

A QUANTITATIVE ELECTROPHORETIC STUDY OF THE SERUM  
PROTEINS IN HIROSHIMA RESIDENTS

広島 の 住 民 に お け る 血 清 蛋 白 の 電 気 泳 動 法  
に よ る 定 量 的 研 究

THOMAS T. AOKI, M.D.

TODD W. THORSLUND, Sc.D.

with the technical assistance of  
技術的援助

MASANORI TSUCHIOKA (土岡正法)  
YASUKAZU KIMURA (木村康一)



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。

# A QUANTITATIVE ELECTROPHORETIC STUDY OF THE SERUM PROTEINS IN HIROSHIMA RESIDENTS

広島 の 住 民 に お け る 血 清 蛋 白 の 電 気 泳 動 法  
に よ る 定 量 的 研 究

THOMAS T. AOKI, M.D.

TODD W. THORSLUND, Sc.D.

with the technical assistance of  
技術的援助

MASANORI TSUCHIOKA (土岡正法)

YASUKAZU KIMURA (木村康一)



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

## CONTENTS

### 目 次

Summary 要 約 .....	1
Introduction 緒 言 .....	1
Sample Selection 対象者の抽出 .....	2
Method 方 法 .....	4
Results 結 果 .....	5
Discussion 考 察 .....	7
References 参考文献 .....	8

Table 1. Regression coefficients statistically significant at the .05 level

表 .05水準において統計的に有意な差を示した回帰係数 .....	6
2. Mean & standard deviation of electrophoretic values by population 各群における電気泳動値の平均および標準偏差 .....	6
3. Tolerance intervals containing 95% of the population values with 95% confidence 人口集団における検査値の95%が、95%の信頼度で含まれる許容区間 .....	7

## ACKNOWLEDGMENT

### 感謝のことば

The authors would like to thank Dr. Howard B. Hamilton and the Department of Clinical Laboratories for performing the serum protein electrophoreses.

著者らは、血清蛋白電気泳動法検査の実施に協力して下さった Dr. Howard B. Hamilton および臨床検査部の諸氏に対して感謝の意を表したい。

Approved 承認 26 March 1970

## A QUANTITATIVE ELECTROPHORETIC STUDY OF THE SERUM PROTEINS IN HIROSHIMA RESIDENTS

広島 の 住 民 に お け る 血 清 蛋 白 の 電 気 泳 動 法 に よ る 定 量 的 研 究

THOMAS T. AOKI, M.D.<sup>1†</sup>, TODD W. THORSLUND, Sc.D.<sup>2</sup>, with the technical assistance of  
MASANORI TSUCHIOKA (土岡正法)<sup>3</sup>, YASUKAZU KIMURA (木村康一)<sup>3</sup>

Departments of Medicine,<sup>1</sup> Statistics,<sup>2</sup> and Clinical Laboratories<sup>3</sup>

ABCC 臨床部,<sup>1</sup> 統計部<sup>2</sup> および臨床検査部<sup>3</sup>

**SUMMARY.** An analysis of serum protein electrophoretic values has been performed in order to define more clearly "normal values" and the association, if any, between selected diseases and serum proteins in members of the ABCC-JNIH Adult Health Study. The influences of age, sex, and radiation were also evaluated. It was found that the tolerance limits obtained for the protein variables had much overlap as between the diagnostic groups.

**要約.** ABCC 一予研成人健康調査対象者について血清蛋白電気泳動法測定を行なって、「標準値」のより正確な決定、ならびに特定の疾患と血清蛋白との間の関係の有無の解析を行なった。年齢・性および放射線の影響も検討した。蛋白値の許容限界には各種の疾患と同様、著しい重複があると認められた。

## INTRODUCTION

Since the serum proteins (albumin,  $\alpha_1$ -globulin,  $\alpha_2$ -globulin,  $\beta$ -globulin, and  $\gamma$ -globulin) have been reported to be abnormal in various disease states,<sup>1-3</sup> clinicians have regarded the measurements of these proteins by electrophoresis as a potential aid in diagnosis. However, the utility of this procedure has yet to be evaluated, primarily due to a lack of quantification of the variability of the serum proteins within and between the general population and specific disease groups.

Of primary importance in assessing whether serum proteins are of diagnostic use is the establishment of a range

## 緒 言

各種の疾患において血清蛋白(アルブミン,  $\alpha_1$ グロブリン,  $\alpha_2$ グロブリン,  $\beta$ グロブリンおよび $\gamma$ グロブリン)の異常が認められることが報告されて以来,<sup>1-3</sup> 臨床家は、血清蛋白の電気泳動法による測定が疾患の診断に利用できるのではないかと考えてきた。しかしながら、この検査方法の利用効果は、まだ評価されていない。そのおもな理由は、一般人口および特定の疾患を有する患者における、ならびにこれら両者間における血清蛋白の変化の定量的な比較検討が行なわれていないことのためである。

血清蛋白が診断の決定に有用であるかどうかを評価する場合に最も重要なことは、健康な人口集団における「正

† Surgeon, US Public Health Service, Bureau of Radiological Health, Division of Biological Effects, assigned to ABCC

米国公衆衛生局放射線保健部生物学的影響研究部門所属医師で ABCC へ派遣



of "normal values" in a healthy population. The ABCC-JNIH Adult Health Study examinations<sup>4</sup> present an opportunity to assess the extent of this range in a control population, because serum protein electrophoretic examinations have been done on a routine basis for a large ambulatory population as part of routine biennial physical examinations.

It is also possible at ABCC to study the association of a large number of diseases and the serum proteins. In order to narrow the scope of the study to a manageable size it was expedient to study only the following diseases: pulmonary tuberculosis, renal tuberculosis, rheumatoid arthritis, nonspecific hepatitis, and diabetes mellitus. These diseases, with the exception of diabetes mellitus, were chosen because of prior knowledge of reported abnormalities of the serum proteins.<sup>1-3</sup> Diabetes mellitus was chosen in the hope of being able to discriminate between diabetics with and without various complications on the basis of their serum protein values.

## SAMPLE SELECTION

Eight different groups were subsequently selected in order to evaluate the effects of disease on the serum proteins. For an individual to be included in any of the groups several general criteria had to be met. First, the subject had to be a member of the Adult Health Study sample and have a T65 rad dose estimate.<sup>5</sup> Second, any given diagnosis by which a subject was included in a specific group had to be current at the time the electrophoresis was performed. Third, the electrophoretic technique of Briere and Mull<sup>6</sup> must have been used. In addition the method of selection for each of the eight groups was as follows:

**Control I.** The basic population from which this sample was drawn consisted of the 1831 subjects in the Adult Health Study population in Hiroshima who had their serum protein levels evaluated during the period 19 May 1965 — 30 September 1966 and who were diagnosed as having no disease. To insure, with a high probability, that an individual in the Control I sample was also free from subclinical disease the following criteria were used:

**Blood.** Hematocrit level within 2SD of the mean ( $39.5 \pm 8.8$ ) and white blood cell count within 2SD of the mean ( $6500 \pm 3800$ ).<sup>7</sup>

**Urine.** WBC (0-2/HPF), RBC (0-2/HPF), protein trace or less, and glucose negative.

常値」の範囲を確定することである。ABCC—予研成人健康調査<sup>4</sup>における2年に1回の定期診察の際に、通常検査の一部として外来における多数例について血清蛋白電気泳動法検査が実施されているので、正常な人口における正常値の範囲を決定する機会を得ることができた。

ABCCでは、各種の疾患と血清蛋白との関係についても調査することができる。調査の範囲を処理しやすい大きさに限定するため、調査の対象を次の疾患に限るのが好都合であろうと考えた：肺結核、腎臓結核、リウマチ様関節炎、非特異性肝炎および糖尿病。これらの疾患は、糖尿病以外は、血清蛋白の異常があると報告されているので選んだものである。<sup>1-3</sup> 糖尿病を選んだ理由は、血清蛋白値に基づいて各種の合併症を有する例と有さない例との区別ができるのではないかと思ったからである。

## 対象者の抽出

血清蛋白に及ぼす疾患の影響を評価するために八つの細区分群を設けた。いずれかの群の調査対象として選ばれるためには、いくつかの一般基準を満たすことが必要であった。第1に、対象者は成人健康調査対象集団の一員で、T65推定線量値<sup>5</sup>が求められている者でなければならなかった。第2に、特定の群に選ばれるために用いた診断が、電気泳動法検査実施当時のものでなければならなかった。第3に、電気泳動法検査はBriereおよびMullの方法<sup>6</sup>で行なわれていることが必要であった。その他に、八つの群のそれぞれを選ぶため、次の方法に従った：

**対照第I群。** この群の母集団となったのは、1965年5月19日から1966年9月30日までの期間内に血清蛋白値の測定を受け、かつ疾患がないと診断された広島市成人健康調査対象者1831名である。さらに、対照第I群に選ばれる者に、潜在性疾患の公算のほとんどないことを確実にするために次の基準を用いた：

**血液。** ヘマトクリット値が平均値の標準偏差の2倍以内 ( $39.5 \pm 8.8$ ) および白血球数が平均値の標準偏差の2倍以内 ( $6500 \pm 3800$ ) であること。<sup>7</sup>

**尿。** 白血球および赤血球がそれぞれ顕微鏡高倍率の1視野当たりに0—2、蛋白が痕跡程度またはそれ以下、ならびに糖が陰性であること。

*Serum glutamic pyruvic transaminase.* Less than  $30\mu/\text{ml}$ .

*Alkaline phosphatase.* Less than nine Shinowara-Jones-Rinehart units.

*Cephalin cholesterol flocculation.*  $\leq 2$ .

*Latex fixation.* No reaction.

*Cardiolipin microfloculation.* No reaction.

*Stool.* Negative for occult blood, ova, and parasites.

*Urine culture.* No growth.

*Chest Roentgenograms.* Negative chest, no calcifications, pleural thickening, or evidence of cardiac enlargement.

*Electrocardiogram.* Noncodeable by Minnesota Code Criteria.

Only 185 of the 1831 subjects were free of disease based on all of the above criteria.

**Control II.** The 369 subjects in this group met the same criteria as in Control I group except for X-ray chest roentgenograms which showed only parenchymal calcifications and/or pleural thickening.

**Pulmonary Tuberculosis.** All 33 subjects who had a sputum culture positive for tubercle bacilli from 19 May 1965 — April 1967.

**Renal Tuberculosis.** All 17 subjects who had a urine culture positive for tubercle bacilli from 19 May 1965 to 30 April 1967.

**Hepatitis.** All 29 subjects who were classified as having hepatitis in a recent ABCC study<sup>8</sup> at or near the time when the serum electrophoresis test was performed.

**Rheumatoid Arthritis.** All 36 subjects found to have definite rheumatoid arthritis based on radiological and clinical evidence.

**Diabetes Mellitus I.** All 76 subjects with a Wilkerson score<sup>9</sup> of 2 or more points on the glucose tolerance test and free of diabetic complications.

**Diabetes Mellitus II.** The 12 subjects in this group met the same criteria as in the Diabetes Mellitus I group and had one or more of the following complications: nephro-

血清グルタミン焦酸トランスアミナーゼ.  $30\mu/\text{ml}$  以下であること.

アルカリ性フォスファターゼ. Shinowara-Jones-Rinehart 法で 9 単位以下であること.

セファリン・コレステロール絮状反応.  $\leq 2$  であること.

ラテックス凝集反応. 陰性であること.

カージオライピン微量絮状反応. 陰性であること.

検便. 潜血反応陰性ならびに寄生虫体および虫卵が陰性であること.

尿培養. 菌の増殖がないこと.

胸部レントゲン検査. 胸部に異常がなく、石灰化、肋膜肥厚および心臓肥大の形跡を認めないこと.

心電図検査. Minnesota コード基準によりコードすべき所見のないこと.

以上の基準全部に基づいて疾患がないとされた者は1831名中185名にすぎなかった.

**対照第Ⅱ群.** この群における対象者369名は、胸部レントゲン検査で肺実質部石灰化または肋膜肥厚があることだけを除けば、対照第Ⅰ群と同じ基準を満たした者である.

**肺結核群.** 1965年5月19日から1967年4月までに喀痰培養検査で結核菌が検出された対象者33名全員.

**腎臓結核群.** 1965年5月19日から1967年4月30日までに尿の培養検査で結核菌が検出された対象者17名全員.

**肝炎群.** 血清電気泳動法検査が実施された当時、ABCCで行なわれた別の調査<sup>8</sup>において肝炎と認められた対象者29名全員.

**リウマチ様関節炎群.** X線検査および臨床検査所見に基づいて確実にリウマチ様関節炎であると認められた対象者36名全員.

**糖尿病第Ⅰ群.** 糖負荷試験でWilkerson 評価値<sup>9</sup>が2以上で糖尿病の合併症がない対象者76名全員.

**糖尿病第Ⅱ群.** この群における対象者12名は、糖尿病第Ⅰ群と同じ基準を満たしていたが、次の合併症が一つ

pathy, neuropathy, retinopathy, myocardial disease, or cerebral vascular disease.

## METHOD

The results from serum protein electrophoresis examinations have been expressed as a variety of different variables. In the absence of any prior information as to which variable is the most sensitive in discriminating between various diseases, it was decided to evaluate all the usual variables considered in the literature. The variables included albumin,  $\alpha_1$ -globulin,  $\alpha_2$ -globulin,  $\beta$ -globulin,  $\gamma$ -globulin expressed in terms of g/100 ml and as a fraction of the total proteins. Other variables evaluated which are functions of the preceding variables are the total protein, total globulin, albumin-globulin ratio, and the entropy.<sup>10</sup>

The approach used was to establish "normal tolerance intervals"<sup>11</sup> for each of the 14 variables within each of the eight selected groups, in order to determine the probable overlap of observations between the control and diseased populations. What is meant by a "normal tolerance interval" is an interval which will cover a fixed portion of a normally distributed population with a specified confidence.

In order for a "normal tolerance interval" to be as accurate and meaningful as possible the assumptions that the population is homogenous and also normally distributed must be met. The serum proteins have been thought to be influenced by such factors as sex and age.<sup>3</sup> In addition, radiation in relatively high doses causes acute changes in the serum protein fractions in the rat on a dose-specific basis<sup>12</sup> and in man.<sup>13</sup> Since the study groups include members of both sexes, of different ages, and of different levels of radiation exposure, these factors should be evaluated as to whether they are causing changes in the serum protein variables resulting in heterogeneity within the groups.

The groups were too small to analyze the effects of sex, age, and radiation simultaneously by subdividing the groups by the three factors. Therefore multiple linear regression<sup>14</sup> was used to evaluate the effects of the three factors.

Each of the 14 electrophoretic values cited were considered to be dependent variables and were regressed one at a time against the factors: radiation exposure in rad, age, and sex (where a male was given a value of one, and a female a value of zero). The analysis was performed within groups to allow for possible interactions between

以上あった者である：腎臓病，神経病，網膜症，心筋疾患または脳血管疾患。

## 方 法

血清蛋白電気泳動法検査の結果は，いろいろの変数として示された．各種の疾患を鑑別する際にどの変数が最も敏感であるかについては，今までに報告されていないので，文献で考慮されている普通変数をすべて評価することにした．すなわち，アルブミン， $\alpha_1$ グロブリン， $\alpha_2$ グロブリン， $\beta$ グロブリンおよび $\gamma$ グロブリンを包括する変数は g/100 ml で表現され，かつ総蛋白の分画として示した．そのほかに評価された変数は，総蛋白量，総グロブリン量，アルブミン-グロブリン比およびエントロピーであったが，これらは前述の変数の関数である．<sup>10</sup>

研究方法としては，八つの細区分群について14の変数のそれぞれに対する「正規許容区間」<sup>11</sup>を求めて，対照群と疾患群との観測値の重なりを決定した．「正規許容区間」とは，正規分布している集団中の一定の割合の者が，特定の確率をもって，含まれる区間のことである．

「正規許容区間」をできる限り正確かつ有意義にするためには，その人口集団が相同性のものであり，また正規分布しているという条件を満たす必要がある．血清蛋白は性や年齢などの因子に影響されると考えられている．<sup>3</sup> そのうえ，比較的高い線量の放射線照射を受けると，線量の程度に応じて蛋白分画の急性変化が生ずることがラット<sup>12</sup>にもまたヒト<sup>13</sup>にも認められている．今回の調査対象群は男女をともに含んでおり，また，その年齢も異なり，放射線被曝の程度も異なるので，これらの因子による血清蛋白変数の差のために各群間に差を生ずるかどうかについても調査しなければならない．

各群における例数が少ないので，三つの因子に基づいて各群を細分して性，年齢および放射線の影響を同時に解析することはできなかった．したがって，これら三つの因子の影響を評価するために多変量線型回帰解析法<sup>14</sup>を用いることにした．

前述の14の電気泳動測定値をそれぞれ従属変数であると考え，その一つ一つについて三つの因子，すなわち放射線被曝 (rad)，年齢および性 (男性に1，女性に0の値を与えた) に対する回帰を求めた．疾患と放射線，年齢



the diseases and radiation, age, or sex. The regression estimates were then tested to see if they differed significantly from zero. If an estimate did differ significantly from zero this implied that for the given population the stated factor was probably not distributed randomly for the variables concerned. In addition, an approximate test for normality<sup>15</sup> was performed for each of the variables within each of the samples.

A lack of influence of the factors age, sex, and radiation, and normality would go a long way towards insuring that the tolerance intervals represented the true situation.

## RESULTS

The 13 regression coefficients which were significantly different from zero at the .05 level are listed in Table 1 by group variable, and factor. Tests were performed for each variable-group-factor combination, resulting in a total of  $14 \times 8 \times 3 = 336$  tests, 112 for each of the three factors being studied. The expected number of regression coefficients that would be called significantly different from zero if they were truly equal to zero is  $112 \times .05 = 5.6$  for each of the three factors, or 16.8 in total. If the tests were independent (actually, they are not) then the probability that, as was observed, 10 of the age tests would be significant, is about .06. On the other hand, for the factor radiation only a single significant regression was found, and the chance of observing so few is only about .02. These probability values must be taken conservatively since, as remarked above, these tests do not actually satisfy the assumption of mutual independence, but the general picture seems clear enough: There is no evidence whatever for either sex or radiation effects on the electrophoretic variables, but there is at least a suggestion that age effects may be present.

In the approximate test of normality no deviation was found except for the albumin-globulin ratio and the entropy. "Nonparametric tolerance intervals"<sup>16</sup> could be obtained for these variables. However, since a "normal tolerance interval" would always be shorter than a "nonparametric tolerance interval" it was decided to treat these variables as if they were normal and only make adjustments if in the latter analysis they appeared to be sensitive in discriminating between groups.

The mean values and standard deviations are shown in Table 2 and the  $14 \times 8 = 112$  "normal tolerance intervals" in Table 3 by population and variable. The extensive overlap of the intervals for the diseased populations and for the control populations for all variables is most striking.

または性との間における相互作用の可能性を考慮して、解析は各群別に行なった。次に回帰推定値が0から有意な差を示すかどうかを検討した。推定値が0から有意な差を示す場合は、考慮されている変数に対してその群における上述の因子はおそらく無作為的に分布していないことを意味した。なお、それぞれの群における各変数に対して正規性の近似検定<sup>15</sup>を行なった。

年齢、性および放射線の影響がなく、正規性であれば、許容区間は実状を示すものであるということのかなり有力な保証となるであろう。

## 結 果

.05の水準で0から有意な差のあった13の回帰係数を群、変数および因子別に表1に示した。変数一群一因子の各組み合わせに対して1回の検定を行なったので、結局は総計  $14 \times 8 \times 3 = 336$  回の検定、すなわち、三つの因子のおのおのに対して112回の検定を行なった。回帰係数が実際に0に等しい場合、回帰係数が0から有意な差があると認められる予想頻度は、三つの因子のそれぞれに対し  $112 \times .05 = 5.6$ 、すなわち全体で16.8である。もし、検定が互いに独立していれば(実際はそうでない)、観察されたように、年齢についての検定で有意なものが10あるという確率は.06である。他方、放射線の因子に対しては、有意な回帰が一つみられたにすぎず、観察値がこれほどに少ない確率は約.02にすぎない。これらの確率値は、ある程度割り引きして考えなければならない。すなわち、前述のように、これらの検定は実際には互いに独立しているという仮説を満たしてはいない。しかし、全体としての傾向ははっきりしていると思われる：電気泳動変数に対して性または放射線の影響を示す証拠は何もないが、少なくとも年齢の影響はあるかもしれないということを示唆されている。

正規性の近似検定においては、アルブミン-グロブリン比およびエントロピー以外には、偏差を認めなかった。これらの変数に対しては「ノンパラメトリック許容区間」<sup>16</sup>を求めることができた。しかしながら、「正規許容区間」は「ノンパラメトリック許容区間」よりも常に短いのので、これらの変数は正規であるとみなし、後者の解析で各群間の区別をするうえに敏感であるように認められた場合にのみ補正を行なうことにした。

平均値および標準偏差は表2に、また  $14 \times 8 = 112$  個の「正規許容区間」は群および変数別に表3にそれぞれ示した。すべての変数について、区間が疾患群と対照群との間で非常に重なっていることが注目される。このことは

TABLE 1 REGRESSION COEFFICIENTS STATISTICALLY SIGNIFICANT AT THE .05 LEVEL

表1 .05水準において統計的に有意な差を示した回帰係数

Population 人口		Variable 変数		Factor 因子
Control I	対照第Ⅰ群	Gamma	ガンマ g/100 ml	Sex 性
Control I	対照第Ⅰ群	Gamma	ガンマ %	Sex 性
Diabetes II	糖尿病第Ⅱ群	Albumin	アルブミン g/100 ml	Age 年齢
Diabetes II	糖尿病第Ⅱ群	Alpha 2	アルファ <sub>2</sub> %	Age 年齢
Pulmonary Tuberculosis	肺結核群	Albumin	アルブミン g/100 ml	Age 年齢
Pulmonary Tuberculosis	肺結核群	Beta	ベータ g/100 ml	Age 年齢
Pulmonary Tuberculosis	肺結核群	Total Protein	総蛋白質	Age 年齢
Renal Tuberculosis	腎臓結核群	Alpha 2	アルファ <sub>2</sub> g/100 ml	Age 年齢
Renal Tuberculosis	腎臓結核群	Albumin	アルブミン %	Age 年齢
Renal Tuberculosis	腎臓結核群	Beta	ベータ %	Age 年齢
Renal Tuberculosis	腎臓結核群	Albumin/Globulin	アルブミン/グロブリン比	Age 年齢
Renal Tuberculosis	腎臓結核群	Entropy	エントロピー	Age 年齢
Hepatitis	肝炎群	Gamma	ガンマ g/100 ml	Radiation 放射線

TABLE 2 MEAN &amp; STANDARD DEVIATION OF ELECTROPHORETIC VALUES BY POPULATION

表2 各群における電気泳動値の平均および標準偏差

Item 項目		Control I 対照第Ⅰ群	Control II 対照第Ⅱ群	Diabetes I 糖尿病第Ⅰ群	Diabetes II 糖尿病第Ⅱ群	Rheum Arth リウマチ様関節炎群	Pulmonary TB 肺結核群	Renal TB 腎臓結核群	Hepatitis 肝炎群
Subjects	対象者数	185	369	76	12	36	33	17	29
Albumin アルブミン	g/100 ml Mean	平均 4.255	4.179	4.300	4.143	3.948	3.857	4.106	4.279
	SD	標準偏差 .504	.517	.441	.394	.427	.525	.465	.530
Alpha 1 アルファ <sub>1</sub>	g/100 ml Mean	平均 .296	.306	.304	.321	.308	.320	.262	.264
	SD	標準偏差 .091	.093	.091	.053	.081	.082	.081	.081
Alpha 2 アルファ <sub>2</sub>	g/100 ml Mean	平均 .623	.632	.684	.709	.671	.719	.693	.675
	SD	標準偏差 .112	.118	.157	.124	.188	.165	.158	.150
Beta ベータ	g/100 ml Mean	平均 .672	.658	.693	.663	.703	.655	.702	.718
	SD	標準偏差 .108	.117	.116	.130	.143	.108	.141	.160
Gamma ガンマ	g/100 ml Mean	平均 1.421	1.435	1.432	1.446	1.709	1.832	1.466	1.586
	SD	標準偏差 .255	.249	.296	.299	.422	.505	.357	.342
Total Protein 総蛋白質	Mean	平均 7.267	7.210	7.414	7.281	7.339	7.382	7.230	7.521
	SD	標準偏差 .533	.530	.556	.674	.680	.577	.658	.671
Total Globulin 総グロブリン	Mean	平均 3.012	3.031	3.112	3.138	3.391	3.525	3.124	3.242
	SD	標準偏差 .413	.417	.472	.472	.548	.622	.606	.500
Albumin アルブミン	% Mean	平均 .585	.579	.581	.571	.539	.523	.570	.569
	SD	標準偏差 .051	.058	.050	.038	.050	.067	.059	.053
Alpha 1 アルファ <sub>1</sub>	% Mean	平均 .041	.042	.041	.045	.042	.044	.036	.036
	SD	標準偏差 .012	.014	.010	.005	.012	.012	.010	.011
Alpha 2 アルファ <sub>2</sub>	% Mean	平均 .086	.088	.092	.098	.091	.098	.096	.089
	SD	標準偏差 .015	.017	.020	.016	.025	.020	.017	.017
Beta ベータ	% Mean	平均 .092	.092	.094	.091	.095	.089	.096	.095
	SD	標準偏差 .015	.014	.014	.014	.018	.015	.017	.018
Gamma ガンマ	% Mean	平均 .196	.200	.193	.198	.231	.247	.202	.211
	SD	標準偏差 .032	.036	.034	.032	.043	.058	.040	.045
Alb./Globulin アルブミン/グロブリン比	Mean	平均 1.450	1.415	1.420	1.342	1.193	1.138	1.364	1.356
	SD	標準偏差 .329	.317	.289	.202	.232	.290	.327	.308
Entropy エントロピー	Mean	平均 1.710	1.722	1.724	1.755	1.783	1.799	1.734	1.725
	SD	標準偏差 .124	.120	.113	.071	.094	.109	.122	.101

TABLE 3 TOLERANCE INTERVALS CONTAINING 95 % OF THE POPULATION VALUES WITH 95 % CONFIDENCE

表3 人口集団における検査値の95%が、95%の信頼度で含まれる許容区間

Item 項目	Control I 対照第I群	Control II 対照第II群	Diabetes I 糖尿病第I群	Diabetes II 糖尿病第II群	Rheum Arth リウマチ様関節炎群	Pulmonary TB 肺結核群	Renal TB 腎臓結核群	Hepatitis 肝炎群
Subjects 対象者数 .....	185	369	76	10	36	33	17	29
Albumin アルブミン g/100 ml	3.171-5.338	3.093-5.265	3.287-5.314	2.896-5.389	2.889-5.008	2.538-5.175	2.776-5.435	2.921-5.636
Alpha 1 アルファ1 g/100 ml	0.102-0.491	0.111-0.501	0.094-0.513	0.153-0.488	0.106-0.509	0.114-0.525	0.032-0.493	0.056-0.473
Alpha 2 アルファ2 g/100 ml	0.381-0.864	0.385-0.880	0.323-1.045	0.317-1.102	0.205-1.137	0.305-1.134	0.242-1.144	0.291-1.059
Beta ベータ g/100 ml	0.440-0.905	0.411-0.904	0.426-0.960	0.250-1.075	0.348-1.059	0.384-0.925	0.300-1.105	0.309-1.126
Gamma ガンマ g/100 ml	0.873-1.969	0.912-1.957	0.751-2.113	0.500-2.391	0.662-2.756	0.562-3.102	0.446-2.487	0.708-2.463
Total Protein 総蛋白量	6.121-8.413	6.097-8.323	6.135-8.692	5.149-9.413	5.652-9.025	5.933-8.831	5.348-9.112	5.800-9.242
Total Globulin 総グロブリン	2.125-3.900	2.155-3.907	2.026-4.198	1.647-4.630	2.031-4.750	1.963-5.088	1.390-4.859	1.961-4.523
Albumin アルブミン %	0.476-0.695	0.457-0.701	0.467-0.695	0.452-0.688	0.418-0.661	0.355-0.692	0.401-0.739	0.433-0.705
Alpha 1 アルファ1 %	0.010-0.071	0.013-0.072	0.018-0.064	0.012-0.076	0.017-0.067	0.018-0.069	0.007-0.065	0.010-0.061
Alpha 2 アルファ2 %	0.055-0.116	0.052-0.124	0.046-0.138	0.053-0.142	0.031-0.152	0.047-0.148	0.046-0.145	0.045-0.134
Beta ベータ %	0.062-0.123	0.062-0.121	0.061-0.126	0.046-0.135	0.053-0.139	0.053-0.124	0.047-0.146	0.051-0.139
Gamma ガンマ %	0.127-0.264	0.124-0.275	0.114-0.272	0.098-0.298	0.126-0.337	0.100-0.393	0.088-0.316	0.097-0.326
Alb./Globulin アルブミン/グロブリン比	0.742-2.158	0.749-2.081	0.755-2.084	0.703-1.981	0.617-1.769	0.409-1.868	0.429-2.301	0.569-2.145
Entropy エントロピー	1.443-1.977	1.469-1.974	1.463-1.985	1.535-1.977	1.549-2.017	1.527-2.071	1.387-2.085	1.466-1.982

This indicates that given a serum protein electrophoretic variable from an individual in an unknown population, a given individual could not be assigned with any confidence to one of the eight populations on the basis of any one electrophoretic variable alone. However, the possibility does exist that by using some discriminant analysis technique<sup>17</sup> better diagnostic utility could be obtained. This was not tried since a preliminary inspection of the data did not seem to warrant such a detailed investigation.

## DISCUSSION

The tolerance limits obtained for the protein variables had so much overlap that it was not possible on the basis of a single electrophoresis variable to distinguish unequivocally between individuals in the groups studied. This does not rule out the possibility that, in conjunction with other evidence, data from serum protein electrophoresis may be useful for diagnostic purposes.

It is interesting to compare the values in controls with others given in the literature, even though it is possible that any differences noted may be due simply to laboratory variation. It appears that the mean  $\gamma$ -globulin levels are elevated in Hiroshima compared to the results obtained in similar studies in other countries.<sup>1,3</sup> Possible explanations for this elevation of the  $\gamma$ -globulin could be found in the Japanese diet or in the presence of endemic and subclinical liver disease.

未知の群における一個人に対する血清蛋白電気泳動測定値が与えられた場合、その一つの電気泳動変数だけに基づいて、その被検者を八つの群のいずれかの一つに自信をもって入れることは不可能であることを示している。しかしながら、いずれかの判別解析法<sup>17</sup>を用いることによって、ある程度診断に利用できる可能性がある。資料を概観した結果、かかる精密な解析を行なうだけの価値が認められなかったため、このような解析方法は今回は試みなかった。

## 考 察

蛋白変数に対する許容限界には非常に大きな重なりがあったので、単一の電気泳動変数だけを用いて調査対象各群中の各個人をはっきりと識別することは不可能であった。しかしながら、このことは、血清蛋白電気泳動の資料はその他の所見とともに利用すれば診断に役だつかもしいないという可能性を否定するものではない。

対照者の値と文献に報告されているその他の値とを比較することは、認められる差が検査誤差のためにすぎないかもしれないという可能性はあるとしても、興味あることである。広島における $\gamma$ グロブリン平均値は、これを諸外国における同様の研究の結果<sup>1,3</sup>と比較して、高いように思われる。この $\gamma$ グロブリン上昇の理由としては、日本人の食餌、または地方流行性潜在性肝臓疾患の存在が考えられる。

It has been shown that people, free of disease subsisting on normal diets supplemented by large quantities of carbohydrates, will demonstrate elevated  $\gamma$ -globulin levels accompanied by a slight diminution of the serum albumin fraction.<sup>18</sup> Since the diet of the Japanese population is approximately 50% richer on a per gram basis than the American diet in carbohydrates,<sup>19</sup> it would be reasonable to expect some elevation of the  $\gamma$ -globulin on this basis alone.

The elevation of the  $\gamma$ -globulin fraction could also be due to hepatitis,<sup>20</sup> infectious or serum, which is endemic in the Hiroshima area.<sup>8</sup> Although attempts were made to screen out those with hepatitis, it is possible that some subclinical cases may have been included.

Age has been reported to be associated with changes in the albumin,  $\alpha$ -globulin, and  $\beta$ -globulin.<sup>1</sup> At ABCC, the study group consists of ambulatory and, for the most part, working people. In contrast, the studies previously cited utilized inpatients as study material, and this difference could explain our inability to obtain more than weakly suggestive evidence for age relationships.

Winkler and Paschke<sup>12</sup> have demonstrated a dose-specific change in the serum proteins of rats exposed to total body irradiation. Of further interest, these investigators found that the time until changes in the serum proteins occurred, was inversely proportional to the dose in rad received.

Kyker,<sup>13</sup> studying eight patients who received total body irradiation during a nuclear reactor accident, noted the presence of increased total proteins 4 days later. The total proteins then gradually fell to normal levels until approximately 8 weeks later when they again rose, then fell to normal levels. At present, further follow up of these patients is not available. However, the study suggests that in those who survived whole body irradiation, the serum proteins, though initially disturbed, will gradually return to normal. The present study supports this conclusion since a subject's radiation dose did not appear to alter significantly any of the protein variables. Furthermore, the serum electrophoreses of the fishermen aboard the "Lucky Dragon" who were estimated to be exposed to 170-700 rad, are reported as being normal.<sup>21</sup>

疾患がなくとも、大量の炭水化物を含む正常な食餌を摂取する者では、血清アルブミン分画の軽度の減少を伴う $\gamma$ グロブリン値の上昇が認められている。<sup>18</sup> 日本人の食餌は、米国人の食餌に比べて1 g当たりの炭水化物が約50%も多いから、<sup>19</sup> このことだけでも $\gamma$ グロブリンがいくらか上昇することが期待できることは当然であろう。

$\gamma$ グロブリン分画の上昇は、広島地区に多いことが認められている流行性肝炎<sup>20</sup>または血清肝炎に起因することもありうる。<sup>8</sup> 肝炎を有する患者を除外する努力はしたけれども、臨床症状のない例が何例か含まれていた可能性はある。

年齢がアルブミン、 $\alpha$ グロブリンおよび $\beta$ グロブリンの変化と関係があることが報告されている。<sup>1</sup> ABCCにおける調査対象群は、外来で受診し、その大部分は就労している者である。それに対して、さきに引用した研究は、入院患者を研究対象として用いたものである。この違いのために、われわれは年齢との関係をわずかに示唆する所見しか得られなかったのかもしれない。

Winkler と Paschke<sup>12</sup> は、全身放射線照射を受けたラットの血清蛋白に、線量に応じた変化を証明した。さらに興味あることには、これらの研究者は、血清蛋白の変化が起こるまでの時間が照射線量 (rad) に反比例することを認めている。

Kyker<sup>13</sup> は、原子炉事故で全身照射を受けた8名について研究した結果、4日後に総蛋白量の増加を認めている。その後に総蛋白量はしだいに減少して正常水準に達し、約8週間後には再び上昇し、それからまた正常水準に減少した。現在のところ、これらの患者のその後の追跡調査についての資料はない。しかしながら、この研究の結果、全身照射を受けて生き残った者の血清蛋白は、最初は障害があるけれども、しだいに回復することが示唆される。本研究でどの蛋白変数にも放射線線量による有意な変化が認められなかったことは、この結論を支持するものである。なお、170—700 radの放射線を受けたと推定される福龍丸乗組員の血清電気泳動像は正常であったことが報告されている。<sup>21</sup>

## REFERENCES

### 参考文献

1. BRACKENRIDGE CJ, CSILLAG ET: A quantitative electrophoretic survey of serum protein fractions in health and disease. *Acta Med Scand* 172 (Suppl 383):1-66, 1962  
(健常と疾患における血清蛋白分画の電気泳動法による定量的研究)



2. WUHRMANN F, WUNDERLY C: The Human Blood Proteins: Methods of Examinations and their Clinical and Practical Significance. New York, Grune and Stratton, 1960  
(ヒトの血液蛋白: 検査法およびその臨床的ならびに実際の意義)
3. JENCKS WP, SMITH ERB, DURRUM EL: The clinical significance of the analysis of serum protein distribution. Amer J Med 21:387-405, 1956  
(血清蛋白分布の分析の臨床的意義)
4. ABCC-JNIH: ABCC-JNIH Adult Health Study, Hiroshima-Nagasaki. Research Plan. ABCC TR 11-62  
(ABCC一予研成人健康調査, 広島・長崎. 研究企画書)
5. AUXIER JA, CHEKA JS, et al: Free field radiation-dose distributions in the Hiroshima and Nagasaki bombings. Health Phys 12:425-9, 1966  
(広島および長崎の原爆投下による無遮蔽放射線量分布)
6. BRIERE RO, MULL JD: Electrophoresis of serum protein with cellulose acetate: a method for quantitation. Amer J Clin Path 34:547-51, 1964  
(セルローズ・アセテートによる血清蛋白電気泳動法: 定量的測定法)
7. FINCH SC, ANDERSON PS: ABCC-JNIH Adult Health Study. Report 3. 1958-60 cycle examinations, Hiroshima. ABCC TR 19-63  
(ABCC一予研成人健康調査. 第3報. 1958-60年診察周期, 広島)
8. GREGORY PB, AMAMOTO K, et al: Hepatic dysfunction in Hiroshima and Nagasaki: Prevalence, clinical and pathological features. ABCC TR 13-68  
(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)
9. WILKERSON HLC: Diagnosis: Oral glucose tolerance tests in diabetes mellitus. In *Diagnosis and Treatment*, ed by Danowskits. New York, Amer Diabetes Ass, 1964. p 31  
(診断: 糖尿病における経口の糖負荷試験)
10. HERDAN G: A new statistical method for comparing paper electrophoresis data from normal and pathological sera. Acta Genet 5:105-15, 1955  
(正常血清と病的血清についての濾紙電気泳動法資料を比較するための新しい統計的方法)
11. EISENHART C, HOSTAY MW, WALLIS WA: Techniques of Statistical Analysis. New York, McGraw-Hill, 1947. Chap 2  
(統計的解析法)
12. WINKLER C, PASCHKE G: Protein content and composition of rat serum as related to amount of whole-body X-irradiation. Radiat Res 5:156-61, 1956  
(全身X線照射線量とラット血清蛋白の内容および組成との関係)
13. KYKER GC: Serum protein studies. In *The acute radiation syndrome*, a medical report on the Y-12 accident, June 16, 1958. Comp by Brucer M from the Medical Division, Oak Ridge Institute of Nuclear Studies. USAEC ORINS-25  
(血清蛋白に関する研究)
14. GRAYBILL FA: An Introduction to Linear Statistical Models. New York, McGraw-Hill, 1961. Vol 1, Chap 6, pp 106-48  
(線型統計モデルの紹介)
15. KENDALL MG, STUART A: The Advanced Theory of Statistics. New York, Hafner, 1961. Vol 2, Chap 30, pp 419-64  
(統計に関する高度理論)
16. MURPHY RB: Non-parametric tolerance limits. Ann Math Stat 19:581, 1948  
(ノンパラメトリック許容限界)
17. RAO CR: Linear Statistical Inference and its Applications. New York, John Wiley and Sons, 1965. Chap 8, pp 435-510  
(線型統計的推論とその応用)
18. COLES BL, MACDONALD I: The effect of high carbohydrate diets on the serum proteins of healthy men. Clin Sci 30:37-49, 1966  
(健康人の血清蛋白に及ぼす高炭水化物食餌の影響)
19. MINISTRY OF HEALTH AND WELFARE: Japanese National Nutrition Survey. Tokyo, 1964. p 60.  
(日本国民栄養調査)
20. BOCKUS HL: Gastroenterology. 2nd ed, Philadelphia and London, WB Saunders, 1965. Vol 3  
(胃腸病)
21. KUMATORI T, ISHIHARA T, et al: Medical survey of Japanese exposed to fall-out radiation. A report after 10 years. Chiba, National Institute of Radiological Sciences, 1965. pp 14-  
(放射性降下物による放射線被曝の日本人についての医学的調査, 10年後の報告)