

関連を検討した。血清中性脂肪値はいずれの神経心理検査にも関連しなかったが、血清総コレステロール値の上昇に伴い、MMSE およびHDS-Rの点数が低下した。特にMMSEは認知機能の世界的標準であり、これの低下は認知機能全体の有意な低下を示している。

欧米の疫学調査では、血清総コレステロール値の上昇とアルツハイマー型認知症との関連が示唆されている^{3,4,5)}。特に中年期の高コレステロール血症は老年期の認知機能低下³⁾、およびアルツハイマー病発症⁴⁾との関連が示唆されている。そのメカニズムとしては、動脈硬化促進による脳血流の低下、アミロイド前駆蛋白の代謝への影響⁶⁾、およびβアミロイド蛋白の産生促進によるアルツハイマー病発症促進⁷⁾などが推定されている。スタチンを用いてコレステロール値を低下させると、認知機能低下が抑制されるとの報告⁵⁾もあり、高コレステロール血症の治療の有用性も示唆されている。

一方、油症患者の臨床検査値の検討より、油症の急性期では血清中性脂肪の上昇、慢性期においても血清中性脂肪および血清総コレステロール値の上昇が報告されている¹⁾。油症患者224名の縦断研究により、血中PCB値が10倍以上増加している例では、血清脂質の有意な増加を認めた²⁾。したがって、血中PCB高値による血清総コレステロール値上昇が、油症患者における認知症発症のリスクを増大させる可能性が考えられた。

この研究は少人数でクロスセクショナルなデザインであり、結果の解釈は慎重におこなうべきである。しかしながら本研究で、油症発生地域でも総コレステロールが認知症のリスクとなりうることを示しており、今後、油症患者でも認知機能の評価、および高コレステロール血症の治療の検討が必要と思われた。

E. 結論

油症患者の発生した地域でのもの忘れ外来受診者を対象とし、血清脂質と認知機能との関

連を検討したところ、高コレステロール血症は認知機能障害のリスクとなることが示唆された。今後は油症患者を対象に詳細な認知機能の評価が必要と思われた。

F. 文献

- 1) 徳永ら：福岡医誌 90: 157-161, 1999
- 2) Tokunaga S, et al. Fukuoka Acta Med 94: 110-117, 2003
- 3) Kivipelto M, et al. Neurology 56: 1683-1689, 2001
- 4) Kivipelto M, et al. BMJ 322: 1447-1451, 2001
- 5) Kristine Y, et al. Arch Neurol 59:378-384, 2002
- 6) Bodovitz S, et al. J Biol Chem 271: 4436-4440, 1996
- 7) Simons M, et al. PNAS 95: 6460-6464, 1998

G. 研究発表

なし

H. 知的所有権の取得状況

なし

分担研究報告書

油症における性ホルモン影響

分担研究者 辻 博

北九州津屋崎病院内科 部長

研究要旨 2005 年度福岡県油症一斉検診を受診した油症認定女性患者 53 例についてプロラクチン、エストラジオールおよびプロゲステロンと血中ポリ塩化ビフェニル (PCB) 濃度との関連について検討した。血中 PCB 濃度とプロラクチン値およびプロゲステロン値の間に相関はみられなかった。血中 PCB 濃度とエストラジオール値の間に有意の負の相関を認めたが、55 歳以上の患者の血中 PCB 濃度とエストラジオール値の間には相関はみられなかった。また、PCB 低濃度群および PCB 高濃度群のプロラクチン値、エストラジオール値およびプロゲステロン値に差はみられなかった。

A. 研究目的

本邦において 1968 年 4 月頃よりポリ塩化ビフェニル (PCB) 混入ライスオイル摂取により北部九州を中心に発生した油症では、原因油の分析から油症の原因物質としてポリ塩化ジベンゾフラン (PCDF) の毒性影響が大きいと考えられる¹⁾。油症発生以来 30 年以上が経過し種々の症状は軽快しているが、重症例においては体内の PCB 濃度が今なお高く血中 PCB の組成には未だに特徴的なパターンが認められ、慢性中毒に移行していると推定される。PCDF は、狭義のダイオキシン、ポリ塩化ジベンゾパラジオキシン (PCDD) とともにダイオキシン類と総称されている。これらの物質の毒性は細胞質に存在する芳香族炭化水素受容体 (Ah 受容体) を介すると考えられているが、その機構の詳細は未だ不明である。

近年、PCB、ダイオキシン類が、ホルモンの合成、分泌、輸送、受容体との結合、作用あるいは不活化等を阻害

することにより生体の恒常性維持、生殖、発達、行動に関与する正常なホルモン作用を障害する外因性の物質、内分泌攪乱物質として注目されている。1976 年にイタリア北部のセベソで発生したダイオキシン類汚染事故では、事故後に出生が女兒に偏る傾向が報告されている²⁾。一方、ダイオキシンに暴露した男性においてテストステロンの低下と黄体形成ホルモンおよび卵胞刺激ホルモンの上昇が報告されている³⁾。

油症患者におけるホルモン影響については甲状腺機能が検討されており、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ベトリヨード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⁴⁾。また、油症発症 28 年後の 1996 年の甲状腺機能検査では、甲状腺ホルモンは血中 PCB 濃度 3.0 ppb 以上の PCB 高濃度群と 3.0 ppb 未満の PCB 低濃度群の間に差がみられなかったが、

抗サイログロブリン抗体が高濃度群の41例中8例(19.5%)と低濃度群の40例中1例(2.5%)に比べ高頻度に認められた⁵⁾。しかしながら、油症における原因油の内分泌攪乱物質としてのヒトへの影響についての詳細は未だ不明である。

そこで、今回は油症患者において女性患者のプロラクチン、エストラジオールおよびprogesteroneを測定し、油症における原因油の内分泌攪乱物質としての意義について検討する。

B. 方法

2005年度福岡県油症一斉検診の受診者中、プロラクチン、エストラジオールおよびprogesteroneを測定しえた油症認定女性患者53例を対象とした。プロラクチンは化学発光免疫測定法(chemiluminescence immunoassay, CLIA)で、エストラジオールおよびprogesteroneは電気化学発光測定法(electrochemiluminescence immunoassay, ECLIA)で測定し、血中PCB濃度との関連について検討した。

結果は平均±標準偏差(mean±S.D.)で表し、平均値の比較についてはt検定を用いた。

C. 結果

2005年度福岡県油症一斉検診を受診し、性ホルモンを測定しえた女性患者53例の平均年齢は66.8±11.3(37-84)歳、平均PCB濃度は2.85±1.83(0.17-11.8)ppbであった。血中PCB濃度と年齢の間に有意の正の相関を認めた($r=0.3677$, $P<0.01$)。

油症における性ホルモンとPCBの

関連をみるために女性患者53例について血中PCB濃度とプロラクチン値、エストラジオール値およびprogesterone値の相関について検討した。血中PCB濃度とプロラクチン値($r=-0.0827$)およびprogesterone値($r=-0.2441$)の間に相関をみなかったが、血中PCB濃度とエストラジオール値の間に有意の負の相関を認めた($r=-0.3894$, $P<0.005$)。しかしながら、55歳以上の女性患者47例についての血中PCB濃度とエストラジオール値の間には相関はみられなかった($r=-0.1562$)。

次に、55歳以上の女性患者47例について血中PCB濃度が3.0ppb未満の患者26例をPCB低濃度群、3.0ppb以上の患者21例をPCB高濃度群として両群間のプロラクチン値、エストラジオール値およびprogesterone値について検討を行なった。PCB低濃度群の平均年齢は70.0±7.5歳、平均PCB濃度は2.16±0.58ppb、PCB高濃度群の平均年齢は69.7±7.9歳、平均PCB濃度は4.28±2.06ppbであった。プロラクチン値はPCB低濃度群12.9±24.9ng/mlに対して高濃度群6.6±2.3ng/mlと低濃度群に高い傾向を認めたが、有意ではなかった。エストラジオールについてはPCB低濃度群13.0±9.9pg/mlに対して高濃度群11.0±1.8pg/ml、progesteroneについてはPCB低濃度群0.14±0.09ng/mlに対して高濃度群0.16±0.12ng/mlであり、いずれも差はみられなかった。

D. 考察

今回の検討では女性患者の血中

PCB 濃度とエストラジオール値の間に有意の負の相関を認めたが、55 歳以上の女性患者についての血中 PCB 濃度とエストラジオール値の間には相関はみられなかった。血中 PCB 濃度と年齢の間に有意の正の相関を認めることよりエストラジオール値の低下は閉経によるものと考えられる。また、55 歳以上の女性患者について PCB 低濃度群および高濃度群のプロラクチン値、エストラジオール値およびプロゲステロン値に差はみられなかった。

今回の検討では血中 PCB 濃度とプロラクチン、エストラジオールおよびプロゲステロンとの関連について検討したが、油症原因油の分析から算出した毒性等量 (TEQ) より原因物質として毒性影響が大きいと考えられる PCDF との関連について検討する必要があると考えられる。

E. 参考文献

1. Masuda Y, Yoshimura H : Polychlorinated biphenyls and dibenzofurans in patients with Yusho and their toxicological significance : A Review. Amer J Ind Med 5 : 31-44,1984.
2. Mocarelli P. Brambilla P. Gerthoux PM. Patterson DG Jr. Needham LL. Change in sex ratio with exposure to dioxin. Lancet 348 : 409, 1996.
3. Egeland GM. Sweeney MH. Fingerhut MA. Wille KK. Schnorr TM. Halperin WE. Total serum testosterone and gonadotropins in workers exposed to dioxin. American Journal of Epidemiology 139 : 272-81, 1994.
4. 村井宏一郎, 辻 博, 梶原英二, 赤木公博, 藤島正敏. 油症患者の甲状腺機能. 福岡医学雑誌 76 : 233-238,1985.
5. 辻 博, 佐藤薫, 下野淳哉, 東晃一, 橋口衛, 藤島正敏. 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.

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 37 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が、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 2005 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

BMI は総コレステロール (以下 T.C)、LDL コレステロール (以下 LDL-C) とは相関を認めなかったが、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 (以下 HDL-C) 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・検討すると、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が、T.C、HDL-C、LDL-C、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。

D. 考察

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。今回の油症発生後 37 年の検討でも、多くの検査所見は軽快しているが、なお油症認定患者の多くに T.C あるいは中性脂肪の上昇が認められている。

福岡県久山町における高コレステロール血症 (T.C 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。油症認定患者の内分泌・代謝異常も加齢あるいは生活様式の変化の影響を否定できない。

E. 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、池田耕一、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

清原 裕：【マクロとミクロの疫学 臨床から遺伝子まで】心血管領域 日本人における心血管疾患の動向一久山町研究から。現代医療 35(1)：2-7、2003

分担研究報告書

油症認定患者血中 glutathione peroxidase の検討

分担研究者	佐藤伸一	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
	小川文秀	長崎大学医学部皮膚科	講師

研究要旨 PCBはsuperoxideを代謝過程で発生するため35年以上経過した現在高PCB血症である油症患者は酸化ストレス状態と考えられる。油症患者におけ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常人の血清を用いて scavenger enzyme である glutathione peroxidase 濃度をELISA法にて測定した。油症患者49名および健常人19名の血中濃度は各々 $17.224 \pm 0.942 \mu\text{g/ml}$ 、 $16.363 \pm 1.084 \mu\text{g/ml}$ で対照群と油症患者の間に有意差を認めなかった。

A. 研究目的

事件発生から35年以上を経て、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。PCB中毒である油症患者は35年以上たった現在でも血中のPCB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(O_2^-)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と考えられる。我々はすでに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ている。また O_2^- の消去に働く scavenger enzyme である superoxide dismutase (SOD)の血中濃度が油症患者において異常である事を報告した。²⁾即ち現在の油症は慢性の酸化ストレス状態であり scavenger enzyme の一つであるSODに異常をきたしていたと考えている。今回別の scavenger enzyme である glutathione peroxidase (GPX)を選択し、油症患者における酸化ストレスの影響を更に検討した。

B. 研究方法

①対象：2005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49名を対象とし、検診時に採血を行い、凍結保存しGPX測定用サンプルとした。また、年齢を合致させた健常人19名を対照とした。

②血中GPX濃度測定：血中GPX濃度はGlutathione Peroxidase ELISA Kit (CALBIOCHEM)を用いて計測した。

③統計的処理：計測値をもってMann-Whitney's U testにて検討した。

C. 研究結果

油症患者49名および健常人19名の平均年齢は各々 69.5 ± 1.4 及び 67.1 ± 1.6 才で、血中GPX濃度は各々 $17.224 \pm 0.942 \mu\text{g/ml}$ 、 $16.363 \pm 1.084 \mu\text{g/ml}$ であった。対照群と油症患者に有意差を認めなかった。(図)

D. 考察

O_2^- はSODにより H_2O_2 へと触媒され、 H_2O_2 はGPXやCatalaseにより H_2O へと変換される。即ちGPXはglutathione存在下で過酸化水素水、ヒドロペルオキシドを水、アルコールに変換する反応を触媒する酵素でSOD、Catalaseと共に活性酸素種の消去に重要な役割を果たしている。我々は油症患者血中においてSODの中

で恒常発現型である Cu,Zn-SOD の有意な低下と誘導型である Mn-SOD の有意な上昇を報告している。2) 即ち O₂ から H₂O₂ への反応を触媒する酵素である SOD の異常を油症において確認した。今回その先の反応である H₂O₂ から H₂O への触媒酵素 GPX の血中での濃度を検討したが量的には有意差を認めなかった。GPX は高齢者において低値傾向を示すとの報告があり、悪性腫瘍、慢性透析などでの低値が報告されている。³⁾ また NO は GPX の不活性化するとの報告もある。⁴⁾ 我々はすでに油症患者の血液において NO の代謝産物である nitrite の高値を確認しているが、今回の計測では予測に反し GPX は低値を示さなかった。⁵⁾ 今回の検討において年齢を合わせた健常対照群との間に有意差を認めなかった事は油症における酸化ストレスは血中 GPX の値に影響を与えない範囲である可能性が考えられ、GPX が油症の酸化ストレスにおけるマーカーとして機能しない可能性が推察された。また何らかの feed back 機構が働き健常レベルにとどまっている可能性も否定できない。慢性酸化ストレス状態である油症患者においては今後ストレスの蓄積が予想されるため厳重な定期的観察が必要と考えられる。

E. 文献

1) Gregory G. Oakley et al, Oxidative DNA Damage Induced by Activation of Polychlorinated Biphenyls (PCBs): Implications for PCB-Induced Oxidative

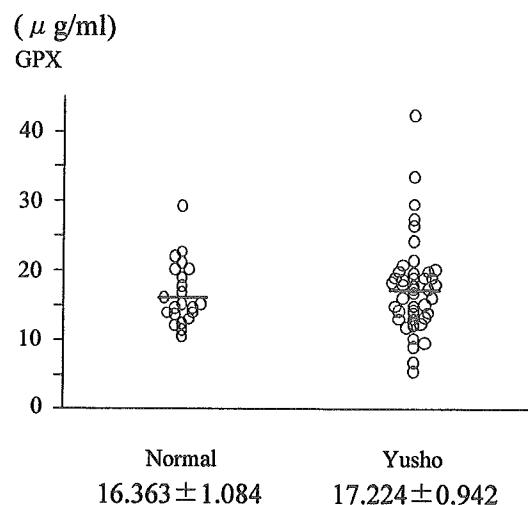
Stress in Breast Cancer. Chem. Res. Toxicol. 9, 1285-1292 (1996)

2) Shimizu K et al Serum antioxidant levels in Yusho victims over 30 years after the accidental poisoning of polychlorinated biphenyls in Nagasaki, Japan Toxicol Ind Health 19: 37-39, 2003

3) 井村敏雄他 II. 生化学的検査 B. 酵素関係(アイソザイムを含む) 日本臨床 53 増 428-430, 1995.

4) Asahi M et al Inactivation of glutathione peroxidase by nitric oxide. J Biol Chem 270(36): 21035-21039, 1995

5) Shimizu K et al 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, 2002.



(図)

分担研究報告書

油症認定患者血中 nitrotyrosine の検討

分担研究者	佐藤伸一	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
	小川文秀	長崎大学医学部皮膚科	講師

研究要旨 代謝の過程で superoxide を発生する PCB の中毒症である油症は 35 年以上たった現在慢性の酸化ストレス状態と考えられる。また油症患者の血中において nitric oxide(NO)の代謝産物である nitrite の有意な高値を報告している。NO は superoxide 存在下で直ちに peroxynitrite となりアミノ酸の窒化を起し nitrotyrosine(NT)を生じる。最近種々の疾患で NT の関与が報告されており油症患者血中における NT の測定を行った。油症患者血中 NT 値は $1.322 \pm 0.544 \text{ nM}$ 、健常人は $0.681 \pm 0.260 \text{ nM}$ で有意差を認めなかった。

A. 研究目的

事件発生から 35 年以上を経て、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 が有意に正常対照群より高い事を報告している。

²⁾ NO は O_2 存在下に直ちに ONOO-となり強い反応性を示す。最近 ONOO-により窒化をうけて生じた nitrotyrosine (NT)に対する抗体が作られ ONOO-の疾病における関与が検討されている。³⁾今回油症患者血中 NT を測定し油症患者のにおける ONOO-の関与を検討した。

B. 研究方法

①対象：2005 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 54 名を対象とした。検診時に採血を行い NT 測定用サンプルとした。年齢を合致させ

た健常人 43 名を対照とした。

②血中 NT 測定：血中 NT 測定は Hycult biotechnology 社の ELISA kit を使用し測定した。

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 69.2 ± 2.5 才、健常人 68.0 ± 1.0 才であった。油症患者血中 NT 値は $1.322 \pm 0.544 \text{ nM}$ 、健常人では $0.681 \pm 0.260 \text{ nM}$ で有意差は認めなかった。(図)

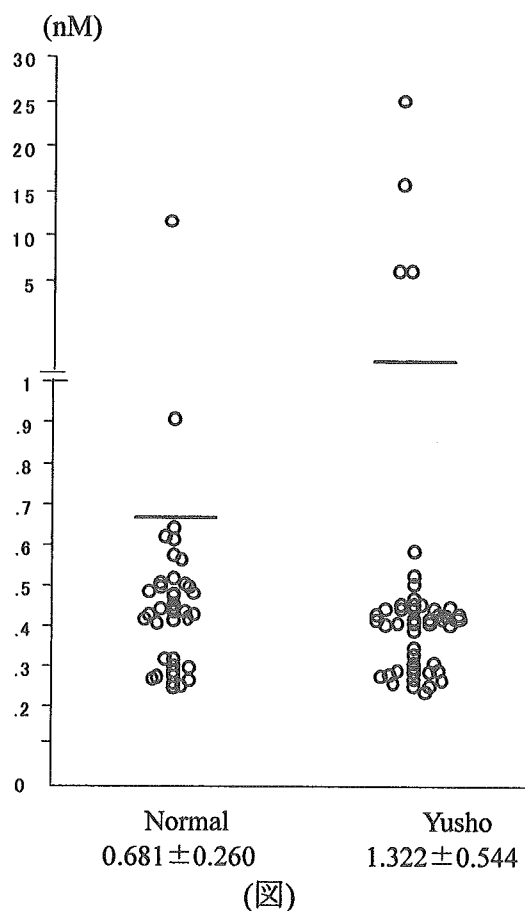
D. 考察

NO は O_2 存在下に ONOO-となり強い組織障害を起こすと考えられている。NT の作用でできた最終産物の NT 高値は膠原病などで報告されており、³⁾動脈硬化病変の局所等においてその局在が確認されている。一方 PCB はその代謝過程で O_2 を生じると報告されており、我々はすでに酸化ストレスのマーカーである 8-Isoprostane の尿中高値を高 PCB 血症である油症患者において報告している。また NO の代謝産物である nitrite の有意な高値を油症患者血中において確認している。²⁾即ち O_2 を産生する PCB の血中高値

を持続している油症患者においては NT 高値が予想されたが結果的には有意差を認めなかった。今回の結果より油症においては組織傷害性が強いと考えられている ONOO-自体多く生じていないのか、最終産物である NT の代謝の関係で血中に長くとどまらないのかは不明であり、今後更なる検討が必要と考えられた。また個別的には異常に高値を示す症例が数例存在しており、SLE では血中 NT 値が病勢と相関するとの報告もある。³⁾このような高値症例では慢性的に ONOO-にさらされていると推察され今後種々の組織障害が出現する可能性が懸念される。今後油症患者において嚴重なるフォローアップが個別的にも重要と考えられる。

E. 文献

- 1) Oakley GG. 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) Shimizu k et al 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, 2002.
- 3) Morgan PE et al Increased levels of serum protein oxidation and correlation with disease activity in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 52(7): 2069-79, 2005.



分担研究報告書

カネミ油症検診者の末梢神経、筋の変化および・糖尿病の合併について

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 中野 治郎 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）の上昇や血清アルドラーゼ（以下、血清アルドラーゼ）の低下がしばしば認められる。長崎、玉之浦、奈留地域別に血清アルドラーゼ値を検討すると、地区間で差が認められた。血清アルドラーゼ値の低下が、測定方法の影響を受けている可能性があるため、経時的にアルドラーゼの活性を測定した。結果は測定値に変化はなく地区別の低下は他の要因が関与している。抗高脂血症薬とクルクミン（ウコン）の服用は血中CK、PCB、PCQ、総コレステロール、アルドラーゼ濃度には影響を与えていない。又、PCBがImmunomodulatorだとする報告があり、抗GAD抗体を測定したが、1例で抗体価が高値を示したが、陽性率は他文献の正常コントロール群より低かった。

A. 研究目的

カネミ油症検診者では、血清クレアチン・ホスフォカイネースの上昇が約15%に認められ、血清アルドラーゼ値も検診者の60.2%で低下していた。カネミ油症検診者で認められる血清CK上昇の要因を平成6年から平成14年度の検診データから検討した。その結果、PCB血中濃度と甲状腺ホルモン値に相関はなく、CKの上昇と甲状腺機能は無関係であることを明らかにした。しかし、CKの上昇と運動量もしくはBUN等は相関が認められてきた。平成16年度までの検診において、長崎地区の血清アルドラーゼ値は 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。血清アルドラーゼ値は測定地域での差があるかどうか、採血、保存条件等、アルドラーゼ測定値に及ぼす影響の有無に関して検討を行った。

一方、カネミ油症患者における治療法の確定は未だなされていない。高脂血症の薬やクルクミン（ウコン）などがPCBやダイオキシンの血中からの代謝に影響

を及ぼすとの報告も散見されるので、これらの服薬の有無をアンケート調査し、血中CK、PCB、PCQ、総コレステロール、アルドラーゼ濃度との関係について検討した。

PCBに暴露した患者において、血清GAD抗体が陽性との報告がある。カネミ油症検診者においても、血糖高値を示す例が少なからず認められるので、併せて、血清GAD抗体の陽性率を求め、PCBの糖代謝に及ぼす影響も検討する。

B. 研究と方法

1) 調査1：血清アルドラーゼ、血清CK値、総コレステロールの関係

2000年～2004年の間に長崎地区、玉之浦地区、奈留地区でカネミ油症検診を2回以上受け、血清CK、血清アルドラーゼ、総コレステロール濃度のすべてを毎回測定できた133名（男性45名、女性88名）を対象とした。血清アルドラーゼ値の結果の基づき、対象者を1) 正常群：毎回正常範囲（ $1.9 \text{ IU/l} \leq \text{アルドラーゼ} \leq 4.7 \text{ IU/l}$ ）であった検診者、2) 一時低下群：毎回ではないが一回以上の検診で正常範

囲より低値（アルドラーゼ <1.9 IU/l）を示した検診者、3）常に正常範囲より低値を示した検診者に分けた。そして、各群の血中PCB・PCQ濃度、血清CK値、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、血清アルドラーゼ値と血清CK値、血清アルドラーゼ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について、単相関分析を用いて検討した。

2) 調査2：地域別での血清アルドラーゼ値の比較

対象は調査1と同様とし、2001年～2004年の検診者を地区別に3群に振り分け（内訳：長崎地区34名、延べ115値、玉之浦地区58名、延べ217値、奈留地区41名、延べ111値）、それぞれの血中PCB、PCQ濃度、血清アルドラーゼ値を比較した。加えて、健常人（内訳：長崎地区1名、玉之浦地区9名、奈留地区7名

）との比較も行った。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。

3) 調査3：時間経過による血清アルドラーゼ値変動の検証

健常者6名を対象とし、採血してから検査を行うまでに経過した時間が血清アルドラーゼ値に及ぼす影響について検証した。対象から採血した血液を上清分離した後、0時間、3時間、6時間、9時間、12時間、24時間、36時間、48時間、7℃の環境に放置した。その後、通常血清アルドラーゼ値測定を行い、比較検討した。

4) 調査4：カネミ油症患者における高脂血症薬等の影響

平成7年～16年の期間でカネミ油症健康診断を受診した者のうち、薬物の服用情報が得られた61名を対象とし、平成16年の健康診断の際、アンケートにより薬物服用の有無ならびに服用開始時期等の情報を収集した。そして、高脂血症治療薬を服用している者としていない者を振り分け、血中PCB/PCQ濃度、血清CK値、総コレステロール値、血清アルドラーゼ値の平均値を比較した。高脂血症薬を服用している者に関しては、服用前と服用後における各項目の推移を検討した。加えて、クルクミン（ウコン）を服用している者についても同様な検討を行った。

5) 調査5：抗GAD抗体の測定

2005年のカネミ油症検診204名を対象とし、血清に含まれる抗GAD抗体の抗体価を測定した。

C. 結果

1) 調査1の結果

- ① 3年間の血清アルドラーゼ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133名中、低下群は22名（16.5%）、一時低下群は67名（51.1%）、正常群は44名（33.1%）であった。
- ② 血中PCB、PCQ濃度は低下群、一時低下群、正常群の3群間に有意差はなかった（図1）。
- ③ 低下群、一時低下群、正常群のそれぞれの平均血清CK値は、 191.5 ± 36.4 UI/l、 202.3 ± 29.3 UI/l、 198.0 ± 33.6 UI/lで、低下群と一時低下群の間に有意差が認められた。一方、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、3群間に有意差は認められなかった。
- ④ すべての群において、血清アルドラーゼ値と血清CK値の間には明らかな相関は認められなかった。

2) 調査2の結果

長崎地区、玉之浦地区、奈留地区の血中PCB濃度は、それぞれ 1.2 ± 0.96 ppb、 4.2 ± 2.8 ppb、 3.1 ± 1.5 ppbであり、3群のそれぞれの間に有意差が認められた。また、血中PCQ濃度はそれぞれ 0.26 ± 0.45 ppb、 0.57 ± 0.56 ppb、 0.37 ± 0.30 ppbであり、長崎地区と玉之浦地区の間に有意差が認められた(図2)。

長崎地区の血清アルドラーゼ値は 2.5 ± 0.7 IU/l、玉之浦地区は 2.1 ± 0.7 IU/l、奈留地区は 1.9 ± 0.5 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3)。また、血清アルドラーゼ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。

3) 調査3の結果

全ての対象から得た血液検体において、採血から検査までの時間経過(0時間~48時間)による血清アルドラーゼ値の低下は認められなかった(図4)。

4) 調査4の結果

対象の内訳を表2示す。高脂血症薬を服用している検診者とそうでない検診者を比較すると、服用している検診者の方が血中PCQ濃度が高値を示し、その他の項目では有意差は認められなかった(図5)。また、クルクミンを服用している検診者4名については、それを服用する前と後の各項目データを比較したが、特に因果関係は見いだせなかった(図6、7)。

5) 調査5の結果

対象204名中、抗GAD抗体が測定できたのは110名で、その110名の中で抗GAD抗体陽性を示したのは4名(3.6%)であった。特に1名は極めて高値を示した(22300 U/m)。

D. 考案

カネミ油症検診者の血清アルドラーゼ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アルドラーゼ値に比べ、玉之浦地区や奈留地区のアルドラーゼ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、アルドラーゼの活性が失われ、結果的に血清アルドラーゼ値は低値を示した可能性があることを昨年度指摘したが、アルドラーゼ測定値は、血清保存温度、採血から測定までの時間での影響はなかった。しかも、カネミ油症検診者におけるアルドラーゼの低下は、常に血清アルドラーゼ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、PCBの値、PCQの値に差がなく、それらの総コレステロール値にも差がなかった。現在のところ血清アルドラーゼ値の低下の意義は不明である。アルドラーゼ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、肝機能とアルドラーゼの低下に何らかの相関が明らかに出来れば、アルドラーゼの低下は肝由来のB型のアルドラーゼ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アルドラーゼ値の低下が、肝由来のアルドラーゼの低下を示唆する可能性は低い。また、アルドラーゼ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。過去3年間で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アルドラーゼ値は低値を示していても今後も経過を追って検討する必要がある。

カネミ検診者のアンケート調査から、12名の高脂血症治療薬および4名のクルクミンを服用している検診者のPCBと

PCQの変化を検討したが、CK、PCB、PCQ、総コレステロール、アルドラーゼ濃度に明らかな変化はなかった。高脂血症治療薬およびクルクミンには明らかな治療効果を示す所見は得られなかった。

抗GAD抗体陽性は3.6%に認められた。Sebokova(2002)らの報告によるとPCB生産工場の労働者の40.4%に高値であり、コントロール群では10.5%と報告している。カネミ油症検診者においては、必ずしも抗GAD陽性者率は高率ではないが、1名で23300u/mlと高値であり、PCBがimmunomodulationとして作用する可能性は十分にあり得ると考える。

E. 結論

カネミ油症検診者でしばしば認められる血清アルドラーゼ値の低下は、測定方法の影響を受けている可能性は少ない。臨床症状はないが、少なくともアルドラーゼ低下の意義を検討する必要がある。

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 T, Kuzumaki T, Otsu K, Ishikawa K: Interleukin-6 down-regulates expressions of the *アルドラーゼ olase 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 *アルドラーゼ olase B*, carbonic anhydroase 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: 内科的症候と所見. 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, Rodarmel 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) Sebkova E, Klimes I: High prevalence of anti-glutamic acid decarboxylase (Anti-GAD) antibodies in employees at a polychlorinated biphenyl production factory. *Arch Environ Health* 57(5): 412-415, 2002.
- 11) 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.
- 12) 庄司進一: クレアチンキナーゼ. 日本臨床広範囲血液・尿化学検査免疫学的検査—その数値をどう読むか—第4版, 上銘外喜夫 (編) : pp.262-265, 日本臨床社 大阪 1995.
- 13) Sorichter S, Koller A, Haid C, Wicke K

- Judmaier W, Werner P and Raas E: Light concentric exercise and heavy eccentric muscle loading: effects on CK, MRI and markers of inflammation. *Int J Sports Med* 16: 288-292, 1995.
- 14) Stone R: Environmental toxicants under scrutiny at Baltimore meeting, news. *Science* 267: 1770-1771, 1995.
- 15) 吉村俊朗, 沖田実, 東登志夫, 上山裕文, 伊藤 聖: カネミ油症検診者におけるクレアチンキナーゼ上昇の意義、*福岡医誌* 88: 216-219, 1997.
- 16) 吉村俊朗, 沖田実, 上山裕文, 伊藤聖, 後藤公文, 末松貴史: Polychlorinated Biphenyls (PCB) の末梢神経髄鞘におよぼす影響について. *福岡医誌* 88: 211-215, 1997.
- 17) 吉村俊朗, 沖田実, 川副巧成, 中野治郎, 中尾洋子: カネミ油症検診者における血清クレアチンキナーゼ上昇の要因に関する検討, *福岡医誌* 90 :246-250, 1999.
- 18) 吉村俊朗, 沖田実, 福田卓, 藤本武士, 中尾洋子: カネミ油症検診者における血清CK上昇の意義—ラット筋細胞膜の freeze fracture 法による変化—, *福岡医誌* 92:123-234, 2001
- 18) 吉村俊朗, 沖田実, 中野治郎、白石裕一、岩永洋、友利幸之介、岡本眞須美: カネミ油症検診者に見られる血清クレアチンキナーゼとアルドラーゼの異常, *福岡医誌* 94:97-102, 2003.

表1 調査1：血清アルドラーゼ値に基づく分類

群	人数	性別内訳		地区別内訳		
		男性	女性	長崎	玉之浦	奈留
低下群	22名 (16.5%)	7名	15名	2名	12名	8名
一時低下群	67名 (51.1%)	22名	45名	14名	28名	25名
正常群	44名 (33.1%)	16名	28名	18名	18名	8名
合計	133名 (100.0%)	45名	88名	34名	58名	41名

A：血中PCB濃度

B：血中PCQ濃度

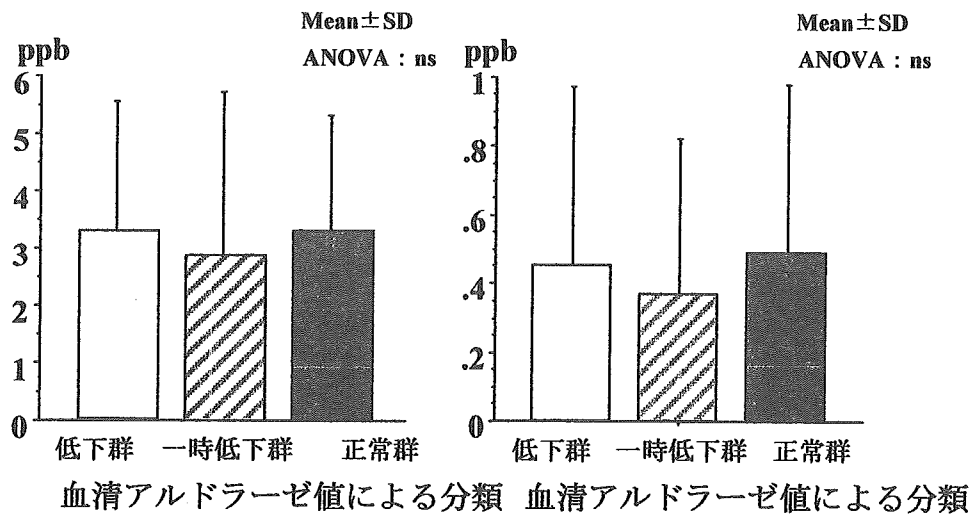


図1 各群の血中PCB、PCQ濃度

A：血中PCB濃度

B：血中PCQ濃度

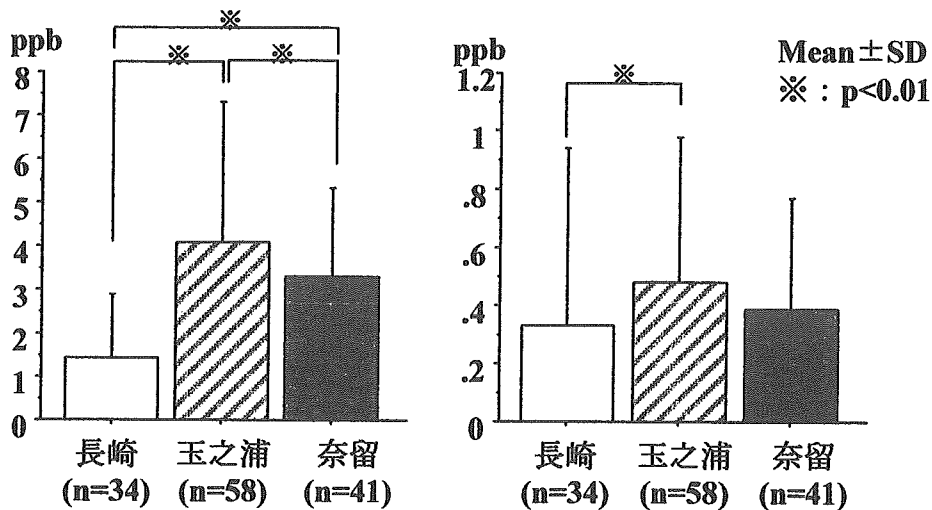


図2 地区別の血中PCB・PCQ濃度

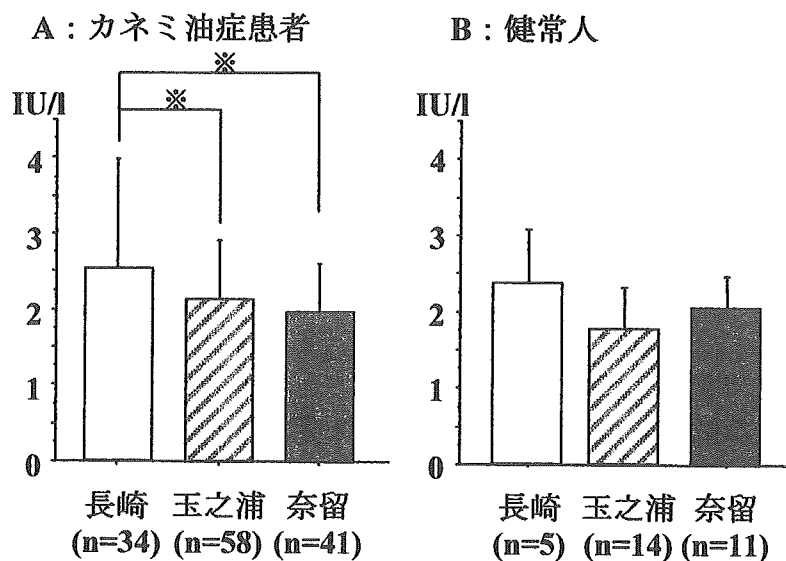


図3 地区別の血清アルドラーゼ値

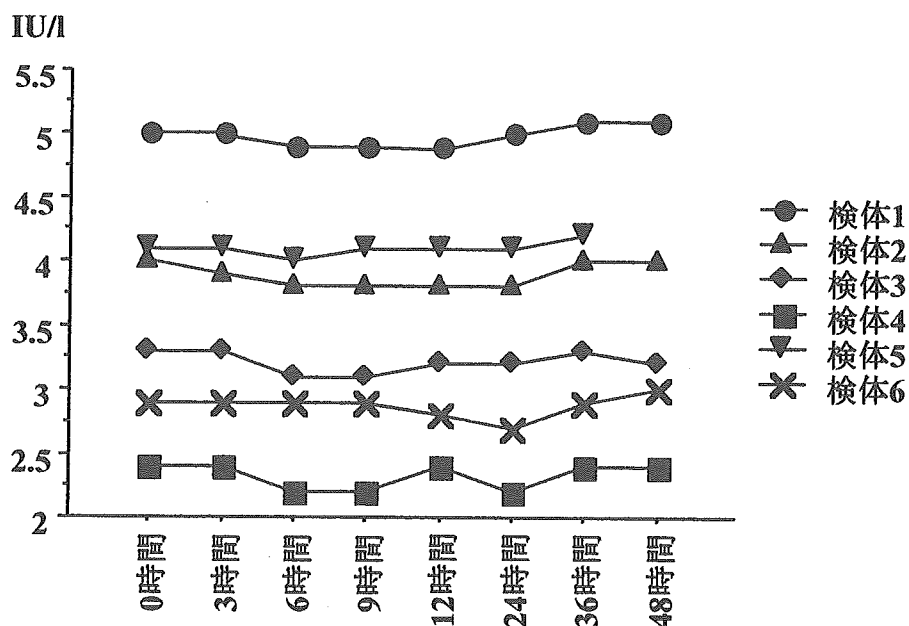


図4 時間経過による血清アルドラーゼ値の変動

表2 調査4: 対象の内訳

性別	高脂血症薬服用の有無			
	服用なし		服用あり	
	患者数 (%)	延べデータ数 (%)	患者数 (%)	延べデータ数 (%)
男性	17 (34.7%)	96 (28.9%)	1 (8.3%)	9 (10.1%)
女性	32 (65.3%)	236 (71.1%)	11 (91.7%)	72 (89.9%)
合計	49 (100%)	332 (100%)	12 (100%)	89 (100%)

A : 血清CK値 B : 血中PCB濃度 C : 血中PCQ濃度 D : 総コレステロール値 E : 血清アルトラーゼ値

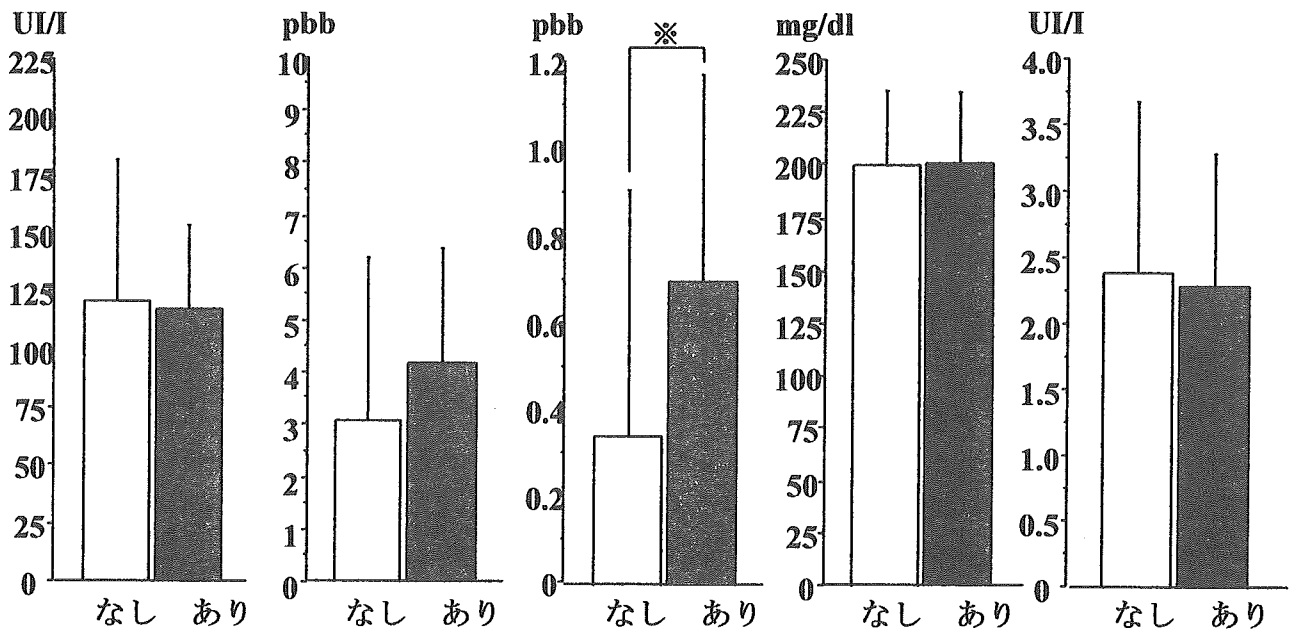


図5 高脂血症薬服用の有無と各項目値

なし：高脂血症薬を服用していない検診者
あり：高脂血症薬を服用している1検診者

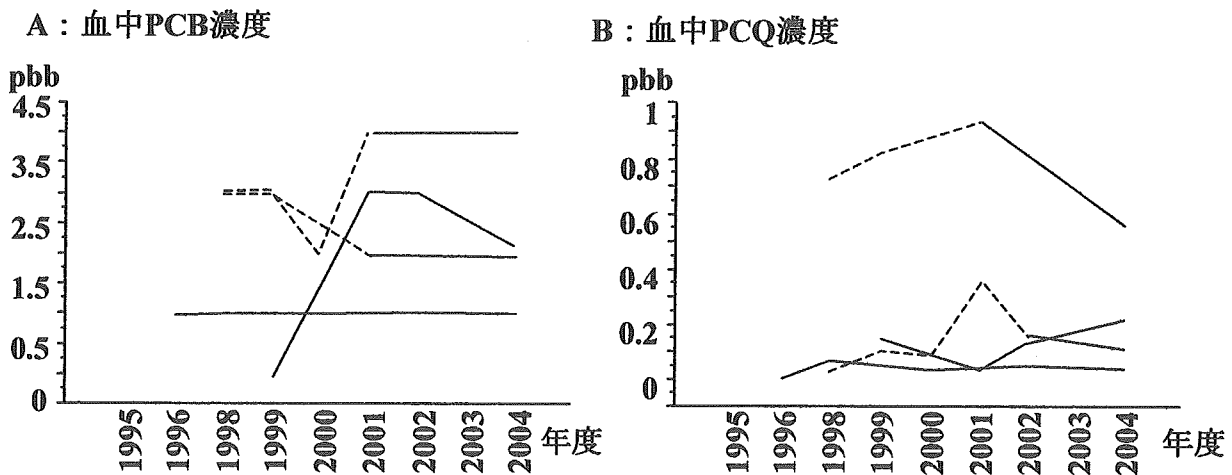
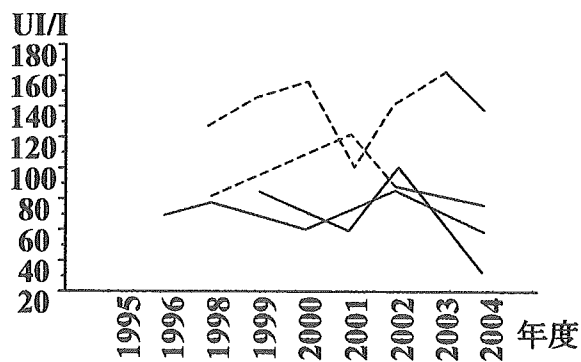


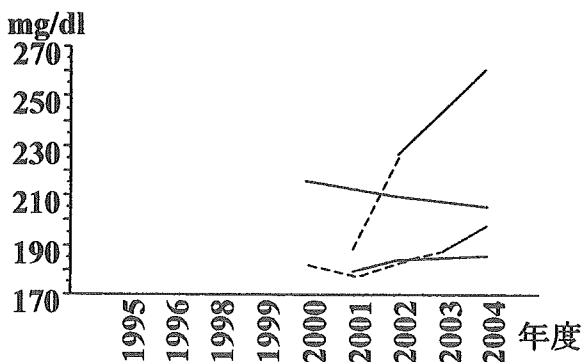
図6 ウロン服用と血中PCB・PCQ濃度の推移

※服用前を点線、服用後を実線で示している

A：血清CK値



B：総コレステロール値



C：血清アルドラーゼ値

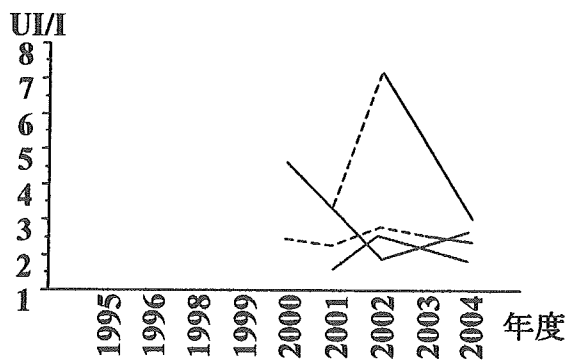


図7 ウコン服用と血清CK値、総コレステロール値、血清アルドラーゼ値の推移

※服用前を点線、服用後を実線で示している

分担研究報告書

熱媒体の人体影響とその治療法に関する研究（総括）

1. 油症患者の追跡に関する研究

2. 高齢者の比較対照群における血中ダイオキシン類濃度測定に関する研究

分担研究者	吉村 健清	福岡県保健環境研究所	所長
研究協力者	小野塚大介	福岡県保健環境研究所	管理部情報管理課 技師
研究協力者	片岡恭一郎	福岡県保健環境研究所	管理部情報管理課 課長
研究協力者	飯田 隆雄	福岡県保健環境研究所	保健科学部 部長

研究要旨：

1. 人体におけるダイオキシン類の健康影響を明らかにし、患者の予後改善に資するために、認定患者の追跡調査を継続して実施した。今回新たな関連情報を得ることにより、2006年2月現在までの情報では、全認定患者1898名のうち453名が死亡していることが判明した。なお、生存確認および死因調査はさらに継続中である。

2. 油症認定患者の血中ダイオキシン類濃度を評価する上で不可欠な高齢者の比較対照群について、一般住民の協力を得て採血を実施することができた。一般住民における血中ダイオキシン類の解析結果が得られたので報告する。

1. 油症患者の追跡に関する研究

A. 研究目的

人体におけるダイオキシン類の健康影響を明らかにし、患者の予後改善に資するために、認定患者の追跡調査を継続して実施した。

B. 研究方法

(1) 調査対象

1968年から2005年までに認定された全油症患者1898名を追跡調査対象とした。

(2) 調査方法

油症認定患者の生存死亡情報について、①行政による追跡情報、②油症検診による追跡情報、③相談員による追跡情報、④産業医科大学による追跡情報、⑤その

他の追跡情報、のそれぞれの情報源から得た。さらに、それぞれの情報源をレコードリンケージにより1つに統合した。また、情報の確認作業にあたっては、行政機関、相談員、患者関係者等から直接情報を聴取し、情報の不整合の修正、ならびに不明患者についての追加情報を得た。

C. 研究結果および考察

油症認定患者の生存死亡情報に関するそれぞれの情報源についてレコードリンケージにより照合した結果、1898名の氏名に対し、生存または不明が1445名、死亡が453名であることが明らかとなった。ただし、これは現在の情報をすべて住民票情報等の公式文書によって確認し得た

ものではないので、暫定的な数値である。

今回、従来の認定患者に加えて、新たに認定された患者も含めた全認定患者について、行政機関から油症研究班に提供された情報、相談員から得られた情報、さらに 2005 年までの検診情報を追加し、追跡情報を最新のものとした。

しかし、①各情報の入手時期、確認時期が明確でないこと、②レコードリンケージの際、個人同定に若干不明確な症例があること、③生存情報の情報源かつ情報入手時期が不明で確認が困難であること、④死因情報についての情報源が不明なこと、といった問題点も残されている。今後、全認定患者の追跡調査にはさらに時間を要すると考えられる。

なお、現在の目標は、全認定患者について住民票や住民基本台帳からの公的情報を得て生死情報を確認すること（この際、氏名、生年月日、性、住所の情報を確認、入手する）、また死亡者についての死因情報を得るために、死亡診断書の確認や人口動態統計死亡テープの「目的外使用許可」の申請等によって、原死因の確定を行うことを計画している。

D. 結論

全認定患者の各種情報をレコードリンケージにより照合した結果、全認定患者 1898 名のうち 453 名が死亡していることが判明した。ただし、個人識別に関し、若干の検討を要する症例がみられたため、暫定的な結果であり、今後の調査の継続が必要である。

E. 参考文献

1) Yoshimura T: Yusho in Japan, *Industrial Health* 41(3):139-148, 2003.

2. 高齢者の比較対照群における血中ダイオキシン類濃度測定に関する研究

A. 研究目的

油症患者の血中ダイオキシン類濃度を評価するには、一般健常人との比較対照が必要不可欠であると考えられる。これまで一般住民の血中ダイオキシン類濃度の測定結果は得られていたが、①分析機関が異なること、②年齢が油症患者群に比べ低すぎる、の 2 点のため、油症患者データと直接比較することが困難であった。そこで、本研究では高齢者（60 歳代、70 歳代）の比較対照群を設定し、血液摂取および血中ダイオキシン類の分析を行うことを目的として実施した。

B. 研究方法

本研究では福岡県 N 町（総人口 47,076 人、老年人口割合 12.8%、平成 16 年 10 月 1 日現在）で毎月実施されている住民健診（誕生月健診）の受診者のうち、平成 16 年 9 月 28 日、10 月 17 日、10 月 18 日の 3 健診日に住民健診を受診した 240 名を調査対象者とした。

採血は住民健診と同時に行うこととし、N 町が住民健診を委託している民間機関の協力を得ることによって実施された。住民健診受診者 240 人中、血中ダイオキシン類の測定に同意が得られたのは 128 人（53.3%）であった。

同意が得られた 128 名について、10ml の採血を行った。血液検体（全血）は、福岡県保健環境研究所で飯田らの別途報告している方法により分析された。

本研究のデータ解析に用いた項目は、血液検査項目のうち油症にかなり特徴的な指標とされている 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF、お