

しての要点を検証した。また、当施設から報告した発症 36 年以上経過した油症患者の自覚的異常感覚、他覚的異常感覚、腱反射低下・消失に関して、油症認定患者、非認定患者にわけて抽出した⁴⁾。

(倫理面での配慮)

個人情報とは原則的に検証の対象としていないが、個人のプライバシーが侵害されぬよう配慮した。

C. 研究結果

1. Neuropathy, PCB, PCDF, dioxin をキーワードとした文献検索

PCB と neuropathy で 10 文献、PCDF と Neuropathy で文献なし。Dioxin と neuropathy で 22 文献が抽出され、これらの中でヒトが暴露することによって生じた末梢神経障害に関する報告は 17 件であった(表 1)⁵⁻²¹⁾。日本、台湾、韓国、ドイツ、イタリア、アメリカ合衆国から報告があり、中毒経路は混入物摂食、職業における慢性暴露、工場事故による急性暴露、戦争における枯葉剤への暴露であった。末梢神経障害は発症しないという報告⁸⁾から 9 割以上で発症するという報告¹⁰⁾まであり、発症するか否かには暴露時の毒物濃度が重要であるという結論もあった⁶⁾。一旦出現した末梢神経障害は発症後に徐々に改善するという報告がある一方、暴露後 8 年経ても進行するという報告もあった。感覚神経障害が主であるが運動神経障害も存在した¹⁸⁾。神経伝導速度検査まで行っている報告は少なかったが^{6, 7, 15, 18, 20, 21)}、その中でも感覚神経障害に加え運動神経障害も存在するという結果が示されていた。

2. 自覚的異常感覚、他覚的感覚異常、腱反射低下・消失の出現率。

自覚的感覚異常は油症認定患者の 59.4%、非認定患者の 49.3% に認め、対象群の 8.0% に比べ圧倒的に多かった。一方、他覚的感覚異常は認定患者で 16.7%、非認定患者で 7.2%、

対象群で 4.4% 存在し、いずれも自覚的感覚異常の出現率より低く、特に非認定患者で低かった。腱反射の低下・消失は認定患者、非認定患者、対象のいずれの群においても、他覚的感覚異常よりも高率に認められた(表 2)⁴⁾。

D. 考察

Neuropathy, PCB, PCDF, dioxin をキーワードとした文献の中でヒトを対象とした報告は 17 件と少なかった。Pub med の検索範囲に入っていない雑誌に発表されているものも多数あることに加え、Dioxin と intoxication を検索した場合は 161 件、PCB と intoxication の検索では 127 件の文献が検索されることを考えると、臨床症状としての末梢神経障害が検討項目としてあまり挙げられていない可能性も考えられた。末梢神経障害の出現は暴露時の濃度が重要であることは一つの重要な見解であり、暴露濃度が低い職業での慢性暴露や、暴露時間の短い工場事故による暴露では末梢神経障害の出現は少ない一方で、油症のように慢性的に混入物を摂食した場合は末梢神経障害の出現頻度が高かった。

自覚的感覚異常は油症認定患者の 6 割、非認定患者の 5 割と高率に認められた。下肢遠位の異常感覚の訴えは、実際に油症患者の健康診断を行っていても感じることであるが、それを他覚的に評価するのはむづかしい。爪楊枝や筆、指先で痛覚・触覚・温度覚を評価する方法は診察者間で差を生じる可能性がある。非認定患者で他覚的感覚異常が、認定患者の半分以下しかない点は、このようなばらつきが影響している可能性も否定できない。この点、アキレス腱反射は、習熟した医師ならば安定して減弱・低下を判断することができるので、他覚的・客観的判定のよい指標となるが、反射を形成しているのは直径の太い神経線維であり、痛覚や温度覚を伝導する細い神経線維の機能を反映することはむづかしい。

細い神経線維を評価するには、特別な装置を用いて痛み刺激をする方法や、実際に足首外側を走る「ひ腹神経」を生検して神経束中に直径の異なる神経がどのような割合で存在するかを調べる必要があり、前者は実際の健康診断の場においては困難であるし、後者は神経の摘出による感覚脱失を伴う。しかし最近、神経伝導速度検査で得られた感覚誘発電位の波形から、その感覚神経にどれくらいの割合で太い神経と細い神経が存在するかをシミュレーションする方法が考案されており、そこでは感覚神経活動電位のピークが出現した後の陽性波の電位や形態が解析の参考になるとされている(図、矢印)²⁾。実現可能ならば今後、感覚異常の原因としての直径の細い神経の評価が、ほぼ非侵襲的に可能になり、期待される場所である。

E. 結論

Neuropathy, PCB, PCDF, dioxin をキーワードとした文献の中でヒトを対象とした報告は17件と少なかった。油症のように慢性的に混入物を摂食した場合は末梢神経障害の出現頻度が高かった。客観的評価のできる腱反射を形成しているのは太い神経線維であるが、下肢遠位の異常感覚は細い神経線維が伝導する感覚であり従来の方法では評価するのが難しい。感覚誘発電位の波形から、その感覚神経にどれくらいの割合で太い神経と細い神経が存在するかをシミュレーションする方法が考案されており、臨床の場で使用可能となれば、非侵襲的・客観的に自覚的感覚異常をもたらす末梢神経障害を評価できると期待される。

F. 文献

- 1) 黒岩ら：福岡医誌 60: 462-463, 1969
- 2) 岩下ら：福岡医誌 68: 139-144, 1977
- 3) 柴崎ら：福岡医誌 72: 230-234, 1981
- 4) 古谷ら：福岡医誌 96: 152-156, 2005

- 5) Kim JS, Ind Health 41: 149-157, 2003
- 6) Michalek JE, et al: Neurotoxicology 22: 479-490, 2001
- 7) Thömke F, et al: Acta Neurol Scand 100: 1-5, 1999
- 8) Sweeney MH, et al: Teratog Carcinog Mutagen 17: 241-247, 1998
- 9) Altenkirch H, et al: Neurotoxicology 17: 639-643, 1996
- 10) Goetz CG, et al: Neurology 44: 801-809, 1994
- 11) Sweeney MH, et al: Am J Ind Med 23: 845-858: 1993
- 12) Bertazzi PA: Sci Total Environ 106: 5-20, 1991
- 13) Nakagawa R, et al: Fukuoka Igaku Zasshi 82: 280-294, 1991
- 14) Fitzgerald EF, et al: Arch Environ Health 44: 214-221, 1989
- 15) Barbieri S, et al: Neuroepidemiology 7: 29-37, 1988
- 16) Klawans HL: Mov Disord 2: 255-261, 1987
- 17) Webb KB, et al: Am J Prev Med 2: 103-108, 1986
- 18) Chia LG, et al: J Neurol Neurosurg Psychiatry 48: 894-901, 1985
- 19) Chia LG, et al: Prog Clin Biol Res 137: 117-126, 1984
- 20) Filippini G, et al: Scand J Work Environ Health 7: 257-262, 1981
- 21) Murai Y, et al: Neurology 21: 1173-1176, 1971
- 22) Hayami T, et al: ConfProc IEEE Eng Med Biol Soc 1: 2396-2399, 2007

G. 研究発表

なし

H. 知的所有権の取得状況

なし

表1 Neuropathy and (PCB or PCDF or Dioxin) の報告

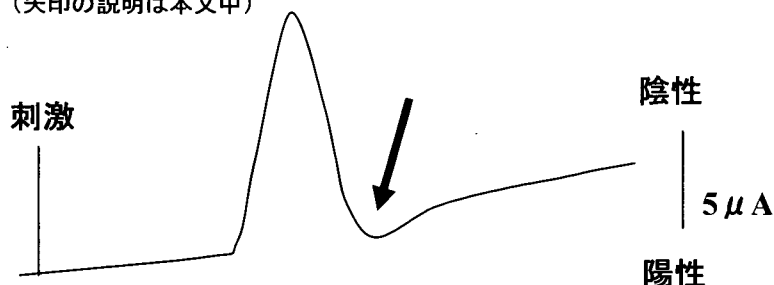
報告年	筆頭著者	中毒経路	Neuropathy に関する要点
2003	Kim JS	枯葉剤 (Agent orange)	Neuropathy を生じるオッズ率= 2.39
2001	Michalek JE	枯葉剤 (Agent orange)	高濃度で Neuropathy を生じる
1999	Thomke F	職業暴露	感覚異常および運動神経複合電位低下
1998	Sweeney MH	職業暴露	neuropathy との相関なし
1996	Altenkirch H	職業暴露	neuropathy 8 年後も進行
1994	Goetz CG	枯葉剤 (Agent orange)	現症状では相関なしあるいは解析不能
1993	Sweeney MH	職業暴露	長期経過後の濃度と Neuropathy の相関なし
1993	Bertazzi PA	工場事故 (Seveso)	Neuropathy は reversible である
1991	Nakagawa R	摂食 (Yusho)	皮下脂肪 PCDFs 濃度と臨床症状相関
1989	Fitzgerald EF	変電所火事 (NY)	Neuropathy あるが有意差なし
1988	Barbieri S	工場事故 (Seveso)	主訴なくとも臨床・検査にて異常あり
1987	Klawans HL	職業暴露	45 人中 43 人に neuropathy
1986	Webb KB	総合・総説	高濃度で neuropathy 出現 DM との鑑別困難
1985	Chia LG	摂食	神経伝導速度低下するが徐々に改善
1984	Chia LG	摂食	Neuropathy 2/3, SCV 低下 1/2, MCV 低下 1/3
1981	Filippini G	工場事故 (Meda)	neuropathy の発生 3 倍
1971	Murai Y	摂食	主として感覚神経障害

表2 神経所見と認定・非認定患者における自覚的感覚異常と神経所見

	認定患者 719 人	非認定患者 278 人	対照群 137 人
自覚的感覚異常	427 人 (59.4%)	137 人 (49.3%)	11 人 (8.0%)
他覚的感覚異常	120 人 (16.7%)	20 人 (7.2%)	6 人 (4.4%)
腱反射低下・消失	125 人 (17.4%)	33 人 (12.0%)	20 人 (14.6%)

図 感覚神経活動電位のシェーマ

(矢印の説明は本文中)



分担研究報告書

油症患者における免疫機能の検討

分担研究者 辻 博 北九州津屋崎病院内科 部長

研究要旨 2007年度福岡県油症一斉検診の受診者 201例について免疫グロブリンおよびリウマチ因子、抗核抗体、抗DNA抗体の自己抗体と血中PCB濃度との関連について検討した。血中PCB濃度と免疫グロブリンIgA、リウマチ因子との間に有意の相関を認め、血中PCB低濃度群に比べ高濃度群に抗核抗体の出現を有意に高頻度に認めた。さらに、129例について免疫グロブリンおよび各種自己抗体と血中2,3,4,7,8-PeCDF濃度との関連について検討し、同様に免疫グロブリンIgA、リウマチ因子との間に有意の相関を認め、血中2,3,4,7,8-PeCDF低濃度群に比べ高濃度群に抗核抗体の出現を有意に高頻度に認めた。

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⁾。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、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²⁾。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³⁾。2001年度より福岡県油症一斉検診においてダイオキシン類の測定が開始され、油症患者では現在においても未だ血中PCDF濃度が高値であり、PCDFの体内残留が推測される。

最近、PCB、ダイオキシン類が内分泌攪乱物質として正常なホルモン作用を攪乱し、生殖機能の阻害、悪性腫瘍の発生、

免疫能の低下等を引き起こす可能性が指摘されている。油症における免疫機能影響については、1996年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グロブリン抗体の出現を高頻度に認め油症患者における免疫機能の障害が推測された⁴⁾。そして、1997年度福岡県油症一斉検診において、免疫グロブリンの上昇およびリウマチ因子、抗核抗体の高率な出現を認め、液性免疫を中心とする免疫機能に対する慢性的影響が示唆された⁵⁾。

今回我々は、油症患者において免疫グロブリンおよび各種自己抗体を測定し、油症原因物質の免疫機能に対する慢性的影響について検討した。

B. 方法

2007年度福岡県油症一斉検診の受診者中、免疫グロブリンおよびリウマチ因子、抗核抗体、抗DNA抗体の自己抗体の測定に同意が得られた201例を対象者とした。免疫グロブリンimmunoglobulin A (IgA)、immunoglobulin G (IgG)、immunoglobulin M (IgM)は免疫比濁法(Turbidimetric Immunoassay, TIA)で、リウマチ因子はラテックス凝集法(Latex

agglutination test, LA) で、抗核抗体は蛍光抗体法 (Fluorescent Antibody technique, FA) で、抗 DNA 抗体は radio immunoassay (RIA) 硫酸塩析法で測定した。血中 PCB 濃度は 2007 年度福岡県油症一斉検診において測定した 201 例の測定値を用い、血中 2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofuran (PeCDF) 濃度は 2007 年度福岡県油症一斉検診に最も近い時期に測定した 2006 年度 112 例、2005 年度 15 例、2004 年度 2 例の計 129 例の測定値を用い、免疫グロブリンおよび各種自己抗体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。また、異常値の出現頻度の比較は χ^2 検定で行なった。

C. 結果

2007 年度福岡県油症一斉検診を受診し、免疫グロブリンおよびリウマチ因子、抗核抗体、抗 DNA 抗体の自己抗体の測定に同意が得られた 201 例の内訳は油症患者 149 例、未認定患者 32 例、観察 2 例、初回受診者 18 例で、平均年齢は 60.5 ± 16.0 (6-90) 歳であった。血中 PCB 濃度と年齢の間に有意の正の相関 ($r=0.5617$, $P < 0.001$) を、血中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度と年齢の間に有意の正の相関 ($r=0.3587$, $P < 0.001$) を認めた。

2007 年度福岡県油症一斉検診の受診者 201 例について血中 PCB 濃度と免疫グロブリンおよびリウマチ因子の相関について検討した。血中 PCB 濃度と免疫グロブリン IgG 値 ($r=0.0852$) および IgM 値 ($r=-0.0526$) の間に相関をみなかったが、血中 PCB 濃度と IgA 値の間に有意の相関を認めた ($r=0.1898$, $P < 0.01$)。また、血中 PCB 濃度とリウマチ因子値の間に有意の相関を認めた ($r=0.1756$, $P < 0.05$)。そして、血中 PCB 濃度 1.5 ppb 未満の 110 例を血中 PCB

低濃度群、血中 PCB 濃度 1.5 ppb 以上の 91 例を血中 PCB 高濃度群として、両群間の抗核抗体および抗 DNA 抗体出現の頻度について検討を行なった。血中 PCB 低濃度群の平均血中 PCB 濃度は 0.81 ± 0.41 ppb、血中 PCB 高濃度群の平均血中 PCB 濃度は 2.68 ± 1.26 ppb であった。抗核抗体を血中 PCB 低濃度群 60 例 (54.5%) に対し血中 PCB 高濃度群 63 例 (69.2%) に認め、有意に高頻度であった ($P < 0.05$)。抗核抗体を認めた 123 例の力価の内訳は 40 倍が 77 例、80 倍が 34 例、160 倍が 10 例、1280 倍以上が 2 例であり、低力価のものが多かった。抗 DNA 抗体は血中 PCB 高濃度群に 1 例認めたのみで血中 PCB 低濃度群にはみられなかった。

2007 年度福岡県油症一斉検診の受診者 201 例中、血中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度が測定された 129 例について血中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度と免疫グロブリンおよびリウマチ因子の相関について検討した。血中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度と免疫グロブリン IgG 値 ($r=0.0996$) および IgM 値 ($r=-0.0972$) の間に相関をみなかったが、血中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度と IgA 値の間に有意の相関を認めた ($r=0.2665$, $P < 0.005$)。また、血中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度とリウマチ因子値の間に有意の相関を認めた ($r=0.1939$, $P < 0.05$)。そして、血中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度 30 pg/g lipids 未満の 57 例を血中 2,3,4,7,8-PeCDF 低濃度群、血中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度 30 pg/g lipids 以上の 72 例を高濃度群として両群間の抗核抗体および抗 DNA 抗体の出現頻度について検討を行なった。低濃度群の平均血中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度は 15.0 ± 7.5 pg/g lipids、高濃度群の平均血中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度は 284.0 ± 241.1 pg/g lipids であった。抗核抗体を低濃度群 33 例 (57.9%) に対し高濃度群 56 例 (77.8%) に認め、有意に高頻度であつ

た ($P < 0.05$)。抗 DNA 抗体は血中 2,3,4,7,8-PeCDF 高濃度群に 1 例認めるのみであった。

D. 考察

油症における免疫機能への影響については血中 PCB 濃度が高値の油症患者に抗サイログロブリン抗体の出現を高頻度に認めることが報告されている。油症発症 28 年後の 1996 年の甲状腺機能検査において、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を高濃度群の 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た⁴⁾。そして、1997 年度福岡県油症一斉検診において免疫機能検査として免疫グロブリンおよび自己抗体を測定し、油症患者において免疫グロブリン IgA、IgG、IgM のいずれか 1 分画以上の上昇を 40.0% に、自己抗体についてはリウマチ因子を 8.9% に、抗核抗体を 45.6% と高率に認め、液性免疫を中心とする免疫機能に対する慢性的影響が示唆された⁵⁾。

今回の検討では、血中 PCB 濃度と免疫グロブリン IgA およびリウマチ因子との間に有意の相関を認めた。そして、抗核抗体を血中 PCB 低濃度群に比べ血中 PCB 高濃度群に有意に高頻度に認めた。さらに、免疫グロブリンおよび各種自己抗体と血中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度との関連についても、血中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度と免疫グロブリン IgA およびリウマチ因子との間に有意の相関を認め、抗核抗体を血中 2,3,4,7,8-PeCDF 低濃度群に比べ高濃度群に有意に高頻度に認めた。油症における免疫グロブリン IgA、リウマチ因子の上昇、抗核抗体の出現に PCB および PeCDF が関与している可能性が考えられる。

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. Gonzalez FJ, Liu SY, Yano M: Regulation of cytochrome P450 genes: molecular mechanism. Pharmacogenetics 3: 51-57, 1993.
3. 増田義人, 山口早苗, 黒木広明, 原口浩一: 最近の油症患者血液中のポリ塩化ビフェニール異性体. 福岡医学雑誌 76: 150-152, 1985.
4. 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: 油症発症 28 年後の検討. 福岡医学雑誌 88: 231-235, 1997.
5. 辻 博, 平橋高明, 緒方久修, 藤島正敏: 油症患者における免疫機能の検討. 福岡医誌 90: 147-149, 1999.

油症患者における内科的疾患の検討

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 油症患者の身体所見、臨床検査値、腹部超音波検査所見より、油症発生 39 年後の脂質代謝異常、糖代謝異常、高血圧などの生活習慣病罹患の実態を調査し、油症患者における内科的疾患（とくにメタボリック・シンドローム）を把握する。

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、油症発生後 38 年後の 2006 年の検討でも、油症認定患者 119 例中の 59 例 (49.6%) に総コレステロールあるいは中性脂肪の上昇を、腹部超音波検査にて bright liver (BL)、脂肪肝を 118 例中 85 例 (72%) に認めた。

今回われわれは 2007 年度一斉検診時の身体所見、臨床検査所見より、油症患者の脂質代謝異常、耐糖能異常、高血圧などの生活習慣病罹患の実態を調査し、油症患者における内科的疾患（とくにメタボリック・シンドローム）の把握につとめた。油症認定患者の非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) に関しては、各種サイトカイン、酸化ストレスを検索した。

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 149 例を対象者とした。

C. 研究結果及び考察

2007 年度福岡県油症一斉検診を受診した油症認定患者は 149 例（男性 65 例、女性 84 例）であった。

腹部超音波検査にて BL、脂肪肝を 149 例中 47 例 (31.5%) に認めた。

現在 NAFLD 関連サイトカイン (アディポネクチン) を測定中である。

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。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 $\geq 220\text{mg/dl}$ ）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 39 年の検討でも、多くの検査所見は軽快しているが、なおも油症認定患者 149 例中 47 例 (31.5%) に BL、脂肪肝を認めた。

われわれは油症認定患者における脂肪肝 (bright liver) と血清脂質値の異常、インスリン抵抗性の関連性を明らかにしてきた。非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) は肝臓におけるメタボリックシンドロームの表現形である。また、近年耐糖能異常は脂肪肝症例における肝線維化・発癌のリスクファクターである可能性が示唆されている。

油症認定患者の NAFLD に関して、NAFLD 関連サイトカインの検討を継続したい。

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—久山町研究から。現代医療 35(1)：2-7、2003

分担研究報告書

油症認定患者血清中の抗 SS-B 抗体の解析

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	准教授
	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事件発生後 40 年近く経った現在慢性の酸化ストレス状態と考えられる。酸化ストレスによる修飾は自己抗体の出現を懸念させる。油症認定患者における自己免疫反応を観察するための対象自己抗原として SS-B を選択し抗 SS-B 抗体の出現頻度を油症患者血清にて検討した。油症患者血中抗 SS-B 抗体値は 7.4 ± 0.6 (Index)、健常人では 6.1 ± 0.5 (Index) で両者間に有意差を認めなかった。また油症患者において出現頻度は高いものの健常人との間に有意差を認めなかった。

A. 研究目的

1968 年の事件発生から 40 年近くを経た現在におい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。しかしながら良好な QOL を維持するための保健指導、健康相談の重要性は年々増してきている。近年、新たな油症認定基準として Polychlorinated dibenzofurans (PCDF) が追加されたが、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依然重要視されている。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長期間さらされてきた事になる。事実我々は油症患者尿中において脂質酸化ストレスのマーカーである 8-Isoprostane が有意に高い事を報告している。²⁾酸化ストレスは自己抗原を酸化修飾し免疫寛容(トレランス)が導入されていない抗原エピトープを自己抗原上に露出させる事によって自己免疫反応を誘導する事が知られてい

る。アポトーシスにより発現される自己抗原として頻度が高いと報告されている Sjögren's syndrome (SS)-B を選択しそれに対する自己抗体である抗 SS-B 抗体の発現頻度を油症患者血清にて検討した。

B. 研究方法

①対象：2007 年 7 月の長崎、玉之浦地区油症検診受診者のうち同意を得られた 56 名を対象とした。検診時に採血を行い、血清を分離後凍結保存した。年齢を合致させた健常人 20 名を対照とした。

②血清中抗 SS-B 抗体測定：測定は MBL 社の MESACUP-2 テスト SS-B (ELISA kit) を使用し測定した。

③統計的処理：Mann-Whitney's U test 及び分割表分析にて検討した。

C. 研究結果

平均年齢は油症患者 70.1 ± 1.7 歳、健常人 70.9 ± 1.3 歳で有意差を認めな

かった。油症患者血中抗 SS-B 抗体値は 7.4 ± 0.6 (Index)、健常人では 6.1 ± 0.5 (Index) で有意差は認めなかった (図 1)。また、抗 SS-B 抗体陽性度をもとにした分割表分析においても有意差を認めることは出来なかった (図 2)。

D. 考察

抗 SS-B 抗体は 5SrRNA やウイルス由来 RNA が結合した RNA-蛋白複合体と結合し、対応する SSB 抗原蛋白は 50kDa とされている。臨床的にはその名前の如く抗 SS-B 抗体はシェーグレン症候群に特異性が高く、SLE にも認められる事が多い。³⁾今回我々は油症が慢性酸化ストレスである事より、長期に酸化修飾を受けて自己免疫反応が誘導されているのではないかとの仮説をたてた。よってアポトーシスにより発現される頻度が高いと報告されている自己抗原として SS-B を選択し、抗 SS-B 抗体の出現頻度を油症患者血清にて検討した。結果として油症患者において抗 SS-B 抗体の出現頻度は高いものの健常人との間に有意差を認める事はできなかった。我々は superoxide の発生が報告されている PCB の血中濃度が高い油症が慢性酸化ストレス状態であることを患者尿中 8-Isoprostane

の高値により確認している。²⁾即ち油症において高 PCB 血症が持続する限り酸化修飾は今後も継続していくと考えられ、自己抗体が出現する確率はあがっていくものと推察される。また抗 SS-B 抗体は疾患特異性が高いため現在は乾燥症状がはっきりしないが後に乾燥症状が出現する可能性も念頭に置かねばならず今後油症患者において嚴重なるフォローアップが重要と考えられる。

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. Lipid peroxidation is enhanced in Yusho victims 35 years after accidental poisoning of polychlorinated biphenyls in Nagasaki, Japan. J Appl. Toxicol., 27: 195-197, 2007
- 3) 秋月正史、岡野哲朗 抗 SSA/Ro 抗体、抗 SSB/La 抗体 V. 免疫学的検査 D. 自己抗体 日本臨床 48 巻 増刊号 501-504, 1990.

図1.

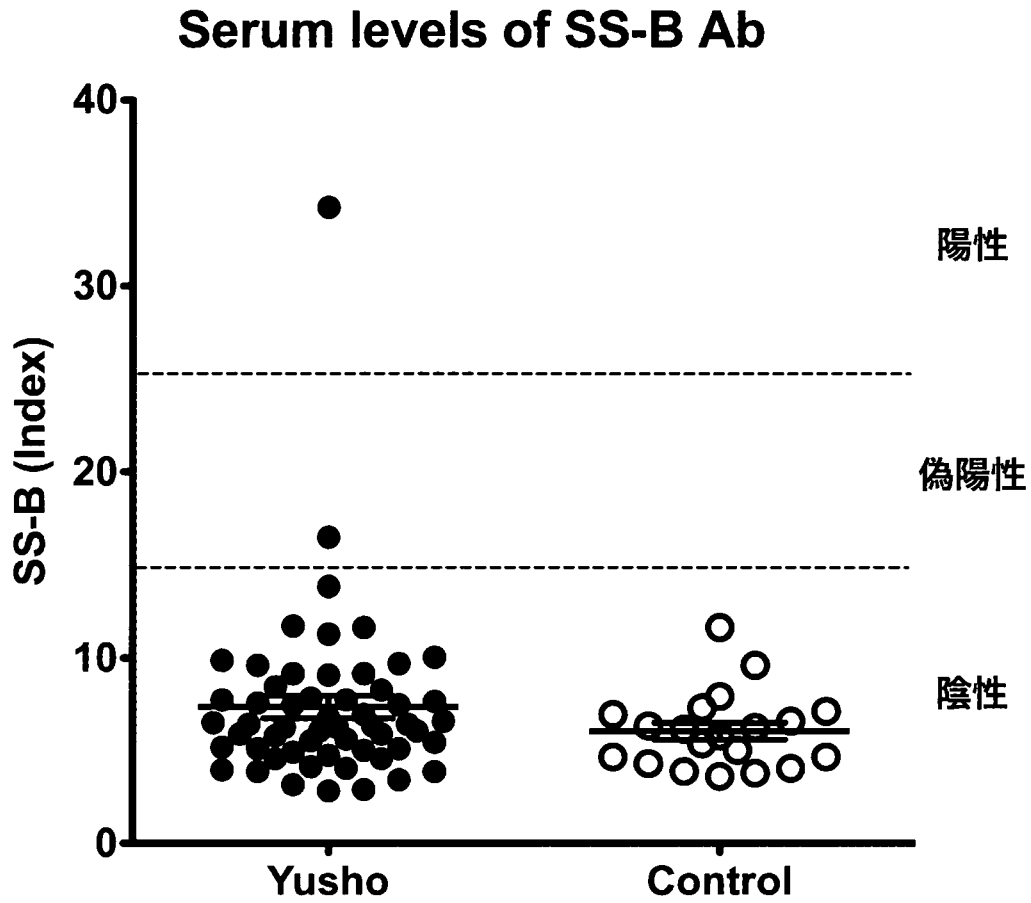


図2.

SS-B 陽性率における比較

Count		Group		
		健常人	油症患者	合計
SS-B	陰性	20	54	74
	陽性	0	2	2
	合計	20	56	76

油症患者尿中 Hexanoyl-Lysine 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	准教授
	小川文秀	長崎大学医学部皮膚科	講師

研究要旨

PCB はその代謝過程で superoxide を発生する。高 PCB 血症である油症は酸化ストレスであり、その酸化ストレスを評価するために油症認定患者と正常健常人の尿を用いて初期脂質酸化ストレスの新しいマーカーである Hexanoyl-Lysine (HEL) を測定した。油症認定患者 57 名、健常人 51 名において尿 creatinine で補正した値はそれぞれ 67.3 ± 12.5 nmol/g creatinine、 66.6 ± 5.2 nmol/g creatinine を示し有意差を認めなかった。

A. 研究目的

1968 年のカネミ油症事件発生後 35 年以上経過し、初期に認められた激しい症状はほとんど認められなくなっている。油症の原因であるカネミオイルには Polychlorinated biphenyls (PCB)、Polychlorinated quaterphenyls (PCQ) 及び Polychlorinated dibenzofurans (PCDF) を含む dioxin 類の混在している事がわかっていた。近年血中 dioxin 類の微量濃度測定が可能になった事により油症患者認定の新たな認定基準として PCB、PCQ 以外に血中 PCDF 値が追加されている。¹⁾ PCB はその代謝過程において superoxide を産生する事が報告されており²⁾、血中 PCB 高値を示す油症患者は酸化ストレスを長期間受け続けていることになる。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、油症が酸化ストレスである事を証明している。³⁾ 今回は脂質過酸化の初期段階を捉えたとされている Hexanoyl-Lysine (HEL) をマーカー

一として選択し尿中の HEL 値を測定する事により油症患者の酸化ストレスの状況を評価すべく検討した。

B. 研究方法

①対象：2007 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認定患者 57 名を対象とし、検診時に採尿を行い、凍結保存し HEL 測定用サンプルとした。また、年齢を合致させた健常人 51 名を対照とした。

②尿中 HEL 値測定：尿中 HEL 値はヘキサノイルリジン(HEL)測定キット(日研ザイル(株)日本老化研究所)を用いて測定した。また尿の濃縮条件による HEL 値のみかけ上の上昇を補正するため尿 Creatinine も測定した。

③統計的処理：測定した HEL 値は尿 creatinine で除して Mann-Whitney's U test にて比較検討した。

C. 研究結果

長崎、玉之浦より油症患者 57 名、健常

人 51 名の平均年齢は各々 68.9 ± 1.5 及び 66.5 ± 1.4 才で有意差を認めなかった。尿中 HEL/Creatinine 値は各々 67.3 ± 12.5 nmol/g creatinine 及び 66.6 ± 5.2 nmol/g creatinine で、有意差を認めなかった。(図)

D. 考察

HEL は加藤、大沢らによりその生成と存在が生化学的、免疫学的に確認された物質で、⁴⁾リノール酸ヒドロペルオキシドとリジン残基との反応によって生じる脂質・リジン付加体である。現在この物質は脂質過酸化の初期段階を捉える新たな酸化ストレスバイオマーカーと期待されている。我々はすでに脂質酸化ストレスのマーカーである 8-Isoprostane の油症尿中における有意な高値を確認し、油症が酸化ストレスであることを報告している。³⁾

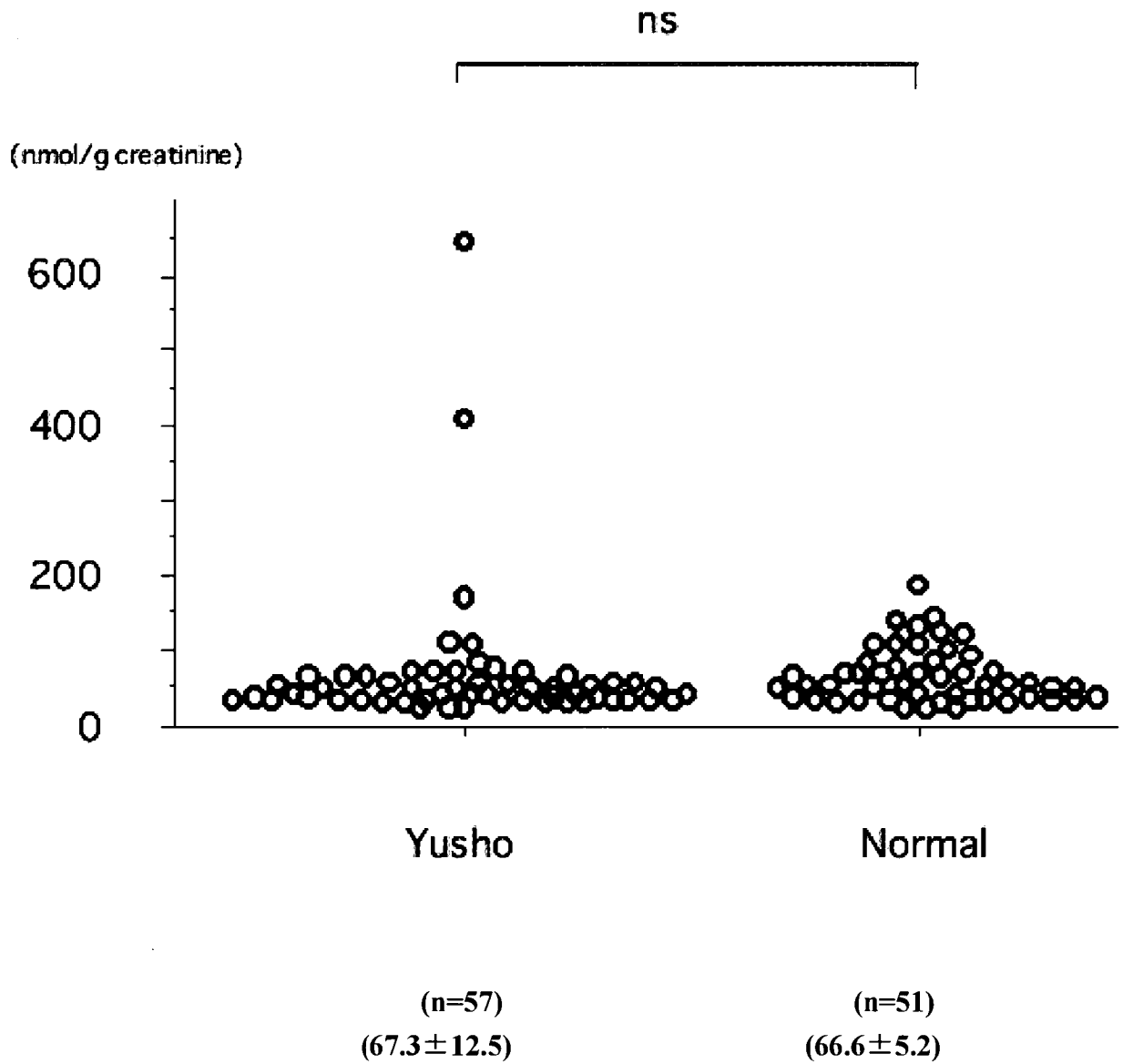
昨年我々は HEL の血中における有意な高値を油症患者において確認し報告している。今回は尿中の HEL を測定し、尿中 creatinine で補正した値を統計的に比較検討したが正常対照との間に有意差を認めることができなかった。一方の脂質酸化ストレスのマーカーである 8-Isoprostane は尿中での高値は確認できているが血中での高値は確認できておらず HEL と逆のパターンとなっている。同じ脂質酸化ストレスのマーカーでも測定材料によって評価が分かれる事は興味ある結果である。HEL は初期酸化をとらえるマーカーとされており高 PCB 血症である油症以外の酸化ストレスによる影響を敏感にとらえ油症における酸化ストレ

スを尿では描出できていない可能性も否定できない。昨年と今回の結果より HEL は血中における測定が油症患者にとって有用と考えられ、今後は血中の HEL と尿中の 8-Isoprostane の測定組み合わせにより更なる酸化ストレスの検討を油症患者で行っていききたい。

E. 文献

- 1) 油症の健診と治療の手引き 2004 全国油症治療研究班・追跡調査班
- 2) 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
- 3) Shimizu K. et al. Lipid peroxidation is enhanced in Yusho victims 35 years after accidental poisoning of polychlorinated biphenyls in Nagasaki, Japan. *J Appl. Toxicol.*, 27: 195-197, 2007
- 4) Kato Y. et al. Formation of Ne-(hexanoyl) lysine in protein exposed to lipid hydroperoxide. *J Biol. Chem.* 274 (29): 20406-20414, 1999

Urinary HEL/Creatinine



(☒)

分担研究報告

カネミ油症検診者の血清CKおよびアルドラーゼ値の経年変化と合併症について

分担研究者 吉村 俊朗 長崎大学医歯薬学総合研究科保健学専攻 教授
研究協力者 中野 治郎 長崎大学医歯薬学総合研究科保健学専攻 助教

研究要旨

カネミ油症検診者は、血清クレアチン・キナーゼの上昇や血清アルドラーゼの低下がしばしば認められる。2000年から2006年までのカネミ油症検診者データを用い、血清クレアチン・キナーゼ、血清アルドラーゼ、PCB、PCQ、PCDFなどとの関連性について調査し、血清アルドラーゼ値の低下の原因について検討した。血清アルドラーゼはGOT、GPTと正の相関を認めたが、血清クレアチン・キナーゼとの相関はなかった。回帰分析の結果、血清アルドラーゼに影響を及ぼす因子としては血中PCB濃度、GPTが有力であり、血中PCBは負の因子として、GPTは正の因子として作用していた。

血清アルドラーゼは糖代謝酵素であることから、カネミ油症でしばしば見られる易疲労感などの症状の原因はアルドラーゼ異常にある可能性も考えられる。

A. 研究目的

カネミ油症検診者では、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ALD）の低下がしばしば認められる。

昨年まで、過去のカネミ油症検診者データを用い、個々人の血清ALDの経過と変動、ならびに血清CK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てきた。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。そして、CKの上昇と運動量もしくはBUN等は相関が認められていて、血清CKの上昇は、血中PCB濃度高値がその要因の一つである可能性を報告してきた^{1) 2) 3) 4) 5)}。血清ALDは地区別で血清ALD値に差が認められることを報告してきたが⁶⁾、今年度は血清ALDと血清CKの異常率の経年変化とカネミ油症検診者の血液を2000年から2006年の期間、調査し、血清ALDと血液PCBs、PCQ、PCDFs濃度との関係を検討したので報告する。

B. 研究と方法

1). 対象

調査1. 血清ALDと血清CK異常率の年次推移

1995年～2006年までのカネミ油症検診者データ全てを使用し、血清ALDと血清CKの異常率を各年度ごとに算出した。

調査2. 血清ALDと血中PCBs、PCQ、PCDFs濃度、TEQ

2000年からの7年間、血清ALDを4回以上測定した93名（男性30名、女性63名）を分析対象とした。そして、血清ALDに基づき以下の4群に分類し、各群の血清CK、血中PCBs、PCQ、PCDFs濃度、TEQを比較検討した。血清ALDの正常範囲は1.9～4.7 U/lである。

正常群：毎回血清ALDが正常であった検診者

一時低下群（低頻度）：1回のみ、血清ALDが低値であった検診者

一時低下群（高頻度）：少なくとも2回以上、血清ALDが低値であった検診者

低下群：毎回の検診で低値であった検診者

調査 3. 血清 ALD の低下に対する因子の検索

2000 年～2006 年のカネミ油症検診者の中で血清 ALD を 1 回以上測定した 230 名を対象とし、7 年間の中央値をデータとして採用した。そして、血清 ALD の低下に対する因子を見出す目的に、血清 ALD と PCB、PCQ、CK、T. Chol、LDH、Hct、BUN、ChE、GOT、GPT の相関、ならびにそれぞれの寄与率を重回帰分析を用いて検討した。

C. 結果

1. 血清 ALD と血清 CK 異常率の年次推移

2000 年から 2006 年まで述べ、753 名の検診者が対象となった。2000 年は 60%で、血清 ALD の低下を認めているが、2006 年では 10%と漸減してきている (図 1)。また、血清 CK 値も 1995 年 21%に血清 CK の上昇を認めていたが、2006 年には 7.5%と血清 CK の異常率の低下を認めている (図 2)。

2. 血清 ALD と血中 PCBs、PCQ、PCDFs 濃度、TEQ

2000 年から 2006 年までの 7 年間、血清 ALD の測定状況をみると、1 回のみ受診は 93 名 (38.9%)、2 回が 28 名 (11.7%)、3 回 24 名 (10.0%)、4 回 27 名 (11.3%)、5 回 19 名 (7.9%)、6 回 28 名 (11.7%)、7 回 20 名 (8.3%) で、7 年間で平均 3 回の受診状況である (図 3)。また、受診年齢は 70 から 75 歳が最も多くなった (図 4)。対象となった 93 名のうち、血清 ALD の異常を認めなかったのは、30.1%で、1 回のみ低下していた低頻度一時低下群は 25.8%、2 回以上低下していた高頻度一時低下群は 40.9%、毎回の測定で低下していた群は 3.2%であった (表 1)。低下群、

高頻度低下群、低頻度低下群、正常群で血清 CK を比較したが、差を認めなかった (図 5)。低下群、高頻度低下群、低頻度低下群、正常群で血清 PCB と PCQ 濃度を比較すると血清 ALD 低下群及び高頻度低下群で有意に正常群に比較して、血清 PCB の高値を認めた。血清 PCQ 濃度には差を認めなかった (図 6)。また、血液 PCDFs 濃度、TEQ でも、有意差を認めなかった (図 7)。

3. 血清 ALD の低下に対する因子の検索

血清 ALD と血中 PCB、血中 PCQ、血清 CK、総コレステロール (T. Chol)、LDH、Hct、BUN、ChE、GOT、GPT の相関、ならびにそれぞれの寄与率を重回帰分析を用いて検討した。その結果、採用された因子としては、血中 PCB 濃度と GPT となった (図 8, 表 2)。血中 PCB 濃度と血清 ALD は負の相関関係があり、血清 GPT は正の相関を示した。

D. 考案

カネミ油症検診者の血清 CK 上昇および血清 ALD の異常率は、年々低下してきている。また、カネミ検診受診者は、過去 7 年間で、38.9%の受診者が 1 回のみしか受診していない。また、毎年受診している検診者は 8.3% (20 名) であった。血中 PCB はアルドラーゼ低下群で高い値を示した。そして、回帰分析の結果、血清 ALD 値へ影響を与える因子として、血中 PCB 濃度が負の因子として作用し、血清 GPT が正の因子として作用していた。

ALD は六炭糖であるフルクトース 1,6-ビスリン酸 (FDP) を開環縮合させる反応に関与したり、肝臓においてフルクトース 1-リン酸 (F1P) を可逆的に触媒する酵素である。糖代謝において重要な役割を演じている分子量約 16 万の酵素で A, B, C の 3 種類のアイソザイムからなる⁶⁾。全ての細胞

に存在しているが、特に筋肉、肝臓、脳に多く存在する。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⁷⁾。A型（筋型）はフルクトース1,6ビスリン酸(FDP)に対して高い親和性を持ち、解糖系からエネルギー産生を行っている。B型（肝型）はFDPとF1P共に同等に親和性を持ち、等しく触媒する。FDPとF1Pを共に基質にすることは糖の新生に有益である。C型はA型とB型の間隔的な性質で脳・脊髄などの神経細胞に多く含まれる。血清ALDは、通常、活性測定条件に用いられている測定条件は、FDPを基質としてUV法にて測定されている。従って、筋組織に多いA型の酵素活性測定に適した条件である⁸⁾。血清ALDの年齢による差では、成人においては、20～39歳、40～59歳、60～70歳の3群間の平均値と標準偏差に男女ともに有意差を認めていない⁹⁾。そして、解糖系と糖新生系のいずれにおいても関与する酵素である。

したがって、ここで測定した血清ALDは、A型の酵素活性が主であると、推定される。しかし、回帰分析の結果からは血清CKとの相関はなく、むしろ肝酵素であるGPTとの正の相関が認められ、血清ALDへの影響は肝型の影響があると推定された。PCB126はFDPとF1Pを基質としたALD活性を阻害する^{10,11)}。従来、臨床では血清ALDは、進行性筋ジストロフィー症、多発筋炎などの筋疾患、甲状腺機能低下症に伴う筋疾患、肝疾患⁷⁾、白血病などの悪性腫瘍の際、高値を呈する疾患に注目されてきた¹²⁾。血清ALDが低下する疾患としては、遺伝性果糖不耐症¹³⁾、Tay-Sacks病などがあり、発生頻度は極めて少ない。また、エストロゲンの投与で血清ALDは低下する¹⁴⁾。B型のALDが欠損する遺伝性果糖不耐症では、高尿酸血症、低血糖、易刺激性、発育障害、意識障害などの慢性期症状が知られている。カネミ油症検診者では、発症初期には、全身倦怠感、食欲不振、微熱感、頭重感などの

症状が報告されているが¹⁵⁾、様々な愁訴を説明できないかどうか今後詳細に観察していく必要がある。何らかの運動負荷が加わった時に、糖原病類似の代謝異常が生じ、血清CKの上昇が生じていることも推測できる。

E. 結論

血清ALDはGOT、GPTと正の相関を認めたが、血清CKとの相関は明らかではない。回帰分析の結果、血清ALDに影響を及ぼす因子としては血中PCB濃度、GPTが有力であった。

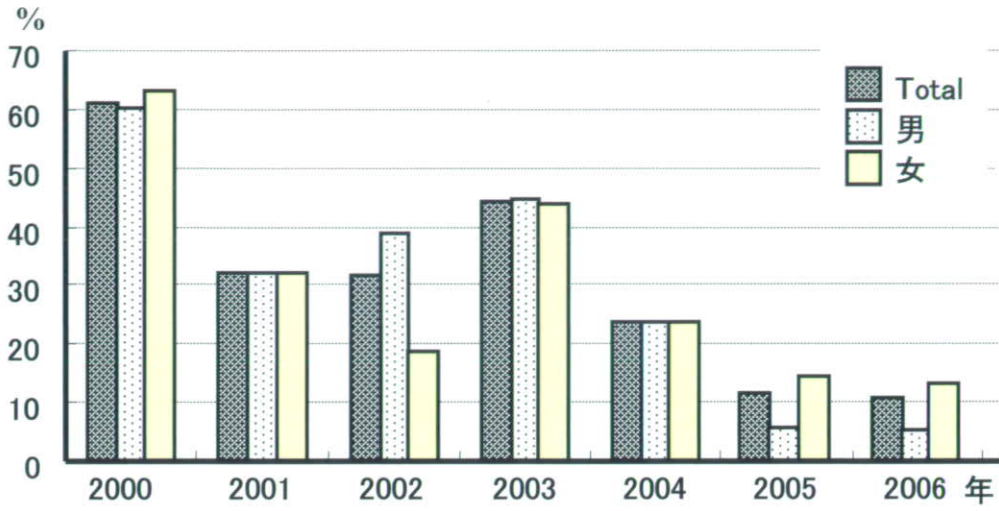
ALDは糖代謝酵素であることから、カネミ油症でしばしば見られる易疲労感などの症状の原因はALD異常にある可能性も考えられる。

文献

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) 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.

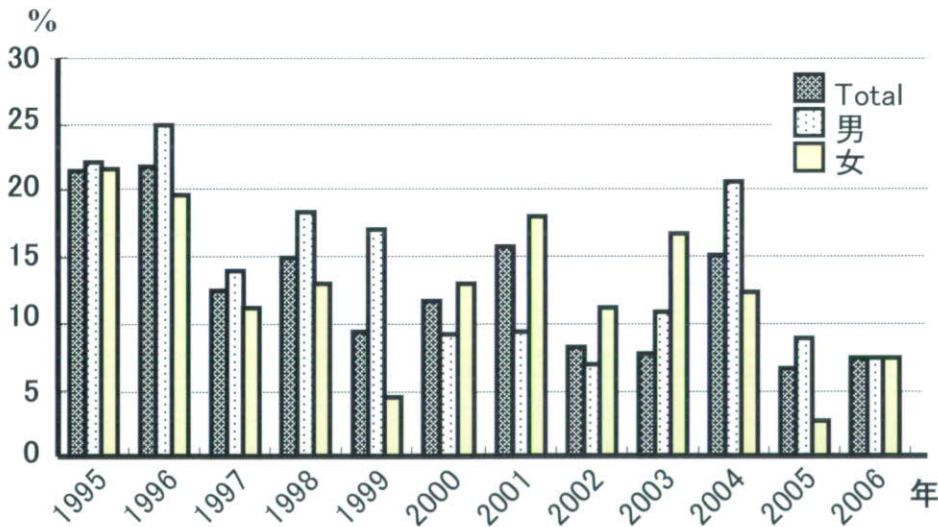
- 5) 吉村俊朗, 中野治郎, 片岡英樹 : カネミ油症検診者の血清アルドラーゼ, 福岡医誌 98:143-148, 2007.
- 6) Salvatore F, Izzo P, Paoletta G: Aldolase gene and protein families; structure, expression and pathophysiology, in Horizons in Biochemistry and Biophysics, vol. 8, ed by Blasi F, New York, John Wiley & Sons, 611-665, 1986
- 7) Asaka M and Alpert E.: Subunit-specific radioimmunoassay for aldolase A, B, and C subunits: clinical significance. Ann N Y Acad Sci. 417:359-67, 1983
- 8) 菅野剛史 アルドラーゼ 内科 61(6):1015-1016, 1988
- 9) 椎名晋一, 保崎清人, LinSoon Poh: 正常値・異常値 酵素(3) アルドラーゼ。総合臨床 34(増刊):1838-1841, 1985.
- 10) Ishii Y, Kato H, Hamamura M, Ishida T, Ariyoshi N, Oguri K: Significant suppression of rat liver aldolase B by a toxic coplanar polychlorinated biphenyl, 3,3',4,4',5-pentachlorobiphenyl. Toxicology 116, 193-199, 1997
- 11) 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.
- 12) Sibley JA and Fleisher GA: The clinical significance of serum aldolase. Staff Meet. Mayo Clin. 29:591-604, 1954.
- 13) Chambers RA and Pratt RT: Idiosyncrasy to fructose. Lancet 2:340, 1956
- 14) 渡邊修, 納光宏: V. 酵素 3. アルドラーゼ 総合臨床 40:278-282, 1991.
- 15) 奥村恂: 内科的症状と所見. 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.

図1、血清ALD異常率の年次推移



Total	n=103	90	119	106	88	110	137
男	n= 73	62	77	38	29	34	55
女	n= 30	28	42	68	59	76	82

図2、CK異常率の年次推移



Total	n= 84	101	97	107	107	103	89	122	104	86	110	137
男	n= 27	40	43	38	41	33	28	44	37	29	34	55
女	n= 57	61	54	69	66	70	61	78	67	57	76	82

表1, 血清ADL値に基づく分類 (7年分)

	人数	性別		地区別		
		男性	女性	長崎	玉之浦	奈留
正常群	28名 (30.1%)	8名	20名	16名	9名	3名
一時低下群(低頻度)	24名 (25.8%)	5名	19名	7名	13名	4名
一時低下群(高頻度)	38名 (40.9%)	15名	23名	6名	16名	16名
低下群	3名 (3.2%)	2名	1名	0名	3名	0名
合計	93名 (100.0%)	30名	63名	29名	41名	23名

図3, 血清ALD測定回数の分布
(2000年~2006年)

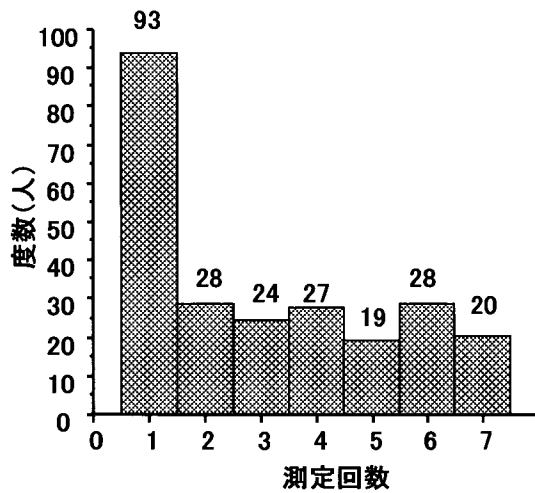


図4, 年齢の分布
(2000年~2006年)

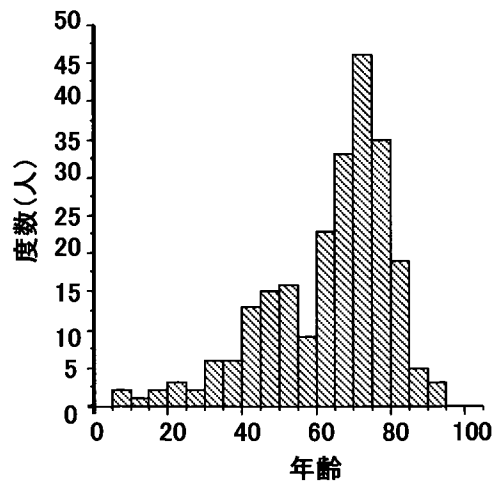
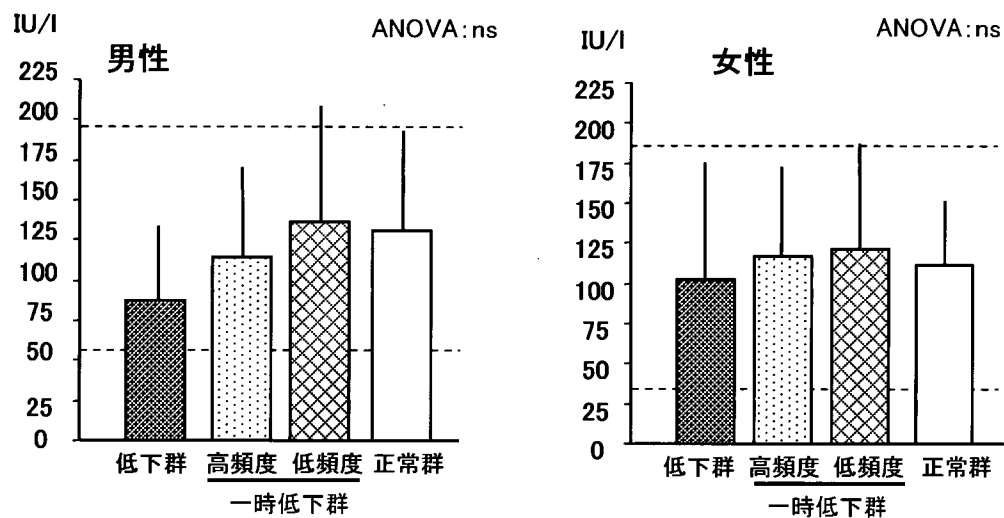


図5、各群の血清CK
(血清ALDによる分類)

平均±標準偏差.



グラフ中にCPK正常範囲を点線で示している.

図6、各群の血中PCB、PCQ濃度
(血清ALDによる分類)

