

SERUM IMMUNOGLOBULIN LEVELS  
IN THE ABCC-JNIH ADULT HEALTH STUDY  
HIROSHIMA AND NAGASAKI

ABCC - 予研成人健康調査対象者における血清免疫グロブリン値  
広島・長崎

RICHARD A. KING, M.D.

ROY C. MILTON, Ph.D.

HOWARD B. HAMILTON, 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 groups, 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の日米専門職員、顧問、諮問機関ならびに政府および民間の関係諸団体の要求に応ずるための日英両語による公式報告記録であって、業績報告書集は決して通例の誌上発表論文に代わるものではない。

SERUM IMMUNOGLOBULIN LEVELS  
IN THE ABCC-JNIH ADULT HEALTH STUDY  
HIROSHIMA AND NAGASAKI

ABCC - 予研成人健康調査対象者における血清免疫グロブリン値  
広島・長崎

RICHARD A. KING, M.D.  
ROY C. MILTON, Ph.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  
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
Methods	方 法 .....	2
Results	結 果 .....	3
Discussion	考 察 .....	13
Appendix A Disease Categories	付録A 疾病分類 .....	19
References	参考文献 .....	19
Table 1.	Arithmetic mean immunoglobulin levels, by city and sex	
表	免疫グロブリン平均値：両市別、性別 .....	5
2.	Frequency of diagnosis, by ICD category, where relation to immunoglobulin level is significant 免疫グロブリン値と有意な関係を示した各ICD疾病分類における診断の頻度 .....	9
3.	Mean immunoglobulin levels by Ig group (low, normal, high) 各免疫グロブリン測定区分群(低値, 正常値, および高値)における免疫グロブリン平均値 .....	10
4.	Distribution of selected diagnoses by sex, immunoglobulin level, and prior or present examination 以前または今回の検診における特定疾患の分布：性別・免疫グロブリン値別 .....	11
5.	Mean immunoglobulin level for individuals with and without selected diagnoses, by sex, for prior and present examinations 以前または今回の検診で特定疾患を有する者と有しない者における免疫グロブリンの平均値：性別 .....	12
6.	Significant relations between immunoglobulin level and various hematology tests, by sex 免疫グロブリン値と有意な関係を示した血液検査：性別 .....	13
Figure 1.	Distribution of study sample by city and sex	
図	被検者の年齢分布：両市別・性別ならびに両市合計 .....	4
2.	Immunoglobulin distribution, by 10-year age groups and sex 免疫グロブリン値の分布：10歳年齢別・性別 .....	6
3.	Regression lines for Ig levels, by sex, with 95% confidence limits mean Ig levels by 10-year age group 免疫グロブリン値の回帰直線および95%信頼区間：性別 .....	8

Approved 承認31 May 1973

## SERUM IMMUNOGLOBULIN LEVELS IN THE ABCC-JNIH ADULT HEALTH STUDY HIROSHIMA AND NAGASAKI

ABCC - 予研成人健康調査対象者における血清免疫グロブリン値

広島・長崎

RICHARD A. KING, M.D.<sup>1\*</sup>; ROY C. MILTON, Ph.D.<sup>2</sup>; HOWARD B. HAMILTON, M.D.<sup>3</sup>

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

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

### SUMMARY

Immunoglobulin levels (IgG, IgA and IgM) were determined on 2043 individuals in the ABCC-JNIH Adult Health Study population, and levels were compared to disease states and the dose of radiation ATB. Mean levels for both cities and sexes combined were IgG = 1577 mg%, IgA = 312 mg%, and IgM = 127 mg%. Differences between these mean levels and those reported in other studies are thought secondary to racial and environmental factors, and technical differences with the methods used for quantitation. Females had higher IgM levels that tended to go down with advancing age. Of the diseases evaluated, rheumatoid arthritis, cirrhosis and pulmonary tuberculosis affected immunoglobulin levels the greatest. There was no apparent relationship between radiation dose from the atomic bomb and immunoglobulin levels determined more than 25 years after exposure.

### INTRODUCTION

The determination of serum immunoglobulin levels is now becoming a routine procedure in the complete evaluation of the patient, necessitating the establishment of normal levels for proper evaluation of results. Published reports show a considerable degree of variation in normal levels in different populations.<sup>1-14</sup> Some of this variation comes from the different techniques used. Much more seems to come from

### 要 約

ABCC - 予研成人健康調査対象者2043名について免疫グロブリン値 (IgG, IgA, IgM) の測定を行い, 測定値と各種の疾病状態および原爆放射線被曝線量との比較を行った。広島・長崎両市および男女合計の平均値は IgG = 1577 mg %, IgA = 312 mg %, IgM = 127 mg % であった。これらの平均値とその他の調査研究で報告された値との差は, 人種的および環境的な要因に従属的なものと思われる。そのほかにおそらく技術上の差異にもよるものであろう。IgM 値は, 女性のほうが男性よりも高く, 年齢とともに減少する傾向を示した。検討した疾病のうち, 慢性関節リウマチ, 肝硬変および肺結核が免疫グロブリン値に最大の影響を及ぼした。被爆後25年以上経過した今日, 原爆放射線被曝線量と免疫グロブリン値との間に明確な関係は認められなかった。

### 緒 言

血清免疫グロブリン値の測定は, 今や患者の精密検査の一つとして日常化しつつあり, 測定結果の適正な判定のために正常値の確立が必要である。文献における種々の報告をみると, 各集団の正常値の間にかかりの差がある。<sup>1-14</sup> この差の一部は, 検査方法の違いのためである。しかし, 各被検集団の環境, 年齢, 性, および疾病状態

\*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, ABCCへ派遣

environmental, age, sex, and disease characteristics of each individual study population. It thus seems important that normal levels be established within each population for evaluation and comparison.

In 1958, a detailed clinical study of a segment of the ABCC-JNIH Adult Health Study (AHS) sample, population of Hiroshima and Nagasaki, was begun in an attempt to ascertain late effects of the atomic bombs.<sup>15,16</sup> The study population, composed of exposed and age- and sex- matched nonexposed individuals, is followed with biennial physical and laboratory examinations. The study is so designed that for any consecutive period of 2 months or more a representative cross-section of the entire study population is obtained. At present there are approximately 13,000 people undergoing examination.

The present study reports the results of immunoglobulin IgG, IgA, and IgM quantitation on 2043 individuals in the AHS. The normal ranges of immunoglobulin levels are defined, and relationship with specific disease categories and with radiation dose from the A-bombs is evaluated.

## METHODS

**Sample.** Serum was obtained from all AHS patients coming to the clinic for routine biennial examination from 2 November 1970, to 6 April 1971, in Hiroshima, and from 2 November 1970, to 29 January 1971, in Nagasaki. The total number for study was 2043, with 555 males and 970 females in Hiroshima, and 205 males and 313 females in Nagasaki. A tentative dose of radiation received from the bomb has been assigned to all exposed individuals in the AHS.<sup>17</sup> For a small group, dose estimates are not available because of insufficient shielding data. Controls for the study are individuals with an assigned dose of less than 1 rad, and people who were not in the city at the time of the bomb (ATB), but who moved into the city at a later date.

**Serum.** For each patient, 0.5 cc of serum was separated from the routine serology blood sample, placed in a small glass tube and frozen at  $-20^{\circ}\text{C}$ . These samples were thawed only once, on the day of immunoglobulin determination. Quantitation was usually done within 3 weeks from the date the serum was obtained.

**Immunoglobulin Quantitation.** Immunoglobulin levels were determined in mg/100 ml by single radial diffusion using commercially available plates and standards (Hyland Laboratories).<sup>18</sup> On any given test day, plates from the same lot were used, and for each of the immunoglobulins, IgG, IgA and IgM,

の違いに起因する差が、はるかに大きいと思われる。したがって、各集団ごとに正常値を決定して、評価および比較を行うことが重要であろう。

広島・長崎両市の住民から選択した ABCC - 予研成人健康調査集団を対象として、原爆の遅発性影響の解明を目的とする詳細な臨床調査が1958年に開始された。<sup>15,16</sup> この調査集団は、被爆者および被爆者と年齢別・性別構成が一致するように選択した非被爆者から成り、2年ごとに診察と各種の臨床検査を受けている。成人健康調査では、連続2か月間またはそれ以上の期間にわたる検診成績から調査集団全体を代表する断面像が得られるよう企画されている。現在は、約13,000人が検診の対象になっている。

今回の調査では、この成人健康調査の対象者2043人について免疫グロブリン IgG, IgA および IgM の定量を行ったので、ここに報告する。免疫グロブリン値の正常範囲を決定するとともに、各種の疾病や原爆放射線被曝線量との関係を検討した。

## 方法

**調査対象.** 広島では1970年11月2日から1971年4月6日までの、また長崎では1970年11月2日から1971年1月29日までの期間に、2年ごとの定期検診のために受診した成人健康調査対象者全員より血清を得た。被検者総数は2043人であり、広島では男性555人、女性970人、長崎では男性205人、女性313人であった。成人健康調査集団中の被爆者全員の原爆放射線の暫定線量推定値が計算されている。<sup>17</sup> ただし、一部の者は、遮蔽状態の資料が不十分なため、線量推定値を求めることができない。今回の調査では、線量推定値が1 rad未滿の者および原爆時に市内にいない、その後市内に移住した者を対照群とした。

**血清.** 各受診者について、日常検査のために採取されている血清学的検査用の血液標本から血清0.5 ccを採り、小ガラス管に入れて $-20^{\circ}\text{C}$ で冷凍保存した。標本の融解は1回だけ、すなわち、測定当日に行った。定量分析は、普通、血清入手後3週間以内に行った。

**免疫グロブリンの定量法.** 免疫グロブリンは、single radial diffusion法に従って、市販品の寒天平板および標準血清(Hyland Laboratories製)を用いてmg/100 ml単位で測定した。<sup>18</sup> 同一試験日のすべての検査には、同じロットの平板を用いた。IgG, IgA および IgM の各免疫

three standards were placed in the first plate with one standard in each subsequent plate. A low, medium and high standard was used for each immunoglobulin. Precipitin ring diameters were measured with a 7X magnifier calibrated in tenths of a millimeter.

**Analysis.** Most patients in this study had had five or six previous routine biennial clinical visits. Laboratory data, including hemoglobin, sedimentation rates, white blood cell counts with differential, bacteriology for sputum culture and sputum and urine mycobacterium cultures were available on computer tapes for six exams, including the present exam on which the immunoglobulin determination was made. For each of the clinic visits, including the last visit when immunoglobulin levels were determined, disease diagnosed at ABCC was available on tape, coded by the first three digits of the International Classification of Diseases (ICD), Eighth Revision (see Appendix A).

Tolerance intervals were derived to describe the range of Ig levels.<sup>19,20</sup> Age, sex, laboratory data and past or present diagnoses were examined for possible relation to immunoglobulin level.

## RESULTS

**Immunoglobulin Levels.** Non-parametric tolerance intervals, constructed so that under repeated sampling they will with 95% certainty include 90% of the population, are given as follows:

	Male	Female
IgG (mg %)	880-2500	1000-2420
IgA (mg %)	145-550	150-520
IgM (mg %)	44-205	53-270

Intervals based on log-transformed data and Gaussian theory are similar.

**Sex and Age Differences.** The current age distributions of the study sample for the two cities are shown in Figure 1 separately by sex, and by cities separately and combined. The range in age for Hiroshima was 26-85 for males (average age 53.4 years) and 25-89 for females (average age was 53.4 years), and for Nagasaki was 26-80 for males (average age 49.9 years) and 25-82 for females (average age 47.7 years). The mean Nagasaki age is about 4 years less than for Hiroshima, but when the data for the two cities are combined, the males and females have the same mean age (52.5 vs 52.0).

As seen in Table 1, the mean IgG level for females is higher than for males; this difference is significant

グロブリンの測定に用いた最初の平板には3種の既知濃度の標準血清を用い、その後の各平板にはその中の1種を用いた。すなわち、各免疫グロブリンについて低、中等度および高濃度の3種類の標準血清を用いた。沈降輪の直径は、1/10mmの目盛のある7倍拡大鏡を用いて測定した。

**解析.** 今回の調査における被検者の大多数は、2年ごとの定期検診を以前に5回ないし6回受けていた。免疫グロブリン測定が行われた今回の検診を含めて合計6回の検診について、血色素量、血沈、白血球数と分類像、一般細菌のための喀痰培養ならびに喀痰および尿の結核菌培養のような検査といった各種の臨床検査成績が電子計算機テープに記録されていた。また、免疫グロブリン測定が行われた最終検診を含めて、ABCCにおける各診察による診断疾病名は、第8回改訂国際疾病分類(ICD)における最初の3桁を用いてコードされてテープに記録してあった(付録A参照)。

解析にあたり、許容間隔を求めて免疫グロブリン値の範囲を示した。<sup>19,20</sup> 免疫グロブリン値と年齢、性、臨床検査成績および既往または現在の診断との関係の有無を検討した。

## 結果

**免疫グロブリン値.** ノンパラメトリック許容間隔は下記のとおりである。これは、繰り返しサンプリング抽出を行った時に、被検集団の測定値の90%がその間隔に含まれる確率が95%になるようにして決定したものである。

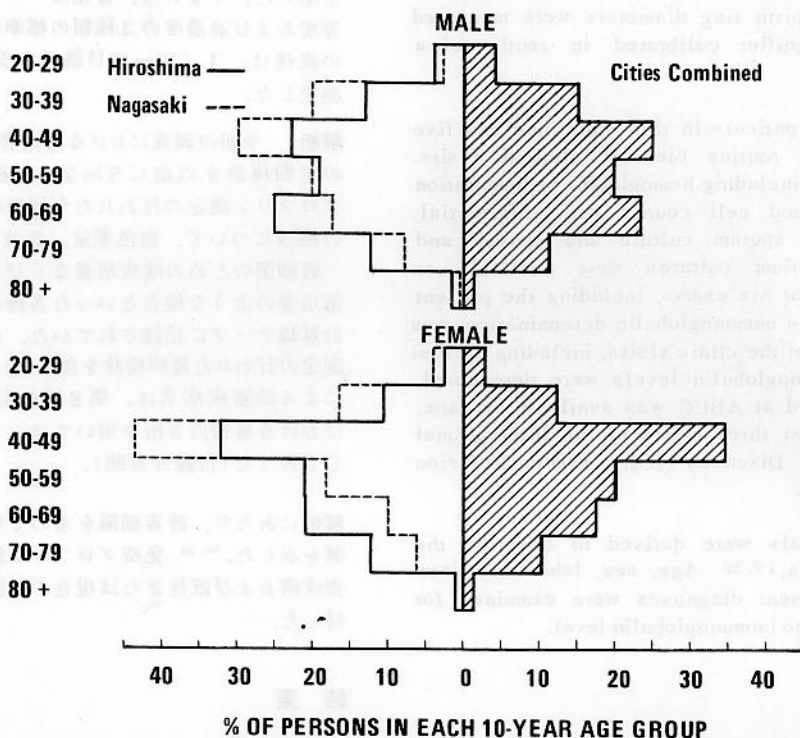
資料の対数変換と Gauss 理論に基づいて求めた間隔は、これと同様であった。

**性別および年齢による差.** 両市における被検者の性別、両市別および両市合計の現在の年齢分布を図1に示した。年齢の範囲は、広島では男性26-85歳(平均年齢53.4歳)、女性25-89歳(平均年齢53.4歳)、長崎では男性26-80歳(平均年齢49.9歳)、女性25-82歳(平均年齢47.7歳)であった。平均年齢をみると、長崎が広島よりも約4歳若い。両市を合計してみると、男女の平均年齢は同じである(52.5歳と52.0歳)。

表1にみられるように、IgG 平均値は、女性が男性より

FIGURE 1 DISTRIBUTION OF STUDY SAMPLE BY CITY & SEX

図1 被検者の年齢分布：両市別・性別ならびに両市合計



	MALE		FEMALE	
	MEAN AGE	NO.	MEAN AGE	NO.
HIROSHIMA	53.4	555	53.4	970
NAGASAKI	49.9	205	47.7	313
COMBINED	52.5	760	52.0	1283

( $P < .001$ ). Females also have significantly higher mean IgM values than males in both cities ( $P < .001$ ). Mean IgA values are higher in males in both cities but the difference is not significant. Figure 2 shows the frequency distribution by sex, 10-year age groups and also age groups together, for IgG, IgA and IgM, cities combined.

Regression analysis of immunoglobulin level vs age was performed separately by sex for each immunoglobulin (Figure 3). For IgM, the slope of the regression for females was different from males ( $P < .001$ ); female IgM levels declined with increasing age ( $P < .001$ ). The difference between the male and female IgG regression slope is significant ( $P < .005$ ); male IgG levels rose with increasing age ( $P < .005$ ). IgA levels in males also rose with increasing age ( $P < .005$ ).

も高値を示し、その差は有意である ( $P < .001$ ). IgM 平均値も、両市ともに女性が男性よりも有意に高い ( $P < .001$ ). IgA 平均値は、両市とも男性が高値を示すが、その差は有意でない。図2には、両市を合計した時の性別、10歳年齢群別ならびに全年齢を合計した場合のIgG、IgA および IgM 分布を示した。

それぞれの免疫グロブリンについて、測定値の年齢への回帰分析を性別に行った(図3)。IgMでは、回帰直線の勾配が男女間で異なっていた ( $P < .001$ ); 女性におけるIgM値は、年齢の増加とともに下降を示した ( $P < .001$ )。IgGの回帰勾配も男女間で有意な差があった ( $P < .005$ ); 男性のIgG値は、年齢の増加とともに上昇を呈した ( $P < .005$ )。男性におけるIgA値も、年齢の増加とともに上昇した ( $P < .005$ )。



TABLE 1 ARITHMETIC MEAN IMMUNOGLOBULIN LEVELS, BY CITY AND SEX

表1 免疫グロブリン平均値：両市別・性別

			Arithmetic Mean and SD		
			Male	Female	Total
IgG	Hiroshima	$\bar{X}$	1510	1586	1559
		SD	461	449	455
	Nagasaki	$\bar{X}$	1586	1662	1632
		SD	503	455	475
	Total	$\bar{X}$	1531	1605	1577
		SD	474	451	461
IgA	Hiroshima	$\bar{X}$	316	311	313
		SD	126	113	118
	Nagasaki	$\bar{X}$	323	300	309
		SD	138	103	118
	Total	$\bar{X}$	318	308	312
		SD	129	111	118
IgM	Hiroshima	$\bar{X}$	107	141	129
		SD	48	66	62
	Nagasaki	$\bar{X}$	100	138	123
		SD	45	62	59
	Total	$\bar{X}$	106	140	127
		SD	47	65	62

Low, Normal and High Ig Levels. When the tolerance intervals were used to define the expected range, a total of 489 immunoglobulin levels outside the expected range were found in the 2043 individuals in the study population, as follows:

免疫グロブリン測定における低値、正常値および高値。許容間隔に基づいて期待範囲を定義した。下記に示すように、被検者2043人中に期待範囲外の免疫グロブリン値が合計489件あった：

	Males			Females		
	Low	Expected	High	Low	Expected	High
IgG	29	703	28	49	1178	56
IgA	29	701	30	54	1178	51
IgM	27	703	30	51	1177	55
	85		88	154		162

Relationship to Radiation Dose. The study population was divided into five dose categories: unknown dose, not in the city ATB, 0-9 rad, 10-99 rad, and 100+rad. The distribution by sex was the same for each dose group except for the 10-99 rad group where there were more females than males (23.9% of the females and 19.9% of the males were in this dose group). With subjects classified according to low, normal and high Ig values, there was no significant relation between immunoglobulin level and dose group.

放射線量との関係。被検者を線量によって次の5群に分類した：線量不明の者、原爆時に市内にいなかった者、0-9 radの者、10-99 radの者および100 rad以上の者である。各線量群における被検者の性別分布は同じであった。ただし、10-99 rad群では、女性が男性よりも多い(女性の23.9%と男性の19.9%はこの線量群に属していた)。被検者を免疫グロブリンが低値、正常値および高値であった者に分類してみたが、免疫グロブリン値と線量との間に有意な関係は認められなかった。

FIGURE 2 IMMUNOGLOBULIN DISTRIBUTION, BY 10-YEAR AGE GROUPS AND SEX

図2 免疫グロブリン値の分布：10歳年齢別・性別

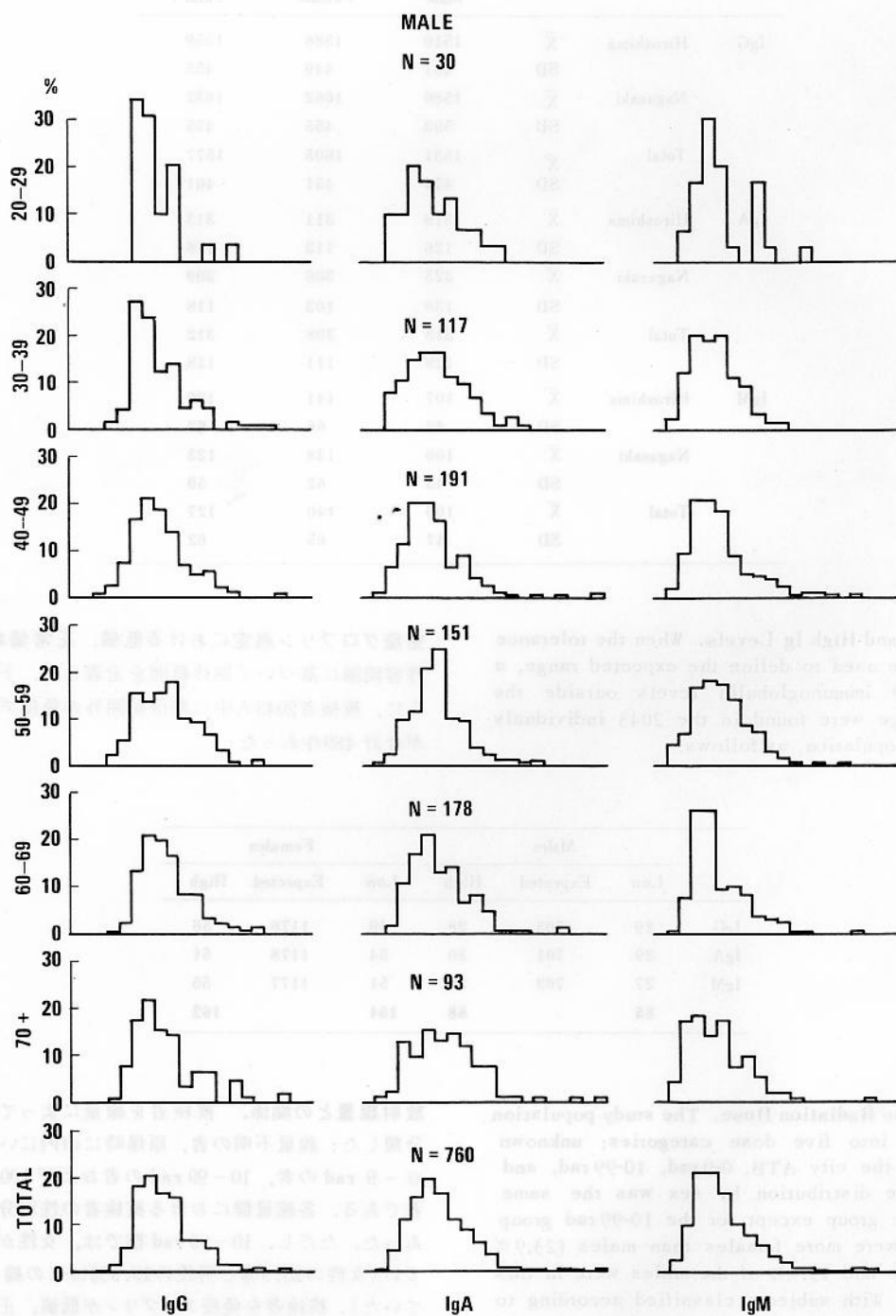


FIGURE 2 Continued

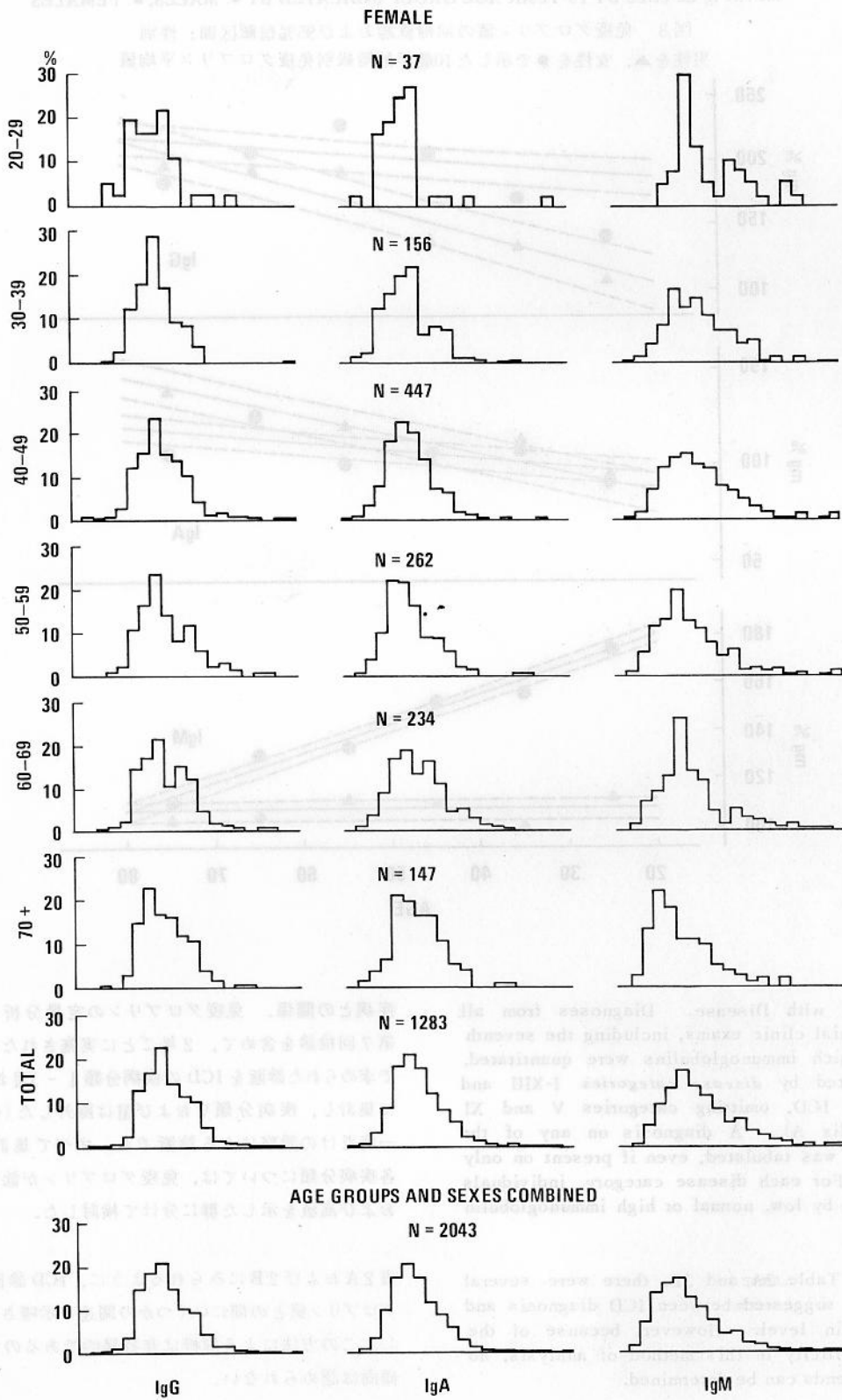
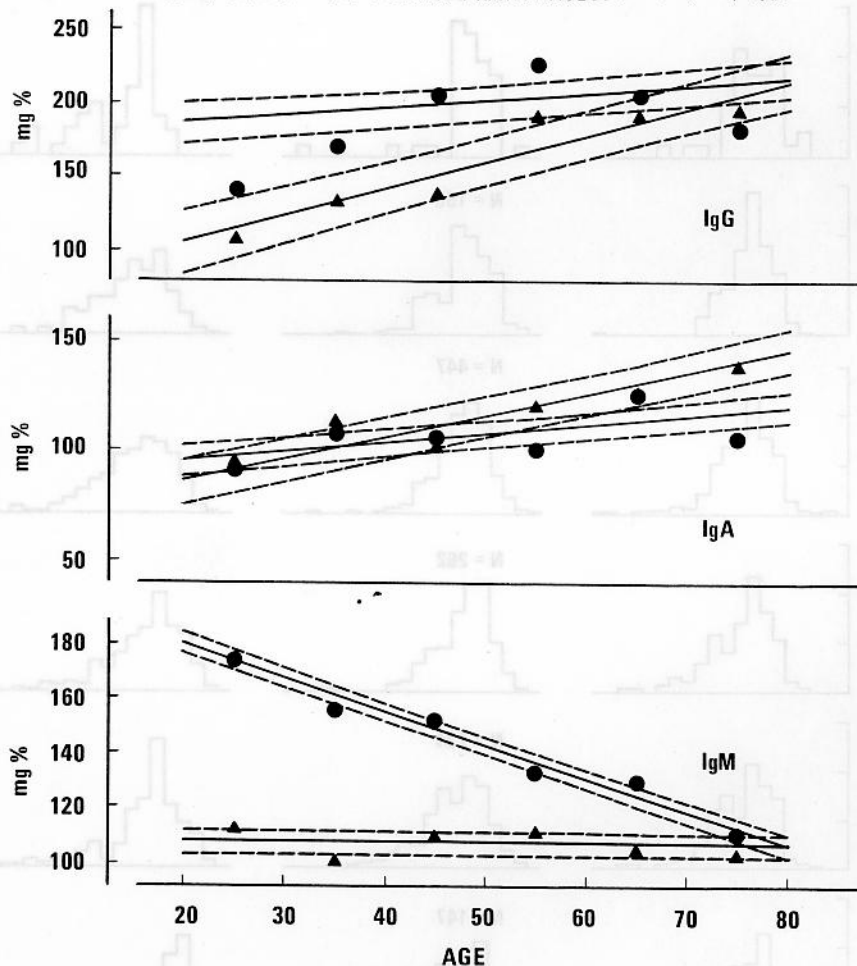


FIGURE 3 REGRESSION LINES FOR Ig LEVELS, BY SEX, WITH 95% CONFIDENCE LIMITS  
 MEAN Ig LEVELS BY 10-YEAR AGE GROUP INDICATED BY ▲: MALES, ●: FEMALES

図3 免疫グロブリン値の回帰直線および95%信頼区間: 性別  
 男性を▲, 女性を●で示した10歳年齢階級別免疫グロブリン平均値



**Relationship with Disease.** Diagnoses from all routine biennial clinic exams, including the seventh exam on which immunoglobulins were quantitated, were tabulated by *disease categories* I-XIII and XVI of the ICD, omitting categories V and XI (see Appendix A). A diagnosis on any of the clinic visits was tabulated, even if present on only one visit. For each disease category, individuals were divided by low, normal or high immunoglobulin level.

As seen in Table 2A and 2B, there were several associations suggested between ICD diagnosis and immunoglobulin level. However, because of the lack of specificity in this method of analysis, no conclusive trends can be determined.

疾病との関係. 免疫グロブリンの定量分析が行われた第7回検診を含めて, 2年ごとに実施された各定期検診で求められた診断をICDの疾病分類I-XIIIおよびXVI別に集計し, 疾病分類VおよびXIは除外した(付録参照). 一度だけの診察による診断でも, すべて集計に含めた. 各疾病分類については, 免疫グロブリンが低値, 正常値および高値を示した群に分けて検討した.

表2Aおよび2Bにみられるように, ICD診断名と免疫グロブリン値との間にいくつかの関連が示唆された. しかし, この方法による解析は非特異的であるので, 確実な傾向は認められない.

TABLE 2 FREQUENCY OF DIAGNOSIS, BY ICD CATEGORY, WHERE RELATION TO IMMUNOGLOBULIN LEVEL IS SIGNIFICANT

表2 免疫グロブリン値と有意な関係を示した各 ICD 疾病分類における診断の頻度

A. PERCENT WITH AT LEAST ONE DIAGNOSIS IN A PREVIOUS EXAMINATION (FIRST 6 CYCLES)

ICD Category	Male			Female			Significance level	
	Low Ig	Normal Ig	High Ig	Low Ig	Normal Ig	High Ig	Male	Female
IgG	I	55	46	57	27	48	48	.05
	II	7	7	11	2	12	11	.10
	III	3	20	36	18	25	21	.01
	VII	38	45	61	41	42	57	.10
	IX*	35	23	25	25	18	29	.10
	X	7	5	21	22	27	30	.10
	XVI*	17	14	29	16	11	13	.10
IgA	III	17	20	27	11	25	37	.01
	IX	31	23	40	19	19	14	.10
	XIII	7	17	27	13	22	33	.05
	XVI	17	14	27	13	11	22	.10
IgM	I	30	47	47	45	48	31	.05
	VII*	41	45	53	59	42	38	.05
	IX	19	23	43	26	19	15	.05
	X	15	5	17	24	28	16	.01
	XIII	22	16	17	31	22	13	.10

B. PERCENT WITH DIAGNOSIS CONCURRENT WITH IMMUNOGLOBULIN DETERMINATION (7TH CYCLE)

ICD Category	Male			Female			Significance level	
	Low Ig	Normal Ig	High Ig	Low Ig	Normal Ig	High Ig	Male	Female
IgG	I	38	24	39	16	21	16	.05
	VI	21	18	39	12	15	14	.05
	IX*	21	21	21	16	13	32	.01
	XII	10	2	4	4	3	5	.05
	XVI*	3	0	4	0	1	2	.05
IgA	I	14	26	37	7	21	16	.05
IgM	IV	7	2	7	12	10	11	.10
	VI	19	19	17	26	15	11	.10
	VII*	22	37	30	53	32	24	.01
	XVI	7	0	0	2	1	0	.01

Relations significant and with same trend in both Tables 4A and 4B are marked with an asterisk (\*).

TABLE 3 MEAN IMMUNOGLOBULIN LEVELS BY Ig GROUP  
(LOW, NORMAL, HIGH)

表3 各免疫グロブリン測定区分群(低値, 正常値, および高値)  
における免疫グロブリン平均値

		Low	Normal	High
IgG	a) Mean	825	1514	2865
	N	18	391	11
	b) Mean	781	1564	2841
	N	60	1490	73
IgA	a) Mean	118	300	631
	N	23	383	14
	b) Mean	120	309	646
	N	60	1496	67
IgM	a) Mean	39	129	302
	N	15	390	15
	b) Mean	41	122	297
	N	63	1490	70

a) Persons with no diagnosis concurrent with Ig determination

b) Persons with at least one diagnosis

There were 121 individuals who had had no diagnosed disease in the first six clinic visits and 420 individuals free of disease in the current examination. Table 3 gives for the current examination the mean low, normal and high level for those with no diagnosed diseases, and for those with at least one diagnosed disease. There is no difference in mean value at the low, normal or high level between those with no disease and those with disease. Also, the mean levels for those in the expected range are essentially the same as those for the whole study population (Table 1). Similar results are obtained when the six previous examination cycles are analyzed in the same manner.

Forty-nine *specific disease* diagnoses were tabulated by the first three digits of the ICD for all 2043 individuals in the study population. Diagnoses that had been made on 10 or more individuals are listed in Tables 4 and 5A and 5B with their distribution by sex and immunoglobulin level. There were no cases of multiple myeloma, leukemia, or systemic lupus erythematosus. Few of the diseases showed a significant or consistent correlation with high or low immunoglobulin levels, but the significant relationships observed were generally found to hold for both current diagnoses and diagnoses in previous examinations. Both sexes with rheumatoid arthritis showed a positive correlation with high IgA levels. With respect to respiratory tuberculosis, males with high and low IgG levels were significantly increased in number, whereas females with abnormal IgA levels and high IgM levels were significantly reduced. It

最初の6回の診察で何らの疾患の診断もなかった者が121人あり, 今回の診察で疾患が全くなかった者が420人あった. 今回の診察で何らの疾患もなかった者および疾患が少なくとも一つ診断された者の免疫グロブリンを低値, 正常値および高値の各区分に分けて求めた平均測定値を表3に示した. 低値, 正常値あるいは高値の各区分では, 疾病のある者とない者との間に平均値の差はなかった. 期待範囲内にあった測定値の平均は, 全被検者の平均値とほぼ同じである(表1). 以前に行われた6回の診察について同様の解析を実施したが, 同様の結果が得られた.

今回の調査における全被検者2043人について, ICDコードの最初の3桁を用いて49項目の特定疾患の集計を行った. 例数が10例以上認められた診断項目を表4, 5Aおよび5Bに列挙するとともに, それらの症例の性別分布および免疫グロブリン値を示した. 多発性骨髄腫, 白血病または全身性紅斑性狼瘡は1例もなかった. これらの疾患の中には, 免疫グロブリンの高値または低値と有意な相関あるいは一貫した相関を示したものは少ないが, 有意な関係がある場合, それは, 今回の診察における診断と以前の診察における診断の双方に認められることが多かった. 慢性関節リウマチの症例では, 男女ともIgAの高値と正の相関が認められた. 呼吸器結核では, IgGの高値および低値を示した者は男性に有意に多く, 一方, IgAの異常値とIgMの高値は女性に有意に少なかった. 肺結核の

TABLE 4 DISTRIBUTION OF SELECTED DIAGNOSES BY SEX, IMMUNOGLOBULIN LEVEL, AND PRIOR OR PRESENT EXAMINATION

表4 以前または今回の検診における特定疾患の分布：性別・免疫グロブリン値別

	Ig	Number of persons diagnosed at least once in up to six previous examinations						Number of persons diagnosed in examination concurrent to Ig determination					
		Male			Female			Male			Female		
		Low	Normal	High	Low	Normal	High	Low	Normal	High	Low	Normal	High
Cancer - Stomach	G	5	7	1	1	6	-	-	3	-	1	4	-
	A	-	7	1	-	7	-	-	3	-	-	5	-
	M	-	7	1	-	7	-	-	2	1	-	5	-
Cancer - Thyroid	G	-	1	1	-	8	-	-	1	-	-	7	-
	A	-	2	-	-	6	2	-	1	-	-	5	2
	M	-	2	-	-	7	1	-	1	-	-	7	-
Rheumatoid Arthritis	G	1	12	-	-	39	2	-	11	-	-	19	3
	A	-	11	2 Sugg	1	35	5*	-	10	1	-	17	5**
	M	1	12	-	1	39	1	-	11	-	1	21	-
Eczema and Dermatitis	G	1	26	-	5	61	3	3	8	1	1	12	1
	A	-	26	1	3	62	4	1	11	-	2	11	1
	M	1	25	1	2	64	3	-	11	1	2	12	-
Chronic Bronchitis	G	3	11	**	-	20	-	-	12	-	-	10	-
	A	1	12	1	-	20	-	-	12	-	-	10	-
	M	1	12	1	2	18	-	-	11	1	1	9	-
Sinusitis	G	3	32	2	1	86	3	-	8	1	-	18	-
	A	2	33	2	4	82	4	-	7	2	1	15	2
	M	1	32	4	-	85	4	-	9	-	-	17	1
Pyelitis	G	-	4	-	-	40	3	1	-	-	-	7	-
	A	-	3	1	3	37	3	-	1	-	-	7	-
	M	-	3	1	1	41	1	-	1	-	-	6	1
Tuberculosis-respiratory	G	14	182	13	3	254	10	11	128	9 Sugg	2	167	6
	A	6	197	6	7	253	7	4	136	8	2	170	3*
	M	5	197	7	20	243	4**	3	137	8	13	157	5 Sugg
Tuberculosis-other	G	-	6	1	-	13	1	-	1	-	-	5	1
	A	-	6	1	-	12	2	-	1	-	-	4	1
	M	1	6	-	1	13	-	-	1	-	-	5	-
Cirrhosis	G	1	27	5**	-	16	2	1	21	3	1	10	2
	A	3	23	7**	1	15	2	1	19	5**	1	9	3**
	M	-	30	3	1	16	1	-	21	4**	1	11	1

Significance level of  $\chi^2$  test:

\*\*  $P \leq .01$   
 \*  $.01 < P \leq .05$   
 Sugg  $.05 < P \leq .10$

	Total number of persons in each group					
	Male			Female		
	Low	Normal	High	Low	Normal	High
IgG	29	703	28	49	1178	56
IgA	29	701	30	54	1178	51
IgM	27	703	30	51	1177	55

TABLE 5 MEAN IMMUNOGLOBULIN LEVEL FOR INDIVIDUALS WITH AND WITHOUT SELECTED DIAGNOSES, BY SEX, FOR PRIOR AND PRESENT EXAMINATIONS

表5 以前または今回の検診で特定疾患を有する者と有しない者における免疫グロブリンの平均値：性別

		Male			Female		
		With dx	W/O dx	P-value	With dx	W/O dx	P-value
<b>A. DIAGNOSIS IN FROM ONE TO SIX PRIOR EXAMINATIONS</b>							
Chronic sinusitis	N =	37	723		90	1193	
IgG		1597	1528		1598	1605	
IgA		364	316	.05	317	308	
IgM		114	105		152	139	.10
Cirrhosis of liver	N =	33	727		18	1265	
IgG		1873	1516	.0001	1677	1604	
IgA		403	314	.001	349	308	
IgM		131	104	.01	163	140	
Infections of kidney	N =	4	756		43	1240	
IgG		1900	1529		1795	1598	.01
IgA		480	317	.05	311	308	
IgM		127	105		139	140	
Rheumatoid arthritis	N =	13	747		41	1242	
IgG		1511	1531		1747	1600	.05
IgA		439	346	.001	340	307	.10
IgM		105	106		144	140	
Tuberculosis	N =	186	574		250	1033	
IgG		1597	1510	.05	1613	1603	
IgA		329	315		313	307	
IgM		103	106		129	143	.01
<b>B. DIAGNOSIS IN EXAMINATION CONCURRENT WITH Ig DETERMINATION</b>							
Chronic sinusitis	N =	9	723		18	1265	
IgG		1931	1526	.01	1489	1606	
IgA		390	317	.10	318	308	
IgM		108	105		137	140	
Cirrhosis of liver	N =	25	735		13	1270	
IgG		1844	1520	.001	1716	1604	
IgA		393	315	.01	410	307	.001
IgM		128	105	.05	165	140	
Infections of kidney	N =	1	759		7	1276	
IgG		1880	1531		1644	1605	
IgA		660	318		240	309	
IgM		210	105		158	140	
Rheumatoid arthritis	N =	11	749		22	1261	
IgG		1392	1533		1782	1602	.10
IgA		365	317		405	307	.001
IgM		111	105		152	140	
Tuberculosis	N =	149	611		179	1104	
IgG		1566	1522		1608	1604	
IgA		340	313	.05	310	308	
IgM		110	104		131	142	.10



was not possible to determine current degree of activity for pulmonary tuberculosis. Those individuals with a positive sputum and X-ray evidence of active disease (few) could not be separated from those with only X-ray evidence of past disease (most). Males with cirrhosis had a positive correlation with high IgG, IgA and IgM levels, as did females with high IgA.

**Relationship to Hematology Laboratory Results.** Laboratory data available from the current clinic visit were compared to the immunoglobulin levels, grouped as low, normal and high. Significant results are summarized in Table 6. For females high IgG was associated with a neutrophil differential of less than 50% ( $P=.001$ ), and high IgA was associated with a neutrophil differential of less than 50% ( $P=.01$ ) and a lymphocyte differential of more than 50% ( $P=.01$ ) of the white blood cell count. These relationships were not present in males.

TABLE 6 SIGNIFICANT RELATIONS BETWEEN IMMUNOGLOBULIN LEVEL AND VARIOUS HEMATOLOGY TESTS, BY SEX

表6 免疫グロブリン値と有意な関係を示した血液検査：性別

Test	Sex	Ig level	*Significance level	Relation
Hemoglobin	M	IgA High	.05	Excess in 100-119 group decrease in 150+ group
	F	IgA High and Low	.10	Excess in 100-119 group
Neutrophils	F	IgG High	.001	Excess in <50 group
	F	IgA High	.01	Excess in <50 group
Lymphocytes	F	IgA High	.01	Excess in 50+ group
Monocytes	M	IgG High	.10	Excess in 10+ group
Eosinophils	F	IgG High	.10	Excess in 9+ group
Basophils	F	IgM Low	.05	Excess in 3+ group

Classification categories used are:

Hemoglobin	<100, 100-119, 120-149, 150+
White blood cell count	<40, 40-49, 50-99, 100+
Neutrophils	<50, 50-69, 70+
Lymphocytes	<25, 25-49, 50+
Monocytes	<10, 10+
Eosinophils	<5, 5-8, 9+
Basophils	<3, 3+

## DISCUSSION

This study was designed to define the baseline IgG, IgA and IgM levels in the AHS population, and to investigate the relationship between these levels and the presence of disease. To this end approximately 15% of the current study population was screened and the population range of each immunoglobulin determined. For both cities and sexes combined, the overall mean levels are IgG=1577 mg%, IgA=312 mg% and IgM=127 mg% (Table 1). These values, especially for IgG and IgA are generally greater than those reported as

現在の活動性を決定することはできなかった。すなわち、喀痰検査が陽性で活動性疾患のX線所見を有する者(少数例)と陳旧性のX線所見だけを有する者(大多数)との区別ができなかった。肝硬変症例では、男性はIgG, IgAおよびIgMの高値と正の相関を示し、女性はIgAの高値と相関を示した。

**血液検査成績との関係。** 今回の検診で求められた検査成績と低値, 正常値および高値の各区分に分けた免疫グロブリン値との比較を行なった。有意な結果を表6に要約した。白血球百分比をみると、女性では、IgGの高値を示す者が好中球50%以下の群に多く( $P=.001$ ), IgAの高値を示す者が好中球50%以下の群( $P=.01$ )およびリンパ球50%以上の群( $P=.01$ )に多かった。男性では、この種の関係はみられなかった。

## 考 察

今回の調査は、成人健康調査集団におけるIgG, IgMおよびIgAの基準線を決定し、測定値と疾患との関係を究明することを意図するものであった。そのために、この調査集団の約15%のスクリーニングを行い、この集団における各免疫グロブリン値の範囲を求めた。両市および男女を合計した時の総平均値はIgG=1577 mg%, IgA=312 mg%, およびIgM=127 mg%であった(表1)。これらの成績、特にIgGおよびIgA値は、他の調査で報告され

"normal" values in other studies.<sup>1,3-5,10,11,21</sup> Kalff<sup>1</sup> reviewed 45 separate series of normal values for immunoglobulin levels published between 1960-69, a total of 2576 individuals. Four of these series had mean IgG levels comparable to that found in this study, while 34 had mean IgG levels between 900-1250 mg%; 11 had mean IgA levels above 280 mg% with a range of 112-530 mg%; 19 had mean IgM levels above 114 mg% with a range of 60-292 mg%. Because the above published series mostly involved Caucasian populations, the possibility of racial variation being the basis of the higher mean immunoglobulin levels in the Hiroshima-Nagasaki population needs to be considered.

Blacks studied in the United States,<sup>4,6,22</sup> South Africa,<sup>2</sup> Nigeria<sup>9</sup> and West Africa<sup>8</sup> have higher mean IgG levels than whites from the same areas,<sup>2,4,6,22</sup> or from Britain.<sup>8,9</sup> Mean IgA levels also tended to be higher in the black populations, though to a lesser degree. IgM differences were inconsistent between the black and white populations.

McFarlane et al<sup>10</sup> studied 150 Jamaicans and 65 Nigerians with the following results: for Jamaicans, the mean IgG=1318 mg%, mean IgA=266 mg%, and mean IgM=102 mg%; for Nigerians the mean IgG=3657 mg%, mean IgA=237 mg% and mean IgM=121 mg%. It is suggested that the higher IgG in the Nigerians may be the result of endemic malaria, but no data is included to support this.

Whether these group differences are racial or environmental in origin cannot be determined. In most cases the socioeconomic status of the black study population is different from that of the white population, suggesting that environmental factors such as endemic diseases may be contributing to the differences in the immunoglobulin levels. Yet when steps are taken to minimize this bias, a difference persists that could represent the basic genetic make-up of the population. Several lines of evidence point to some degree of genetic control over immunoglobulin production. Twin studies have shown a definite hereditary influence on the immunoglobulin levels.<sup>23-25</sup> Recent work with reaginic antibody (IgE) suggests the presence of a human Immune Response (Ir) gene linked to and partially controlling the activity of the IgE gene,<sup>26,27</sup> similar to the Ir gene in the mouse.<sup>28</sup> As suggested by Buckley and Dorsey,<sup>6,7</sup> it is possible that there are Ir genes for the other immunoglobulins, that these genes may segregate differently in various racial groups, and that this may lead to true racial differences in quantities of immunoglobulins.

Mean immunoglobulin levels in Japanese are available from five series plus the current series:

ている「正常値」よりも一般に高い。<sup>1,3-5,10,11,21</sup> Kalff<sup>1</sup> は、1960-69年に発表された45篇の報告、合計2576例に基づく免疫グロブリンの正常値について再検討を行った。IgG 平均値をみると、4篇の報告では今回の調査と類似した成績が認められているが、34篇の報告では900ないし1250 mg%であった；IgA 平均値は、112から530 mg%の範囲にあり、11篇の報告では280 mg%以上であった；IgM 平均値は、60から292 mg%の範囲にあり、19篇の報告では114 mg%以上であった。上記の諸報告は、主として白人集団を対象とするものであったので、広島・長崎の被検者の免疫グロブリン平均値が高いことの原因として人種的差異の可能性を考慮しなければならない。

黒人については、米国、<sup>4,6,22</sup> 南アフリカ、<sup>2</sup> ナイジェリア<sup>9</sup> および西アフリカ<sup>8</sup> で行われた調査によれば、黒人のIgG 平均値は、同地域<sup>2,4,6,22</sup>あるいは英国<sup>8,9</sup>の白人に比べて高いと認められている。IgA 平均値も、IgG ほどではないにしても、黒人集団が高値を示す傾向にある。IgMについては、黒人と白人との間に一貫した差は認められていない。

McFarlane ら<sup>10</sup>は、ジャマイカ人150名およびナイジェリア人65名の調査を行って、次のような結果を得た：ジャマイカ人では、IgG 平均値=1318 mg%、IgA 平均値=266 mg%およびIgM 平均値=102 mg%；ナイジェリア人では、IgG 平均値=3657 mg%、IgA 平均値=237 mg%およびIgM 平均値=121 mg%であった。ナイジェリア人のIgG 値が高値を呈したのは、マリヤの地方病的流行の結果であるかもしれないことが示唆されたが、それを裏付ける資料の記載はなかった。

この種の集団間の差が人種的差異または環境的差異に起因するかどうかは不明である。ほとんどの場合、調査の対象となった黒人集団の社会経済的状態は白人と異なっていたので、地方病などの環境因子が、免疫グロブリン値の差に関与していたかもしれない。しかし、この種の偏りを最小限にする手段を講じた場合にも差が認められているので、この差はその集団の基本的な遺伝的構造を示すものであるかもしれない。免疫グロブリン産生がある程度の遺伝的支配を受けることを示す知見が若干求められている。双生児の調査では、免疫グロブリン値に明白な遺伝的影響が認められている。<sup>23-25</sup> レアギン型抗体 (IgE) に関する最近の研究によれば、マウスの場合と同様、<sup>28</sup> IgE 遺伝子に連結して、かつ、その活動の一部を支配する免疫応答 (Ir) 遺伝子がヒトにも存在することが示唆されている。<sup>26,27</sup> Buckley および Dorsey<sup>6,7</sup> が示唆しているように、その他の免疫グロブリンに対しても Ir 遺伝子があるかもしれないし、その遺伝子の分離状態が人種によって異なるために、免疫グロブリンの量に確実な人種的差異が惹起されるのかもしれない。

日本人の免疫グロブリン平均値に関しては、今回の調査以外に次の五つの報告がある：

	Number	IgG	IgA	IgM
Yamakido et al <sup>11</sup>	1097 - M	1193	221	56
	75 - F	1151	266	108
Suzuki et al <sup>12</sup>	37	1504	504	-
Miyoshi <sup>13</sup>	40	1273	228	118
Onodera <sup>14</sup>	20	1850	360	130
Hall et al <sup>29</sup>	380 - M	1676	278	87
	423 - F	1678	277	121
Present report	760 - M	1531	318	106
	1283 - F	1605	308	140

The report by Yamakido et al, was a study of Japanese in Hawaii. The other four were of Japanese in Japan. The Hall study included 803 members of the AHS population in Hiroshima evaluated in 1968-69, and used techniques identical to the present study. As can be seen from these studies, there is considerable variation in the mean levels among Japanese that cannot be ascribed to a racial difference and may represent the effect of environment. These individuals were listed as normal or were part of the AHS population and no obvious endemic disease was present. The series by Hashimoto et al, Miyoshi and Onodera are small and might not be a true representation of the local population. The Yamakido series is large but represents Japanese in a different environment (Hawaii). The Hall series, being from the same population as the present study, lessens gross differences in environmental factors, but reports mean levels of immunoglobulin significantly different from the present study.

One factor yet to be mentioned is the experimental variation with the procedure of single radial diffusion for quantitation of immunoglobulin. It is generally accepted that there is a 5%-10% error on repeat testing of serum samples with this method.<sup>18,30</sup> Furthermore, the precision of the technique depends, to a considerable degree, on the purity of the standards used for comparison. Over the years the monospecificity of the standards has greatly increased with a resultant general trend toward lower, more narrow normal levels, a trend seen in the review by Kalff.<sup>1</sup> This is most apparent with IgG, where the largest variability of results on repeat testing is observed. Besides purity, the actual standard used and the method of reporting results are extremely important if data from different studies are to be compared. The World Health Organization, in a statement in 1971,<sup>31</sup> suggested that all immunoglobulin results be expressed in International Units/ml following direct comparison of each individual working standard to an International Reference Preparation. The need for this was apparent when multiple immunology laboratories quantitated IgG, IgA and IgM in the International

山木戸らの報告は、Hawaiiに居住する日本人の調査であった。その他の四つは、日本国内の日本人を対象にしたものである。Hallの調査は、1968-69年に受診した広島島の成人健康調査対象者803人を含み、今回と同様の測定法が用いられた。上記の各調査成績にみられるように、日本人に認められている平均値に相当の差があるが、これは人種的な差異に起因するものではなくて、環境の影響を示しているのであろう。これらの被検者は、健康者として記載されているか、成人健康調査集団に属している者であって、何らの地方病もなかった。橋本ら、三好および小野寺による調査は、症例が少なく、地域住民を正しく代表するものではないようであった。山木戸の調査は大規模であったが、異なる環境下(Hawaii)にある日本人を代表するものである。Hallの調査例は、今回と同じ集団を対象としていたので、環境因子の違いは少ないが、その報告における免疫グロブリンの平均値は、今回の成績とは有意の差を示している。

考慮しなければならない今一つの因子は、免疫グロブリンの定量分析に用いた single radial diffusion 法の実験誤差である。この方法で血清の反復測定を行う場合の誤差は、一般に5%-10%であると認められている。<sup>18,30</sup> また、この技法の精度は、比較検討に用いられる標準血清の純度によって相当左右される。標準血清の単特異性が年々改善されてきた結果、Kalff<sup>1</sup>の再検討で認められたように、全般的に正常値は低くなり、その範囲も狭くなる傾向にある。これは、反復測定における変動が最も著しいと認められているIgGに最も明白にみられる。いろいろの調査の資料を比較する場合、標準血清の純度以外に、実際に使用した標準血清の種類や測定結果の表示方法も非常に重要である。免疫グロブリン測定結果の表示方法に関し、世界保健機関は1971年の声明で、それぞれの標準血清使用液と International Reference Preparationとの直接比較に基づいて International Units/mlとして示すべきであると提案している。<sup>31</sup> すなわち、各所における免疫学的検査室で International Reference Preparationを用いてIgG, IgAおよびIgMの定量分析を行い、それぞれの検査室で精製した免疫グロブリン標

Reference Preparation, expressed the results in mg/ml based on their own purified immunoglobulin standards, and found the ratio of the highest to the lowest determined values for IgG=2.2, for IgA=3.2, and for IgM=5.0. When results of quantitation of a single serum sample were expressed in terms of the International Reference Preparation (IU/ml), the ratios were 1.36, 1.17 and 1.31. No International Reference Preparation was used in the present study, thus making comparisons with other studies as a means of showing genetic or environmental influence difficult. At best the data should be interpreted internally as a means of examining trends in immunoglobulin levels within the study population under the specific test procedures as outlined above.

In the AHS population the mean IgM level is higher in females as seen in Table 1. This is consistent with most previous studies,<sup>6,11,21,29</sup> and has led to the suggestion that the X chromosome carries genes (possibly Ir genes) that influence the IgM level, an idea that is supported by intrafamily IgM correlation analysis<sup>22</sup> and IgM level determinations in individuals with the normal or an abnormal number of X chromosomes.<sup>32</sup> In the present study the IgG level is higher in females. This was not present in the Hall study and is only infrequently seen in other reports. Stoop et al<sup>33</sup> found higher female IgG levels in children and adults (small study of 30 adults) and Buckley and Dorsey<sup>6</sup> found higher IgG levels in black women but not in white women.

An effect of age is also seen on immunoglobulin level (Figure 3). IgG and IgA rose with advancing age in males, whereas IgM in females declined with age. Haferkamp et al<sup>34</sup> and Kalff<sup>1</sup> report a similar positive correlation between age and IgG and IgA levels, sexes mixed, whereas Lichtman et al<sup>4</sup> and Rowe et al<sup>8</sup> report only a positive correlation between age and IgA levels. Buckley and Dorsey<sup>6,7</sup> found decreasing IgM and IgG levels in blacks and whites, both sexes, with advancing age. For IgA they found little change with advancing age. When these investigators used least squares eighth-order polynomial regression to analyze their data, the same general trends held; however, the curves now took on a bimodal-type configuration with a rise and subsequent fall in immunoglobulin level between the ages of 50-80 for IgG and IgM in blacks and whites and for IgA in blacks.

In the group of individuals studied by Hall, et al, there was also an increase in IgG and IgA in males with advancing age, along with a decrease in IgM in females. Just how age influences the immunoglobulins is not known. The decline of IgM in females could be related to changes in hormone

準血清に基づいてmg/ml単位で結果を算出した場合の測定値の最高値の最低値に対する比率がIgG=2.2, IgA=3.2, およびIgM=5.0であることが認められた。一方、同一血清標本の定量分析の結果を International Reference Preparation に基づいて表示する場合 (IU/ml) のこの比率はそれぞれ1.36, 1.17, 1.31であった。このことから、このような表示方法が必要であることが認められた。今回の調査では、International Reference Preparation を用いなかったため、他の調査との比較によって遺伝の影響や環境の影響を解明することは困難である。この資料の解釈にあたっては、前述の検査方法に基づいて求められた免疫グロブリン値がこの被検集団内でいかなる傾向を示すかについての内部的な検討を行うにとどめるべきであろう。

表1に示したように、成人健康調査集団では、IgM平均値は女性が高く、これは以前の多くの調査と一致している。<sup>6,11,21,29</sup> このことは、IgM値を左右する遺伝子 (Ir 遺伝子かもしれない) がX染色体上に存在することを示すものであることが示唆されるに至っている。この概念を支持する知見が、IgMの家族内相関分析<sup>22</sup> やX染色体数正常者と同異常者 (XO, XX, XY, XXX) のIgM測定<sup>32</sup> で認められている。今回の調査では、IgGも女性が高値を呈した。これはHallの調査では認められなかったばかりではなく、その他の報告でまれに認められているにすぎない。Stoopら<sup>33</sup> は、女性のIgG値が高いことを子供や成人について認めており (成人は30名の小規模な調査)、BuckleyおよびDorsey<sup>6</sup> は、黒人女性のIgG値が高いことを認めたが、白人には認めていない。

年齢も免疫グロブリン値に影響を及ぼすものと認められた (図3)。男性では、IgGもIgAも年齢とともに上昇し、女性では、IgMは年齢とともに下降した。Haferkampら<sup>34</sup> およびKalff<sup>1</sup> は、男女を合計した場合に年齢とIgGおよびIgAとの間にこれと同様の正の相関を報告している。これに対して、Lichtmanら<sup>4</sup> およびRoweら<sup>8</sup> は、年齢およびIgA値との間にのみ正の相関を認めている。BuckleyおよびDorsey<sup>6,7</sup> は、黒人および白人のIgMおよびIgGは、男女ともに年齢とともに下降を示すことを認めたが、IgAについては、年齢の増加とともにほとんど変化はなかった。かれらは、最小自乗8次元多項回帰分析法に基づく解析においても、この全般的な傾向に変わり認めなかった; しかし、その場合には、曲線は2峯性の形状を呈し、IgGおよびIgMは黒人と白人の双方に、またIgAは黒人において50歳から80歳の間にかけてまず増加を呈した後に下降した。

Hallらの被検者では、男性のIgGとIgAは年齢とともに増加し、女性のIgMは低下した。年齢がいかにして免疫グロブリンに影響を及ぼすかは不明である。女性にみられるIgMの下降は、Johanssonら<sup>21</sup> が示唆したように、

status, menopause, and the activity of X chromosome factors, as suggested by Johansson et al.<sup>21</sup> Further study is needed to determine the change in the immunologic system with age.

A major thrust of this study was to define a relationship between immunoglobulin level and the health of the population. Individuals were divided into high, normal or low for each immunoglobulin, and analysis of past and present disease was carried out. First, diagnosis made on each clinic visit, grouped by general system categories of the International Classification of Disease (see Appendix A) were compared to immunoglobulin levels on the present clinic visit.

As seen in Table 2A, for previous clinic visits, various significant associations between diagnoses and immunoglobulin level were found, but with no constant pattern. The same was true of diagnoses made on the clinic visit on which the immunoglobulins were quantitated (Table 2B). No obvious pattern is present. Further analysis of this type of comparison is not indicated, for the disease categories seem too general.

The second approach to analysis was to compare the immunoglobulin levels to 49 specific diagnoses made on past or the present clinic visit, the 49 conditions chosen because of known effects on immunoglobulins. Of these, rheumatoid arthritis, cirrhosis, pulmonary tuberculosis, chronic bronchitis and chronic sinusitis showed significant associations with high or low immunoglobulin levels (Tables 4, 5A, 5B).

Rheumatoid arthritis was found to be associated with elevated levels of IgA in males and females, while females also had elevated IgG. IgA elevations alone,<sup>35</sup> IgG elevations alone<sup>36</sup> or both<sup>37</sup> have been reported with rheumatoid arthritis and are thought secondary to the active immunologic process of this disease. IgA tends to be elevated more than IgG and perhaps is related to a different immunologic mechanism than is the elevation of IgG, for high IgA is found in rheumatoid arthritis with or without antigammaglobulin factors (rheumatoid factor) whereas elevated IgG is found in rheumatoid arthritis only when antigammaglobulins are found.<sup>37</sup> The presence of rheumatoid factors was not tabulated in the present study.

Cirrhosis of the liver is another chronic disease known to affect the immunoglobulin system. Males were found to have elevated IgG, IgA and IgM, whereas females had elevated IgA with suggested elevations of IgG and IgM. These findings are in agreement with published reports of immunoglobulins

ホルモン状態の変化, 閉経やX染色体因子の活動と関係があるかもしれない. 年齢に伴う免疫系の変化についてはさらに研究が必要である.

今回の調査では, この集団における免疫グロブリン値と健康との関係の究明にも大きな努力が払われた. 被検者を各免疫グロブリンごとに高値, 正常値, および低値の各群に分類して, 既往および現在の疾患を検討した. 先ず, 各診察による診断をICDの一般分類法に基づいて分類し(付録A参照), 今回の診察時に求められた免疫グロブリン値との比較を行なった.

表2Aに示したように, 以前の診察において診断と免疫グロブリン値との間に種々の有意な関連があったが, 一貫した傾向はみられなかった. 免疫グロブリンの定量分析が行われた今回の診察による診断についても同じことが言える(表2B). すなわち, 明白な傾向はみられない. 疾病分類があまりにも概括的であるので, この種の比較に基づくこれ以上の検討は不必要であると思われる.

解析の第2のアプローチとして, 既往および今回の診察における診断の中から, 免疫グロブリンに影響を及ぼすことが判明している49項目の特定疾患を選んで, 免疫グロブリン値との比較を行った. そのうちで免疫グロブリンの高値または低値と有意な関連を示したのは, 慢性関節リウマチ, 肝硬変, 肺結核, 慢性気管支炎および慢性副鼻腔炎であった(表4, 5A, 5B).

慢性関節リウマチ症例では, 男女ともIgAの増加を示し, 女性ではIgGの増加も認められた. 慢性関節リウマチの症例にIgAのみの増加,<sup>35</sup> IgGのみの増加<sup>36</sup>あるいはこれら両者の増加<sup>37</sup>を認めた報告があるが, これは, この疾患における活動性の免疫学的過程に続発した所見と考えられている. IgAは, IgGに比べて著しい上昇を呈する傾向があり, その増加には, IgGの場合とは異なる免疫機作が関与しているのかもしれない. すなわち, 慢性関節リウマチ症例では, IgAの増加が抗ガンマグロブリン因子(リウマチ因子)の有無と関係なく認められているのに対して, IgGの上昇は, 抗ガンマグロブリンが検出される場合にのみ認められている.<sup>37</sup> 今回の調査では, リウマチ因子の有無は集計されなかった.

肝硬変も免疫グロブリン系統に影響を及ぼすと認められている慢性疾患の一つである. 男性ではIgG, IgAおよびIgMの上昇が認められ, 女性ではIgAの増加があり, IgGおよびIgMも増加していることが示唆された. この成績は, 肝硬変における免疫グロブリンに関する諸報告と一致する. MamontおよびEberhardt<sup>38</sup>は, アルコール

in cirrhosis. Mamont and Eberhardt<sup>38</sup> studied 15 cirrhotics, 5 with alcoholic cirrhosis, and found elevated IgG, IgA and IgM. Hermans<sup>39</sup> found elevated IgG and IgA in alcoholic (Laennec's) cirrhosis and elevated IgM in biliary cirrhosis. Wilson et al<sup>40</sup> found elevated IgG, IgA and IgM in alcoholic cirrhosis, with IgA the most elevated, and with the degree of elevation directly related to the severity of the liver disease.

Pulmonary tuberculosis was found associated with low mean IgM levels in females and increased numbers of males classified as having "high" levels of IgG. Elevations of all three immunoglobulins have been reported with pulmonary tuberculosis. Rowinska<sup>41</sup> found significant elevations of IgG in 47 patients with active pulmonary tuberculosis (positive sputum culture). When separated by sex, females had significantly increased IgM levels. Faulkner et al<sup>42</sup> studied 32 patients with positive sputums and found increased IgG and IgA levels, the IgA increase being greater. Tamblym et al<sup>43</sup> found an elevated IgA level in patients classified as having moderately or far advanced tuberculosis, with no increase in those with chronic or minimal tuberculosis. Anti-tuberculosis therapy led to a reduction in IgA level, a persistently high IgA correlating with therapeutic resistance. Buckley and Dorsey<sup>44</sup> reported an increased IgG level in tuberculosis with no significant increase in IgA or IgM. IgM was significantly lower in blacks with tuberculosis as compared with healthy black controls. In the present study the most consistent finding was the low IgM in females with tuberculosis. It is important to note, however, that the degree of activity of disease was not determined and so individuals with active disease cannot be separated from individuals with only X-ray evidence of past disease. Without this information, the comparison of the present data with that from studies of individuals with active disease is difficult and no conclusions should be drawn from such a comparison.

The third approach to evaluating the relationship between immunoglobulin level and disease was to compare immunoglobulin levels to hematologic laboratory test results. High IgG was associated with reduced numbers of neutrophils and increased numbers of lymphocytes. Other changes were not significant. The most significant association is high IgG - low neutrophil, and could represent the effect of viral illness on the white cells and immunologic system, for systemic viral illnesses can markedly reduce the total white blood cell count and the percent of neutrophils.

The effect of radiation was evaluated by comparing immunoglobulin levels (high, normal, low) to dose

性肝硬変5例を含む肝硬変15例についての検査を行い、IgG、IgA および IgM の増加を認めた。Hermans<sup>39</sup> は、アルコール性 (Laennec) 肝硬変症例に IgG および IgA の増加を認め、胆汁性肝硬変症例に IgM の増加を認めている。Wilson ら<sup>40</sup> は、アルコール性肝硬変症例に IgG、IgA および IgM の増加があることを認めたが、このうちで IgA の増加が最も著しく、また、増加の程度は、肝臓疾患の程度に直接関係があった。

肺結核症例では、女性の IgM 平均値は低くて、IgG の高値を示した者は男性に多かった。肺結核では、この3種類の免疫グロブリンのいずれにも増加が報告されている。Rowinska<sup>41</sup> は、活動性肺結核 (喀痰培養陽性) を有する患者47名に IgG の有意な増加を認め、さらに、性別に分けてみると、女性に IgM の有意な増加があった。Faulkner ら<sup>42</sup> は、喀痰培養陽性32例の調査で IgG および IgA の増加を認め、特に IgA の増加が著しかった。Tamblym ら<sup>43</sup> は、中等度またはきわめて進行した結核を有する患者に IgA の増加を認めたが、慢性または軽微な結核を有する患者には増加を全く認めていない。また、抗結核治療によって IgA 値は下降し、IgA の高値の持続は、治療に対する抵抗性と相関のあることを認めている。Buckley および Dorsey<sup>44</sup> の報告では、結核症例に IgG の増加があったが、IgA または IgM の有意な増加はなかった。IgM 値は、結核を有する黒人が健常な黒人対照者に比べて有意に低いことが認められた。今回の調査で最も一貫して認められた所見は、結核を有する女性に IgM 値が低いことであった。しかし、疾患の活動性についての資料を求めなかったため、活動性の疾患を有する者と陳旧性の X 線所見のみが認められた者との区別ができないことを指摘したい。この種の資料がない限り、今回の成績と活動性の疾患を有する患者を対象としたその他の調査の結果との比較は困難であり、また、そのような比較から結論を導くべきでもない。

免疫グロブリン値と疾病との関係を評価する第3のアプローチとして、免疫グロブリン値と血液検査結果との比較を行った。IgG の高値は、好中球の減少およびリンパ球の増加と関係があった。その他の変化とは有意な関係は認められなかった。最も有意な関係のみられたのは、IgG の増加と好中球の減少との間であり、これは、ウイルス性疾患の白血球や免疫系統に対する影響を示しているのかもしれない。つまり、全身性のウイルス性疾患は、総白血球数や好中球百分比の著しい低下を起しうる。

放射線の影響の有無を評価するために、免疫グロブリン値 (高値、正常値、および低値) と原爆時の被曝線量 (線量

received ATB (unknown, not in city, 0-9 rad, 10-99rad, 100+rad). No association was found, and this is in agreement with the Hall data.<sup>29</sup>

不明, 市内にいなかった者, 0-9 rad, 10-99 rad, 100 rad 以上)との比較を行ったが何らの関連も認められなかった。これは, Hall の資料と一致する。<sup>29</sup>

## APPENDIX A Disease Categories

### 付 録 疾病分類

ICD-I	Infective and Parasitic Diseases
ICD-II	Neoplasms
ICD-III	Endocrine, Nutritional and Metabolic Diseases
ICD-IV	Diseases of Blood and Blood-forming Organs
ICD-V	Mental Disorders
ICD-VI	Diseases of the Nervous System and Sense Organs
ICD-VII	Diseases of the Circulatory System
ICD-VIII	Diseases of the Respiratory System
ICD-IX	Diseases of the Digestive System
ICD-X	Diseases of the Genito-urinary System
ICD-XI	Complications of Pregnancy, Childbirth and Puerperium
ICD-XII	Diseases of the Skin and Subcutaneous Tissue
ICD-XIII	Diseases of the Musculoskeletal System and Connective Tissue
ICD-XVI	Symptoms and Ill-defined Conditions

## REFERENCES

### 参考文献

1. KALFF MW: A population study on serum immunoglobulin levels. *Clin Chim Acta* 28:277, 1970 (85 references)
2. MILNER LV, CALITZ F: Serum immunoglobulin levels in white, Asiatic and Bantu blood donors. *S Afr Med J* 45:683, 1971
3. BUCKLEY RH, DEES SC, O'FALLON WM: Serum immunoglobulins: 1. levels in normal children and in uncomplicated childhood allergy. *Pediatrics* 41:600, 1968
4. LICHTMAN MA, VAUGHAN JH, HAMES CG: The distribution of serum immunoglobulins, anti-gamma G globulins ("rheumatoid factors") and antinuclear antibodies in white and Negro subjects in Evans County, Georgia. *Arthritis Rheum* 10:204, 1967
5. ALLANSMITH M, MCCLELLAN BH, BUTTERWORTH M, MALONEY JR: The development of immunoglobulin levels in man. *J Pediat* 72:276, 1968
6. BUCKLEY CE III, DORSEY FC: Serum immunoglobulin levels throughout the life-span of healthy man. *Ann Intern Med* 75:673, 1971
7. BUCKLEY CE III, DORSEY FC: Addendum: immunoglobulins and ethnic groups. *Ann Intern Med* 75:972, 1971
8. ROWE DS, MCGREGOR IA, SMITH SJ, HALL P, WILLIAMS K: Plasma immunoglobulin concentrations in a West African (Gambian) community and in a group of healthy British adults. *Clin Exp Immunol* 3:63, 1968
9. TURNER MW, VOLLER A: Studies on immunoglobulins of Nigerians. Part 1. The immunoglobulin levels of a Nigerian population. *J Trop Med Hyg* 69:99, 1966
10. MCFARLANE H, TALERMAN A, STEINBERG AG: Immunoglobulins in Jamaicans and Nigerians with immunogenetic typing of myeloma and lymphoma in Jamaicans. *J Clin Pathol* 23:124, 1970
11. YAMAKIDO M, YOKOYAMA M: Method of measuring immunoglobulin level and its clinical application. *Hiroshima Med J* 23:64, 1970
12. 鈴木啓司, 佐々木勝久, 橋本信也, 右田俊介: 免疫拡散法による血清 IgG, IgA の定量. *生物物理化学* 13:31, 1967年  
(SUZUKI K, SASAKI K, HASHIMOTO S, MIGITA S: Determination of IgG and IgA by immune diffusion. *Seibutsu Butsuri Kagaku - Physio-Chem Biol*)

13. 三好和夫: 異常蛋白血症. 日本内科学会雑誌57: 179, 1968年  
(MIYOSHI K: Dysproteinemia. Nippon Naika Gakkai Zasshi - J Jap Intern Med)
14. 小野寺清寿: 免疫グロブリンの定量. 臨床病理16: 673, 1968年  
(ONODERA K: Quantitative measurement of immunoglobulins. Rinsho Byori - Jap J Clin Path)
15. BEEBE GW, FUJISAWA H, YAMASAKI M: ABCC-JNIH Adult Health Study, reference papers. 1. Selection of sample. 2. Characteristics of the sample. ABCC TR 10-60
16. ABCC-JNIH Adult Health Study, Hiroshima-Nagasaki. Research plan. ABCC TR 11-62
17. MILTON RC, SHOHOJI T: Tentative 1965 radiation dose estimation for atomic bomb survivors, Hiroshima and Nagasaki. ABCC TR 1-68
18. FAHEY JL, MCKELVEY EM: Quantitative determination of serum immunoglobulins in antibody-agar plates. J Immunol 94:84, 1965
19. MURPHY RB: Non-parametric tolerance limits. Ann Math Stat 19:581, 1948
20. SOMERVILLE PN: Tables for obtaining non-parametric tolerance intervals. Ann Math Stat 29:599, 1958
21. JOHANSSON SGO, HOGMAN CF, KILLANDER J: Quantitative immunoglobulin determination. Comparison of two methods. Estimate of normal levels and levels in persons lacking IgA and IgD. Acta Pathol Microbiol Scand 74:519, 1968
22. GRUNDBACHER FJ: Human X chromosome carries quantitative genes for immunoglobulin M. Science 176:311, 1972
23. SABACKY J, ROZPRIMOVA L: Genetic determination of immunoglobulin plasma levels. Rev Czech Med 17:2, 1971
24. CARBONARA AO, CEPPELLINI R, YOUNT W, LANDUCCI S: The serum Ig level in human twins. Acta Genet Med Gemellol 19: 238, 1970
25. ALLANSMITH M, MCCLELLAN B, BUTTERWORTH M: Influence of heredity and environment on human immunoglobulin levels. J Immunol 102:1504, 1969
26. MARSH DG, BIAS WB, HSU SH, GOODFRIEND L: Association of the HL-A7 cross-reacting group with a specific reaginic antibody response in allergic man. Science 179:691, 1973
27. LEVINE BB, STEMBER RH, FOTINO M: Ragweed hay fever: genetic control and linkage to HL-A antigens. Science 178:1201, 1972
28. BENACERRAF B, MCDEVITT HO: Histocompatibility-linked immune response genes. Science 175:273, 1972
29. HALL CB, HALL WJ, ASHLEY FW, HAMILTON HB: Serum immunoglobulin levels in atomic bomb survivors in Hiroshima, Japan. ABCC RP 5-69
30. AMMAN AJ: Immunoglobulin assay. Lancet 1:527, 1970
31. ROWE DS: Measurement of concentrations of human serum immunoglobulin. Bull WHO 45:255, 1971
32. WOOD CBS, MARTIN W, ADINOLFI M, POLANI PE: Immunoglobulins and the X-chromosome. Br Med J 4:110, 1969
33. STOOP JW, ZEGERS BJM, SANDER PC, BALLIEUX RE: Serum immunoglobulin levels in healthy children and adults. Clin Exp Immunol 4:101, 1969
34. HAFERKAMP O, SCHLETTWEINGSELL D, SCHWICK HG, STORIKO K: Serum protein in an aging population with particular reference to evaluation of immune globulins and antibodies. Gerontologica 12:30, 1966
35. MARCOLONGO R Jr, CARCASSI A, FRULLINI F, BIANCO G, BRAVI A: Levels of serum immunoglobulins in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 26:412, 1967
36. WASASTJERNA C, EKELUND P: The serum immunoglobulin and Beta-1-C/Beta-1-A globulin levels in rheumatoid arthritis. Acta Med Scand 186:469, 1969
37. BANDILLA KK, PITTS NC, MCDUFFIE FC: Immunoglobulin M deficiency in the immune response of patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 13:214, 1970
38. MAMONT B, EBERHARDT A: Quantitative evaluation of immunoglobulins in the serum of patients with hepatic cirrhosis. Arch Immunol Ther Exp 18:190, 1970
39. HERMANS PE: Immunoglobulin abnormalities in man. Arch Environ Health 19:838, 1969



40. WILSON ID, ONSTAD GR, WILLIAMS RC Jr, CAREY JB Jr: Selective immunoglobulin A deficiency in two patients with alcoholic cirrhosis. *Gastroenterology* 54:253, 1968
41. ROWINSKA E: Immunoglobulin levels in pulmonary tuberculosis. *Pol Med J* 11:524, 1972
42. FAULKNER JB, CARPENTER RL, PATNODE RA: Serum protein and immunoglobulin levels in tuberculosis. *Am J Clin Pathol* 48:556, 1967
43. TAMBLYN E, CHING GA, HOKAMA Y: Serum protein changes during anti-tuberculosis therapy. *Hawaii Med J* 29:438, 1970
44. BUCKLEY CE III, Dorsey FC: A comparison of serum immunoglobulin concentrations in sarcoidosis and tuberculosis. *Ann Intern Med* 72:37, 1970