

- 6) 佐川典正ら 流産 新女性医学体系
異常妊娠(中山書店) 1998, 23
18-33
- 7) Leon V et al PCB and other
organochlorine compounds in blood
of women with or without
miscarriage a hypothesis of
correlation *Ecotox Environ Safe*
1989,17 1-11
- 8) Ogasawara M et al PCBs,
hexachlorobenzene and DDE are not
associated with recurrent
miscarriage *AJRI* 2003,50 485-489
- 9) Yu ML Menstruation and
reproduction in women with
polychlorinated biphenyl (PCB)
poisoning long-term follow up
interviews of the women from the
Taiwan Yucheng cohort In *J*
Epidemiol 2000,29 672-677
- 10) 坂内晶子ら 子宮筋腫 新女性医学
体系 産婦人科の良性腫瘍(中山書
店) 1998,39 223-230
- 11) 寺川直樹 定義、概念 新女性医学
体系 子宮内膜症・子宮腺筋症(中
山書店) 1999,19 3-10
- 12) 相良洋子 更年期障害 新女性医学
体系 女性と予防医学(中山書店)
1999,9 239-250
- 13) Safe SH Xenoestrogens and breast
cancer *N Engl J Med*
1997,337 1303-1304

分担研究報告書

長期経過した油症患者に認められる神経根障害の検出 - 正常コントロール群での神経学的所見と画像所見との比較 -

分担研究者 古谷 博和 九州大学大学院医学研究院脳神経病研究施設神経内科 助教授
研究協力者 吉良 潤一 九州大学大学院医学研究院脳神経病研究施設神経内科 教授
三好 甫 大牟田労災病院神経内科

研究要旨 目的 慢性 PCB 中毒に合併する末梢神経障害や神経根障害の疫学的検討を行うためには、短時間に来れるだけ多くの症例を正確に検討する必要がある。そのために、これまでの筋力検査に加えて、感度の高い円回内筋、回外筋の左右差を検出する方法(LPS)を採用した。方法 正常群(CNT)および頸椎神経根症(CS)の患者群との間で、LPS による病変部位の検出と、画像所見との比較検討を行った。結果 この方法で異常が認められた場合には、必ずしも画像所見上の異常が検出される訳ではないか、画像に異常がある場合は、多発性の病変であっても有意にその病変部位が画像所見と一致する事が判明した。また、2~4 週間以内に LPS が改善する症例は、病変の程度も軽度である事が判明した。考案・結論 LPS は感度が高く、頸部病変では画像上大きな異常の無い症例まで検出してしまふものの、病変レベルの同定が容易に出来る事、その改善経過を追う事で、病変の程度を推測する事が出来るなど、検診等で神経根障害を検出するためには優れた方法であると考えられた。

A. 研究目的

PCB 中毒に末梢神経障害や腰痛症、手のしびれ等の神経根障害の合併頻度の高いことは早くから指摘されているか、これを長期にわたって詳細に検討を行った報告は殆どない。この原因の一つとして、神経学的診察法は時間がかかり、多くの患者を短時間でスクリーニングすることか困難な事が考えられる。

私ともはこれまでに、通常の徒手筋力検査に含まれていない上肢の円回内筋、回外筋の筋力の左右差を同時に検査する方法(detection of laterality of pronator teres and spinator muscle, LPS)で、高感度で頸椎病変の検出が出来る事を報告してきたか、本年度はこの方法を用いて、正常対照群で、臨床所見と画像所見との比較検討を行った。

B. 研究方法

高齢者受診者の多い大牟田労災病院神経内科新規受診者 96 名と、それに比して若年者の多い九州大学医学部神経内科の新規受診者

51 名の中から、正常者群(CNT)および頸椎神経根症の患者群(CS)を選んだ。

CNT はその殆どか脳トノク受診者と、脳血管障害疑いで紹介受診され、診察の結果正常である事が判明した患者さんであり(45 名)、CS 例は上肢のしびれ、麻痺等を主訴として紹介来院された方(102 名)を対象とした。

LPS は被験者を座位もしくは仰臥位で、通常の方法で両手の円回内筋、回外筋の筋力を同時に測定した。筋力の判定は通常の 5 段階評価で行い、-0.5~-1 を軽度、-1.5~-2 を中等度、-2.5 以上を高度筋力低下と判定した。

正常者の場合は検査の趣旨を説明し、同意の上で神経学的所見と頸部 MRI 検査を行い、CS 例では通常の診察を行い、神経学的所見と電気生理学的検査等で CS を診断した後、LPS の有無と頸部 MRI 検査を行った。

なお、経過を観察する場合は、2~4 週間後の電気生理学的検査と MRI 検査結果の説明時に、再度神経学的検査と LPS の再検を行った。

画像所見は放射線科医師、もしくは診察情報を知らない神経内科医の判読結果を用いた。なお、頸椎横断 MRI 画像での神経根圧迫所見の判定は、読影者の個人差が大きいので、頸髄 MRI 画像の矢状断画像での頸髄圧迫のみを、画像所見から見た重症度の判定結果に用いた。この場合、ディスク等の突出が頸髄に接触していない場合を「軽度」、接触して軽度脊髄の変形が認められるものを「中等度」、圧迫が激しく頸髄中央での T2 延長等が認められる場合を「重度」と判定した。

結果は Sperman rank correction 法と χ^2 検定法とで統計学的に解析した。

(倫理面での配慮)

個人のプライバシー保護のために、入力データの氏名、住所、電話番号などは消去し、個人識別コードとしては患者番号のみを用いた。

C 研究結果

MRI 画像所見による病変部位は、表 1 に示す通りで、これまでの報告通りに C5/C6 レベルでの異常が CS および CNT ともに多かった。

表 1 CS および CNT 群での画像所見での病変部位 (複数病変の場合は、それぞれの病変を別個に示した)

病変レベル	CS	CNT
異常なし	24	31
C2/C3	2	0
C3/C4	22	0
C4/C5	24	4
C5/C6	34	8
C6/C7	20	2
C7/Th1	6	0
計	132	45

次に LPS の程度と画像所見の程度の相関を Sperman rank correction 法で検討した。結

果は表 2 に示す通りで、LPS の重症度と画像所見の重症度との間に相関は認められなかった($p=0.6537$)。

表 2 CS 群での LPS の重症度と MRI の所見との比較

LPS の程度	なし	軽度	中程度	重度
MRI の所見				
異常なし	6	13	23	4
軽度	2	8	7	1
中等度	3	11	8	1
重度	3	6	5	1
計	14	38	43	7

さらに、LPS で想定された病変部位と、MRI で認められた病変部位との相関について検討した。結果は表 3 に示す通りで、LPS で病変が検出された場合には必ずしも統計学的に有意に画像上の異常が検出されるとは限らない($p=0.1345$)、画像で異常がある場合には有意に画像所見と一致していた($p=0.0016$)。

表 3 LPS を認めた CS 群での画像所見での病変部位 (複数病変の場合は、最も顕著な病変部位を示した)

LSP(+)	回内筋	回外筋
MRI の所見		
上位頸椎病変 C4/C5 C5/C6	10	30
下位頸椎病変 C6/7 C7/Th1	12	4
MRI 上で病変なし	11	35
計	33	69

最後に LPS の予後と MRI 所見の程度につ

いて検討した。2 回目に神経学的所見と LPS が検討出来た症例は計 40 例であったが、2～4 週間後に LPS が改善した症例では MRI の所見が軽度か、異常所見を認めない場合が有意に多い事が判明した(表 4)。

F. 研究発表
論文投稿中

G 知的所有権の取得状況
なし

表 4 LSP の予後と MRI 所見との関連

2～4 週間以内の LSP の改善	なし	あり	p=
MRI の所見			
異常なし	1	4	<.001
軽度	5	13	
中等度	12	2	
重度	2	1	
計	20	20	

D. 考察

以上の結果から、(1) LPS は頸椎病変を検出するには感度の高い方法であること、(2) MRI 画像上異常を認めないような症例であっても、病変の有無を検出可能である事、(3) LPS の病変の程度は、必ずしも画像上の病変の程度とは一致しない事、(4) 画像上の病変の程度はむしろ、2～4 週間後の LPS の改善の有無と相関する事が判明した。

LPS は初心者でも簡単に短時間で行える徒手筋力検査法であり、曲症検診など、短時間に多くの症例の検討を行わなければならず、短時間で MRI 検査等が行えない場合はきわめて有用な方法であると考えられた。

E. 結論

LPS は感度が高く、頸部病変では画像上大きな異常の無い症例まで検出してしまうものの、病変レベルの同定が容易に出来る事、その改善経過を追う事で、病変の程度を推測する事が出来るなど、検診等で神経根障害を検出するためには優れた方法であると考えられた。

分担研究報告書

油症における甲状腺自己抗体の検討

分担研究者 辻 博 北九州津屋崎病院内科部長

研究要旨 油症患者の甲状腺自己抗体を測定し、油症原因物質の甲状腺機能に対する慢性的影響について検討した。抗サイロクロフリン抗体を 35%に、抗甲状腺マイクロソーム抗体を 78%に認めた。抗サイロクロフリン抗体は PCB 高濃度患者の 70%に認められたか、PCB 低濃度患者にはみられなかった。抗甲状腺マイクロソーム抗体は PCB 高濃度患者の 105%に、PCB 低濃度患者の 52%に認められ、PCB 高濃度患者に多い傾向を認めたか有意差はみられなかった。

A 研究目的

1968年4月頃より北部九州を中心に PCB 混入ライスオイル摂取により発生した油症では、発症当初の重症例の検査所見において種々の異常が報告されている。油症患者における甲状腺機能については油症発生16年後の1984年度福岡県油症一斉検診において対照者に比へトリヨートサイロニンおよびサイロキシンの上昇を認めることが報告されている。さらに、1996年度福岡県油症一斉検診において血中 PCB 濃度が高値の油症患者に抗サイロクロフリン抗体の出現が高頻度に認められた。油症発生以来30年以上経過し、血中 PCB 濃度は徐々に低下し、種々の亜急性中毒症状は軽快している。しかし、重症例においては全身倦怠感などの症状が持続し、体内の PCB 濃度が今なお高値である。そして、血中 PCB の組成には未だに特徴的なパターンがみられ、慢性中毒に移行していると推定される。そこで、今回は油症患者の甲状腺自己抗体を測定し、

油症原因物質の甲状腺機能に対する慢性的影響について検討した。

B 研究方法

福岡県油症一斉検診を受診しアンケートによる甲状腺機能検査についての説明と理解（インフォームドコンセント）に同意が得られた油症認定患者115例を対象とした。甲状腺自己抗体検査として抗サイロクロフリン抗体および抗甲状腺マイクロソーム抗体を受身凝集反応（セロティア-ATG キットおよびセロティア-AMC キット、富士レヒオ社）により測定した。また、PCB の測定は福岡県保健環境研究所、福岡市衛生試験場、北九州市環境科学研究所および第一薬科大学物理分析で行なった。

結果は平均±標準偏差（mean±SD）で表し、異常値の出現頻度の比較は χ^2 検定で行なった。

C 研究結果

甲状腺機能検査に同意の得られた

油症患者 115 例中、抗サイロクロフリン抗体を 4 例 (3.5%) に、抗甲状腺マイクロソーム抗体を 9 例 (7.8%) に認めた。油症患者における甲状腺自己抗体の出現と PCB との関連を検討するために油症患者 115 例について血中 PCB 濃度が 2.3ppb 未満の 58 例 (PCB 低濃度群) および 2.3ppb 以上の 57 例 (PCB 高濃度群) の甲状腺自己抗体の出現頻度について検討した (表 1)。PCB 低濃度群は男性 29 例、女性 29 例、平均年齢は 58.7 ± 14.3 歳、平均 PCB 濃度は 1.44 ± 0.55 ppb であった。PCB 高濃度群は男性 19 例、女性 38 例、平均年齢は 68.0 ± 9.5 歳、平均 PCB 濃度は 4.07 ± 2.01 ppb であった。抗サイロクロフリン抗体を PCB 高濃度群 57 例中 4 例 (7.0%) に認められたか、PCB 低濃度群にはみられなかった。抗甲状腺マイクロソーム抗体を PCB 高濃度群 57 例中 6 例 (10.5%) に、PCB 低濃度群 58 例中 3 例 (5.2%) に認め、PCB 高濃度群に多い傾向を認められたか、有意差はみられなかった。

D 考察

油症では、これまで 1984 年度にトリオートサイロニンおよびサイロキシンの上昇を認めることを、1996 年度に血中 PCB 濃度が高値の患者に抗サイロクロフリン抗体の出現を高頻度に認めることを報告してきた。今回、内分泌攪乱化学物質として油症原因物質の甲状腺機能に対する慢性的影響を検討した。油症患者 115 例の甲状腺自己抗体を検討し、抗サイロクロフリン抗体を 3.5% に、抗甲状腺マイクロソーム抗体を 7.8% に認めた。そして、抗サイロクロフリン抗体を PCB 高濃度患者の 7.0%

に認められたか、PCB 低濃度患者にはみられず、1996 年度の結果と同様の結果を得た。また、抗甲状腺マイクロソーム抗体についても 1996 年度の結果と同様の結果であった。抗甲状腺マイクロソーム抗体を PCB 高濃度患者の 10.5% に、PCB 低濃度患者の 5.2% に認め、PCB 高濃度患者に多い傾向を認められたか有意差はみられなかった。抗サイロクロフリン抗体は慢性甲状腺炎や Graves 病などの自己免疫性甲状腺疾患に高率に出現することか知られている。油症患者では今後も甲状腺機能の経過を注意深く追跡する必要かあると考えられる。PCB 高濃度油症患者に抗サイロクロフリン抗体を高頻度に認める機序は不明であるか、PCB、PCDF によるサイロクロフリンの異常あるいは免疫障害による自己抗体の出現などの可能性か考えられる。

E 参考文献

- 1 辻 博, 佐藤薫, 下野淳哉, 他 油症患者における甲状腺機能油症発生 28 年後の検討 福岡医学雑誌 88 231-235, 1997
- 2 辻 博 内分泌攪乱化学物質と免疫機能検査 臨床検査 45 761-766, 2001
- 3 村井宏一郎, 辻 博, 梶原英二, 他 油症患者の甲状腺機能 福岡医学雑誌 76 233-238, 1985
- 4 辻 博, 伊東靖夫 油症患者における甲状腺機能の検討 福岡医学雑誌 94 103-107, 2003

表 1 油症患者における甲状腺自己抗体の頻度

No (%)	PCB 濃度	
	< 2.3 ppb 58	≥ 2.3 ppb 57
抗サイロクロブリン抗体	0 (0)	4 (7.0)
抗甲状腺マイクロソーム抗体	3 (5.2)	6 (10.5)

分担研究報告書

油症患者の脂質代謝に関する研究

分担研究者 飯田三雄 九州大学大学院医学研究院病態機能内科学 教授
研究協力者 東 晃一 九州大学大学院医学研究院病態機能内科学

研究要旨 身体所見、臨床検査値、腹部超音波検査所見より、油症発生 35 年後の脂質代謝異常・糖代謝異常と肥満・脂肪肝の関連を検討した。

A 研究目的

1968 年 4 月頃より発生した油症では、典型例では当初貧血、白血球増多、赤血球沈降速度の亢進、脂質代謝異常、アルカリフォスファターゼの軽度上昇などが認められた。その後血中 PCB 値の低下と共にこれらの所見は徐々に改善してきたか、油症発生 26 年後の 1995 年でも、中性脂肪の上昇が 28.4% に認められた。

今回われわれは 2003 年度一斉検診時の身体所見、臨床検査値、腹部超音波検査所見より、油症患者の脂質代謝異常・糖代謝異常と肥満・脂肪肝の関連について検討した。

B 研究方法

福岡県油症一斉検診を受診した油症認定患者 113 例を対象者とした。結果は平均±標準偏差で表し、平均値の比較については t 検定を用いた。

C 研究結果及び考察

2003 年度福岡県油症一斉検診を受診した油症認定患者は 113 例（男性 44 例、女性 69 例）、平均年齢は 63.8±12.4 歳（32～87 歳）であった。

Body mass index (BMI, kg/m²) は平均 23.1±3.4 (16.4～35.6) であった。

腹部超音波検査にて bright liver (BL) を 36 例 (31%) に認めた。

血液生化学検査では、総コレステロ

ールの上昇を 57 例 (50%)、中性脂肪の上昇を 33 例 (29%)、HDL コレステロールの低下を 8 例 (7%)、LDL コレステロールの増加を 52 例 (46%)、βリポ蛋白の増加を 28 例 (25%) に認めた。また、空腹時血糖上昇を 10 例 (8%) に、血中 IRI 上昇を 5 例 (4%) に認め、インスリン抵抗性の指標の一つである HOMA 指数は 20 例 (15%) で 2.5 以上を示した。

BMI は総コレステロール、LDL コレステロールとは相関を認めなかったか、コリンエステラーゼ、中性脂肪、βリポ蛋白、尿酸、空腹時血糖、血中 IRI、HOMA 指数とは正の相関を、HDL コレステロールとは負の相関を認めた。

腹部超音波検査で BL を認める群 (BL 群) と認めない群 (非 BL 群) に分けて比較すると、BL 群は非 BL 群に比し BMI、中性脂肪、βリポ蛋白、血中 IRI、HOMA 指数が有意に高かったか、総コレステロール、HDL コレステロール、LDL コレステロール、コリンエステラーゼ、尿酸、空腹時血糖に有意差は認められなかった。

BMI ≥ 25 の油症認定患者 31 例の検討では、BL を 18 例 (61%) に、高血圧 (収縮期血圧 ≥ 140mmHg あるいは拡張期血圧 ≥ 90mmHg) を 15 例 (48%) に認めた。BMI ≥ 25 の患者では BMI < 25 の患者に比し有意に BL が多かった (χ² 検定)。

近年、生活様式とくに食生活の欧米

化により、肥満、高脂血症が増え続けている。福岡県久山町における高コレステロール血症（総コレステロール 220mg/dl 以上）の頻度は、1961 年と 1988 年では男性で 9 倍、女性で 6 倍も増えている。今回の油症発生後 35 年の検討でも、多くの検査所見は軽快しているか、なおも油症認定患者 113 例中の実に 67 例（59%）に総コレステロールあるいは中性脂肪の上昇が認められている。

また 13 例（12%）に耐糖能異常・糖尿病が認められ、20 例（15%）にインスリン抵抗性を示す HOMA 指数が高値であることより、肥満、脂質代謝異常との関連が疑われる。

油症の原因物質である PCB、PCDF の脂質代謝に及ぼす影響については今後の検討を要するか、これらの内分泌・代謝異常は加齢あるいは生活様式の変化の影響も否定はできない。

D 参考文献

赤木公博、村井宏一郎、志方 建 油症患者の臨床検査所見、とくにリポ蛋白について 福岡医学雑誌 72(4)

245-248、1981

辻 博、他田耕一、鈴木統久、藤島正敏 油症患者における臨床検査所見の推移 油症発生 26 年後の検討 福岡医学雑誌 86(5) 273-276、1995

油症原因物質等の体外排泄促進に関する研究

分担研究者 長山 淳哉 九州大学医学部保健学科 助教授

研究要旨 現在でもカネミ油症患者体内に高濃度で残存する原因物質を体外へ積極的に排泄することが患者の健康障害の改善に最も有効である。動物実験では食物繊維と葉緑素にダイオキシン類の体外排泄促進作用が示されている。そこでこの研究では食物繊維と葉緑素を多量に含む栄養補助食品である玄米発酵食品ハイ・ゲンキ葉緑素入り (FBRA) にそのような作用が認められるかどうか、9 組の夫婦の協力により検討した。その結果、1 年間の FBRA 摂取によりカネミ油症の最も重要な原因物質であるポリ塩化ダイベンゾフラン (PCDFs) の体内負荷が 1 人当りにして平均 47 TEQ-ng 減り、またポリ塩化ダイオキシン (PCDDs) ても 61 TEQ-ng 減少した。一方、FBRA を摂取していないグループでは同じ期間で PCDFs は 1 人当たり 26 TEQ-ng、PCDDs は 36 TEQ-ng の体内負荷の改善が認められた。これを 1 人 1 日当りの平均減少量にすると FBRA 摂取グループの PCDFs では 130 TEQ-pg となり、PCDDs では 165 TEQ-pg となる。また FBRA 非摂取グループでは PCDFs は 71 TEQ-pg、PCDDs は 98 TEQ-pg となる。このように FBRA の摂取により主要な油症原因物質の体外への排泄が約 1.8 倍高まることが認められ、FBRA が患者の健康障害改善に有効と考えられた。

A. 研究目的

カネミ油症の主要原因物質はダイオキシン類の一種、PCDFs である。油症発症以来 30 年以上にわたって患者を苦しめているこの猛毒物質による健康障害を少しでも改善するための最善の方策は体外への積極的な排泄促進である。これまでの動物実験による知見では食物繊維や葉緑素がダイオキシン類を吸着し、消化管での吸収と再吸収を抑制し、体外への排泄を促進することが示唆されている¹⁾²⁾³⁾。そこで、この研究では食物繊維と葉緑素を比較的多量に含む栄養補助食品によるダイオキシン類の体外への排泄を血液の汚染レベルの変化にもとづく体内負荷量の変化を指標として調べた。

B. 研究方法

この研究で用いた食物繊維と葉緑素を多量に含む栄養補助食品は株式会社玄米酵素 (本社 北海道札幌市) が 30 年以上にわたって製造・販売している玄米発酵食品ハイ・ゲンキ葉緑素入り (以下 FBRA と略) である。

被験者は健康なボランティアの夫婦 9 組で、各夫婦に FBRA 摂取グループと FBRA 非摂取グループに分かれてもらった。その結果、FBRA 摂取グループでは男性、5 人、女性、4 人で平均年齢は 43.7 歳となり、非摂取グループでは男性、4 人、女性、5 人で平均年齢は 43.1 歳となった。

この両グループについて、FBRA 摂取前の PCDFs および PCDDs による汚染レベルを調べる目的で 1 週間以内に 2 回の採血 (1 回当りの採血量は約 100ml) を行い、それらの濃度を平均

して摂取前の各自の汚染レベルとした。

このようにして研究開始前のダイオキシン類による汚染レベルの判明したボランティアに対して、FBRA 摂取グループでは毎日毎食後 1 人当たり 2~3 包 (7.0~10.5g) の FBRA を食べていただいた。この他は摂取グループでも非摂取グループでも毎日自由に喫食した。

FBRA の摂取開始 1 年後に、再び 1 週間以内に 2 回の採血を行い、それらの平均濃度を 1 年後の汚染レベルとした。これと摂取前のレベルを比較することにより、FBRA によるダイオキシン類の体外排泄促進作用を評価した。

C. 研究結果

FBRA 摂取グループの摂取前の PCDFs と PCDDs の血液の平均汚染レベル±標準偏差(以下同様)は脂肪重量当りそれぞれ 9.6 ± 4.6 TEQ-pg/g と 13.5 ± 6.7 TEQ-pg/g であった。また摂取 1 年後の両者の汚染レベルはそれぞれ 5.7 ± 3.2 TEQ-pg/g と 8.5 ± 4.9 TEQ-pg/g に減少した。この結果 FBRA 摂取グループでは摂取前と比べ、PCDFs と PCDDs の汚染レベルはそれぞれ 40.6% と 37.0% 低下した。

一方、FBRA 非摂取グループの研究開始前の汚染レベルは PCDFs が 6.4 ± 2.0 TEQ-pg/g であり、PCDDs は 9.9 ± 4.7 TEQ-pg/g であった。そして 1 年後のそれぞれの汚染レベルは 4.2 ± 2.1 TEQ-pg/g と 6.9 ± 3.4 TEQ-pg/g に低下した。このように FBRA 非摂取グループでも 1 年後にはダイオキシン類による汚染レベルは下がっており、低下率はそれぞれ 34.4% と 30.3% であった。

D. 考察

FBRA 摂取グループと非摂取グループの低下率を比較すると、PCDFs では 40.6% 34.4% であり、PCDDs では 37.0% 30.3% となる。このことから FBRA を 1 年間食べたほうが汚染の改善度合いが大きく、FBRA がこれらのダイオキシン類の吸収と再吸収を抑制し、体外へ

の排泄を促進し、体内汚染レベルを下けたと考えられる。つまり、FBRA はダイオキシン類による汚染を改善するのに有効と判定される。

人体内でダイオキシン類が最も偏在しているのは脂肪組織である。ここで血液の脂肪当りの濃度で体内の脂肪組織がダイオキシン類により汚染されていると仮定して、FBRA の摂取による体内負荷量の変化を考えてみる。体重が 60kg の場合、体脂肪率を 20% とすると体内には 12 kg の脂肪が存在することになる。そしてこの脂肪が上記の濃度のダイオキシン類で汚染されているとする。

まず FBRA 摂取グループの場合、摂取前の体内に存在する PCDFs の量は 1 人当たり 115 TEQ-ng であり、PCDDs は 163 TEQ-ng である。そしてこれが 1 年後にはそれぞれ 68 TEQ-ng と 102 TEQ-ng となる。つまり、この 1 年間に 1 人当たり PCDFs は 47 TEQ-ng 減り、PCDDs は 61 TEQ-ng 減ったことになる。これを 1 人 1 日当りにすると PCDFs と PCDDs はそれぞれ 129 TEQ-pg と 166 TEQ-pg 減っている。

これと同様の計算を FBRA 非摂取グループでも行う。そうすると、PCDFs では 1 人当たり 77 TEQ-ng の体内負荷量が 51 TEQ-ng となり、26 TEQ-ng 減少している。また、PCDDs では 118 TEQ-ng が 82 TEQ-ng となっているので、36 TEQ-ng 下がっている。これらを 1 人 1 日当りにすると PCDFs は 71 TEQ-pg となり PCDDs は 98 TEQ-pg となる。

この 1 人 1 日当りの排泄減少量を両グループで比較すると、PCDFs では 129 TEQ-pg と 71 TEQ-pg だから、FBRA 摂取グループのほうが日々の減少量は 1.8 倍多い。また、PCDDs では 166 TEQ-pg と 98 TEQ-pg だから、摂取グループのほうが 1.7 倍多く低下している。このように毎日 6~9 包 (21.0~31.5g) の FBRA を食後に摂取することにより、2 倍ほど速いスピードでダイオキシン類の体内負荷量が改善・低下していた。

以上のような研究結果より、FBRA はダイオ

キシン類の体内汚染レベルを積極的に下げる
ので、油症患者の健康障害改善にも有効と考
えられる。

E 参考文献

- 1) 森田邦正, 松枝隆彦, 飯田隆雄 ラットに
おける Polychlorinated Dibenzop-dioxins
の糞中排泄に対する食物繊維の効果 衛生化
学, **43**, 35-41 (1997)
- 2) 森田邦正, 松枝隆彦, 飯田隆雄 ラットに
おける Polychlorinated dibenzo-p-dioxins
の糞中排泄に対するクロレラ, スピルリナ及
ひクロロフィリンの効果 衛生化学, **43**, 42-47
(1997)
- 3) 森田邦正 食物繊維による体内タイオキシ
ン類の排泄促進 生活と環境, **43**, 39-44
(1998)

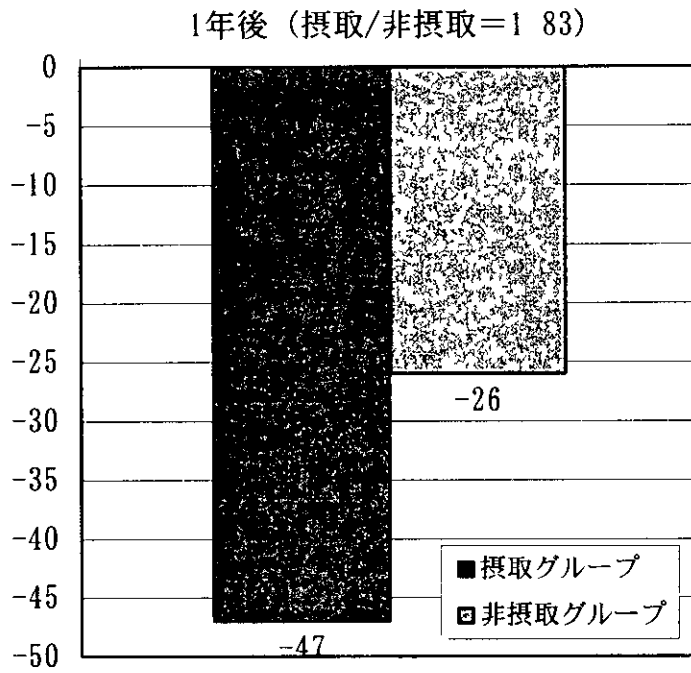


図1. FBRAによるPCDFsの体外排泄促進 (TEQ-ng/人)

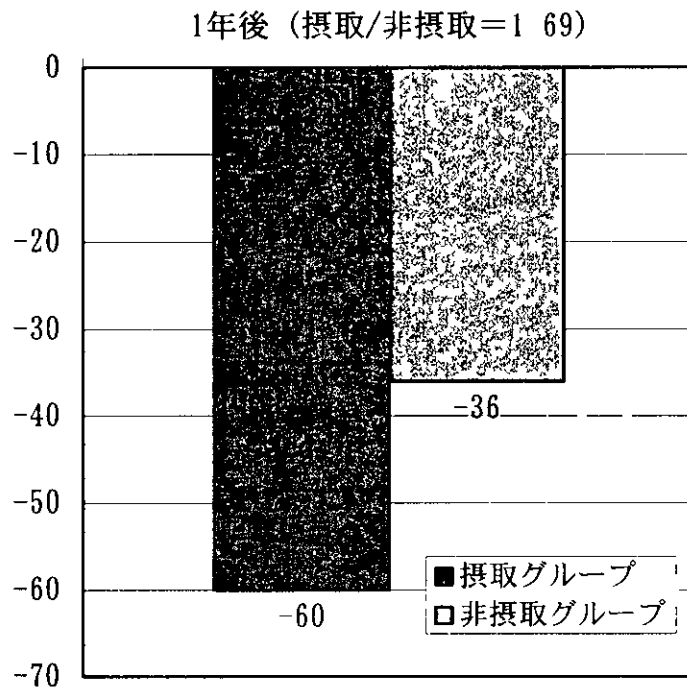


図2 FBRAによるPCDDsの体外排泄促進 (TEQ-ng/人)

油症患者尿中 8-hydroxy deoxyguanosine の検討

分担研究者	片山一朗	長崎大学医学部皮膚科	教授
研究協力者	清水和宏	長崎大学医学部皮膚科	助教授

研究要旨 PCB による酸化ストレスの影響を評価するために油症患者と正常健康人の尿を用いて酸化ストレスの指標である 8-hydroxy deoxyguanosine(8-OHdG)濃度を ELISA 法にて測定した。油症患者 47 名および健康人 27 名の尿中 8-OHdG 濃度は各々 10.5 ± 0.5 、 12.0 ± 1.0 ng/mg creatinine で、対照群と油症患者の間に有意な差を認めなかった。

A. 研究目的

事件発生から 35 年を経て、激烈な症状を呈する患者はほとんど見られなくなった現在、良好な QOL を維持するための保健指導、健康相談の重要性が増してきている。油症患者は現在でも血中の PCB, PCQ 濃度が高く油症認定の基準として重要視されている。PCB は superoxide を発生するため¹⁾、油症患者は酸化ストレスに慢性的にさらされている事になる。昨年脂質酸化ストレスのマーカーである 8-Isoprostane が油症患者尿中において有意に高値を示している事を報告した。今回は核酸への酸化ストレスを検討するために 8-hydroxy deoxyguanine(8-OHdG)を選択し、油症患者の核酸酸化ストレスの定量化を行った。

B. 研究方法

①対象 2003 年 7 月の王之浦地区油症検診受診者のうち同意を得られた 47 名を対象とし、検診時に採尿を行い、凍結保存し 8-OHdG 測定用サンプルとした。また、年齢を合致させた健康人 27 名を対照とした。

②尿中 8-OHdG 濃度測定 尿中 8-

OHdG 濃度は 8-OHdG ELISA Kit (Japan Institute for Control of Aging 社) を用いて計測した。

③統計的処理 計測値を尿中 creatinine にて除した値をもって Student's t test にて検討した。

C. 研究結果

油症患者 47 名および健康人 27 名の平均年齢は各々 69.5 ± 1.4 及び 67.1 ± 1.6 才で、尿中 8-OHdG 濃度は各々 10.5 ± 0.5 、 12.0 ± 1.0 ng/mg creatinine であった。対照群と油症患者に有意の差を認めなかった。(図)

D. 考察

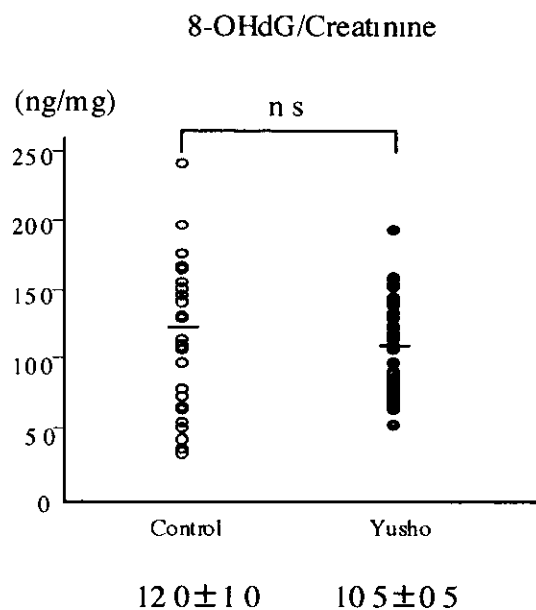
8-OHdG は核酸酸化ストレスの産物として評価されアトピー性皮膚炎²⁾などと高値が報告されている。今回の検討では油症患者の尿中 8-OHdG 濃度と対照健康人との間に有意差を認めなかった。昨年我々は脂質酸化ストレスのマーカーである 8-Isoprostane の有意な高値を報告し、油症が酸化ストレスであることを証明した。しかしながら今回の測定では 8-OHdG において有意差を認めなかった。この事は同じ酸化ストレスのマーカー

でも 8-OHdG は核酸へのダメージの指標であり 8-Isoprostane は脂質酸化の指標であることに原因かあると考えられる。即ち今回の結果より油症は酸化ストレスではあるか、発症後 35 年の段階では脂質膜へのダメージはあるものの核酸へのそれは抗酸化機構によりさけられている可能性が考えられた。^{3,4)}このように慢性酸化ストレス状態である油症患者においては核酸への酸化ダメージが発症 35 年後の時点において存在しない事が確認された事になる。この事は偶発癌の危険性がそれほど高くない可能性があるのかもしれないか、急性期の確認は行っていないため確証をもっては言えない。簡単に採取可能な尿より測定できる点からしても 8-OHdG は酸化ストレスのマーカ―として簡便かつ有用であると考えられた。

E. 文献

- 1) Gregory G Oakley et al, Oxidative DNA Damage Induced by Activation of Polychlorinated Biphenyls (PCBs) Implications for PCB-Induced Oxidative Stress in Breast Cancer Chem Res Toxicol, 9, 1285-1292 (1996)
- 2) Tsuboi H, Kuroda K et al 8-Hydroxydeoxyguanosine in urine as an index of oxidative damage to DNA in the evaluation of atopic dermatitis Brit J Dermatol 138 1033-1035 (1998)

- 3) Goto S, Ihara Y, Urata Y, Izumi S, Abe K, Koji T and Kondo T Doxorubicin-induced DNA intercalation and scavenging by nuclear glutathione S-transferase π FASEB J 15 2702-2714 (2001)
- 4) Ookawara T, Kizakı T, Takayama E, Imazeki N, Matsubara O, Ikeda Y, Suzuki K, Ji LL, Tadakuma T, Taniguchi N and Ohno H Nuclear translocation of extracellular superoxide dismutase Biochem Biophys Res Co 296 54-61 (2002)



(図)

分担研究報告書

油症患者尿中一酸化窒素代謝物の検討

分担研究者 片山一朗
研究協力者 清水和宏

長崎大学医学部皮膚科 教授
長崎大学医学部皮膚科 助教授

研究要旨 我々はすでに油症患者血中の一酸化窒素代謝物である NO₂(nitrite) が有意に高い事を報告したが、今回採取がより簡単な尿を用いて nitrite の計測比較検討を行った。油症患者 46 名および健常人 15 名の尿中 nitrite は各々 $9\,758 \pm 4\,025 \mu\text{M}$ 、 $1\,047 \pm 0\,169 \mu\text{M}$ で有意に油症患者のほうが高値を示した。

A. 研究目的

事件発生から 35 年を経て、激的な症状を呈する患者はほとんど見られなくなった現在、良好な QOL を維持するための保健指導、健康相談の重要性が増してきている。油症患者は現在も血中の PCB、PCQ 濃度が高く油症認定の基準として重要視されている。一方 PCB は superoxide を発生すると報告されており¹⁾、高 PCB 血症である油症患者は酸化ストレスに慢性的にさらされている事になる。我々はすでに油症患者血中の一酸化窒素(NO)の代謝物である nitrite が油症患者で有意に正常対照群より高い事を報告している。²⁾今回は尿中の NO 代謝産物の nitrite を測定し正常対照群と比較検討した。油症患者尿中一酸化窒素代謝物をはかる事により油症患者の酸化ストレスの状況を把握し QOL 改善のための生活指導などに貢献していきたい。

B. 研究方法

①対象 2003 年 7 月の玉之浦地区油症検診受診者のうち同意を得られた 46 名を対象とした。検診時に採尿を行い、凍結保存し nitrite 測定用サ

ンプルとした。年齢を合致させた健常人 15 名を対照とした。

②尿中 nitrite 濃度測定 尿中 nitrite 濃度は NO₂/NO₃ Assay Kit-CII (DOJINDO 社 Cat #344-07991)を用いて計測した。

③統計的処理 Mann-Whitney's U test にて検討した。

C. 研究結果

平均年齢は油症患者 71.7 ± 2.5 才、健常人 70.5 ± 1.2 才であった。油症患者尿中の nitrite 濃度は $9\,758 \pm 4\,025 \mu\text{M}$ 、健常人では $1\,047 \pm 0\,169 \mu\text{M}$ で有意に油症患者のほうが高値を示した。(P<0.005)(図)

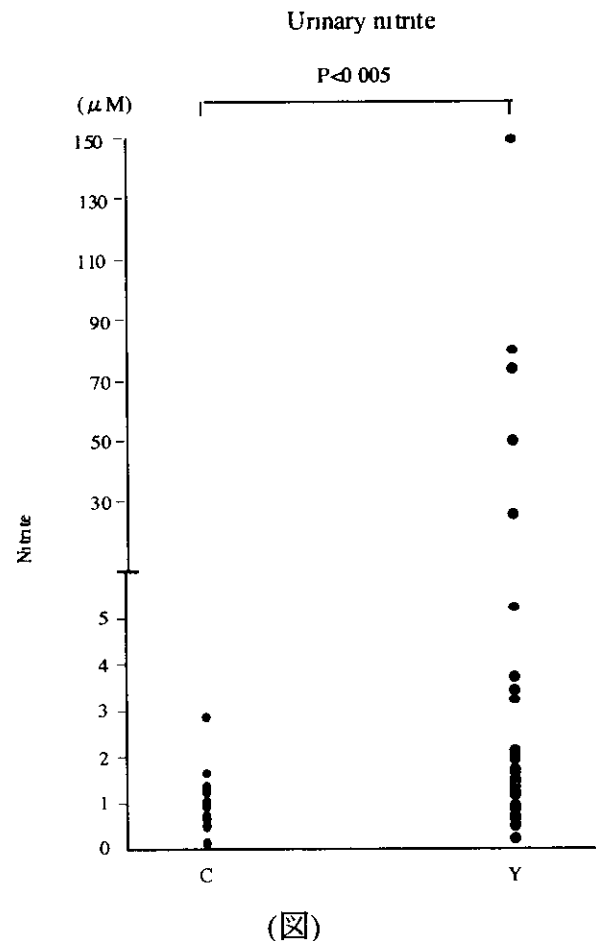
D. 考察

種々の疾患で血中 NO の高値が報告されているか、^{3,4)}我々も油症患者の血中において NO 濃度が高いことを報告している²⁾。今回我々は油症患者の尿中の NO 濃度の検討を行い、油症患者において尿中 NO 濃度の高値を確認し得た。PCB より発生する superoxide より NO の誘導がかかっている可能性が考えられるが、正常コントロールでは 15 例中 1 例も存在しなかったか油症患者 46 例中 5 例の患

者で 20 μ M 以上の極端な高値を示している。何か他の疾患による影響も可能性として考えられるので慎重な精査検討の必要性が考えられる。今回の結果からより少ない侵襲で NO の検討ができる可能性がでてきたが、残念ながら今回検討した患者と血中 NO を測定した時の患者との一致率が低い。よって血中と尿中の NO 濃度の相関が今後の検討課題である。

E. 文献

- 1) Gregory G Oakley et al, Oxidative DNA Damage Induced by Activation of Polychlorinated Biphenyls (PCBs) Implications for PCB-Induced Oxidative Stress in Breast Cancer Chem Res Toxicol , 9, 1285-1292 (1996)
- 2) Kazuhiro Shimizu, Naoko Tsukazaki, Masahisa Watanabe, Fumihide Ogawa, Takahito Kondo and Ichiro Katayama Serum concentration of nitric oxide in Yusho patients over 30 years after the accidental poisoning of polychlorinated biphenyls in Japan Toxicol Ind Health 18 45-47 (2003)
- 3) Wanchu A, Khullar M, Sud A and Bamberg P Nitric oxide production is increased in patients with inflammatory myositis Nitric oxide Biol-Ch 3(6), 454-458 (1999)
- 4) Yamamoto T, Katayama I, and Nishioka K Nitric oxide production and inducible nitric oxide synthase expression in systemic sclerosis J Rheumatol 25, 314-317 (1998)



分担研究報告書

カネミ油症検診者のCKとアルドラーゼの異常に関する研究

分担研究者 吉村俊朗 長崎大学医学部保健学科 教授
研究協力者 沖田 実 長崎大学医学部保健学科 助手

研究要旨

カネミ油症検診者は、血清クレアチン・キナーゼ（以下、血清CK）の上昇や血清アルトラーゼ（以下、血清ALD）の低下がしばしば認められる。今年度は、過去3年間のカネミ油症検診者テーターを用い、個人の血清ALDの経過と変動、加えて、血清CK、血清ALD、肝機能のそれぞれとの関連性について調査し、血清ALD値の低下の原因について検討した。地域別に血清ALD値を検討すると、地区間で差が認められた。血清ALD値の低下は、測定方法の影響を受けている可能性があるか、今後、血液PCBsやPCQsとの関係なども慎重に検討する必要がある。

A. 研究目的

カネミ油症検診者は、血清クレアチン・キナーゼ（以下、血清CK）の上昇や血清アルトラーゼ（以下、血清ALD）の低下がしばしば認められる。そして血清CKの上昇については、これまで血中PCBs濃度高値がその要因の一つである可能性を報告した。しかし、血清ALDの低下に関しては、その要因を明らかにすることかてきなかった。そこで今年度は、過去3年間のカネミ油症検診者テーターを用い、個人の血清ALDの経過と変動、加えて、血清CK、血清ALD、肝機能のそれぞれとの関連性について調査し、血清ALD値の低下の原因について検討した。

B 研究と方法

1) 対象

2001年～2003年の間に長崎地区、王之浦地区、奈留地区でカネミ油症検診を2回以上受けた185名のうち、

血清CK、血清ALD、総コレステロールのすべてを毎回測定してきた79名（男性24名、女性55名）を対象とした。

2) 調査1 血清ALD、血清CK値、総コレステロールの関係

血清ALD値をもとに、検診者を毎回の検診で血清ALD値が正常値より低かった群（以下、低下群 $ALD < 19 IU/l$ ）、2回中1回、3回中2回、3回中1回の検診で血清ALD値が正常値より低かった群（以下、一時低下群）、毎回の検診で血清アルトラーゼ値が正常範囲であった群（以下、正常群 $19 IU/l \leq ALD \leq 47 IU/l$ ）の3群に分けた。そして、各群の血清CK値と総コレステロール値を一次元分散分析（以下、ANOVA）を用いて比較し、有意水準は5%未満とした。加えて、血清ALD値と血清CK値、血清ALD値と総コレステロール値、血清CK値と総コレステロール値との関連性を単相関分析を用いて検討した。

3) 調査2 地域別での血清ALD値の

比較

2001年～2003年の検診者を地区別に3群に振り分け（内訳 長崎地区26名、延へ56値、玉之浦地区34名、延へ77値、奈留地区19名、延へ39値）、それぞれの血清ALD値を比較した。統計処理にはANOVAを用い、ANOVAにて有意差を認めた場合にはFisherのPLSD法を適応して2群間の比較を行った。有意水準は5%未満とした。なお、血液検査センターは長崎地区内にあり、玉之浦地区、奈留地区は離島である。

C 結果

1) 調査1の結果

- ① 3年間の血清ALD値に基づいて検診者を群別した結果は表1に示すとおりで、検診者79名中、低下群は12名（15.2%）、一時低下群は30名（38.0%）、正常群は37名（46.8%）であった。
- ② 低下群、一時低下群、正常群のそれぞれの平均血清CK値は、 118.4 ± 48.9 UI/l、 121.6 ± 62.7 UI/l、 122.4 ± 52.1 UI/lであり、また、それぞれの平均総コレステロール値は 204.5 ± 34.5 mg/dl、 208.0 ± 30.3 mg/dl、 205.6 ± 35.6 mg/dlであった。血清CK値と総コレステロール値のいずれでも、3群間に有意差は認められなかった（図1）。
- ③ すべての群において、血清ALD値と血清CK値、血清ALD値と総コレステロール値、血清CK値と総コレステロール値の間には明らかな相関は認められなかった。（図2、3、4）。

2) 調査2の結果

長崎地区の血清ALD値は 2.4 ± 0.9 IU/l、玉之浦地区は 2.1 ± 0.7 IU/l、奈留地区は 1.9 ± 0.8 IU/lで、長崎地区は

他の2地区よりも有意に高値であった（図5）。また、血清ALD値のヒストグラムを見ても、長崎地区は他の2地区よりも右方に位置しており、有意差は明らかである。

D 考案

過去3年間のカネミ油症検診において、常に血清ALD値が低値であった検診者（低下群）と常に正常値であった検診者（正常群）を比較しても、それらの総コレステロール値には差はなかった。また、低下群において、血清ALD値と総コレステロール値の間には関連性を認めなかった。

現在のところ血清ALD値の低下の意義は不明である。アルトラーセは嫌気性解糖系酵素の一つで、3種類のアイソザイムからなる。それぞれ筋型であるA型、肝臓型であるB型、脳型であるC型に分かれる。従って、肝機能とアルトラーセの低下に何らかの相関が明らかに出来れば、アルトラーセの低下は肝由来のB型のアルトラーセ低下に由来していると考えられる。しかし、総コレステロールとの相関はなかった。また、昨年（2002年）の結果から、血清コリンエステラーゼとの相関もなかった。したがって、カネミ油症検診者で認められる血清ALD値の低下か、肝由来のアルトラーセの低下を示唆する可能性は低い。また、アルトラーセと甲状腺ホルモンの間にも関連性は認められなかったことをすでに報告した。一方、カネミ油症検診者の血清ALD値について地域別で検討すると、地区間に差が認められた。長崎地区の検診者の血清ALD値に比べ、玉之浦地区や奈留地区のアルトラーセは有意に活性低下が認められた。検診者から採取された血液を血液検査センターまで

運搬するのに必要とする時間に準拠して、アルトラーゼの活性が失われ、結果的に血清ALD値は低値を示した可能性がある。

過去3年間の長崎地区の検診者26名のうち、3名は毎回の検診で、6名は一回以上の検診で血清ALD値は低値を示しているのも事実である。したかつて、今回の結果のみからカネミ油症検診者で認められる血清ALD値低下の意義を完全に否定することはできず、今後も経過を追って検討する必要がある。

E 結論

カネミ油症検診者でしばしば認められる血清ALD値の低下は、測定方法の影響を受けており、重要な意義を示さない可能性がある。今後も経過観察が必要である。

文献

- 1) Aizawa H, Morita K, Minami H, Sasaki N and Tobise K Exertional rhabdomyolysis as a result of strenuous military training J Neurol Sci 132 239-240, 1995
- 2) Chia LG and Chu FL A clinical and electrophysiological study of patients with polychlorinated biphenyl poisoning J Neurol Neurosurg Psychiatry 48 894-901, 1995
- 3) Huang Y, Shinzawa H, Togashi H, Takahashi I, Kuzumaki T, Otsu K, Ishikawa K Interleukin-6 down-regulates expressions of the aldolase B and albumin genes through a pathway involving the activation of tyrosin kinase Arch Biochem Biophys 320 203-209, 1995
- 4) Kato H, Ishii Y, Hatsumura M, Ishida T, Ariyoshi N, Oguri K Significant suppression of aldolase B, carbonic anhydrase III and alcohol dehydrogenase in liver cytosol of rats treated with highly toxic coplanar PCB JPN Toxicol Environ Health 43, 20, 1997
- 5) Koopman-Esseboom C, Morse DC, Weisglas-Kuperus N, Lutkeschipholt IJ, Van der Paauw CG, Tuinstra LG, Brouwer A and Sauer PJ Effects of dioxins and polychlorinated biphenyls on thyroid hormone states of pregnant women and their infants Pediatr Res 36 468-473, 1994
- 6) Kuipers H Exercise-induced muscle damage Int J Sports Med 15 132-135, 1994
- 7) 黒岩義五郎, 村井由之, 三田哲司 油症患者における神経学的所見 福岡医誌 60 462-463, 1969
- 8) 奥村恂 内科的症狀と所見 小栗一太, 赤峰昭文, 古江増隆 (編) 油症研究-30年の歩み-初版, pp 165-181, 九州大学出版会, 福岡, 2000
- 9) Schneider CM, Dennehy CA, Rodearmel SJ and Hayward JR Effects of physical activity on creatine phosphokinase and the isoenzyme creatine kinase-MB Ann Emerg Med 25 520-524, 1995
- 10) Seo BW, Li MH, Hansen LG, Moore RW, Peterson RE and Schantz SL Effects of gestational and lactational exposure to coplanar polychlorinated biphenyl (PCB) congeners or 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) on thyroid hormone concentrations in weanling rats Toxicol Lett 78 253-262, 1995
- 11) 庄司進一 クレアチンキナーゼ 日本臨床広範囲血液・尿化学検査