電位差	11	1	7	19
Left ventricular hypertrophy 左室肥大	4	4	4	12
Left ventricular strain 左室負荷	-	2	1	3
Right ventricular hypertrophy 右室肥大	3	-	-	3
QRS axis +90° or more QRS の異常軸偏位 +90°以上	7	1	5	13
QRS axis -30° or less QRS の異常軸偏位 -30°以下	2	1	-	3

IBM 01919-2, Table 3 L-3

TABLE 6 X-RAY ABNORMALITIES IN EXAMINED SUBJECTS WITH DEFINITE RHEUMATIC HEART DISEASE BY PATTERN OF VALVULAR INVOLVEMENT

表6 診断確実なリウマチ性心疾患被検例におけるX線異常, 弁膜障害の種類別

X-Ray Abnormality X線異常	Single Valve 単一弁		More than One Valve 2つ以上の弁	Total 計
	Mitral 僧帽弁	Aortic 大動脈弁		
Total subjects 患者数	47	19	21	87
Left atrial enlargement, 2+ or more 左房肥大 2+以上	21	-	8	29
Left ventricular enlargement 左室肥大	24	12	12	48
Right ventricular enlargement 右室肥大	8	1	3	12
Pulmonary a. segment increased 肺動脈近位部増強	12	1	6	19
Pulmonary v. vasculature increased 肺血管遠位部増強	6	-	3	9
Kerley B lines present Kerley B 線あり	6	-	1	7
One or more of the above 上記のもの1個以上	35	12	14	61

IBM 01919-2, Table 3m

as to antistreptolysin titer. However, high titers in the latex fixation test were quite significantly ($P < .01$) more frequent among definite RHD cases aged 55 or more than among controls of the same age. For each age group two comparisons were made, one for the proportion with titers of 1:20 or more, the other for the proportion with titers of 1:160 or more (Table 7). During the survey period the SGOT test was routinely performed only for RHD patients, and concurrent controls are lacking. Of 80 patients with values on the SGOT test, just 10% were 30 units/ml or more, and 6 (7.5%) were 40 or more. At some earlier examination, 73 patients had SGOT tests performed; only 4 had values in excess of 30. The latter result is quite in keeping with the experience of the ABCC laboratory in routine screening. Protein was found in the urine of 5/86 subjects with RHD, or 6% which does not differ significantly from the 5.1% for concurrent controls.

ABO blood group, Rh factor, ABH secretor status, PTC taste, and ear wax type (Table 8) also failed to distinguish RHD patients from controls. For the Lewis factor no concurrent controls were available; the results here were similar to one published report²⁸ in Japan, but in relation to another larger series²⁹ there seemed to be more Le (a-b-) observed than expected. Throat cultures were negative for group A, beta-hemolytic streptococci in all cases.

DISCUSSION

Mortality statistics suggest that death from RHD is less common in Japan than in the United States, although both morbidity and mortality from rheumatic fever are greater in Japan.³⁰ In addition, although rheumatic fever is believed to be declining in incidence in the United States, this is not clearly the case in Japan.³¹ Previous Japanese population surveys for RHD have been confined to school children³² in whom the prevalence of this disease is slightly less than in the United States and Canada.³³⁻³⁵

The estimated prevalence of definite RHD in the Japanese adult population of Hiroshima and Nagasaki (7.6 per 1000) is within the range of other surveys in the United States,^{36,37} but is significantly less than the recent estimate for the population of Framingham, Massachusetts.³⁸ The disparity between the Framingham estimate of 20 definite cases per 1000 (27 per 1000 if possible cases are included), and the value of 7.6 obtained in the present survey, is not accounted for by differences in the age and sex distribution of the samples surveyed. Differences in methodology may explain some of the disparity, especially in regard to variations in

差はなかった。しかしながら、55歳以上の診断確実なRHD群では、同年齢の対照群よりもラテックス凝集反応が高力価を呈する例が、有意に($P < .01$)多い。それぞれの年齢群について2つの比較を行なった。1つは1:20以上の力価を呈した例の割合についてであり、いま1つは1:160以上の力価を示した例の割合についてであった(表7)。調査期間中に、RHD患者のみについてSGOT測定を通常検査として行なったので、対照群の資料は欠如している。SGOT値の求められている80例のうち、30単位/ml以上の者は10%程度で、40以上を示したのは6例(7.5%)であった。以前の診察でSGOT検査が行なわれたことがあったのは73例であり、30以上の値を示したのは4例にすぎなかった。これは、ABCCにおける定期検査の際の探知調査結果とかなり一致している。尿蛋白が検出されたものは、RHD 86例中5例、すなわち6%で、対照群における5.1%との間に有意な差異はない。

ABO血液型、Rh因子、ABH分泌型、PTC味覚および耳垢型(表8)に関しても、RHD群と対照群との間に差はみられなかった。今回の調査では、対照群についてLewis因子の検査は行なわなかった。われわれが得た結果は、日本で発表されている一報告例²⁸と類似していたが、より大規模な他の調査²⁹に比べると、Le(a-b-)の観察例数が期待値より多いようである。咽頭培養は、全例においてA群β溶連菌に対し陰性であった。

考 察

日本では、リウマチ熱罹病率と死亡率は米国よりも高いが、死亡統計によれば、RHDによる死亡率は米国より低いことが示唆されている。³⁰ また、米国では、リウマチ熱罹病率は低下の傾向があるといわれているが、日本においてはそうでないことは明らかである。³¹ 日本人についての今までのRHD調査は、学校生徒³²に限られており、本疾患の有病率は米国やカナダに比べわずかに低いとされている。³³⁻³⁵

広島および長崎の日本人成人集団における診断確実なRHDの推定有病率人口1000人当たり7.6は、米国で行なわれた種々の調査^{36,37}の成績の範囲内にはいつているが、Massachusetts州 Framinghamの人口³⁸について最近求められた推定値より有意に低い。Framinghamの推定値人口1000人当たり診断確実な20例(診断不確実例も含めれば1000人当たり27人)と本調査で得た値の7.6との間の差は、調査対象群の年齢および性別分布の差では説明できない。この差は調査方法の違い、特に、検査法、診断基準および経過観察が完全に行なわれているか否か、

TABLE 7 COMPARISON OF EXAMINED PATIENTS WITH DEFINITE RHEUMATIC HEART DISEASE AND CONTROLS AS TO TITERS IN LATEX FIXATION TEST, BY AGE AT EXAMINATION

表7 診断確実なリウマチ性心疾患被検群と対照群*のラテックス凝集反応力価の比較、調査時の年齢別

Age 年齢	High Titer Scale 高力価の区分	Proportion with High Titers 高力価を有する者の割合		P
		RHD リウマチ性心疾患群	Control 対照群	
<55	1:20 +	5/54	25/340	>.10
	1:160+	3/44	21/340	>.10
55+	1:20 +	11/33	27/240	<.01
	1:160+	10/33	16/240	<.01

Control values from routine screening in 4th examination cycle for rheumatoid arthritis.
対照群値は第4週期診察に行なわれたリウマチ様関節炎に対する集団採血調査から得た

IBM 01919-2, Table 3 N-5

TABLE 8 COMPARISON OF EXAMINED SUBJECTS WITH DEFINITE RHEUMATIC HEART DISEASE AND HIROSHIMA ADULT HEALTH STUDY SAMPLE GENERALLY AS TO SELECTED GENETIC MARKERS

表8 診断確実なリウマチ性心疾患被検群と成人健康調査対象群との特定の遺伝因子の比較

Genetic Marker 遺伝因子		RHD リウマチ性心疾患群	%	AHS 成人健康調査対象群	%
1 Blood Group 血液型	O	25	29.8	2182	28.9
	A	33	39.3	3037	40.2
	B	17	20.2	1605	21.2
	AB	9	10.7	737	9.7
	Total 計	84	100.0	7561	100.0
2 Lewis Factor Lewis 因子	Le ^a Le ^b				
	+ +	0	0		
	+ -	5	13.2		
	- +	30	78.9		
	- -	3	7.9		
Total 計	38	100.0			
3 Rh Group Rh 群	CDe	29	36.2	3165	43.4
	CDEe	1	1.2	28	0.4
	cDE	10	12.5	793	10.9
	CcDe	2	2.5	531	7.3
	CcDEe	38	47.5	2775	38.0
	Total 計	80	99.9	7292	100.0
4 Secretor Status 分泌型	+	64	81.0	4307	77.0
	-	15	19.0	1288	23.0
	Total 計	79	100.0	5595	100.0
5 PTC PTC 味覚	+	59	71.1	5023	70.2
	-	24	28.9	2128	29.8
	Total 計	83	100.0	7151	100.0
6 Ear Wax 耳垢型	Wet 湿性	10	12.2	1046	13.8
	Dry 乾性	72	87.8	6540	86.2
	Total 計	82	100.0	7586	100.0

IBM 01919-2, Table 3 N813

examination procedures, diagnostic criteria, and completeness of follow-up. The diagnostic criteria of the Framingham study included loudness of murmur and a history of rheumatic fever, neither of which was considered appropriate for the present survey, and the use of which would have more than doubled the estimate of 7.6. Nonorganic murmurs had frequently been called RHD on earlier examinations in this clinic, especially in young women and the elderly. Similarly, the emphasis accorded to a history of rheumatic fever in the differential diagnosis of heart murmurs seems misplaced, especially in a population survey, and derives from the experience of those seeking hospital care for RHD.³⁹⁻⁴¹ That 18.5% of the Framingham patients originally thought to have RHD, no longer met the criteria 2 years later, and the mildness of the manifestations of disease reported by the Framingham investigators, suggest that RHD may have been over-diagnosed in their survey.

The U.S. National Health Survey,³⁶ using criteria similar to those employed during the Framingham study, reported a prevalence of 11 per 1000 in 1960-62, or about half that given for Framingham. In a similar study among college freshmen³⁷ at many institutions throughout the United States, the average prevalence was 5.7 per 1000 and values ranged from 2.0-12.3 per 1000 by state; for Massachusetts the rate was 4.8 per 1000. Until more closely comparable diagnostic criteria are used, therefore, it is difficult to say whether the prevalence of RHD in Japanese adults is significantly lower than in the United States. If the difference is real, explanation would center on the higher mortality from rheumatic fever in Japan and on differences in medical care and other environmental factors.

The relative frequency of lesions by affected valve in the present study (i.e., mitral>aortic>tricuspid) is consistent with the suggested association between hemodynamic stress and valvular involvement.³⁹ Although not statistically significant, there is nevertheless more mitral stenosis in females in this study than in males, as in other studies of mitral disease.³⁹ That females with aortic regurgitation were significantly older further testifies to the frequent benignancy of this lesion.⁴² In the Adult Health Study series the average patient with definite RHD was 38 years of age when first informed of his murmur, a later average age than would be expected in a U.S. hospital series. Although the mildness of the disease encountered here in an outpatient population seems consistent with a later age at diagnosis, differences between Japan and the United States with respect to patterns of medical care may also be important in this regard.

などの違いによるものかもしれない。Framingham 調査の診断基準には、雑音の大きさおよびリウマチ熱の病歴が含まれている。この2項目は、われわれの調査に不適當であると考えられたが、もし、本調査で使用されていたならば、7.6の推定値は2倍以上になる。当所における以前の診察では、非器質性の雑音がRHDとされたことがしばしばあり、これは特に若年の女性および高齢者に多かった。同様に、心雑音の鑑別診断のためにリウマチ熱の病歴に重点を置くことは、特に人口調査では不適當と思われるが、RHDについて診療を受けるために病院を訪ねる患者についての経験³⁹⁻⁴¹に基づくものであろう。初診時にRHDと考えられた Framingham 患者の18.5%が、2年後にはその診断基準に該当しなかったとされていることと、Framingham 調査担当者の報告している症状が軽度であることは、その調査ではRHDの過剰診断があったものと思われる。

Framingham 調査と類似した基準を用いて行なわれた米国健康調査³⁶では、1960-62年の期間について人口1000人当たり11例の有病率を報告している。すなわち、Framingham 調査の成績の約半分である。米国全体の大学1年生を対象に行なわれた同じような調査³⁷では、平均有病率は人口1000人当たり5.7で、州別には1000人当たり2.0から12.3の範囲であった。Massachusetts 州では有病率は人口1000人当たり4.8であった。したがって、同一の診断基準が使用されないかぎり、RHDの有病率が、アメリカに比べて日本人成人において有意に低いのか否かについては断言できない。もし、この差異が事実であるとすれば、それは主として日本のリウマチ熱死亡率が高いことや、医療および環境要因の相違のためであろう。

今回の調査にみられた各心臓弁膜病変の相対的頻度、すなわち、僧帽弁)大動脈弁)三尖弁の順位は、血流圧力と弁膜障害との間に考えられている関係と一致している。³⁹ 統計的には有意差はないが、本調査でも僧帽弁狭窄症が男性より女性に多く認められ、これは、その他の僧帽弁疾患についての調査³⁹の成績に一致している。さらに、大動脈弁閉鎖不全症を有する女性の年齢が有意に高いことは、多くの場合この障害の予後がよいことを証明するものである。⁴² 成人健康調査対象者では、診断確実なRHD群が最初に心雑音を指摘された時の平均年齢は38歳であったが、これは米国の病院例での予期年齢より高い。当所の外来患者の呈する症状が軽い点は、診断時の年齢が高いことと一致するが、この点については、日本とアメリカの医療面での管理上の相違も重要な点であるかもしれない。

Although the more subjective symptoms, dyspnea on exertion and palpitations, were commonly reported, symptoms associated with disability and signs of congestive heart failure were uncommon. It is noteworthy that 84% of the 88 patients with definite RHD had little or no functional incapacity (Class I and II). Even this high percentage is well below the comparable figure for Framingham (99% of the 91 definite cases reported). Least impaired were patients whose only deficit was aortic regurgitation, most impaired were those with more than one affected valve. This pattern is consistent throughout the various observations made: symptoms, signs, and laboratory determinations.

Digitalis was used infrequently and in proportion to severity of disease. Although many patients had atrial fibrillation, none was taking antiarrhythmic drugs. The fact that no patient had ever taken prophylactic antibiotics may reflect either the late age at diagnosis, or their infrequent use in Japan. Among the complications of the disease, major thromboembolic phenomena deserve special mention, as they are considered rare in Japan⁴³ where there is a reluctance to use anticoagulants. It is significant, therefore, that four patients (4.5%) had major peripheral emboli. Of these, 3 were among the 19 patients with atrial fibrillation (15.8%). In a recently reported group of 230 patients with atrial fibrillation in the United States,⁴⁴ major peripheral emboli were found in 7.4%. Emboli may not be as uncommon in Japan among patients with RHD as has been supposed.

The occurrence of a wide pulse pressure in aortic regurgitation is well known, and results from a combination of the aortic leak and the increased stroke volume output.⁴⁵ The narrow pulse pressure and lowered systolic pressure seen in mitral stenosis have been attributed to a diminished stroke volume output.⁴⁵ Electrocardiographic and radiographic findings were consistent with the lesions under study. That both could be normal in the face of significant disease further demonstrates their inadequacy as methods of screening for heart disease.

Laboratory studies were generally noncontributory, although a positive rheumatoid factor was seen more often in the older RHD patients than in the controls of the same age. An increase in positive rheumatoid factor has been demonstrated in patients with rheumatic fever,⁴⁶ but has not to our knowledge been found previously in patients with RHD; its meaning here is obscured by its absence among RHD patients under 55. The absence of a significant increase in antistreptolysin-O titer, C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, and serum GOT again demonstrates the difficulty of determining rheumatic activity in patients with RHD.⁴⁷

より自覚的な症状である運動時の呼吸困難および心悸亢進は多くみられたが、心機能低下の症状やうっ血性心不全の徴候はまれであった。診断確実な RHD 88 例の 84% に機能不全がほとんど、または全くみられなかったことは注目に値する(第 I 級および第 II 級)。この分類に該当する症例が非常に高い割合で認められたとはいえ、この数値は Framingham の数値(報告された診断確実 91 例の 99%)と比較するとはるかに低いものである。機能不全の最も軽いものは大動脈弁閉鎖不全のみを有する例で、機能不全が最も重いものは 2 つ以上の弁に障害がある例であった。この傾向は、症状、徴候および臨床検査の結果など種々の所見において一貫している。

ジギタリス使用例はまれで、疾患の重症度に応じて投与を受けていた。患者の多くは心房細動を有していたが、不整脈治療剤を服用している例はなかった。抗生物質を予防的に投与されている例がないのは、診断時の年齢が高いためか、あるいは日本ではこのために薬を投与される例がまれなためであろう。ここで、本症の合併症の一つである血栓症について特に触れる必要がある。つまり、日本では、本症はまれと考えられており、⁴³ これに対する抗凝固剤の使用に抵抗がある。したがって、本調査で 4 例(4.5%)に大きな末梢動脈血栓症が認められたことは意義深い。このうち 3 例は、心房細動を有する 19 例(15.8%)に含まれていた。米国における心房細動 230 例に関する最近の報告によれば、7.4% に大きな末梢動脈血栓症が報告されている。⁴⁴ 日本での、RHD の血栓症は、今まで考えられていたほどまれではないかもしれない。

大動脈弁閉鎖不全症では、脈圧の幅が広がることはよく知られているが、これは、大動脈弁からの血液逆流と拍出量増加が組み合わさって起こるものである。⁴⁵ 僧帽弁狭窄症で脈圧の幅が狭く、収縮期血圧が低いのは、拍出量の減少のためと考えられている。⁴⁵ 心電図および放射線学的所見は今回の調査でみられた病変に一致するものであったが、この両検査とも、明らかな疾患が存在する場合においても、正常なことがありうるのは、これらの検査が心疾患のスクリーニングの方法としてふじゅうぶんであることを物語っている。

全般的には、臨床検査では特別な傾向は認められなかったが、高年齢の RHD 群ではリウマチ因子陽性を呈した例が同年齢の対照群より多く認められた。リウマチ熱では、リウマチ因子陽性例の増加が認められているが、⁴⁶ われわれの知る限りでは、これまでに RHD 例でも陽性を呈するとの報告に接したことはない。このリウマチ因子陽性例は 55 歳以下の RHD 例には認められなかったことを考えると、この所見の意義は不明である。また、抗ストレプトライジン O 力価、C 反応性蛋白、赤血球沈降速度および血清 GOT のいずれにも有意な増加がみられなかったことも、RHD の際にリウマチ熱が活動性であるか否かの判定が困難であることを示している。⁴⁷

Both environmental and genetic factors are thought to influence individual susceptibility to RHD. Low socioeconomic status is thought to increase the risk of RHD in the United States, presumably by repeated streptococcal infection in association with crowding in the home and poor medical care.^{48,49} Only one among the several socioeconomic indices available to us, educational attainment (for both the patient and his father), was in accord with this view; others, including a specific index of crowding, were negative. The one Japanese study known to us is also negative.⁵⁰ Inheritance is considered to be a major factor by some, but not all investigators.⁴⁸⁻⁵¹ No significant increases in either rheumatic or "other types" of heart disease were found here in the families of the patients under study, although the present investigation was limited to the history given by the patient. In view of the conflicting evidence on the role of genetic factors in the etiology of RHD,⁵²⁻⁵⁷ and the methodologic difficulties associated with their investigation,⁵⁸ data from the study of Hamilton et al⁵⁹ were used to determine a variety of genetic markers for the entire Adult Health Study sample. Comparisons of the 88 definite RHD subjects with the available Hiroshima sample of about 7500 subjects, with respect to ABO blood type, Rh factor, secretor status, PTC taste patterns, and condition of ear wax, were negative.

SUMMARY

An epidemiologic survey of RHD in Hiroshima and Nagasaki was carried out to determine the prevalence and character of the disease in adult Japanese. The experience of the atomic bomb survivors since 1946 contains no suggestion that radiation or other aspects of the atomic bombs have played an important role in the disease. In addition clinical characteristics and possibly predisposing socioeconomic or genetic factors were evaluated. A prevalence of 7.6 per 1000 was found which lies well within the range for the United States. The sexes were equally represented, but a significant age trend was present. The clinical features were as anticipated. The disease was more severe in terms of symptoms, signs, and laboratory determinations in patients with more than one valve affected, and least severe in patients with aortic regurgitation alone. Of the socioeconomic indices measured only educational attainment distinguished positive cases from controls. A positive rheumatoid factor in the older patients was the only blood study that differentiated RHD patients. ABO blood groups and ABH secretor status failed to show a difference between RHD patients and controls.

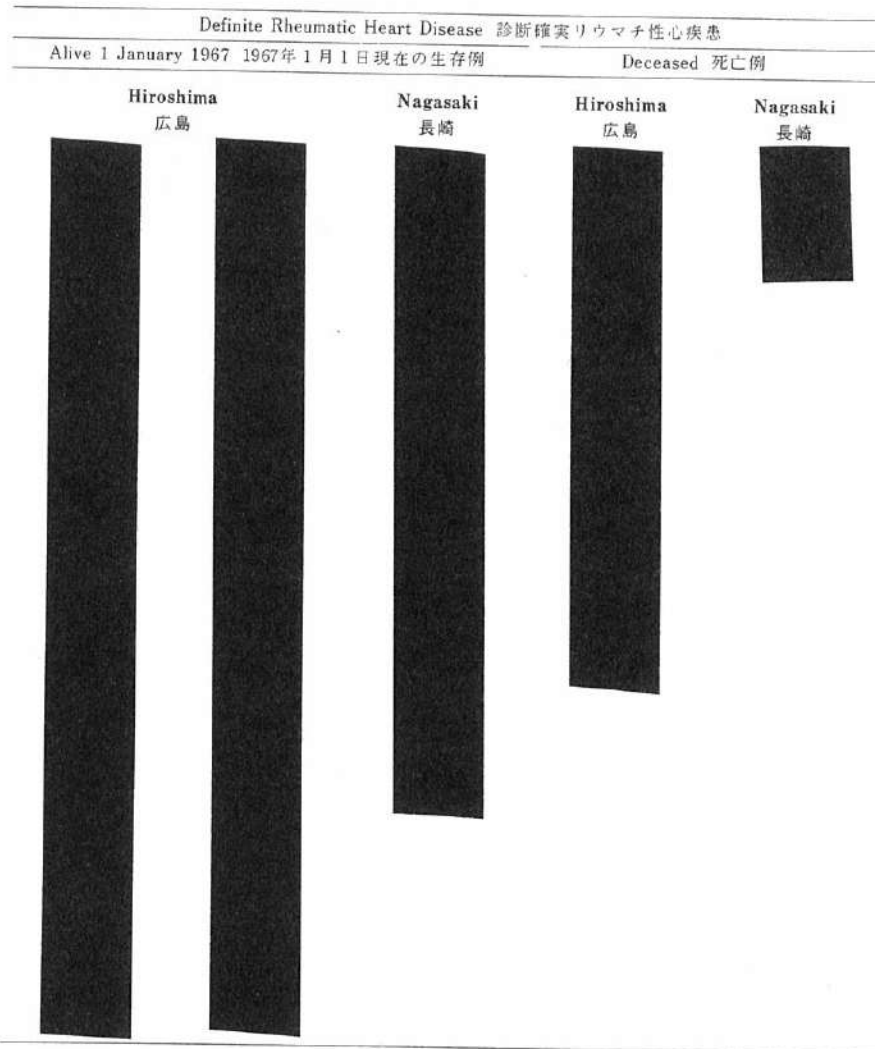
環境因子および遺伝因子はいずれも個人のRHDに対する罹病性を左右すると考えられている。米国では、社会的経済的状態が低いとRHD発現危険率が増加すると考えられているが、これは、家が狭くて医療状態が悪いためくり返し連鎖球菌感染が生じることが誘因と考えられている。^{48,49} われわれが得たいくつかの社会的経済的指標のうち学歴(本人および父親の学歴)だけがこの見解と一致するものであった。家屋の狭さに関する指標などのその他の因子については陰性であった。このことはわれわれが調べた日本のある調査例でも同様であった。⁵⁰ 研究者のうちには、遺伝が重要な要因であると考える者もある。⁴⁸⁻⁵¹ 今回の調査では、患者から聴取した病歴の範囲内では、患者の家族中にリウマチ性あるいは「その他の」心疾患が有意に多いという事実はなかった。RHDの病因における遺伝的要因の役割について一定した証拠がなく、⁵²⁻⁵⁷ その調査も困難であるので、⁵⁸ われわれはHamiltonら⁵⁹の研究で求められている資料を利用して、成人健康調査対象者全体の遺伝的指標を決定した。ABO式血液型、Rh因子、分泌型、PTC味覚型および耳垢型について診断確実なRHD 88例と広島調査対象者約7500名とを比較した結果は陰性であった。

要 約

広島、長崎におけるリウマチ性心疾患の疫学的調査を行ない、日本人成人における本疾患の有病率およびその特性を検討した。1946年以降の原爆被爆者の経過からして、原爆放射線や原爆によるその他の因子が本疾患に重要な役割を果たしたとは考えられない。さらに、臨床的特性および素因になりうると考えられる社会的経済的あるいは遺伝因子についても評価した。人口1000人当たりの有病率は7.6であったが、これは米国における有病率の範囲内にあった。また男女差はなかったが、年齢的な有意差が認められた。臨床的特徴は予想どおりであった。症状、徴候および臨床検査成績の点からみて、2つ以上の弁膜に障害を有する例がより重症であり、大動脈弁閉鎖不全症のみの例では最も軽かった。社会的経済的指標のうち、学歴のみにおいて対照群とリウマチ性心疾患群との間に差を認めた。高齢のリウマチ性心疾患例においては、リウマチ性因子が陽性であった以外は、血液検査成績に差がなかった。ABO式血液型およびABH分泌型についても、リウマチ性心疾患群と対照群との間に差を認めなかった。

MASTER FILE NUMBERS OF CASES INCLUDED IN THIS REPORT

本論文に使用した症例の基本名簿番号



REFERENCES

参考文献

1. U.S. National Program to Conquer Heart Disease: Cancer and Stroke. Vol 2. Report to the President, 1965
(心臓疾患, 癌および脳卒中撲滅のための米国の計画)
2. KAWAKITA S: Cost of rheumatic fever and rheumatic heart disease. Jap Circ J 30:1331-4, 1966
(リウマチ熱およびリウマチ性心臓疾患による損失)
3. STOLLERMAN GH, SIEGEL AC, JOHNSON EE: Variable epidemiology of streptococcal disease and the changing pattern of rheumatic fever. Mod Conc Cardiovasc Dis 34:45-8, 1965
(連鎖球菌性疾患の疫学における差異およびリウマチ熱の発病形式にみられる変化)
4. GORDON T: Further mortality experience among Japanese Americans. Public Health Rep 82:973-84, 1967
(日系アメリカ人の死亡率調査に関する統報)
5. YANO K, UEDA S: ABCC-JNIH Adult Health Study, Hiroshima, 1958-60. Cardiovascular project. 5. Coronary heart disease. Yale J Biol Med 35:504-22, 1963
(ABCC-予研成人健康調査, 広島, 1958-60年心臓脈管調査, 第5報, 冠状動脈性心臓病)
6. BEEBE GW, ISHIDA M, JABLON S: Studies of the mortality of atomic bomb survivors. 1. Plan of study and mortality in the medical subsample (Selection 1), 1950-58. Radiat Res 16:253-80, 1962
(原爆被爆生存者の死亡率調査, 第1報, 医学調査サブサンプルにおける死亡率と研究方法の概略, 1950-58年)
7. UEDA S, YANO K: Cardiovascular studies Hiroshima 1958-60. 1. Electrocardiographic findings in relation to the aging process. Formulation of the problem. ABCC TR 7-61
(心臓脈管調査, 第1報, 心電図所見と加齢現象との関係, 問題の取り扱い方)
8. JOHNSON KG, YANO K, KATO H: Coronary heart disease in Hiroshima, Japan: A report of a 6-year period of surveillance, 1958-64. ABCC TR 24-66
(広島における冠状動脈性心臓疾患: 6年間の調査報告, 1958-64年)
9. HOLLINGSWORTH JW, BEEBE GW, et al: Medical findings and methodology of studies by the Atomic Bomb Casualty Commission on atomic bomb survivors in Hiroshima and Nagasaki. The Use of Vital and Health Statistics for Genetic and Radiation Studies: Proceedings of the Seminar sponsored by the United Nations and the World Health Organization held in Geneva 5-9 September 1960. New York, United Nations, 1962. pp. 77-100
(広島および長崎におけるABCCの被爆者調査の医学的所見と方法)
10. TACHIKAWA K, KATO H: Mortality among A-bomb survivors based on 1946 survey. ABCC TR 9-69. In preparation
(被爆者の死亡調査(1946年被爆者調査に基づく))
11. BEEBE GW, KATO H, LAND CE: JNIIH-ABCC Life Span Study, Hiroshima and Nagasaki. 5. Mortality, October 1950 - September 1966. In preparation
(予研-ABCC寿命調査, 広島, 長崎, 第5報, 死亡率, 1950年10月-1966年9月)
12. NEW YORK HEART ASSOCIATION: Nomenclature and criteria for diagnosis: Disease of the heart and blood vessels. 6th ed, Boston, Little, Brown, 1964
(心臓および血管疾患の診断用語および診断基準)
13. LEATHAM A: Auscultation of the heart. Lancet 275:757-65, 1958
(心臓の聴診)
14. HUMPHRIES J, O'NEAL, McKUSICK V: The differentiation of organic and "innocent" systolic murmurs. Prog Cardiovasc Dis 5:152-171, 1962
(器質性と「無害性」収縮期雑音の鑑別)
15. PUNCHNER TC, HUSTON JH, HELLMUTH GA: Aortic valve insufficiency in arterial hypertension. Amer J Cardiol 5:758-60, 1960
(動脈性高血圧における大動脈弁閉鎖不全)
16. BRUNS DL, VAN DER HAUWAERT LG: The aortic systolic murmur developing with increasing age. Brit Heart J 20:370-8, 1958
(年齢の増加に伴って起こる大動脈弁収縮期雑音)
17. BECK W, SCHRIRE V, et al: Hemodynamic effects of amyl nitrite and phenylephrine on the normal human circulation and their relation to changes in cardiac murmurs. Amer J Cardiol 8:341-9, 1961
(亜硝酸アミルおよびフェニルエフリンの正常人の循環に及ぼす血流動態学的影響および心臓雑音の変化との関係)
18. NASSER W, TAVEL ME, et al: Austin-Flint murmur vs the murmur of organic mitral stenosis. New Eng J Med 275:1007-9, 1966
(Austin-Flint雑音と機能的僧帽弁狭窄の雑音)

19. BLACKBURN HW, KEYS A, et al: The electrocardiogram in population studies. *Circulation* 21:1160-75, 1960
(集団調査における心電図所見)
20. JOHNSON KG, YANO K: ABCC study in cerebral vascular disease and coronary heart disease. ABCC TR 10-68
(脳血管疾患および冠状動脈性心臓疾患に関するABCC調査)
21. FRIEDEN J, SHAPIRO JH, FEINSTEIN AR: Radiologic evaluation of heart size in rheumatic heart disease. *Arch Intern Med* 111:44-50, 1963
(リウマチ性心疾患における心臓の大きさのX線学的評価)
22. AMPLATZ K: The roentgenographic diagnosis of mitral and aortic valvular disease. *Amer Heart J* 64:556-66, 1962
(僧帽弁および大動脈弁膜疾患のレントゲン診断)
23. ANDERSON HC, McCARTY M: Determination of C-reactive protein in the blood as a measure of the activity of the disease process in acute rheumatic fever. *Amer J Med* 8:445-55, 1950
(急性リウマチ熱における疾患過程の活動性の指標としてのC-反応性蛋白定量)
24. A simplified method for the clinical determination of serum glutamic-oxalacetic transaminase and serum glutamic-pyruvic transaminase at approximately 500 m μ in the diagnosis of myocardial infarction and liver necrosis. *Sigma Chemical Company Technical Bulletin* No. 505, 1959
(心筋梗塞症および肝臓壊死の診断のための約500 m μ における serum glutamic-oxalacetic transaminase および serum glutamic-pyruvic transaminase 臨床的簡易定量法)
25. SINGER JM, PLOTZ CM: The latex fixation test. 1. Application to serological diagnosis of rheumatoid arthritis. *Amer J Med* 21:888-92, 1956
(ラテックス凝集反応. 1. リウマチ様関節炎の血清学的診断への適用)
26. FOX AL: The relationship between chemical constitution and taste. *Proc Nat Acad Sci USA* 18:115-20, 1932
(化学組成と味覚との関係)
27. BEEBE GW, YAMAMOTO T, et al: ABCC-JNIH Pathology Studies, Hiroshima and Nagasaki. 2. October 1950 — December 1965. ABCC TR 8-67
(ABCC一子研病理学的調査, 広島, 長崎. 第2報. 1950年10月—1965年12月)
28. NAKASHIMA H, KAKIHARA F: Studies concerning Lewis blood type. Report 1. *Acta Criminol Med Leg Jap* 25:19-32, 1959
(Lewis血液型系に関する研究第1報)
29. ISEKI S, MASAKI S, SHIBASAKI K: Studies on Lewis blood group system. 2. Distribution and heredity of Le blood group factor. *Proc Japan Acad* 33:686-91, 1957
(Lewis血液型系に関する研究. 2. Le血液型因子の分布と遺伝)
30. World Health Statistics Annual, 1964. 1. Vital statistics and causes of death. Geneva, World Health Organization, 1967
(世界保健機構年鑑1964年第1巻人口動態統計および死因)
31. 高安正夫, 河北成一: リウマチ熱およびリウマチ性心臓病. *内科* 17: 319—25, 1966年
(TAKAYASU M, KAWAKITA M: Rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Naika—Jap J Intern Med*)
32. TAKASHINA Y: A heart disease control program for school children in Osaka. *Jap Circ J* 30:1321-6, 1966
(大阪における児童生徒の心臓疾患対策)
33. MILLER RA, SMITH J, et al: The detection of heart disease in children. Results of a mass field trial with use of tape-recorded heart sounds. *Circulation* 25:85-95, 1962
(こどもにおける心臓疾患の探索. 心音のテープ録音を用いた集団野外検診の結果)
34. MORTON W, BEAVER MEN, ARNOLD RC: Heart disease screening in elementary school children. *JAMA* 169:1163-8, 1959
(小学校児童の心臓疾患調査)
35. GARDINER JH, KEITH JD: Prevalence of heart disease in Toronto children. 1948-49 cardiac registry. *Pediatrics* 7:713-21, 1951
(Torontoのこどもにおける心臓疾患の有病率. 1948—1949年心臓病登録)
36. U.S. NATIONAL CENTER FOR HEALTH STATISTICS: Heart disease in adults, United States, 1960-62. Washington DC, US Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, 1964. Series 11, No. 6
(成人における心臓疾患, 米国, 1960—1962年)
37. MARIENFIELD CJ, ROBINS M, et al: Rheumatic fever and rheumatic heart disease among US college freshmen. 1956-60. *Public Health Rep* 79:789-811, 1964
(米国の大学一年生におけるリウマチ熱とリウマチ性心疾患, 1956—60年)
38. STOKES J, DAWBER TR: Rheumatic heart disease in the Framingham study. *New Eng J Med* 255:1228-33, 1956
(Framingham調査におけるリウマチ性心疾患)
39. WOOD P: An appreciation of mitral stenosis. 1. Clinical features. 2. Investigations and results. *Brit Med J* 1:1051-63, 1113-24, 1954
(僧帽弁狭窄症の評価. 1. 臨床的特徴. 2. 調査および結果)

40. WOOD P: Aortic stenosis. *Amer J Cardiol* 1:553-71, 1958
(大動脈弁狭窄症)
41. SEGAL J, HARVEY WP: A clinical study of one hundred cases of severe aortic insufficiency. *Amer J Med* 21:200-10, 1956
(重症大動脈弁閉鎖不全症 100 例の臨床的研究)
42. BLAND EF, JONES TD: Rheumatic fever and rheumatic heart disease. A twenty year report on 1000 patients followed since childhood. *Circulation* 4:836-43, 1951
(リウマチ熱とリウマチ性心疾患. 幼少期から追跡調査された1000例の20年間の報告)
43. MURAO M: Low incidence of pulmonary thromboembolism in Japan. *Jap Heart J* 8:105-6, 1967
(日本における肺血栓栓塞症の低頻度)
44. HURST JW, PAULK EA, et al: The management of patients with atrial fibrillation. *Amer J Med* 37:728-41, 1964
(心房細動の治療)
45. FRIEDBERG CK: *Diseases of the heart*. 3rd Ed, Philadelphia, WB Saunders, 1966. p 1113
(心臓の疾患)
46. MIKKELSEN WM, DODGE HJ, et al: Estimates of the prevalence of rheumatic diseases in the population of Tecumseh, Michigan, 1959-1960. *J Chronic Dis* 20:351-69, 1967
(米国 Michigan 州 Tecumseh の人口におけるリウマチ性疾患有病率の推定, 1959-60年)
47. SIEGEL RS, KERN WH: Comparative evaluation of rheumatic activity. *Calif Med* 104:184-6, 1966
(リウマチ熱の活動性の比較評価)
48. ACHESON RM: The epidemiology of acute rheumatic fever, 1950-64. *J Chronic Dis* 18:723-34, 1965
(急性リウマチ熱の疫学, 1950-1964年)
49. STOLLERMAN GH: Factors that predispose to rheumatic fever. *Med Clin N Amer* 44:17-28, 1960
(リウマチ熱の素因となる要因)
50. 岡村輝彦, 藤原寿子: 一地域の学童におけるリウマチ熱およびリウマチ性心疾患にかんする研究(第1報)疫学的研究. *日本内科学会雑誌* 54: 792-9, 1965年
(OKAMURA T, FUJIWARA H: Rheumatic fever and rheumatic heart disease in school children. 1. The epidemiological aspect. *Nippon Naika Gakkai Zasshi-J Jap Soc Intern Med*)
51. QUINN RW, FEDERSPIEL CF: Rheumatic fever and rheumatic heart disease. A five year study of rheumatic and non-rheumatic families. *Amer J Epidem* 85:120-36, 1967
(リウマチ熱とリウマチ性心疾患. リウマチ熱を有する家系と有しない家系に関する5か年の調査)
52. GERSHOWITZ H, NEEL JV: The blood groups and secretor types in five potentially fatal diseases of caucasian children. *Acta Genet* 15:261-308, 1965
(白人の子どもにおいて致命的と考えられる疾患5種の血液型と分泌型)
53. CLARKE CA, McCONNELL RB, SHEPPARD PM: ABO blood groups and secretor character in rheumatic carditis. *Brit Med J* 1:21-23, 1960
(リウマチ性心臓炎に見られるABO血液型と分泌型の特性)
54. GLYNN LE, HOLBOROW EJ: Relation between blood groups, secretor status, and susceptibility to rheumatic fever. *Arthritis Rheum* 4:203-7, 1961
(血液型, 分泌型とリウマチ熱に対する感受性との関係)
55. MACAFEE AL: ABO blood groups and rheumatic heart disease. *Ann Rheum Dis* 24:392-3, 1965
(ABO血液型とリウマチ性心疾患)
56. BUCKWALTER JA, NAIFEH GS, AUER JS: Rheumatic fever and the blood groups. *Brit Med J* 2:1023-8, 1962
(リウマチ熱と血液型)
57. DUBLIN TD, BERNANKE AD, et al: Red blood cell groups and ABH secretor system as genetic indicators of susceptibility to rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Brit Med J* 2:775-9, 1964
(リウマチ熱およびリウマチ性心疾患に対する感受性の遺伝的指標としての赤血球血液型とABH分泌型)
58. WIENER AS: Blood-groups and disease. *Lancet* 1:813-6, 1962
(血液型と疾病)
59. HAMILTON HB, BUNCHE CR: Blood groups in Adult Health Study and in utero ATB subjects, Hiroshima and Nagasaki. *ABCC RP* 36-63
(成人健康調査および胎内被爆児における血液型, 広島, 長崎)