

SERUM URIC ACID LEVELS IN JNIIH-ABCC ADULT HEALTH STUDY SUBJECTS
HIROSHIMA AND NAGASAKI
DISTRIBUTION OF VALUES AND SPECIAL STUDIES ON SUBJECTS WITH HYPOURICEMIA

広島・長崎のABCC一予研成人健康調査対象者における血清尿酸値測定
測定値の分布および低尿酸血症を有する対象者についての特別調査

JOSEPH L. BELSKY, M.D.
JAMES W. WOOD, M.D.
O. JOSEPH BIZZOZERO, Jr., M.D.
HOWARD B. HAMILTON, M.D.



ATOMIC BOMB CASUALTY COMMISSION

国立予防衛生研究所一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。

SERUM URIC ACID LEVELS IN JNIIH-ABCC ADULT HEALTH STUDY SUBJECTS
HIROSHIMA AND NAGASAKI

DISTRIBUTION OF VALUES AND SPECIAL STUDIES ON SUBJECTS WITH HYPOURICEMIA

広島・長崎のABCC—予研成人健康調査対象者における血清尿酸値測定
測定値の分布および低尿酸血症を有する対象者についての特別調査

JOSEPH L. BELSKY, M.D.

JAMES W. WOOD, M.D.

O. JOSEPH BIZZOZERO, Jr., M.D.

HOWARD B. HAMILTON, M.D.



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
U.S.A. NATIONAL CANCER INSTITUTE
U.S.A. NATIONAL HEART AND LUNG INSTITUTE
U.S.A. ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY
JAPANESE NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH

米国学士院—学術会議と日本国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, 米国癌研究所, 米国心臓・肺臓研究所
米国環境保護庁および日本国厚生省国立予防衛生研究所
の研究費による

CONTENTS

目次

Summary	要約	1
Introduction	緒言	1
Methods	方法	2
Results	結果	3
Discussion	考察	12
Appendix	A. List of low serum uric acid value	
付録	低尿酸値例の一覧表	14
	B. Case histories	
	各症例の病歴	16
	C. Free amino acid levels in hypouricemic subjects, family members and controls	
	低尿酸血症者, その家族および対照者における遊離アミノ酸値	21
References	参考文献	22
Table	1. Serum uric acid levels in Adult Health Study members by 5-year age group, sex, cycle 6 (1968-70), Hiroshima	
表	成人健康調査対象者の血清尿酸値: 5歳年齢階級・性別, 第6診察周期(1968-70年), 広島	4
	2. Serum uric acid levels in Adult Health Study members by 5-year age group, sex, cycle 6 (1968-70), Nagasaki	
	成人健康調査対象者の血清尿酸値: 5歳年齢階級・性別, 第6診察周期(1968-70年), 長崎	4
	3. Frequency distribution of serum uric acid levels by city and sex, cycle 6	
	血清尿酸値の度数分布: 都市・性別, 第6診察周期	6
	4. Age-specific distribution of low serum uric acid levels in females, cycle 6	
	低尿酸値を呈した女性の年齢別分布, 第6診察周期	8
	5. Blood tests on hypouricemic subjects, family members and controls	
	低尿酸血症者, その家族および対照者の血液検査成績	9
	6. Urine tests on hypouricemic subjects, family members and controls	
	低尿酸血症者, その家族および対照者の尿検査成績	10
	7. Renal clearances and responses to ammonium chloride in hypouricemic subjects, family members & controls	
	低尿酸血症者, その家族および対照者の腎クリアランスと塩化アンモニウムに対する反応	11
	8. Renal tubular defect in study subjects	
	調査例の細尿管異常	12
Figure	1. 1968-70 mean serum uric acid and 95% confidence intervals by age at examination, cycle 6, Hiroshima	
図	1968-70年における平均血清尿酸値と95%信頼区間: 検査時年齢別, 第6診察周期, 広島	5
	2. 1968-70 mean serum uric acid and 95% confidence intervals by age at examination, cycle 6, Nagasaki	
	1968-70年における平均血清尿酸値と95%信頼区間: 検査時年齢別, 第6診察周期, 長崎	5
	3. Frequency distributions of serum uric acid	
	血清尿酸値度数分布	6

Approved 承認 1 July 1972

SERUM URIC ACID LEVELS IN JNIIH-ABCC ADULT HEALTH STUDY SUBJECTS HIROSHIMA AND NAGASAKI

DISTRIBUTION OF VALUES AND SPECIAL STUDIES ON SUBJECTS WITH HYPOURICEMIA

広島・長崎のABCC一予研成人健康調査対象者における血清尿酸値測定

測定値の分布および低尿酸血症を有する対象者についての特別調査

JOSEPH L. BELSKY, M.D.¹; JAMES W. WOOD, M.D.^{1*}; O. JOSEPH BIZZOZERO, Jr., M.D.^{1*};
HOWARD B. HAMILTON, M.D.²

Departments of Medicine¹ and Clinical Laboratories²

臨床部¹ および臨床検査部²

SUMMARY

The distribution of serum uric acid levels was studied among more than 10,000 subjects of the ABCC-JNIH Adult Health Study (AHS). The curves appeared to be unimodal. Mean levels for males (5.62 mg/100 ml in Hiroshima, 5.47 mg/100 ml in Nagasaki) were higher in all age groups than female values (4.22 mg/100 ml in Hiroshima and 4.03 mg/100 ml in Nagasaki). A tendency toward decreased mean levels with age was noted among males, while increased levels occurred in older females.

Subjects with low uric acid values (≤ 2 mg/100 ml) were identified. These were found 9 times more frequently among females. Five hypouricemic subjects in the AHS group plus 6 others underwent special tests of renal function. All those with low uric acid levels showed evidence of elevated uric acid excretion. Renal tubular defects were noted in three, and possibly two other, subjects.

INTRODUCTION

The metabolism of nucleic acids and their major end product, uric acid, has been extensively worked

要 約

ABCC一予研成人健康調査対象者10,000人以上について血清尿酸値の分布を調査した。分布は、単峰性曲線を示すようであった。いずれの年齢群も、男性の平均値(広島5.62mg/100ml, 長崎5.47mg/100ml)が女性(広島4.22mg/100ml, 長崎4.03mg/100ml)よりも高値であった。男性では、年齢の増加とともに平均値が下降する傾向が認められたのに対し、女性では高年齢者に測定値の上昇があった。

低い尿酸値(≤ 2 mg/100 ml)を有する対象者を確認した。その出現頻度は、女性において9倍も高かった。成人健康調査群における低尿酸血症者5人とその他の者6人について腎機能の特別検査を行なった。低い尿酸値を有する者全員に尿酸排泄量の上昇がみられた。3人に細尿管異常が認められ、そのほか2人にその疑いがあった。

緒 言

核酸およびその主要終産物である尿酸の代謝は十分に解

Keywords: Uric acid, Hypouricemia, Normal distribution, Renal function

* 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センター人口調査計画部門所属医師, ABCCへ派遣

out.¹ Also, a great deal is known about the renal excretion of uric acid,² and about pharmacologic agents and disease states which influence this.^{1,2}

Most studies on uric acid emphasize higher than normal levels in recognition of their association with gout.¹ There have been only a few studies of low levels of uric acid probably because no morbidity is known to be caused by hypouricemia *per se*. However, low or high levels have been associated with certain inborn errors of purine metabolism^{1,3} and with possibly hereditary renal disorders.^{1,4,5} Uric acid levels have been shown to be influenced by starvation, social class (occupation), sex, and nutritional intake, as well as a variety of drugs.

The purposes of the present report are to describe the distribution of serum uric acid levels in ambulatory Japanese subjects, and to identify cases with very low levels. The latter objective stems from studies at ABCC on possible renal tubular defects⁴ shown by careful balance studies by one of us (JWW) in 1966. Although these studies could not be completed on all cases and their close relations, the available data are recorded to permit initial conclusions about this condition and to provide a basis for future observations.

METHODS

Serum uric acid was determined for both cities in the Department of Clinical Laboratories in Hiroshima by automatic analysis (Technicon Auto Analyzer, Method N-13a) beginning in 1965, midway in the 4th cycle of routine biennial clinic examinations involving the AHS.^{6,7} This cohort had about 20,000 persons when selected in 1950; in the present survey 11,578 subjects were tested in the two cities during the 6th cycle (1968-70) and make up the study group for distribution of uric acid levels.

It is pertinent to indicate that uric acid levels have been shown to be unrelated to A-bomb exposure dose in Hiroshima and Nagasaki.⁸ Subjects diagnosed as having gout or gouty arthritis were not enumerated or classified by uric acid level since the number is small (15 cases diagnosed, both cities, 1958-68 — Tab 02035.1-3), and these have been studied previously.⁹

Uric acid values obtained from the same AHS sample over a longer period of observation (1966-70) were analyzed to obtain as complete a list as

明されている。¹ また、腎臓の尿酸排泄²ならびにそれに影響を及ぼす薬理学的物質および疾患状態^{1,2}についても多くの知見が求められている。

尿酸に関するほとんどの研究では、尿酸と痛風との間に関係があることの認識に基づき、正常値よりも高い値に重点がおかれている。¹ 低い尿酸値を有する者に関する調査は非常に少ないが、それはおそらく低尿酸血症自体に起因すると認められている疾患がないためであろう。しかし、ある種の先天性のプリン代謝欠陥^{1,3}および遺伝性と思われる腎臓疾患^{1,4,5}に随伴して、低値または高値が認められている。各種の薬品以外に、飢餓、社会的地位(職業)、性別および栄養摂取量も尿酸値に影響を及ぼすことが立証されている。

本報告の目的は、外来検診を受けた日本人集団における血清尿酸値の分布を記述するとともに、きわめて低い値を示す例を確認することにある。この後者の目的は、1966年に著者の1人(JWW)が平衡状態に関する注意深い調査で、細尿管異常⁴の疑いを有する例を認めたためにABCCにおいて調査を行なうことになったものである。すべての例およびその近親者の検査はできなかったが、この状態に関する予備的な結論を導くために、また、将来の観察の基礎を提供するために、入手された全資料をここに記録する。

方 法

広島市の臨床検査部では、ABCC—予研成人健康調査^{6,7}における2年ごとの定期診察の第4周期の中間ごろの1965年から自動分析法(Technicon社Auto Analyzer N-13a法)を用いて、広島・長崎両市における調査対象者の血清尿酸値の測定を行なった。この調査集団は、1950年に選定された当時は約20,000人で構成されていた。今回の調査では、第6診察周期(1968-70年)に両市で検診を受けた11,578人を尿酸値の分布に関する調査の対象者とした。

なお、尿酸値と広島・長崎における原爆被曝線量との関連は認められていないことを指摘したい。⁸ 痛風または痛風性関節炎の診断を受けた対象者は、例数が少なく(1958-68年に両市で15例が診断を受けている：製表番号02035.1-3)、かつ、以前に調査がすでに行なわれているので、⁹尿酸値別の集計あるいは分類には含めなかった。

次に、この同じ成人健康調査集団について、より長期間(1966-70年)にわたって入手された尿酸値の検討を行ない、尿酸値の低い例のできる限り完全な名簿を作成した。

possible of individuals with low uric acid levels. For this purpose cases were selected if they had levels of 2 mg/100 ml or less, a value which includes about the lowest 5% of the female population.

Eleven subjects were studied in detail in the ABCC ward in Hiroshima. The tests performed have been previously described.⁴ The major procedures were:

- 1) Clearance studies of creatinine, uric acid, and phosphorous using standard techniques,¹⁰
- 2) Acidification of the urine by orally administered ammonium chloride,¹¹ and
- 3) Measurement of urinary amino acid levels.^{12*}

RESULTS

Uric Acid Levels in AHS Subjects. From the 11,578 tests for serum uric acid made during routine clinic visits, values on 10,776 subjects were available for analysis (Tables 1,2). The mean levels for males in Hiroshima (5.62 mg/100 ml \pm 1.44 SD) and Nagasaki (5.47 mg/100 ml \pm 1.40 SD) were considerably higher than corresponding levels for female groups at all ages (Figures 1 and 2). For subjects between 25 and 65 years, Hiroshima males had higher values at each age, but the differences were not uniformly significant. Mean values for females were similar in each city (4.22 mg/100 ml in Hiroshima, 4.03 mg/100 ml in Nagasaki).

Levels in males remained fairly stable over all age groups although a tendency to lower average uric acid values with aging can be noted. Females, on the other hand, showed increased levels after about age 50 years, but did not approach male levels at any age.

The distribution of uric acid values is shown in Table 3 and Figure 3. The curves appear to be normally distributed. The curves for females, in comparison with males, are slightly more skewed for high values.

Since the overall distributions are generally symmetrical, average values for the population by sex and age groups can be regarded as characteristic for clinical purposes.

このためには、測定値が 2 mg/100 ml 以下の全例の選定を行なったが、これには女性全体のうちで最低値を示す約 5% の者を含む。

11 人の対象者については、広島 ABCC の病室へ入院させ、詳細な検査を行なった。実施した検査についてはすでに記述されている。⁴ 主要の検査は下記のとおりであった：

- (1) 標準方法によるクレアチニン、尿酸および磷のクリアランス試験¹⁰
- (2) 塩化アンモニウムの経口投与による尿の酸性化能検査¹¹ ならびに
- (3) 尿中アミノ酸値の測定^{12*}であった。

結 果

成人健康調査対象者における尿酸値。定期診察の際に行なわれた 11,578 人の血清尿酸検査のうち、10,776 人の測定値を解析に用いた（表 1 および 2）。いずれの年齢群も男性の平均値は、広島（5.62 mg/100 ml、標準偏差値 \pm 1.44）および長崎（5.47 mg/100 ml、標準偏差値 \pm 1.40）のいずれにおいても、女性よりかなり高かった（図 1 および図 2）。25 歳から 65 歳までの各年齢群の男性では、広島が高い値を示したが、その差の有意性は一貫していない。女性では、両市の平均値は近似していた（広島 4.22 mg/100 ml、長崎 4.03 mg/100 ml）。

男性では、年齢に伴って平均尿酸値の低下する傾向が認められるが、その値はすべての年齢群にわたってかなり安定していた。反面、女性では 50 歳ごろから増加を示したが、いずれの年齢においても男性の値には及ばなかった。

表 3 および図 3 には尿酸値の分布を示した。曲線は正規分布しているように思われる。女性の曲線は、男性に比べて高い値の部分に歪がやや多い。

分布は全体として概して対称的であるので、その性別および年齢群別平均値は、臨床的目的にとってはこの集団の特徴を示すものであると考えてよいであろう。

*Kindly performed by Dr. Norio Fujiki, Department of Internal Medicine, Kyoto Prefectural University of Medicine.

京都府立医科大学内科教室藤木典生博士のご好意により行なわれた。

TABLE 1 SERUM URIC ACID LEVELS IN ADULT HEALTH STUDY MEMBERS
BY 5-YEAR AGE GROUP, SEX, CYCLE 6 (1968-70), HIROSHIMA

表 1 成人健康調査対象者の血清尿酸値：5歳年齢階級・性別，第6診察周期（1968—70年），広島

Age 年齢	Uric Acid 尿酸 (mg/100 ml)								
	Male 男			Female 女			Total 計		
	No. 数	Mean 平均値	SD 標準偏差	No. 数	Mean 平均値	SD 標準偏差	No. 数	Mean 平均値	SD 標準偏差
20-24	17	5.88	1.52	23	4.46	1.19	40	5.06	1.50
25-29	114	5.82	1.30	176	4.07	1.02	290	4.76	1.42
30-34	101	5.92	1.31	142	3.95	0.92	243	4.77	1.46
35-39	376	5.82	1.31	556	4.03	1.06	932	4.75	1.46
40-44	402	5.71	1.26	825	3.96	1.03	1227	4.53	1.38
45-49	156	5.46	1.32	632	4.01	1.02	788	4.30	1.23
50-54	234	5.72	1.56	459	4.32	1.16	693	4.79	1.64
55-59	266	5.72	1.58	535	4.36	1.15	801	4.81	1.46
60-64	306	5.46	1.51	551	4.50	1.27	857	4.84	1.43
65-69	278	5.50	1.59	515	4.42	1.28	793	4.80	1.49
70 +	391	5.32	1.42	511	4.46	1.26	902	4.83	1.40
Total 合計	2641	5.62	1.44	4925	4.22	1.16	7566	4.71	1.43

TABLE 2 SERUM URIC ACID LEVELS IN ADULT HEALTH STUDY MEMBERS
BY 5-YEAR AGE GROUP, SEX, CYCLE 6 (1968-70), NAGASAKI

表 2 成人健康調査対象者の血清尿酸値：5歳年齢階級・性別，第6診察周期（1968—70年），長崎

Age 年齢	Uric Acid 尿酸 (mg/100 ml)								
	Male 男			Female 女			Total 計		
	No. 数	Mean 平均値	SD 標準偏差	No. 数	Mean 平均値	SD 標準偏差	No. 数	Mean 平均値	SD 標準偏差
20-24	4	5.13	0.78	13	3.83	0.87	17	4.14	1.00
25-29	88	5.99	1.26	96	4.04	0.85	184	4.97	1.44
30-34	69	5.62	1.24	133	3.93	0.95	202	4.51	1.32
35-39	235	5.63	1.37	364	3.86	0.96	599	4.56	1.43
40-44	204	5.38	1.21	465	3.83	0.94	669	4.30	1.25
45-49	65	5.44	1.30	266	3.93	1.00	331	4.23	1.22
50-54	151	5.26	1.41	150	4.00	0.96	301	4.63	1.36
55-59	140	5.29	1.48	117	4.41	1.40	257	4.89	1.51
60-64	128	5.16	1.57	108	4.66	1.32	236	4.93	1.44
65-69	124	5.71	1.45	106	4.57	1.36	230	5.18	1.52
70 +	86	5.46	1.48	98	4.36	1.28	184	4.88	1.48
Total 合計	1294	5.47	1.39	1916	4.03	1.08	3210	4.61	1.41

FIGURE 1 1968-70 MEAN SERUM URIC ACID AND 95% CONFIDENCE INTERVALS
BY AGE AT EXAMINATION, CYCLE 6, HIROSHIMA

図1 1968-70年間に於ける平均血清尿酸値と95%信頼区間：検査時年齢別，第6診察周期，広島

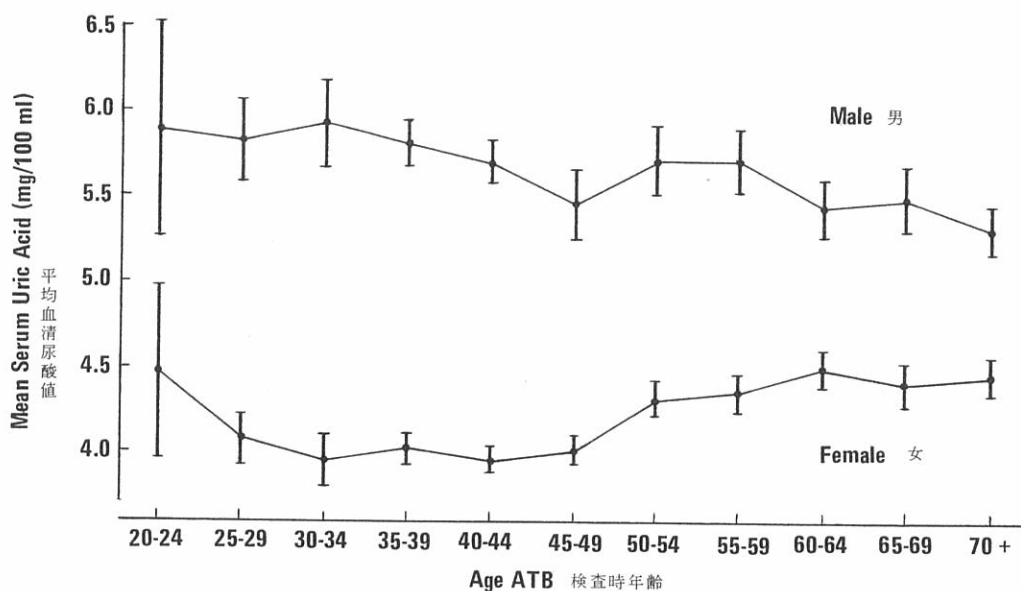


FIGURE 2 1968-70 MEAN SERUM URIC ACID AND 95% CONFIDENCE INTERVALS
BY AGE AT EXAMINATION, CYCLE 6, NAGASAKI

図2 1968-70年間に於ける平均血清尿酸値と95%信頼区間：検査時年齢別，第6診察周期，長崎

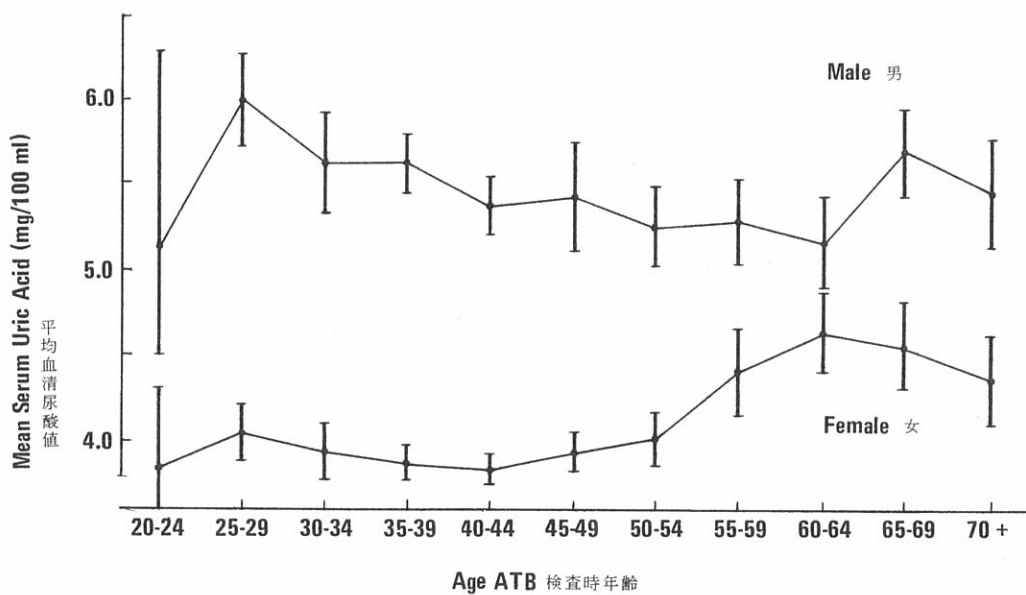


FIGURE 3 FREQUENCY DISTRIBUTIONS OF SERUM URIC ACID

図3 血清尿酸値の度数分布

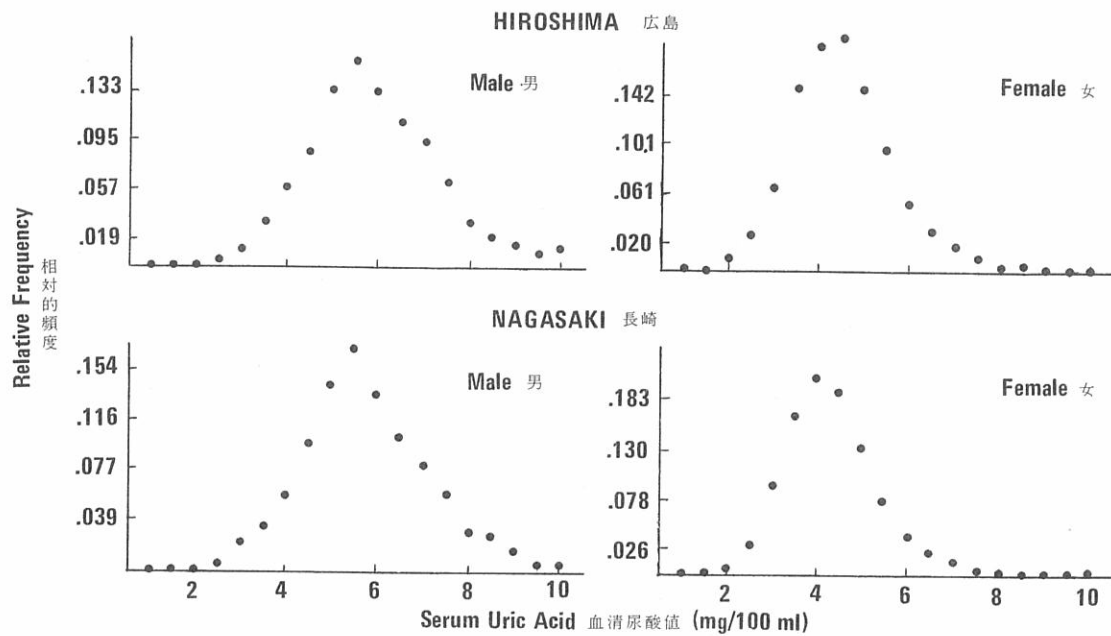


TABLE 3 FREQUENCY DISTRIBUTION OF SERUM URIC ACID LEVELS
BY CITY AND SEX, CYCLE 6

表3 血清尿酸値の度数分布：都市・性別，第6診察周期

Uric Acid 尿酸 mg/100 ml	Total 計			Hiroshima 広島			Nagasaki 長崎		
	Total 計	Male 男	Female 女	Total 計	Male 男	Female 女	Total 計	Male 男	Female 女
Total 合計	10776	3935	6841	7566	2641	4925	3210	1294	1916
<1.0	11	1	10	7		7	4	1	3
1.0-1.4	9	2	7	4		4	5	2	3
1.5-1.9	56	2	54	40		40	16	2	14
2.0-2.4	220	20	200	155	14	141	65	6	59
2.5-2.9	576	63	513	367	36	331	209	27	182
3.0-3.4	1189	136	1053	823	89	734	366	47	319
3.5-3.9	1526	235	1291	1060	162	898	466	73	393
4.0-4.4	1660	357	1303	1166	230	936	494	127	367
4.5-4.9	1525	539	986	1087	355	732	438	184	254
5.0-5.4	1273	638	635	902	416	486	371	222	149
5.5-5.9	874	532	342	620	355	265	254	177	77
6.0-6.4	626	425	201	445	291	154	181	134	47
6.5-6.9	470	359	111	339	252	87	131	107	24
7.0-7.4	305	248	57	219	172	47	86	76	10
7.5-7.9	150	134	16	106	95	11	44	39	5
8.0-8.4	126	97	29	89	63	26	37	34	3
8.5-8.9	79	67	12	57	47	10	22	20	2
9.0-9.4	46	36	10	37	28	9	9	8	1
9.5 +	55	44	11	43	36	7	12	8	4

Hypouricemia in AHS Subjects. One of the purposes of this report is to identify subjects with low uric acid levels. A period more extensive than a 2-year cycle was studied (1966-70). AHS subjects with uric acid levels ≤ 1 mg/100 ml and 1-2 mg/100 ml are listed in Appendix A. There were 111 subjects in Hiroshima and 58 in Nagasaki with values of 2 mg/100 ml or less among persons tested during 1966-70.

Among males there were six in each city with values of 2 mg/100 ml or less who were detected during the two-cycle period. It is clear that low values are found predominantly in females, and this is most probably attributable to hormonal effects.¹ The age-specific distribution of low uric acid levels for Cycle 6 among females is shown in Table 4.

Special Observations in Hypouricemia. During 1966, 11 subjects underwent detailed studies. Five of these (Subjects I-V) were from the AHS group. Brief case histories are given in Appendix B. Two subjects (Cases I and III) had family members who were also studied (Cases Ia, Ib, IIIa and IIIb). Subjects VI and VII had normal uric acid levels and volunteered to serve as controls.

Results of laboratory investigations are shown in Tables 5 and 6. Clearance studies and responses to oral ammonium chloride are given in Table 7.

Among the subjects with hypouricemia, evidence of abnormally elevated uric acid excretion was noted in each. In these, renal clearances of uric acid ranged from 82%-144% of endogenous creatinine clearances (normal about 10%). In the relatives of index cases this range was 11.2%-17.0%, and in one control subject (Case VII) this was 16%. None had evidence of systemic acidosis, radiologic evidence of Fanconi syndrome or hypocalcemia or uremia. The final impressions regarding the association of low uric acid and renal tubular function are shown in Table 8.

Studies were completed on relatives of subjects I and III. No tubular defect of hypouricemia was found although one daughter (Case IIIa) had a borderline defect. Thus, these studies are not sufficiently extensive to make any conclusion about hereditary aspects in these subjects.

The subjects' clinic records contain details concerning the responses to oral NH_4Cl . From the data (abbreviated in Table 7), it is difficult to draw

成人健康調査対象群における低尿酸血症。本報告の目的の一つは、尿酸値の低い者を確認することにある。このために1回の2年周期よりも長期間、すなわち、2回の診察周期(1966-70年)にわたって調査を行なった。尿酸値が < 1 mg/100 ml および $1-2$ mg/100 ml であった成人健康調査対象者の一覧表を付録Aに示した。1966-70年に検査を行なった者のうち、 2 mg/100 ml 以下の値を示したのは広島111人、長崎58人であった。

2回の診察周期で 2 mg/100 ml 以下の値を示した男性は、両市にそれぞれ6例あった。低値が主として女性に認められることは明らかであり、これはおそらくホルモンの影響によるものと考えられている。¹ 表4には、第6診察周期における女性の低尿酸値の年齢別分布を示した。

低尿酸血症者の特別検査。 1966年に11例の詳細な検査を行なった。このうち5人(症例I-V)は成人健康調査対象者であった。付録Bにはその症例歴を簡単に示した。2例(症例IおよびIII)では、家族の検査も行なった(症例Ia, Ib, IIIa および IIIb)。症例VIおよびVIIは尿酸値が正常であるが、対照者として自発的に参加した者である。

臨床検査の結果は表5および6に示した。クリアランス試験および塩化アンモニウムの経口投与に対する反応は表7に示す。

低尿酸血症を有する対象者では、いずれも尿酸排泄量の異常増加の徴候が認められた。これらの例においては、腎臓尿酸クリアランスは内因性クレアチニン・クリアランスの82%-144%の範囲であった(通常は約10%)。これらの指標例の家族では、その値は11.2%-17.0%の範囲にあり、対照者の1例(症例VII)では、この値が16%であった。全身性アシドーシスの徴候、Fanconi症候群の放射線学的徴候または低カルシウム血症あるいは尿毒症の認められた者はなかった。低い尿酸値と細尿管機能との関係に関する最終的な所見は、表8に示した。

症例IおよびIIIの家族についても検査を行なった。細尿管異常または低尿酸血症は認められなかったが、娘の1人(症例IIIa)に境界域程度の異常があった。これらの対象者における遺伝の面について結論を下すには例数が不十分であった。

対象者の臨床記録には、塩化アンモニウム(NH_4Cl)の経口投与に対する反応についての詳細な所見が記入されている。この資料によれば(表7に要約を示した)、酸お

TABLE 4 AGE-SPECIFIC DISTRIBUTION OF LOW SERUM URIC ACID LEVELS IN FEMALES, CYCLE 6*

表 4 低尿酸値を呈した女性の年齢別分布, 第 6 診察周期*

Age ATB 診察時年齢	Hiroshima 広島			Nagasaki 長崎			Total 計		
	Subject 対象者数	Number 例数	%	Subject 対象者数	Number 例数	%	Subject 対象者数	Number 例数	%
Uric Acid 尿酸 <1 mg/100 ml									
<30	196	—		107	—		303	—	
30-39	678	2	0.3	492	2	0.4	1179	4	0.3
40-49	1433	3	0.2	726	1	0.1	2159	4	0.2
50-59	978	1	0.1	263	—		1241	1	0.1
60-69	1051	—		211	—		1262	—	
70 +	503	1	0.2	98	—		601	1	0.2
Total	4848	7	0.1	1897	3	0.2	6745	10	0.1
Uric Acid 尿酸 1-2 mg/100 ml									
<30	196	2	1.0	107	—		303	2	0.7
30-39	678	8	1.2	492	10	2.0	1179	18	1.5
40-49	1433	25	1.7	726	9	1.2	2159	34	1.6
50-59	978	11	1.1	263	4	1.5	1241	15	1.2
60-69	1051	9	0.8	211	1	0.5	1262	10	0.8
70 +	503	4	0.8	98	—		601	4	0.7
Total	4848	59	1.2	1897	24	1.3	6745	84	1.2

*Based on AHS subjects examined 1 July 1968-31 May 1970.

1968年7月1日から1970年5月31日までの成人健康調査診察に基づく。

conclusions since the controls show similar maximum hourly excretions of acid and ammonium as well as minimal pH levels.

With respect to amino acid excretion, Subjects IV and V, who have elevated uric acid output, show possible increased urinary levels in 24 hours. Individual amino acid excretions were obtained and are recorded in Appendix C. One additional family member was tested, a daughter of Case V. No abnormalities are apparent.

Three subjects (Cases I, III, IV) had repeat clearance studies after Probenecid (Table 7). This drug blocks tubular resorption of uric acid, and presumably, if uric acid excretion is not already maximal, a further increase will ensue.¹² This seemed to be the case in Subject I, while there was slight increase in Case IV. Case III, however, showed a marked increase in both creatinine and uric acid clearances. Since this drug is alleged not to affect creatinine clearance some other effect may be operating such as an increase in renal blood flow, or the initial study may not have been truly basal.

よびアンモニウムの1時間当たりの最大排泄量と最低pH値は、対照者においても同様であったので、結論を導くことは困難である。

アミノ酸排泄については、尿酸排泄量の増加を示した症例ⅣおよびⅤに24時間尿中アミノ酸排泄値が増加している可能性が認められた。各例のアミノ酸排泄量を得て付録Cに示した。そのほかに、家族の1人、すなわち、症例Ⅴの娘についても検査を行なったが、異常は認められなかった。

3例(症例Ⅰ, Ⅲ, Ⅳ)に対しては、プロベネシッド投与後に、あらためてクリアランス試験を行なった(表7)。この薬剤は、細尿管の尿酸再吸収を阻止するので、尿酸排泄が最大に達していない場合は、排泄量の増大をもたらすと考えられる。¹² 症例Ⅰでは、そのような効果があったと思われ、症例Ⅳにも軽度の増加が認められた。一方、症例Ⅲにはクレアチニン、尿酸クリアランスとともに著しい増加を示した。この薬剤はクレアチニン・クリアランスに影響を及ぼさないといわれているので、腎臓血流量の増加といったような、何らかの他の影響が作用しているのか、あるいは最初の検査結果が真に基礎的ではなかったのかもしれない。

TABLE 5 BLOOD TESTS ON HYPOURICEMIC SUBJECTS, FAMILY MEMBERS, AND CONTROLS

表 5 低尿酸血症者, その家族および対照者の血液検査成績

Tests 検査項目		Subjects 症例										
		I	Ia	Ib	II	III	IIIa	IIIb	IV	V	VI	VII
Uric acid	尿酸 (mg/100 ml)	1.0, 0.8	4.3	5.1	0.7, 0.8	0.5, 0.6, 0.4	2.9, 2.8	3.8, 3.5	.8, .4, .5	.6	4.6	5.1
Urea	尿素 "	22.0	15.4	14.0	12.5	8.3	10.9	10.3	9.2	12.4	19.3	14.6
Creatinine	クレアチニン "	1.1	0.95	1.15	1.0, 1.02	.64, .76, .72	.73, .59	.76, .62	.93, .59, .8	.79	—	1.16
Calcium	カルシウム "	9.3	10.2	9.6	9.5	9.4	9.5	9.5	8.8	8.3	—	9.9
Phosphorous	燐 "	3.07	4.29	3.30	3.98	4.08	4.17	4.00	3.01	4.08	—	3.60
Glucose, fasting	空腹時血糖 "	100, 92	—	—	112	98	90	94	87	70, 93	100	—
Cholesterol	コレステロール "	235	—	—	270	189	—	128	254	239	—	—
Sodium	ナトリウム (meq/l)	142	138	137	141	137	137	140	138	142	—	142
Potassium	カリウム "	4.0	3.7	3.5	4.3	3.9	4.0	3.9	3.7	4.0	—	3.9
Chloride	塩化物 "	104.3	102.7	105.6	102.8	101.3	102.5	108.8	110.3	104.3	—	—
Bicarbonate	重炭酸塩 "	26.3	—	—	28.8	25.5	27.4	27.1	22.9	25.6	—	19.9
Alkaline phosphatase	(units) アルカリ性フォスファターゼ	3.37	4.93	5.74	6.96	5.68	4.11	4.40	3.08	6.06	—	1.95
SGPT	"	8.6	—	—	12.0	14.1	—	—	8.5	—	—	6.1
SGOT	"	14.0	—	—	—	—	—	—	—	15.3	—	12.8
WBC	白血球数 (Count/mm ³)	7100	6400	6650	7100	11200	6300	6950	7000	7300	4500	5050
Total protein	総蛋白 (g/100ml)	8.21	—	—	7.60	7.75	—	—	7.60	—	—	7.4
Albumin	アルブミン "	5.42	—	—	5.05	4.58	—	—	4.39	—	—	4.4
Hgb	ヘモグロビン "	13.0	13.8	14.5	12.4	(Hct 40)	(Hct 36)	(Hct 38)	12.8	11.4	11.5	12.4

TABLE 6 URINE TESTS ON HYPOURICEMIC SUBJECTS, FAMILY MEMBERS AND CONTROLS *

表6 低尿酸血症者，その家族および対照者の尿検査成績

Tests 検査項目	Subjects 症例										
	I	Ia	Ib	II	III	IIIa	IIIb	IV	V	VI	VII
Specific gravity 比重	1.025	—	—	1.020	1.022	1.019	1.022	1.023	1.022	1.025	1.0
pH	5.0	—	—	6.0	5.3	7.0	5.0	6.5	6.0	6.0	5.0
Glucose 血糖	0	—	—	0	0	0	—	0	0	0	0
Protein 蛋白	0	—	—	0	0	0	—	0	0	0	0
Calcium カルシウム (mg/day)	129.4	143.8	234.2	63.0	67.8	158.4	158.4	168.5	94.6	—	53.5
Phosphorous 燐 ”	519.4	309.4	612.5	630.4	415.4	541.4	448.4	589.7	512.6	—	739.3
Creatinine クリアチニン ”	600	430	1050	630	830,1120	1030	990	1000	560,760	—	1050
Uric acid 尿酸 ”	574.7	306.0	576.0	688.5	528,621.6	763.2	584.6	723.6	561	—	747.5
Culture 培養	Neg. 陰性	—	—	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	—	—
PSP (% in 15 min)											
PSP 排泄 (15分間値の%)	38.6	—	—	35.8	41.5	—	—	—	28.3	—	—

*See Appendix B for case histories.

各症例の病歴については付録Bを参照.

TABLE 7 RENAL CLEARANCES AND RESPONSES TO AMMONIUM CHLORIDE IN HYPOURICEMIC SUBJECTS, FAMILY MEMBERS & CONTROLS

表 7 低尿酸血症者, その家族および対照者の腎クリアランスと塩化アンモニウムに対する反応

Test 検査項目	Subjects 症例										
	I	Ia	Ib	II	III	IIIa	IIIb	IV	V	VI	VII
Creatinine clearance											
クレアチニン クリアランス (ml/min)	40.88*	31.4	63.4	43.7	82.3**	168.3	99.7	75.0†	79.1		62.8
Corrected to 1.73 m ² 1.73m ² に対する補正值	54.4	42.8		54.0	89.0	124.9	115.0	90.0	107.7		71.9
Uric acid clearance 尿酸クリアランス											
44.33*	4.94	7.8	63.7	66.7**	18.6	11.2	62.8	64.8			10.2
Corrected to 1.73 m ² 1.73m ² に対する補正值	59.0	6.73		78.7	72.1	21.5	12.9	75.4	88.2		11.7
Phosphate clearance 磷酸塩クリアランス											
12.0	5.00	12.9	10.95	7.06	9.02	7.7	13.6	8.7			14.3
Corrected to 1.73 m ² 1.73m ² に対する補正值	16.0	6.81		13.50	7.60	10.4	8.9	16.3	11.8		16.4
Urine response to ammonium chloride											
塩化アンモニウムに対する尿反応											
(2-8th hour) (2-8時間値)											
Maximum titratable acidity (ml/hr)	10.62			12.9	8.94					4.2	12.6
最大滴定酸度											
Maximum ammonium excretion (mg/hr)	9.5			19.9	24.9					15.5	27.0
最大アンモニウム排泄量											
Minimal pH 最小 pH	5.56			5.76	4.82					5.99	5.65

*Clearances (corrected) after Probenecid: creatinine 51.8 ml/min, uric acid 58.0 ml/min.

プロベネシッド投与後のクリアランス(補正值): クレアチニン 尿酸

**Clearances (corrected) after Probenecid: creatinine 116.9 ml/min, uric acid 116.8 ml/min.

プロベネシッド投与後のクリアランス(補正值): クレアチニン 尿酸

† Clearances (corrected) after Probenecid: creatinine 91.6 ml/min, uric acid 92.8 ml/min.

プロベネシッド投与後のクリアランス(補正值): クレアチニン 尿酸

TABLE 8 RENAL TUBULAR DEFECT IN STUDY SUBJECTS

表8 調査例の細尿管異常

	Case No. 症例番号	MF No. MF 番号	Age at Exam 検査時年齢	Sex 性別	Exam Group 調査群	Consanguinity 近親結婚		Tubular Defect* 細尿管異常	
						Parents 両親	Other その他		
Low uric acid cases 尿酸値の低い例	I		49	F	ME200	+	+	+	
	II		54	F	ME200			+	
	III		42	F	ME200			+	
	IV		41	F	ME200	+	+	+?	
	V		64	F	ME200			+?	
Family members 家族員	Ia		55	F	MEZ	Sister of I 症例Ⅰの姉	+	+	—
	Ib		59	M	MEZ	1st cousin of I 症例Ⅰのいとこ	+		—
	IIIa		21	F	MEY	Daughter of III 症例Ⅲの娘			±
	IIIb		17	F	MEZ	Daughter of III 症例Ⅲの娘			—
Non-related controls 血族関係のない対照者	VI		65	F	MEZ				?
	VII		36	F	Employee	当所従業員			—

*+ = defect present 異常あり; — = defect absent 異常なし; ± = partial defect 部分的異常; +? = questionable defect 異常の疑い;
? = insufficient data 資料不十分.

DISCUSSION

The mean values for serum uric acid in ambulatory Japanese members of the AHS are slightly higher than reports from studies in the U.S. and Northern Europe. Mikkelsen et al¹³ reported from the Tecumseh study, mean levels of 4.91 ± 1.40 mg/100 ml for males and 4.17 ± 1.16 mg/100 ml for females, all ages combined. In the Framingham (Massachusetts) Heart Disease Study population,¹⁴ mean levels were, males 5.12 ± 1.11 mg/100 ml and, females 4.00 ± 0.94 mg/100 ml. The distribution curves and age and sex relationships were similar in Japanese and Caucasians.

On the other hand, higher values than those found in AHS subjects have been noted in some Southeast Asian countries.¹ Care must be exercised in these comparisons since different methods for determination of uric acid levels have been used. Nevertheless, values found at ABCC are generally similar to other developed areas.

For very low levels of uric acid, insufficient data are published for comparison with the present survey. However, in Tecumseh uric acid values of 1-2 mg/100 ml were reported¹³ in 0.9% of the males tested and in 1.1% of the females. Again, comparison is difficult since this study included children with normally lower values.¹

考 察

成人健康調査で外来検診を受けた日本人対象者における血清尿酸の平均値は、米国および北欧の調査によって報告された値よりもやや高い。Mikkelsen ら¹³は、Tecumseh 調査ですべての年齢を合計した場合の平均値は、男性で 4.91 ± 1.40 mg/100 ml、女性で 4.17 ± 1.16 mg/100 ml と報告している。Framingham 市 (Massachusetts 州) の心臓疾患調査集団¹⁴では、平均値は男性 5.12 ± 1.11 mg/100 ml、女性 4.00 ± 0.94 mg/100 ml であった。分布曲線ならびに年齢および性の関係は、日本人も白人も同様であった。

それに反して、東南アジアでは成人健康調査で認められたものよりも高い値が報告されている。¹ 尿酸値の測定に用いられた方法が異なるため、この種の比較には慎重を要する。しかし、ABCCで認められた値は、概してその他の先進開発地域のものと近似している。

きわめて低い尿酸値を示す例については、今回の調査と比較できる十分な資料は報告されていない。しかし、Tecumsehでは、検査を受けた男性の0.9%および女性の1.1%に尿酸値が1—2 mg/100 mlであったと報告されている。¹³ その調査では、通常低値を示す児童¹が含まれていたため、この場合も比較は困難である。

Since there is a correlation between serum values and body weight and surface area¹ it might be supposed that levels in Japanese would be lower than Caucasians. This is not apparently the case. However, genetically similar but heavier Japanese migrants in Honolulu and California demonstrate higher mean uric acid values in males compared with the indigenous population reported here.¹⁵

Genetic control of uric acid levels is considered to be multifactorial within a population. Our cases with low uric acid levels aroused interest in the Fanconi syndrome,¹ a condition associated with low uric acid levels, in which genetic transmission seems probable.^{1,4,5}

The Fanconi syndrome, in its complete form, consists of bone disease (osteomalacia), low serum levels of phosphorous, potassium and uric acid, and excessive urinary excretion of uric acid, phosphorous, amino acids, and glucose. Chronic systemic acidosis may be present. No case with the complete form has been diagnosed in the AHS.

As a clue to the possible presence of renal tubular defect(s) which result in abnormal urinary findings (above), subjects with very low levels of serum uric acid were studied at ABCC by Dr. J.W. Wood in 1966. Renal tubular defects consistent with this condition were demonstrated in three AHS subjects and possibly in two additional cases. Of four family members tested, only one showed a tubular disorder and this was partial (Table 8). On this basis hereditary transmission can be suspected. None of those studied in detail showed the complete syndrome.

A list of AHS subjects with low uric acid is appended for the purpose of possible further investigation. These 169 subjects have at least 42 family members who are also in the AHS cohort (from a file in Department of Medicine, based on the first 18 months of a 2-year survey of AHS clinic subjects). None of these had very low uric acid levels, but this does not rule out the possibility that hypouricemic blood relatives might be discovered.

血清値と体重および体表面積との間に相関があるので、¹日本人の値は白人の値よりも低いと予想された。しかし、そうではないようである。ただし、遺伝学的背景が同様であっても、体重のより重い Honolulu および California の日本人移住者では、ここで報告した日本に居住する集団に比べると男性の平均尿酸値が高い。¹⁵

ある集団内における尿酸値は、多因子性の遺伝的支配を受けると考えられている。われわれは、尿酸値の低い例を認めたが、それにより低尿酸値を伴っており、かつ、遺伝的伝達が可能と考えられる状態である Fanconi 症候群¹についての興味が喚起された。^{1,4,5}

完全なかたちの Fanconi 症候群は、骨疾患(骨軟化症)、血清中の燐、カリウムおよび尿酸の低値、ならびに尿中の尿酸、燐、アミノ酸およびグルコースの排泄過剰を示す。慢性全身性アシドーシスがあることもある。成人健康調査集団中には、この完全な型は1例も診断されていない。

1966年に Dr. W. Wood は、上記のような異常尿所見をもたらす細尿管異常の存在に対する手がかりとして、血清尿酸値のきわめて低い者の調査を ABCC で行なった。本症に一致する細尿管異常が成人健康調査対象者3人に認められ、そのほか2人にその疑いが認められた。検査を行なった家族4人のうち、細尿管異常の認められたものはわずかに1人であり、これは部分的な異常であった(表8)。しかし、これに基づいて遺伝的伝達の可能性が考えられる。詳細な検査を行なった者のうち、完全なかたちでの症候群を示した者は1例もなかった。

将来の調査のために、尿酸値の低い成人健康調査対象の一覧表を添付した。これら169人のうちには成人健康調査に属している家族をもつ者が少なくとも42人ある(成人健康調査受診者の2年間にわたる調査の最初の18か月に基づく臨床部の記録による)。このうちには、尿酸値のきわめて低い者はいなかったが、このことは低尿酸血症を有する家族が発見される可能性を排除するものではない。

APPENDIX A: LIST OF LOW SERUM URIC ACID VALUE

付録A 低尿酸値例の一覧表

MF No. 基本名簿 番号	Sex 性別	Age ATB 原爆時 年齢	Exam. Date 検査年月 (Yr.Mo.)	Value 測定値 <1mg/ 100 ml	Exam. Date 検査年月	Value 測定値 1-2mg/ 100 ml	MF No. 基本名簿 番号	Sex 性別	Age ATB 原爆時 年齢	Exam. Date 検査年月 (Yr.Mo.)	Value 測定値 <1mg/ 100 ml	Exam. Date 検査年月	Value 測定値 1-2mg/ 100 ml
Hiroshima 広島 135													
	1	14			6802	11		2	23			6907	18
	1	14			7001	20		2	37			7003	14
	1	33			6611	10		2	24			6610	20
	1	23			6608	18		2	24			6811	19
	1	44			6710	20		2	46			6703	18
*	1	15			6702	18		2	46	6904	09		
	1	55			6704	20		* 2	42			6811	18
	2	22	6912	04				2	23			6704	17
**2	2	17			6806	18		* 2	23			6612	20
	2	21			6702	16		2	34			6801	19
	2	21			6810	20		2	24			6805	19
	2	18			6903	17		* 2	43			6610	15
	2	21			6902	19		2	02			7004	19
	2	32			6805	17		* 2	16			6901	18
**2	2	32			7005	18		2	46			6905	18
	2	26			6901	20		* 2	35			6610	13
* 2	2	19			6612	19		2	35			6812	15
	2	19			6908	19		2	42			6910	19
	2	21	6706	05				* 2	28			6709	20
	2	21	6909	04				2	47			6906	17
	2	21			6702	20		2	42			6810	19
	2	24			6610	19		2	31			6804	18
	2	24			6808	20		2	38			6911	19
	2	26			6803	19		2	33			6802	20
	2	17			6807	20		2	31			6702	20
* 2	2	21			6810	18		2	09			7002	18
	2	23			6708	19		2	16			6702	18
	2	23			6910	17		2	22			6611	17
	2	14			7005	20		2	22			6811	14
	2	14			6911	20		2	34			6807	20
*,**	2	07			6710	19		* 2	13			6711	15
	2	19			6911	20		2	13			6907	19
	2	12			6806	19		2	47			6810	20
	2	32			6611	20		2	10	6701	09		
	2	14			6906	20		2	10	6901	08		
	2	09			6703	20		2	63			6805	20
	2	09			6903	17		* 2	26			6909	18
	2	27			6801	18		2	12	6905	03		
	2	38			6702	18		2	52			6703	20
	2	38			6902	17		2	16			6610	19
	2	20			6608	19		* 2	12			6909	15
	2	16			6703	18		*,**					
	2	48			6804	19		2	24			6911	19
	2	50	6702	09				2	20			6801	19
								2	20			7001	19
								2	17	6806	09		
								2	26			6701	15
								2	16			6612	19
								2	16			6811	15

*Has family member in AHS group.

家族の中に成人健康調査群に属している者がいる。

**Has family member in MEY or other group.

家族の中にMEYまたはその他の群に属している者がいる。

MF No. 基本名簿 番号	Sex 性別	Age ATB 原爆時 年齢	Exam. Date 検査年月 (Yr.Mo.)	Value 測定値 <1mg/ 100 ml	Exam. Date 検査年月	Value 測定値 1-2mg/ 100 ml
	*	2	27		6808	19
		2	33	6802	07	
		2	31		6806	19
		2	20		6702	18
		2	20		6902	18
		2	15		7002	20
		2	19	7005	05	
	*	2	20		6703	20
		2	20		6903	20
		2	14		6801	19
		2	29		6701	19
		2	29		6902	20
		2	18		6901	20
		2	23		6902	20
		2	18		6903	19
		2	20		6905	19
	*	2	16		6712	19
		2	29	6707	06	
		2	29	6908	05	
		2	21		6808	19
	*,**					
		2	38		6811	14
		2	16		7004	16
		2	10		6708	18
		2	13		6801	20
	*	2	06		6810	16
		2	32		6901	15
		2	22		6707	17
		2	22		6907	15
		2	22		6610	15
		2	22		6810	19
		2	12		6708	20
	*	2	34		6906	20
		2	45		6703	18
		2	42		6912	19
		2	32		7003	19
	*	2	32		6710	19
	*	2	14		6801	15
		2	30		6708	20
		2	21		6904	18
		2	40		6701	20
		2	40		6901	16
		2	54	6609	09	
		2	54		6809	13
Nagasaki 長崎 70						
		3	37		6902	16
		3	07		6705	11
		3	07	6905	09	
	*	3	26		6902	14
		3	17		6711	10
		3	17		6910	11
		3	39		6904	18
		4	17		6909	19

MF No. 基本名簿 番号	Sex 性別	Age ATB 原爆時 年齢	Exam. Date 検査年月 (yr.Mo.)	Value 測定値 <1 mg/ 100 ml	Exam. Date 検査年月	Value 測定値 1-2mg/ 100 ml
		4	19		6610	17
		4	19		7004	20
		4	20		6610	12
	*	4	19		6811	19
		4	21		6612	20
		4	19		6701	20
		4	21		6704	17
		4	15		6810	19
		4	23		6612	12
	*	4	21		6810	20
		4	19		6706	20
		4	22		6811	16
		4	19		6612	17
		4	12	6807	09	
		4	23		6807	20
	*	4	11		6611	16
		4	25		6702	11
		4	25	6902	07	
		4	13		6808	19
		4	23		6701	19
		4	36	6705	09	
		4	36		6903	10
		4	31		6711	20
		4	16		6610	10
		4	16		6810	10
		4	32		7004	16
	*	4	09		6807	17
		4	26		6801	19
	*	4	09		6706	18
		4	19		6907	20
		4	15		6612	14
		4	15		6812	19
		4	26		6712	20
	*	4	12		6709	18
	*	4	17		6702	17
		4	17		6902	15
	*	4	06		6612	19
		4	12		6702	20
		4	27		6901	20
		4	14	6610	06	
		4	14	6907	04	
		4	15		6710	14
		4	15		6911	18
		4	30		6904	20
	*	4	12		7004	17
		4	16		6705	20
		4	15		6911	14
		4	19		6610	20
		4	21		6908	19
		4	14		6611	11
		4	26		6802	16
		4	14		6802	19
		4	14		7003	17
		4	39		6805	15

MF No. 基本名簿 番号	Sex 性別	Age ATB 原爆時 年齢	Exam. Date 検査年月 (Yr.Mo.)	Value 測定値 <1mg/ 100 ml	Exam. Date 検査年月	Value 測定値 1-2mg/ 100 ml
	4	42			6709	20
	4	25			6702	16
	4	33			7002	20
	* 4	11			6612	20
	* 4	17			6711	20
	4	01			6703	19
	* 4	10			6712	20
	4	10			6911	19

APPENDIX B: CASE HISTORIES

付録B：各症例の病歴

Case I. MF (AHS)

Ward admission 23 March 1966; discharged 1 April 1966. This 49-year-old married housewife has never had children. She has been well all her life without serious illness or operations. Menses ceased 5 years before, and prior to that they were regular. Family history is negative for serious illness. Her parents were first cousins and the paternal grandparents were also first cousins. Review of systems was negative.

Physical Examination: Height, 145.3 cm; Weight, 42.2 kg; blood pressure, 110/70 mmHg; pulse, 80; temperature, normal. Examination was completely normal except for slight epigastric tenderness and a grade 1 systolic ejection murmur over the precordium.

Case Ia. 55-year-old sister of Case I. MF (MEZ) This subject was not examined except for height, 150 cm, weight, 37.5 kg.

Case IIa. 59-year-old male, MF (MEZ) He is the first cousin of Case I. This subject was not examined at ABCC.

Case II. MF (AHS)

This 54-year-old Japanese female was admitted to the ward 13 April 1966 and discharged 15 April.

症例 I. MF (成人健康調査群)

入院1966年3月23日；退院同年4月1日。49歳の既婚の主婦。子供は1人もない。生来健康であり、重病も手術も経験したことがない。5年前の閉経まで月経は順調であった。家族歴には重病はない。両親はいとこ同志で、父方の祖父母もいとこ同志であった。器官系別問診では異常は認められなかった。

全身検査所見：身長145.3 cm；体重42.2 kg；血圧110 / 70 mm Hg；脈搏80；体温正常。診察では、前胃部に軽度の圧痛を認め、心前部に第1度の収縮期放性雑音を認めるほかは、完全に正常であった。

症例 Ia. MF (MEZ). 症例 I の姉, 55歳。この対象者については、身長(150 cm)。体重(37.5 kg)以外の診察は行なわれていない。

症例 II a. MF (MEZ). 症例 I のいとこ, 59歳の男性。ABCCでは、この症例の検診を行っていない。

症例 II. MF (成人健康調査群)

54歳の女性。入院1966年4月13日；退院同年4月15日。

She worked as a saleswoman in a dry goods store and had been relatively well most of her life. She has seven children and there is no consanguinity in her family.

About 10 years before, following a chest X-ray, she was told she had pleurisy and probably inactive tuberculosis which was apparently not treated. In 1959, the chest examination was normal at ABCC. In 1962, densities and cavities in the lung were noted but AFB culture of sputum was negative. In 1964, culture was positive for tubercle bacillus although apparently there was no treatment, and there is some question that consultants at the Tuberculosis Association felt this was inactive. She has had no cough, fever, night sweats or malaise, and a good appetite with normal weight. In 1964, urinary tract infection was diagnosed and treated.

Since childhood, she has had episodes of hives caused by certain foods and "sprays". At the age of 23, she had an abdominal operation for volvulus. She took no chronic medication except vitamins. Family history shows that the father died at age 63 of "palsy", and the mother at age 66 of heart disease with renal complications and uterine carcinoma.

The physical examination showed blood pressure, 124/70 mmHg; temperature, normal; respirations, 12; pulse, 72. There were linear excoriations of the upper torso and arms, and hyperpigmented areas over the face with hemoangiomata over the upper trunk. Positive findings were limited to the chest which showed slight dullness to percussion at the right base, and a transient friction rub at the right apex posteriorly. There was a healed lower abdominal scar. The remainder of the exam was within normal limits. The height was 149.8 cm, the weight, 50.0 kg.

Case III. MF (AHS)

This 42-year-old female was admitted on 11 May 1966 and discharged from the ward on 19 May. She was born in Canada but returned to Japan at age 16. Her health has been good all her life, but 3 years before admission she was noted to have slight elevation of blood pressure which had been treated intermittently. About one year before admission, blood pressure was 158/106 mmHg. An IVP showed a double collecting system in the left kidney and possible deformity of the right kidney. Urinalyses have been essentially normal.

織物商の外交員で、過去のほとんどを比較的健康に過ごした。子供は7人あり、家族内に近親結婚はない。

約10年前、胸部X線検査を受けた結果、胸膜炎およびおそらく非活動性の結核があると言われたが、治療を受けなかったようである。1959年にABCCで受けた胸部X線検査の結果は正常であったが、1962年には肺に陰影と空洞が認められた。喀痰の抗酸菌培養検査は陰性であった。1964年に培養検査で結核菌陽性であったが、治療は行われなかったようである。結核予防協会の顧問医師はこれを非活動性であると考えたと思われる。咳、発熱、盗汗または倦怠感はなく、食欲良好、体重も正常であった。1964年に尿路感染と診断され、治療を受けた。

幼少時から、特定の食物および「噴霧液」によって蕁麻疹が生じていた。23歳の時、腸軸捻症のために手術を受けた。ビタミン以外に長期にわたる投薬を受けたことはない。家族歴では、父は「麻痺」により63歳で、母は心臓疾患と腎臓の合併症および子宮癌により66歳でそれぞれ死亡した。

全身検査所見：血圧 124 / 70 mm Hg ; 体温正常；呼吸数 12；脈搏 72。上半身および腕部に線状の擦創、顔面に過度色素沈着、上半身には血管腫があった。異常所見は胸部に限定されており、打診で右肺基底部に軽度の濁音、右肺尖部後方に一過性摩擦音が認められた。下腹部に治癒した瘢痕があった。その他の検査結果は正常範囲内であった。身長 149.8 cm, 体重 50.0 kg。

症例Ⅲ. MF (成人健康調査群)

42歳の女性。入院1966年5月11日；退院同年5月19日。出生地はカナダであるが、16歳の時に帰日した。生来健康状態は良好であったが、入院の3年前、軽度の血圧上昇が認められ、断続的に治療を受けている。入院約1年前の血圧は158 / 106 mm Hgであった。造影剤静注法腎盂X線検査では、左腎臓に重複尿管、また、右腎臓に奇形の疑いが認められた。検尿の結果は正常であった。

In the past an appendectomy was performed at age 26. Patient has two children ages 17 and 21, and had one miscarriage. One of her two siblings had high blood pressure and heart disease. The patient's mother died in the A-bomb and the father at age 58 of hypertension and heart failure. She smoked 10 cigarettes a day but had no alcohol in recent years. There was no consanguinity in the family.

Physical examination showed blood pressure, 144/84 mmHg; weight, 60 kg; height, 156 cm. She appeared healthy and slightly obese. The general physical examination was normal.

Case IIIa. MF (MEY) 21-year-old daughter of Case III. This subject was admitted to the ward on 11 May 1966 and discharged on 12 May. She was an office worker in the Hiroshima Prefectural Office. Past history was unremarkable except for appendectomy.

Physical examination showed blood pressure, 114/76 mmHg; weight, 50.5 kg; height, 161 cm. She was a cooperative young female in no acute distress. Positive physical findings showed only a grade 1-2 systolic murmur at the left sternal border radiating to the base. P2 was greater than A2. There was some acne on the left anterior chest and a large abscess in the right anterior thigh.

Case IIIb. MF (MEZ) This 17-year-old high school girl was admitted 11 May 1966 and discharged 12 May. She is a daughter of Case III. She had never had any serious illness or complaints in the past. There had been no previous hospitalizations. Periods were regular and normal.

The physical examination showed blood pressure, 110/70 mmHg; weight, 49 kg; height, 161 cm. Physical examination was entirely normal.

Case IV. MF (AHS)

This 42-year-old Japanese female was admitted 11 May 1966 and discharged 16 May. Her past history was unremarkable. There had been no allergies or operations. She was treated for thyroid disease in the past and also told she had mild anemia. The nature of the thyroid disease was not known. Family history revealed that parents are first cousins and both grandmothers are sisters.

Physical examination showed blood pressure, 100/70 mmHg; height, 155.2 cm; weight, 48.0 kg.

26歳の時、虫垂切除術を受けている。17歳および21歳の2児があり、流産が1回ある。同胞2人のうち、1人には高血圧と心臓疾患があった。母親は原爆で死亡し、父親は58歳の時高血圧症および心臓機能不全で死亡した。喫煙量は1日に紙巻たばこ10本であったが、酒は最近飲まない。家族に近親結婚はなかった。

全身検査所見：血圧 144 / 84 mm Hg ; 体重 60 kg ; 身長 156 cm. やや肥満しているが、健康と思われる。全身検査の結果は正常であった。

症例 III a. MF (MEY). 症例 III の娘で、21歳。入院 1966 年 5 月 11 日 ; 退院同年 5 月 12 日。職業は広島県庁の事務員であった。既往歴では、虫垂切除以外に著しいものはない。

全身検査所見：血圧 114 / 76 mm Hg ; 体重 50.5 kg ; 身長 161 cm. 協力的であって、急性の苦痛は認められなかった。診察における異常所見は、左胸骨から基底部に向かって放散する第 1 - 2 度の収縮期雑音のみであった。P 2 は A 2 よりも大であった。左前胸部に若干の瘡癤、右前腿部に大型の膿瘍があった。

症例 III b. MF (MEZ). 17歳の女子高校生。入院 1966 年 5 月 11 日 ; 退院同年 5 月 12 日。症例 III の娘である。これまでに重病はなく、愁訴もない。以前に入院の経験もなかった。月経は順調で正常であった。

全身検査所見：血圧 110 / 70 mm Hg ; 体重 49 kg ; 身長 161 cm. 診察の結果はすべて正常。

症例 IV. MF (成人健康調査群)

42歳の女性。入院 1966 年 5 月 11 日 ; 退院同年 5 月 16 日。既往歴に著しいものはなかった。アレルギーや手術の経験もない。過去に甲状腺疾患の治療を受けたことがあり、軽度の貧血があると言われたこともある。甲状腺疾患の性質は不明であった。家族歴では、両親はいとこ同志であり、両方の祖母は姉妹である。

全身検査所見：血圧 100 / 70 mm Hg ; 身長 155.2 cm ; 体

Remainder of the physical examination was within normal limits.

This patient expired on 30 July 1971, about 3 weeks following surgery for carcinoma of the cervix.

Case V. MF (AHS)

This patient was studied as an outpatient. Diagnoses at that time were definite rheumatoid arthritis, and recent urinary tract infection. She was 64 at that time of study. The patient first developed arthritic symptoms at age 49 and was treated with salicylates. She denied other serious illness. There was no family history of renal disease or arthritis, or consanguinity.

Physical examination showed a healthy appearing elderly female. There was mild limitation of motion at the wrist and slight tenderness of the left elbow and small joints of the hand. Blood pressure, 138/88 mmHg; height, 149.2 cm; weight, 38.2 kg.

Case Va. This was a 28-year-old daughter of Case V, who was evaluated for this study at the Kyoto Prefectural Medical School Hospital on 30 May 1966. She presented there as a healthy person with a history of rheumatism. There was no family consanguinity. Blood pressure, 130/70 mmHg. The physical examination, including joints, was entirely normal.

Case VI. MF (MEZ)

This 66-year-old female was admitted for evaluation of symptoms following a car accident. Admission date: 13 May 1966; discharged: 11 June.

The auto collision occurred 13 months prior to admission and she was referred to ABCC for further opinion concerning her symptoms of imbalance, unsteady gait, and difficulty in writing, speaking, and reading. Past history indicated cholecystitis and cholelithiasis for 20 years, anemia due to iron deficiency for 10 years, and duodenal ulcer for 2 years.

The physical examination showed blood pressure, 126/80 mmHg; weight, 34.0 kg. Examination was entirely normal with the exception of the neurologic findings. These showed abnormal rapid alternating hand motions bilaterally, exaggerated deep tendon reflexes (4+) but no finger nose maneuver was positive. Laboratory findings were entirely normal or negative, including spinal tap. EEG showed a

重48.0kg. その他の診察結果は正常範囲内であった.

子宮頸部癌の手術から約3週間後の1971年7月30日に死亡.

症例 V. MF (成人健康調査群)

この例は外来患者として検査を受けた. 当時の診断は明白なリウマチ様関節炎および最近発生した尿路感染であった. 検査時年齢は64歳であった. 最初に関節炎症状の発症したのは49歳の時であり, サリチル酸塩による治療を受けた. 他に重病にかかったことはないと言う. 家族歴には腎疾患や関節炎, または近親結婚はなかった.

全身検査所見: 健康そうに思われる高齢女性と認められた. 手首に軽度の運動制限があり, 左肘および手の小関節に軽い圧痛があった. 血圧 138 / 88 mm Hg ; 身長 149.2 cm ; 体重 38.2 kg.

症例 Va. 症例 V の娘で28歳. 本調査のため, 1966年5月30日に京都府立医大病院で検査を受けた. リウマチの病歴はあるが, 健康状態は良好であると認められた. 家族に近親結婚はなかった. 血圧 130 / 70 mm Hg . 関節の検査も含めた全身検査の結果は完全に正常であった.

症例 VI. MF (MEZ)

66歳の女性で, 自動車事故に続発した症状の検査のため入院. 入院1966年5月13日; 退院同年6月11日.

自動車の衝突事故は入院の13か月前であり, 平衡失調, 歩行不安定ならびに筆記, 談話および読書における障害についての判定を求めるために, ABCCに紹介された. 既往歴によれば胆嚢炎および胆石症を20年間, 鉄欠乏性貧血を10年間, 十二指腸潰瘍を2年間患った.

全身検査所見: 血圧 126 / 80 mm Hg ; 体重 34.0 kg. 神経学的所見を除けば, 診察結果はすべて正常. 神経学的所見としては, 両手の交互性急速運動異常および深部腱反射の亢進(4+)があったが, 指-鼻検査では異常が認められなかった. 脊椎穿刺を含む臨床検査結果では, すべて正常または陰性であった. 脳波検査では慢性非特異

diffuse nonspecific abnormality. The patient was treated symptomatically and improved considerably in her motor symptoms. During the admission, the patient volunteered to be a control for the uric acid study.

The final diagnosis was ataxia secondary to conversion reaction.

Case VII. MF ([redacted] Employee)

This was a 36-year-old female at the time of admission to the ward on 26 May 1966; she was discharged on 30 May. History showed an essentially healthy young female with a various, mild brief illnesses over the past years. There was no consanguinity in the family and physical examination was normal and showed weight of 51.5 kg; and height, 158.4 cm.

性異常が認められた。対症療法を行なった結果、運動症状にかなりの改善が得られた。入院中に、尿酸調査の対照者として積極的に協力した。

最終的診断は、転換反応による運動失調であった。

症例Ⅶ. MF ([redacted] 当所の従業員)

36歳の女性。入院1966年5月26日；退院同年5月30日。病歴では健康状態はおおむね良好であるが、過去数年間に種々の軽い疾患を短期間患ったことがある。家族に近親結婚はなく、診察の結果は正常であり、体重51.5kg、身長158.4 cmであった。

APPENDIX C. FREE AMINO ACID LEVELS IN HYPOURICEMIC SUBJECTS, FAMILY MEMBERS AND CONTROLS

付録C 低尿酸血症者, その家族および対照者における遊離アミノ酸値

		Urine 尿中量 mg/day												Plasma 血漿中量 mg/100ml	
		I	Ia	Ib	II	III	IIIa	IIIb	IV	V	Va	VI	VII	Range, Urine 尿中量の範囲	Va* Normal Range 正常範囲
Volume 尿量	ml/day	1045			1530	880			1080	1100	660				
Total 総量	mg/day	260	141	322	380	284			400	385.527			354		
	Try	63.22			86.07	72.29			104.65	46.40	82.65			45-148	0.13 trace-0.15
	Lys	42.39			39.87	46.31			174.45	37.17	40.62			10- 63	2.01 1.46-2.28
	His	210.34			140.71	184.02			213.12	160.27	158.42			173-299	0.62 0.47-0.79
	NH ₃	239.26			135.44	188.20			433.46	135.76	274.63			122-554	4.38 3.33-4.79
	Arg	1.98			5.44	2.01				3.46	2.96			7- 30	0.55 0.68-0.84
	Tau													60-100	0.30-0.70
	Asp	4.04			1.15	5.60			5.60	1.45	6.46			trace-5	0.04 0.10-0.25
	Thr	14.33			8.64	17.35			29.76	14.72	19.56			11- 30	0.75 0.53-1.40
	Ser	68.41			50.72	70.96			148.70	77.72	94.32			55-147	2.82 2.29-4.83
	Glu	4.44			4.74	5.86			7.51	5.37	5.01			1- 10	0.41 0.29-0.58
	Pro									+				trace-5	1.22 0.86-1.47
	Gly	61.51			52.57	93.48			∞	87.28	∞			55-186	1.40 0.73-1.09
	Ala	28.85			28.80	29.17			43.25	24.53	28.51			20- 60	1.24 1.89-2.09
	Cys	18.95			16.74	21.85			104.46	20.49	17.51			trace-73	0.01 1.02-1.92
	Val	3.01			3.51	3.43			4.56	3.71	3.16			2- 10	1.31 0.82-1.38
	Met	9.49			11.09	7.04			7.57	8.93	9.78			8- 10	0.17 trace-0.10
	Ileu	10.08			10.60	5.23			17.88	5.40	12.54			3- 18	0.49 0.30-0.49
	Leu	6.55			8.63	5.93			8.57	5.24	5.66			3- 15	0.83 0.52-0.85
	Tyr	14.02			12.94	16.41			20.48	11.45	7.28			8- 35	0.57 0.50-0.63
	Phe	0.55			7.00	7.46			10.77	6.62	3.87			4- 20	0.44 0.41-0.45
Serum 血清中量	mg/100ml	4.3				5.4				4.2					

*Daughter of V. 症例Vの娘

REFERENCES

参考文献

1. WYNGAARDEN JB: Gout in The Metabolic Basis of Inherited Disease. Ed. by Stanberg JB, Wyngaarden JB and Frederickson DS. New York, McGraw Hill, 1966. pp 667-728
2. STEELE TH: Control of uric acid excretion. N Engl J Med 284:1193-96, 1971
3. LESCH M, NYHAN WL: A familial disorder of uric acid metabolism and central nervous system function. Am J Med 36:561, 1964
4. WOOD JW, BIZZOZERO OJ, HAMILTON HB, YANO K, JOHNSON KG: Probable renal tubular defects resulting in hypouricemia, Hiroshima and Nagasaki. ABCC RP 4-66
5. GREENE ML, MARCUS R, AURBACH GD, KAZAM E, SEEGMILLER JE: Hypouricemia due to isolated renal tubular defect: dalmatian dog defect in man. Clin Res 19:177, 1971
6. BEEBE GW, FUJISAWA H, YAMASAKI M: ABCC-JNIH Adult Health Study. Reference papers. 1. Selection of the sample. 2. Characteristics of the sample. ABCC TR 10-60
7. ABCC-JNIH Adult Health Study. Hiroshima-Nagasaki. Research Plan. ABCC TR 11-62
8. BELSKY JL, TACHIKAWA K, JABLON S: ABCC-JNIH Adult Health Study. Report 5. Results of the first 5 examination cycles, 1958-68, Hiroshima-Nagasaki. ABCC TR 9-71
9. KATO H, DUFF IF, RUSSELL WJ, UEDA Y, HAMILTON HB, JOHNSON KG: Prospective study of rheumatoid arthritis and gout, Hiroshima-Nagasaki. ABCC TR 20-68
10. RELMAN AS, LEVINSKY NG: Clinical examination of renal function. In *Diseases of Kidney*. Ed. by Strauss M and Welt IG. Boston, LittleBrown, 1963. pp 80-122
11. WRONG O, DAVIES HEF: The excretion of acid in renal disease. Quart J Med, New Series 28:259, 1959
12. FUJIKI N, HOSOKAWA K: Individual differences in amino acid metabolism. Proc Annu Meeting Jap Clin Metab Soc 1965. pp 31-4
13. MIKKELSEN WM, DODGE HJ, VALKENBURG H: The distribution of serum uric acid values in a population unselected as to gout or hyperuricemia. Am J Med 39:242-51, 1965
14. HALL AP, BARRY PE, DAWBER TR, MCNAMARA PM: Epidemiology of gout and hyperuricemia. Am J Med 42: 27-37, 1967
15. KAGAN A, HARRIS B, WINKELSTEIN W, JOHNSON KG, KATO H, SYME L, RHOADS G, GAY M, NICHAMAN M, HAMILTON H, TILLOTSON J: Epidemiologic studies of coronary heart disease and stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii and California: Demographic, physical, dietary and biochemical characteristics. In preparation