

年度 重症度	1993年 平成5年		1997年 平成9年		2005年 平成17年		2006年 平成18年		2007年 平成19年		2008年 平成20年	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
0	41	58.8	34	54	43	64.8	68	68.6	66	72.9	77	67.3
0 I	7		13		16		13		42		30	
I	4	7.0	9	18.4	3	3.3	6	5.1	2	4.1	3	3.2
I II	2		7		0		0		4		2	
II	0	24.4	12	23.0	11	15.4	7	11.9	8	10.8	27	20.5
II III	21		8		3		7		8		4	
III	8	12.8	3	4.6	10	16.5	5	11.9	14	11.5	11	8.3
III IV	3		1		5		9		3		2	
IV	0		0		0		3	2.5	1	0.7	1	0.6
計	86		87		91		118		148		157	

表3. 皮膚重症度の推移

年齢	男性					女性				
	O/OI	I/I II	II/II III	III/III IV	IV	O/OI	I/I II	II/II III	III/III IV	IV
30-	2	0	0	0	0	3	0	1	1	0
40-	12	0	3	2	0	6	0	2	1	0
50-	4	1	2	3	0	10	0	4	1	0
60-	13	0	6	0	0	14	2	2	2	0
70-	13	1	5	2	0	16	0	5	1	1
80-	5	0	0	0	0	7	0	2	0	0
90-	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	50	2	16	7	0	56	3	16	6	1

表4. 皮膚重症度の年齢別分布（平成20年度）

皮膚重症度		0/0I	I/I II	II/II IIIII/III	IV IV	計
パターン						
A	25 (52.0%)	2 (4.1%)	15 (30.6%)	6 (12.2%)	1 (2.0%)	49
B	27 (86.3%)	0 (0.0)	6 (11.8%)	3 (2.0%)	0 (0.0)	51
BC	3 (42.9%)	0 (0.0)	3 (42.9%)	1 (14.3%)	0 (0.0)	7
C	23 (71.4%)	2 (6.1%)	3 (14.3%)	2 (8.2%)	0 (0.0)	49

表 5. PCB パターンと皮膚重症度 (平成 20 年度)

分担研究報告書

食品を介したダイオキシン類等の人体への影響の把握と 治療法の開発等に関する研究

研究分担者 石橋達朗 九州大学大学院医学研究院眼科学分野 教授

研究要旨 平成 21 年度油症患者の眼症状を追跡調査した。

A. 研究目的

油症患者の眼所見の把握および治療法の確立を目標とする。したがって、患者の眼症状を把握し、その症状、苦痛を除くことに関する研究が目的である。

B. 研究方法

平成 21 年度の油症検診が 9 月 3 日久留米会場、9 月 5 日福岡会場、9 月 9 日北九州会場、9 月 12 日福岡会場、9 月 17 日北九州会場で行われた。受診者はそれぞれ 30 名、55 名、40 名、53 名、24 名で、合計は 202 名であった。

眼科的所見として、眼脂過多、眼瞼浮腫、眼瞼結膜色素沈着、瞼板腺嚢胞形成、瞼板腺チーズ様分泌物圧出の 5 項目を検討した。

C. 結果

今年の受診者は 202 名で、一昨年、昨年と同様に 200 名を超えた。

自覚症状では眼脂過多を訴えるものが多かったが、その程度は軽く、油症の影響とは考えにくかった。他覚所見として慢性期の油症患者において診断的価値が高い眼症状である眼瞼結膜色素沈着と瞼板腺チーズ様分泌物は観察できなかった。

D. 考察

受診者の高齢化が進み臨床所見は捉えにくくなってきている。油症患者の眼科領域における臨床所見は徐々に軽くなっているが、今後の慎重な経過観察が必要である。また、油症との直接の関係はないが、白内障の手術を受けた受診者が多く見られた。これは受診者の高齢化が主な原因と思われる。

E. 参考文献

なし

分担研究報告書

油症患者における網膜血管の高血圧性及び網膜細動脈硬化性変化に関する研究

研究分担者 隈上武志 長崎大学病院眼科 講師

研究協力者 北岡 隆 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科眼科・視覚科学分野 教授

研究要旨 油症検診受診者における網膜血管の高血圧性変化及び動脈硬化性変化を Scheie 分類を用いて評価し、年齢によって 50 歳未満、50 歳以上 70 歳未満、70 歳以上の 3 つの年代に分け、認定患者と未認定患者の間で比較検討した。高血圧性変化にはどの年代においても、認定患者と未認定患者の間で差はなかった。動脈硬化性変化は、70 歳以上で認定患者の方が未認定患者より、有意差はないものの低い傾向にあった ($p=0.193$)。また、70 歳以上においては、HDL コレステロール濃度が認定患者で有意に高かったが ($p=0.0018$)、nonHDL コレステロール濃度 (総コレステロール濃度 - HDL コレステロール濃度) に差はなかった ($p=0.798$)。認定患者で動脈硬化性変化が軽度であったことは、HDL コレステロールが高値であったことが影響しているものと推測された。

A. 研究目的

油症事件が発生して 40 年以上が経過し、慢性期の油症患者において診断的価値が高い眼症状である眼瞼結膜色素沈着と瞼板腺チーズ様分泌物は、ほとんど観察されなくなった。そこで、2004 年度より網膜血管の高血圧性及び動脈硬化性変化の評価を開始した¹⁾。高血圧性変化も動脈硬化性変化も、共に認定患者が未認定患者より重い傾向であったが、認定患者の方が有意に高齢であり、年齢の影響が大きいと推測される²⁾。そこで、今回年代別に分けて比較検討した。また、動脈硬化に影響を及ぼすとされる、コレステロールや中性脂肪の血清中濃度も比較検討した。

B. 研究方法

長崎県油症検診の 3 地区すなわち、玉之浦、奈留、長崎地区において 2009 年度に油症検診の眼科部門を受診した認定患者 106 名、未認定患者 86 名を研究対象とした。眼底検査は、分担研究者一人によって行われた。網膜血管の高血圧性変化及び網膜細動脈硬化性変化は、2004 年度

の報告¹⁾の如く、Scheie 分類を用いてスコア化し評価した。年齢によって 50 歳未満、50 歳以上 70 歳未満、70 歳以上の 3 つの年代に分け、認定患者と未認定患者の間で比較検討した。また、血液データの血清中性脂肪濃度、血清総コレステロール濃度、血清 HDL コレステロール濃度との関連がないかを検討した。統計学的検討には t 検定を用いた。

(倫理面への配慮)

本研究のデータ解析においては、個人が特定出来るようなデータは存在しない。

C. 研究結果

平均年齢は未認定患者で 58.8 ± 14.5 歳、認定患者で 66.5 ± 12.3 歳と認定患者の方が有意に高齢であった ($p=0.0002$)。年齢によって 50 歳未満、50 歳以上 70 歳未満、70 歳以上に分けた患者数を表 1 に示す。認定患者では 70 歳以上が多く、50 歳未満が少なかった。未認定患者では 50 歳以上 70 歳未満が多かった。

各年代において、認定患者と未認定患者との間で比較検討した結果、高血圧性変化

スコアには差がなかった。動脈硬化性変化スコアは、70 歳以上で認定患者 (1.12 ± 0.58)の方が未認定患者 (1.33 ± 0.70)より、有意差はないものの低い傾向にあった ($p=0.193$)。

各年代において、血清中性脂肪濃度、血清総コレステロール濃度、血清 nonHDL コレステロール濃度 (総コレステロール濃度 - HDL コレステロール濃度として算出) で有意差はなかった。70 歳以上の血清 HDL コレステロール濃度が認定患者 (58.0 ± 14.4 mg/dl) で未認定患者 (48.6 ± 10.0 mg/dl) より有意に高値を示した ($p=0.0018$)。

D. 考察

今回、年齢の影響を少なくするため、3つの年代に分けて認定患者と未認定患者との間で比較検討した。その結果、70 歳以上での動脈硬化性変化が、未認定患者より認定患者の方で、有意差はないものの低い傾向にあった。さらに、70 歳以上では HDL コレステロール濃度が認定患者で有意に高値を示していた。HDL コレステロールは血管壁に沈着した余分なコレステロールを回収して肝臓に戻し、動脈硬化を防ぐ作用を持ち合わせていると考えられている。したがって、HDL コレステロール濃度が高い認定患者の方が未認定患者より動脈硬化性変化が低い傾向であったことは、HDL コレステロールの作用からすると矛盾しない。また、nonHDL コレステロール濃度には差がなかったことより ($p=0.798$)、動脈硬化を進行させる nonHDL コレステロールよりも、動脈硬化を防ぐ HDL コレステロールの影響が大きかったと推測される。

なぜ、認定患者で HDL コレステロール濃度が高かったのだろうか？総コレステロール濃度とカネミ油症の原因物質の1つである血中 PCB との間には正の有意な関連があったとされるが³⁾、HDL コレステロール濃度と血中 PCB との間には関連がなかった

と報告されている⁴⁾。したがって、PCB によって HDL コレステロール濃度が上昇したとは考えにくく、70 歳以上の認定患者で HDL コレステロール濃度が高かった原因は不明である。

中性脂肪も、高すぎると動脈硬化の原因に成り得る。油症診断基準の参考他覚所見に血清中性脂肪濃度の増加が上げられているが。今回の結果では、どの年代においても認定患者と未認定患者との間で血清中性脂肪濃度に差はなかった。

今回、70 歳以上の認定患者で血清 HDL コレステロール濃度が高く、網膜細動脈硬化性変化も有意差はないが軽度であることが分かった。しかし、カネミ油症の原因物質であると考えられている PCB、PCDF 等が網膜細動脈硬化性変化に影響しているかどうかは未だ不明であり、今後もさらなる検討が必要である。

E. 参考文献

- 1) 今村直樹、北岡隆. 「油症患者における網膜血管の高血圧性および細動脈硬化性変化の検討」熱媒体の人体影響とその治療法に関する研究、平成 16 年度総括・分担報告書. 2005 : 29-31
- 2) 隈上武志、北岡隆. 「油症患者における網膜血管の高血圧性および細動脈硬化性変化に関する検討」熱媒体の人体影響とその治療法に関する研究、平成 19 年度総括・分担報告書. 2008 : 27-28
- 3) 徳永章二、廣田良夫、片岡恭一郎. 油症患者の臨床検査値と血中 PCB 濃度の関連 1993 年全国油症患者追跡検診結果より. 福岡医誌 90 : 157-161、1999
- 4) Tokunaga S, Kataoka K. A Longitudinal Analysis on the Association of Serum Lipids and Lipoproteins Concentrations with Blood Polychlorinated Biphenyls Level in Chronic "Yusho" Patients. Fukuoka Acta Med 94:110-7, 2003

表 1 年齢別患者数

年齢	50 歳未満	50 歳以上 70 歳未満	70 歳以上
認定患者数	12	42	52
未認定患者数	22	37	24

分担研究報告書

福岡県油症患者における骨密度の解析

研究分担者 岩本幸英 九州大学大学院医学研究院整形外科学分野 教授
研究協力者 福士純一 九州大学病院整形外科 助教
徳永章二 九州大学病院医療情報部 助教

研究要旨 2007年度福岡県油症一斉検診の受診者196名において骨密度を測定し、ダイオキシン類濃度との関連について検討した。骨密度は男女ともに、年齢およびダイオキシン類濃度と負の関連を認めた。ダイオキシン類が骨密度に与える影響について、性別、閉経の有無や生活習慣、骨粗鬆症に対する内服薬の有無などを考慮にいたし、詳細な解析を計画している。

A. 研究目的

油症患者へのアンケート結果から、血中ダイオキシン類濃度の増加と、身長の変化との間に正の関連があることが判明し、2007年度より油症一斉検診において、骨密度の測定が開始されている。骨密度とダイオキシン類濃度との関連について評価検討することが本研究の目的である。

B. 研究方法

2007年度に福岡県油症一斉検診に参加し、骨密度測定を行った196名を対象とした。骨密度は非利き腕の橈骨遠位端を二重X線吸収法(DXA)にて測定し、機材にはALOKA DCS-600EXを用いた。若年成人(20-44才)の平均骨密度(YAM)に対する評価としてTスコアを、同一年齢の平均骨密度に対する評価としてZスコアを用いた。

$Tスコア = (骨密度/YAM) \times 100$

$Zスコア = (骨密度 - 同一年齢の平均骨密度) / 同一年齢の平均骨密度の標準偏差$

解析にあたり、骨粗鬆症の診断歴および治療歴の有無について、アンケート調査を

行った。認定患者に対しては、2006年の聞き取り調査にて回答が得られなかった26名について、追加で聞き取り調査を行い、15名より回答を得た。未認定者に対しては、福岡県より聞き取り調査同意書を送付の上、同意が得られた受診者について聞き取り調査を行うとともに、2009年度一斉検診の際にも調査を行った。47名の未認定者のうち、21名についての回答を得た。

ダイオキシン類濃度については、2007年または2006年度の一斉検診にて測定された結果を用いて解析を行った。

(倫理面への配慮)

データ解析は、匿名化された結果を用いて行われ、個人情報の保護について厳重な配慮がなされた。

C. 結果

測定に参加したのは男性90名、女性106名、合計196名であった。平均年齢は62.7才、男性59.4才(26-90)、女性63.1才(24-85)であった。このうち未認定患者は男性17名、女性31名で、計48名であっ

た。

年代別の骨密度の分布を図 1 に示す。YAM70-80%の骨量低下を、男性 8 名 (8.8%)、女性 23 名 (21.7%) に、YAM 70%未満の低下を男性 3 名 (3.3%)、女性では 34 名 (32.1%) に認めた。男性においては約 90%の患者において正常な骨密度であったが、60 才以降では、骨粗鬆症とされる YAM 70%未満の骨密度も存在した。女性では 50 才より骨密度の軽度の低下を認め、60 才以降で急増する傾向にあった。

年齢との関連では、男女ともに年齢が高いほど Tスコアは減少し、強い負の関連を認めた。Zスコアはばらつきがあるものの平均値 (SD) は男性 -0.118 (0.115)、女性 0.051 (0.106) と、ほぼ 0 に近い値であった。また、認定患者と未認定者との間では、Zスコアにおいて男女ともに統計学的に有意な違いを認めなかった (男性 $p=0.09$ 、女性 $p=0.99$ 、Mann-Whitney U test)。

Tスコア、Zスコア、2,3,4,7,8-PeCDF, 3,3',4,4',5-PeCB (#126), 3,3',4,4',5,5'-HxCB (#169) の間で相関を検討した結果を、表 1 および図 2 に示す。Tスコアは、女性において 3 種類のダイオキシン類濃度と、男性では 2,3,4,7,8-PeCDF および 3,3',4,4',5,5'-HxCB (#169) と、負の関連を示した。一方、Zスコアとダイオキシン類濃度との間に、明確な関連みられなかった (表 1)。骨粗鬆症の治療歴がない患者群 (男性 72 名、女性 69 名) で検討したところ、上記と同様の傾向を認めた (表 1)。

D. 考察

2007 年の一斉検診の結果、受診者のうち男性の約 10%、女性では約 50%と、相当数の油症患者において骨密度低下があることが明らかとなっている。今回、ダイ

オキシン類濃度との相関を検討したところ、Tスコアにおいては強い負の関連を認めたが、Zスコアにおいては明らかな関連を認めなかった。年齢との関連をみると、ダイオキシン類濃度は正に、Tスコアは強く負に関連する。両者間の負の関連は年齢を介した交絡の結果とも考えられ、慎重に解釈を行うべきである。

骨密度は骨を作る骨芽細胞と、骨を吸収する破骨細胞の機能のバランスによって調整される。ダイオキシン類受容体である AhR はどちらの細胞にも発現しており、骨芽細胞への作用として、TCDD がラット骨芽細胞の分化を阻害することが報告されている (Gierthy *et al.*, 1994)。一方、破骨細胞に対しての作用としては、成熟した破骨細胞に対しては短期間での影響はなかったとするものもあれば、間葉系幹細胞から破骨細胞への分化を抑制したという報告もあり (Korkalainen *et al.*, 2009)、一定の見解は得られていない。ヒト生体内で検出されるレベルのダイオキシン類濃度において、骨芽細胞および破骨細胞にどのような影響が生じるのかは明らかにされておらず、これからの検討を予定している。

骨粗鬆症の解析にあたっては、年齢や性別の他にも様々な要因を考慮して解析する必要がある。なかでも治療歴は重要で、ビスフォスフォネート製剤など効果の強力な薬剤では、骨密度が正常化する場合もあり、解析には不可欠な情報といえる。グリーンランドのイヌイットにおける調査では、PCB153 と骨密度とが負の関連を示すものの、性別や体重、治療の既往などを考慮した多変量解析を行うと統計学的に有意な関連がなかったと報告されており、解析の難しさが示されている (Cote *et al.*, 2006)。2007 年の検診受診時点では、受診

者 196 名のうち 73 名において骨粗鬆症治療歴が不明であったために、県と相談員の協力のもとに追跡調査を行った。その後の対策として 2009 年度から、検診会場において骨粗鬆症治療歴の情報を取得している。現時点では、油症患者における骨密度低下が、ダイオキシン類曝露に関連するか否かは明らかでないが、性別、閉経の有無や生活習慣、骨粗鬆症に対する内服薬の有無などを考慮にいた、詳細な解析を計画している。

E. 結論

福岡県の油症検診受診者において骨密度を測定し、ダイオキシン類濃度との相関を検討した。

F. 研究発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

参考文献

Gierthy JF, Silkworth JB, Tassinari M, Stein GS, Lian JB (1994). 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin inhibits differentiation of normal diploid rat osteoblasts in vitro. *J Cell Biochem* 54: 231-8.

Korkalainen M, Kallio E, Olkku A, Nelo K, Ilvesaro J, Tuukkanen J et al (2009). Dioxins interfere with differentiation of osteoblasts and osteoclasts. *Bone* 44: 1134-42.

Cote S, Ayotte P, Dodin S, Blanchet C, Mulvad G, Petersen HS et al (2006). Plasma organochlorine concentrations and bone ultrasound measurements: a cross-sectional study in peri- and postmenopausal Inuit women from Greenland. *Environ Health* 5: 33.

図1：年齢とTスコア・Zスコアの分布

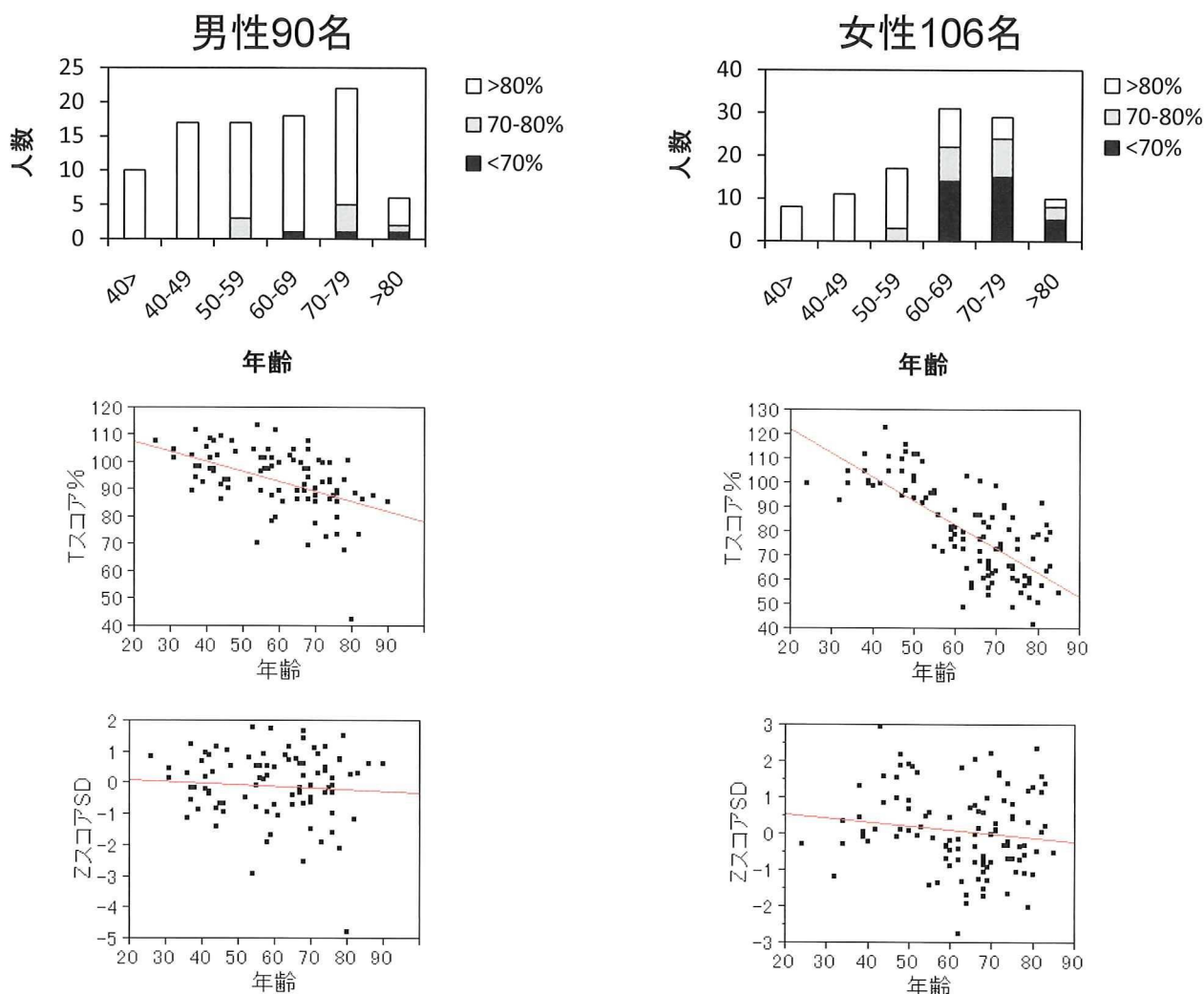
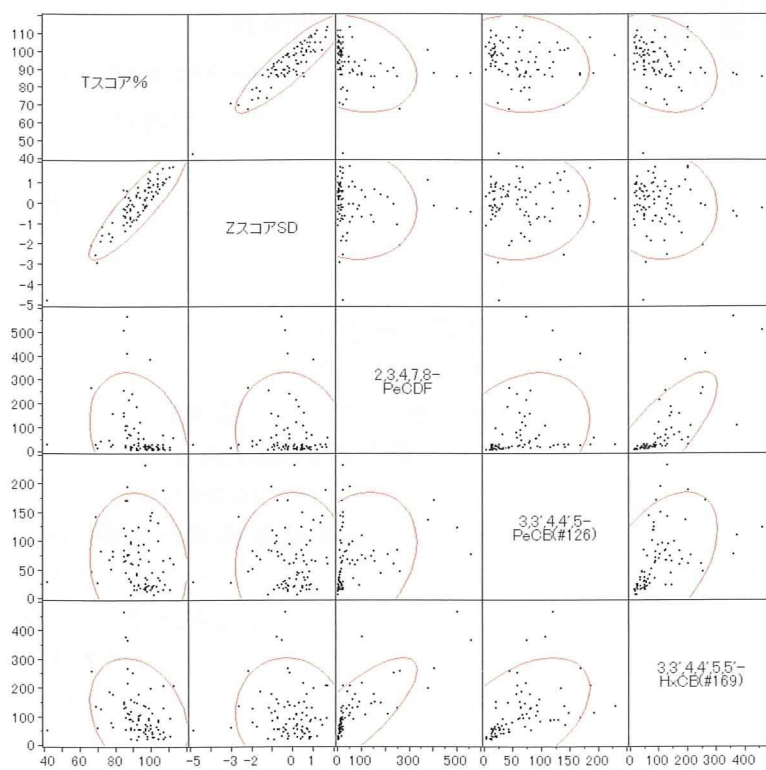


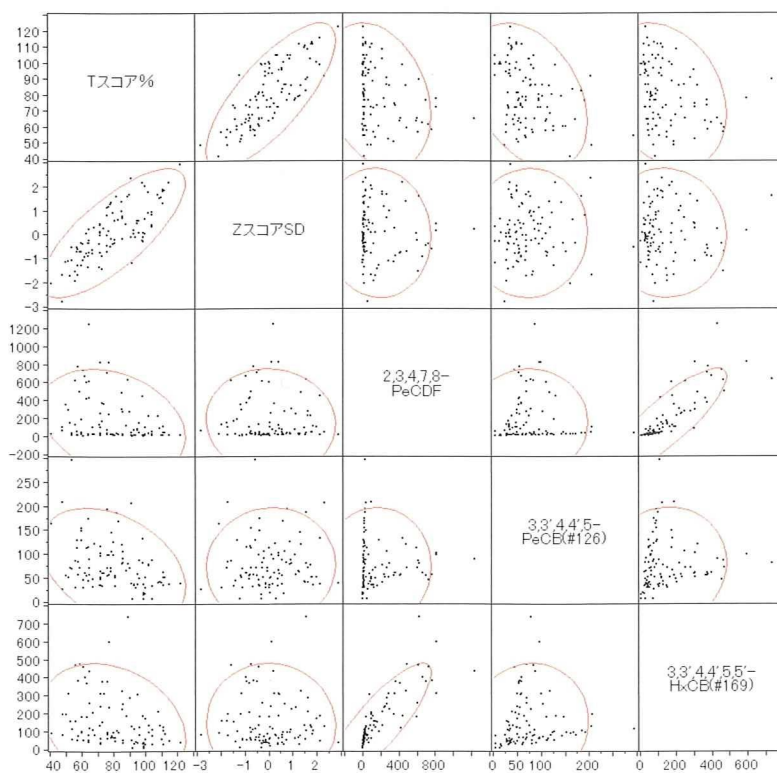
表1：ダイオキシン類濃度と骨密度の相関

変数	vs変数	男性				女性			
		全体90名		治療歴なし72名		全体106名		治療歴なし69名	
		相関	有意確率	相関	有意確率	相関	有意確率	相関	有意確率
ZスコアSD	Tスコア%	0.8975	<0.0001	0.9125	<0.0001	0.7656	<0.0001	0.7752	<0.0001
PeCDF	Tスコア%	-0.2490	0.0241	-0.2298	0.0656	-0.2773	0.0050	-0.3614	0.0031
PeCDF	ZスコアSD	-0.0754	0.5005	-0.0729	0.5639	-0.0566	0.5737	-0.1132	0.3693
PeCB(#126)	Tスコア%	-0.0966	0.3878	-0.0830	0.5110	-0.3607	0.0002	-0.3314	0.0070
PeCB(#126)	ZスコアSD	0.0566	0.6137	0.0367	0.7717	0.0287	0.7756	0.0878	0.4866
PeCB(#126)	PeCDF	0.2870	0.0090	0.2896	0.0193	0.0016	0.9875	0.1059	0.4013
HxCB(#169)	Tスコア%	-0.2707	0.0139	-0.2520	0.0429	-0.2637	0.0077	-0.3388	0.0058
HxCB(#169)	ZスコアSD	-0.0688	0.5389	-0.0972	0.4413	-0.0334	0.7402	-0.0846	0.5026
HxCB(#169)	PeCDF	0.7932	<0.0001	0.8017	<0.0001	0.8463	<0.0001	0.8327	<0.0001
HxCB(#169)	PeCB(#126)	0.4750	<0.0001	0.4679	<0.0001	0.0579	0.5655	0.1626	0.1955

図2:ダイオキシン類濃度と骨密度の相関



男性90名



女性106名

分担研究報告書

油症患者の自覚症状と他覚的神経障害の変化の検討

研究分担者 栄 信孝 九州大学病院神経内科 助教
研究協力者 吉良 潤一 九州大学大学院医学研究院神経内科 教授
大八木 保政 九州大学大学院医学研究院神経内科 准教授

研究要旨 目的：油症患者における末梢神経障害は、客観的評価の難しい小径神経線維の障害が主体であると推察されるが、評価法も確立されてはおらず、詳細も不明である。従って、病態を考える上で、簡便でより定量性のある客観的評価が必要である。小径線維障害の程度と質を評価する客観的検査法を模索し、その有用性を検討することで、病態への影響とその特徴とを明らかにしたい。また近年患者の病態に重要と考えられる酸化ストレスについて、既知の酸化ストレス関連末梢神経障害の特徴およびその検査法や治療法を検討することで、新たな評価法および治療法の検索を行いたい。方法： これまでに油症患者で報告されてきた末梢神経障害について（1968年、1980年、2002年、2007年調査）、経時的に自覚的感覚異常と他覚的異常という観点から再検討した。感覚障害については、小径線維ニューロパチーが存在することが示唆されたため、特に小径線維障害を主体とする末梢神経障害評価法を検討した。また、近年カネミ油症の病態においては酸化ストレスが病態機序の上で重要であると考えられ、既知の酸化ストレスによる末梢神経障害の特徴についても検討した。結果： 当初の1968年調査では、自覚的感覚異常が39.1%に存在し、その頻度は調査を重ねるごとに46.2%、59.4%、64.3%と増加、他覚的感覚異常は、当初21.7%に存在し、その頻度は調査を重ねるごとに7.7%、16.7%、13.4%と減少した。一方、再現性の高い他覚的検査であるアキレス腱反射検査で異常を認めた割合は、経時的に34.8%から34.6%、17.4%、18.1%となった。油症患者では、その障害は改善することなく持続している可能性があり、慢性の小径線維ニューロパチーの病態が示唆された。小径線維ニューロパチーの評価法としては神経診察による所見および温度閾値検査やニューロメーターを用いた評価法に加え、皮膚パッチ生検が有用な可能性がある。一方、酸化ストレスと既知末梢神経障害に関しては、検索する限り、糖尿病性ニューロパチーにおいてよく検討されているが、その他ではサルコイドーシスによるニューロパチーの病態に関連が指摘される程度だった。また、酸化ストレスを除去する目的による末梢神経障害の治療については、アルドース還元酵素阻害剤、ビタミンCやE、 α リポ酸が治療薬として試みられている。結論： 慢性期油症患者で想定される小径線維ニューロパチーは、その病態の特性として客観的評価が難しい。従って、その評価法については神経所見や温度閾値検査、ニューロメーターを含む神経電気生理学的検査に加え、今回指摘した皮膚パッチ生検を用いることにより、油症患者の自覚的および他覚的感覚異常の評価に有用であると考えられる。一方、酸化ストレスによる末梢神経障害の検討は、糖尿病性ニューロパチー以外ではあまり検討されておらず、酸化ストレスを除去する薬理作用をもつ薬剤の探索および検討は今後の重要な課題である。

A. 研究目的

カネミ油症患者における自覚的神経症状としては、頭重感を主とする頭痛や四肢末端、

特に下肢末端のジンジン感や不快感が多く、客観的な異常神経症候としては四肢遠位部感覚鈍麻やアキレス腱反射の低下が認められる。

1968年、PCB混入によるカネミ油症が出現した当初から、我々はカネミ油症患者（認定・非認定患者とも）に対して自覚的神経症状の問診のほか、アキレス腱反射検査に加え、他覚的感覚検査を毎年行い、さらに神経学的診察を、検診あるいは神経内科外来にておこなってきた^{1), 2), 3), 4)}。その経時変化の再検討により、現在まで増えている感覚異常については末梢神経でも特に小径線維障害が主体である可能性を昨年度も報告した。小径線維障害は、その特徴として、腱反射低下や筋力低下など、客観的に容易にとらえられる所見に乏しく、痛みなどの異常感覚や、発汗障害などの自律神経異常を呈することが多く、神経内科において日常的に行う一般的な神経生理学的検査などでも、その特性から大きな神経線維が対象となるため、異常の検出は困難であることが知られる^{5), 6)}。昨年度提案したニューロメーターや、温度閾値テスト (temperature threshold testing) も客観的な小径線維障害の評価法としては有用であるが、より定量的な障害度の検討や異常所見の分析には情報量は限られる。従って、さらに詳細かつ精度の高い評価法を特に小径線維ニューロパチーの観点から検索した。一方、最近の知見により、PCBによる毒性機序には酸化ストレスが関わるようになってきている。従って、既知の酸化ストレスによる末梢神経障害の特徴および治療法を検討することで、新たな感覚障害の評価法や治療法を探索することが可能と考え、酸化ストレスと末梢神経障害ならびにその評価法、治療法を検討することは重要と考えられる。今年度は油症患者にみられる末梢神経障害を特に小径線維ニューロパチーが重要と考え、既知の末梢神経障害との異同を検討し、さらに有用な評価法を検索すること、また酸化ストレスから生じる末梢神経障害の特徴および治療法を検討し、有用な評価法・治療法を模索することを目的とした。

B. 研究方法

これまでに報告された油症検診結果から、油症患者にみられる末梢神経障害の特徴は小径線維ニューロパチーの要素を多く包含する可能性を報告している。さらにこの自覚的感覚異常および他覚的感覚異常の推移について検討した。1968年、1980年、2002年から、さらに2007年の油症検診結果を加え、自覚的感覚異常と他覚的異常神経症候（感覚異常、アキレス腱反射低下）の関連とともに、それらの経時変化について検討・考察した。なお、解析対象者は、1968年は油症と診断された者、1980年・2002年、2007年は油症と認定された者である。前年度の報告でも、その特徴においては小径線維の障害を指摘したが、近年、小径線維ニューロパチーの病態が注目され、その診断基準も確立されるようになり、その特徴と診断および評価法について検索を行い、新たに簡便かつ客観的に定量性のある評価法についても検討した。また、既知の小径線維神経障害において酸化ストレスが発症機序と考えられる病態および、それらの治療法についても文献的に検索した。

（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. 自覚的異常感覚と他覚的異常神経症候の経時変化

自覚的感覚異常の頻度は、1968年調査時には39.1%であったが、その後、46.2%、59.4%、64.3%と経時的に増加していた。一方、他覚的異常神経症候である他覚的感覚異常は、1968年調査時には21.7%であったものが、その後、7.7%、16.7%、13.4%と減少していた。アキレス腱反射の低下を認める者の割合も、当初の34.8%から34.6%、17.4%、18.4%となった⁴⁾。

（表1）

アキレス腱反射の低下／消失は経時的に改善を示唆している可能性があるが、自覚的感覚異常は経時的に増加しており、腱反射を構成する大きな神経よりも、小径の神経線維の障害が改善することなく持続している小径線維ニューロパチーの病態が関連する可能性がある。

2. 小径線維ニューロパチーの評価法

小径神経線維の知覚機能を反映する電流知覚閾値測定による評価や温度閾値検査が有用である可能性を既に指摘した。しかし、これらの方法は被検者の注意力や検査に対する理解、姿勢に左右されるなど、神経所見単独による感覚障害の評価におとることがある⁶⁾。また、末梢神経障害の診断および病態の解明のために有用な腓腹神経神経生検では、生検後に感覚障害が残るなど、不利益な点が指摘される。近年小径線維ニューロパチーの概念が提唱され、診断基準が確立されるようになると、神経所見やこれらの評価法と比較して、皮膚パッチ生検を用いることが、診断および評価に有用であることが報告されてきている^{5), 6)}。皮膚パッチ生検による小径線維障害の評価は、具体的には、抗神経抗体である抗 protein-gene-product (PGP)9.5 抗体を用いて免疫染色する。この抗体は皮膚内の無髄 C 線維を染色し、intraepidermal nerve fiber (IENF) の数を単位面積あたりで計測する方法であり、定量性が高い。

3. 酸化ストレスによる末梢神経障害

酸化ストレスと小径線維ニューロパチーで検索したところ、糖尿病性ニューロパチーが圧倒的に多く検索されるが、他の末梢神経障害について酸化ストレスが密接に関与することを報告したものでは、サルコイドーシスによるニューロパチーがあがるのみであった (表 2)。

一方、これらのニューロパチーにおいて試みられている治療法について、表 3 にまとめた。

D. 考察

1. 油症患者における末梢神経障害

これまでの検診結果を経時的にみていくと、腱反射消失／低下の割合は次第に低下しているのに対し、自覚的感覚異常は経時的に増加している。感覚異常の原因は加齢とともに様々な要因が関与している可能性はあるが、ダイオキシンは 40 年以上経過した現在でも患者体内に貯留していることが指摘されており、慢性的な末梢神経障害、特に小径線維の障害による小径線維ニューロパチーの病態が存在する可能性が考えられた。ただし、末梢神経のみならず、神経根障害が存在する可能性や、頸椎および腰椎神経根障害の関与なども否定はできないため、神経画像による検討、神経伝導検査や感覚誘発電位検査なども含め、今後さらに幅広い検討が必要である。

2. 皮膚パッチ生検を用いた評価法

小径線維ニューロパチーの診断においてその有効性が注目される皮膚パッチ生検は、皮膚内の神経線維をカウントすることで定量が可能である。実際、Devigili G らは臨床的神経所見、定量的感覚テストとして温度閾値検査、皮膚生検各々またはこれらの組み合わせで小径線維ニューロパチーの診断への有用性を検討したところ、皮膚生検を用いることで診断有効性が 88.4%と、温度閾値検査の有効性が 46.9%、神経所見による診断有効性 54.6%に比較し非常に信頼性が高いことを指摘している⁶⁾。温度閾値検査の障害度と、カウントされた神経脱落の程度が相関することや、IENF の脱落が大きいほど、痛みの risk や強度との関連すること、場合によっては瀰漫性ニューロパチーへの進展も予測できる可能性も示唆されている⁶⁾。したがって、小径線維障害が想定される油症患者においても神経の障害度およびその性状を評価するには皮膚生検による評価が有効であると考えられる。腓腹神経生検において配慮される、生検後の機能障害も皮膚生検では最小限にとどまり、また、定量性もあるため経時的な障害度の評価も可能であると推測され、特に慢性的な化

学物質への暴露が病態に関与する油症患者のように、病態を長期的かつ連続的な評価を必要とする場合にも有効であると考えられる

3. 酸化ストレスと小径線維ニューロパチー

現時点での検索の範囲では、圧倒的に糖尿病性ニューロパチーが多く、サルコイドーシスによるニューロパチーがわずかにみられるのみであった⁷⁾。ただし、小径線維ニューロパチーの概念は最近確立されたものであり⁵⁾、⁶⁾、異常感覚が主体である様々なニューロパチーにおいては、その診断が困難である状況を考慮すると、臨床の場で看過されている可能性が高く、多くの感覚障害を伴う病態においても直接、間接的に酸化ストレスが病態へ関与することが推測される。

現在、もっとも臨床、研究面でも病態解明がすすんでいる糖尿病性ニューロパチーの病態において、酸化ストレスが病態基盤にあることが注目され、その酸化ストレスを除去する治療的試みがなされている。その中でアルドース還元酵素阻害剤は、長期使用により、神経障害の進展を抑制できると考えられている⁸⁾、⁹⁾。また、ビタミンCやEは、酸化ストレス除去に働くことが知られており、すでに一部の末梢神経障害の治療的試みとして取り入れられている⁸⁾、⁹⁾。一方、ドイツにおいてはαリポ酸の点滴および経口投与が試みられ、有意なニューロパチーの改善を得ているとされる¹⁰⁾。従って、このような酸化ストレス除去剤が神経障害の拡大予防や、症状緩和を促す可能性があり、患者の感覚障害に対する薬剤としての検討を可能にするかもしれない

E. 結論

油症患者における慢性経過の末梢神経障害の特徴として、主に小径神経線維が障害される小径線維ニューロパチーの病態が示唆される。神経所見、温度閾値検査やニューロメーターに加え、皮膚生検を用いることは、油症患者の末梢神経機能をより定量性のある客観的に評価できるものと期待され、また経時的

変化の検討にも有用であると思われる。一方、酸化ストレスを起因とする末梢神経障害に対する治療についても、今後の動向や新規薬剤にも注目し、その有効性を検証していきたい

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) Hoitsma E, et al : Journal of the Neurological Sciences 227: 119-130, 2004
- 6) Devigili G, et al : Brain 131: 1912-1925, 2008
- 7) Smulders NM, et al : Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis. 25: 140-2, 2008
- 8) Vincent AM, et al : Endocr Rev 25: 612-628, 2004
- 9) Pop-Busui R, et al : Diabetes Metab Res Rev. 22: 257-273, 2006
- 10) Singh U, et al : Nutrition Reviews 66: 646-657, 2008

G. 研究発表

なし

H. 知的所有権の出願・登録状況

なし

表1 感覚障害およびアキレス腱反射低下の変化

	1968	1980	2002	2007
自覚的感覚障害	39.1%	46.2%	59.4%	64.3%
他覚的感覚障害	21.7%	7.7%	16.7%	13.4%
腱反射低下	34.8%	34.6%	17.4%	18.1%

表2 酸化ストレスと小径線維ニューロパチー

	糖尿病性	サルコイドーシス ⁷⁾	油症
神経障害	感覚、運動、自律神経障害など	心臓自律神経 小径線維障害	アキレス腱反射低下 小径線維障害
障害の機序	虚血、代謝、酸化ストレス、免疫機序など	赤血球における NADPH 低下	PCB による慢性的酸化ストレス状態
神経障害および感覚障害の性状	様々	小径線維障害の約 50% に心自律神経障害	慢性的感覚異常
治療	アルドース還元酵素阻害剤 α リポ酸	carvedilol(α 1+ β 遮断と 抗酸化ストレス作用)	検討中

表3 酸化ストレスを対象とした末梢神経障害に対する治療薬

薬剤	機序	備考
アルドース還元酵素阻害剤	・ ポリオール代謝亢進を押さえ、ソルビトール蓄積や NO 減少、酸化ストレスを抑制	・ 神経障害の進展を抑制、痛みなどの陽性症状には効果乏しい
ビタミン C	・ 親水性ビタミン ・ 抗酸化作用	・ 大量経口投与の試みあり
ビタミン E	・ 疎水性ビタミン ・ 酸化ストレス、炎症を抑制	・ 神経伝導速度の改善
α リポ酸	・ 直接 ROS を除去 ・ 内在性抗酸化物を増加 ・ 金属キレート作用による	・ 1部自覚症状改善

分担研究報告書

カネミ油症検診者の血清アルドラーゼ、血清CK年次変化と骨代謝マーカー

研究分担者 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 血清クレアチン・キナーゼ値や血清アルドラーゼ値の異常率は年々低下している。カネミ油症検診者を対象に、橈骨遠位端の骨密度と踵の骨密度を測定し、血清I型コラーゲン架橋N-テロペプチド、血清骨型アルカリフォスファターゼ、骨型酒石酸抵抗性酸性フォスファターゼ、血液PCB濃度、血液PCQ濃度との関係を検討した。その結果、男性で前腕骨の骨密度は血液PCB濃度と負の相関を示した。骨粗鬆症群で血清I型コラーゲン架橋N-テロペプチドの増加を認めたが、血清骨型アルカリフォスファターゼは変化がなかった。カネミ油症検診者では尿中のNTXの値が低下していたが、踵骨骨密度の低下および骨粗鬆症の増加はなかった。PCBは骨代謝を抑制し骨密度を低下させるが、その影響は少ないと推測される。

A. はじめに

これまで、カネミ油症検診者では血清クレアチン・キナーゼ値（以下、血清CK）の上昇や血清アルドラーゼ値（以下、血清ALD）の低下が認められることに着目し、年次変化を追跡してきた。2008年の検査結果を加えて報告する。

次に、PCBやダイオキシンは骨代謝に影響を及ぼしうることが報告されており、カネミ油症検診者においても骨粗鬆症の合併の可能性が指摘されている。しかしながら、その見解は一定ではないため、さらに検討を加えてカネミ油症における骨粗鬆症とPCB等の因果関係を明らかにしていく必要がある。

そこで昨年を引き続き、カネミ油症検診者での骨密度の変化、骨吸収の指標となるI型コラーゲン架橋N-テロペプチド（type I collagen cross-linkedN-telopeptide:以下、NTX）と骨型酒石酸抵抗性酸性フォスファターゼ、（tartrate-resistant acid phosphatase-5b:以下、TRACP-5b）ならびに骨形成の指標となる骨型アルカリフォスファターゼbone-alkaline

phosphatase:以下、BAP）を測定し、カネミ油症検診者での骨密度と骨代謝の変化を検討したので報告する。また、血中PCB、PCQ濃度との関係について統計学的に検討した。

2008年のカネミ油症検診者のうち、踵骨骨密度・代謝に関連する項目が測定できた194名を対象とし、雲仙地区の住民と比較し、骨粗鬆症がカネミ油症検診者で増加しているか検討した。

B. 対象と方法

1, 血清CKと血清ALD異常率の年次推移

1995年～2008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が異常率を各年度ごとに算出した。

2, 血中PCBs、PCQ濃度と骨代謝マーカーの関係

2008年の長崎県カネミ油症検診者のうち、下記にあげる骨密度・代謝に関連する項目が測定できた194名を対象とし、それぞれの項目間の相関関係について検討した。なお、血中PCB、PCQ濃度については、過去測定値（1995～2007）の

平均値を採用した。検診者の測定項目は下記について行った。

1. 骨密度 (BMD) : 前腕部、DXA (dual energy X ray absorptiometry) を用いて、橈骨遠位端にて測定。
2. 骨密度 (BMD) : 踵部で、超音波を用いて測定。
3. 骨型アルカリフォスファターゼ (BAP)
4. 骨型酒石酸抵抗性酸性フォスファターゼ (TRACP-5b)
5. 尿中 I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド (NTX)

骨密度は、男性群、女性群の2群に分けて検討した。骨密度をYAM%80%以上を骨量正常、YAM%が70%以上80%未満のものを骨量減少、YAM%が70%未満のものを骨粗鬆症として分類し、各群のPCB血液濃度、PCQ血液濃度、PCDF血液濃度、また、カネミ油症発症後の平均血中PCB、PCQ濃度に骨密度測定までの経過年を乗した値すなわち積算値、NTX、BAPの濃度を、t検定で比較した。有意差は危険率0.05以下とした。

採血は通常の検診にて採血する血清を使用し、採血項目の説明は文書にて行った。

3, 踵骨骨密度 (超音波法) と骨代謝マーカーの健常者との比較

2008年のカネミ油症検診者のうち、下記にあげる骨密度・代謝に関連する項目が測定できた194名を対象とし、雲仙地区の住民と比較した。

1. 骨密度 (BMD) : 踵骨 (超音波法)
2. 尿中 I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド (NTX)

なお、雲仙地区の住民のデータは、人数、平均年齢、男女比がカネミ油症検診者対象と等しくなるようランダムに選定、作成した。

C. 結果

1, 血清CKと血清ALD異常率の年次推移 長崎県の油症検診では、五島地区

(玉之浦、奈留)においては午前中の空腹時に検診を行い、長崎地区は午後より行われている。図1に示すように、1995年には受診者の21.4%に血清CK上昇が認められたが、2008年には7.0%まで減少してきている。男女ともに合わせた血清アルドラーゼ異常率は、測定を開始した2000年は、61.2%に異常が認められたが、2008年には、0.5%に減少した(図2)。

2, 血中PCBs、PCQ濃度と骨代謝マーカーの関係

超音波法を用いての踵骨骨密度 (BMD) とDXA (dual energy X ray absorptiometry) を用いて、橈骨遠位端にて測定した骨密度の相関は図3に示すように相関係数0.6 ($p < 0.0001$) で相関を認めている。図4に示すように男性の前腕骨でのみ血液PCBs濃度との相関が認められたが ($r = -0.34, p < 0.05$)、女性では認められなかった。同様に男女ともに血液PCQと橈骨遠位端での骨密度に相関はなかった。橈骨遠位端での骨密度と骨アルカリフォスファターゼ (BAP) の関係は骨密度が低いと有意にBAPが高くなり、軽度ながら負の相関を認めた ($r = 0.29, p < 0.05$)、(図5)。男女共に前腕骨骨密度が低いと血中TRACP-5bは有意に高値を示し、骨密度と血中TRACP-5bは極わずかながら負の相関を示した(図6, 男: $r = -0.29, p < 0.01$, 女: $r = -0.21, p < 0.05$)。

3, 踵骨骨密度 (超音波法) と骨代謝マーカーの健常者との比較

表1に示すように雲仙地区の対象者群は身長、体重、年齢ともにカネミ油症検診者群と有意な差はない群を無作為に選択した。その結果、図7に示すように、踵の骨密度であるスティフネスに男女共に差を認めなかった。しかし、男女ともに尿中NTXの値は、カネミ油症検診者群で有意に低下していた(図8)。

カネミ油症検診者と雲仙地区の住民の骨量減少群、骨粗鬆症群の割合を図9に男女に分けて示した。コントロールとした雲仙地区の住民と骨量減少群、骨密度低下の率は差がなかった。

D. 考察

カネミ油症検診者群における血清CKの異常率、アルドラーゼの低下率は年々減少してきている。検診者が高齢化し、検診者群の血中PCBs濃度の低下などと関係している可能性があり、今後、検討しておく必要がある。

カネミ油症検診者では、検診者の30%に骨粗鬆症が認められ、骨量減少群は25%に認められた。この率は雲仙地区の住民と差を認めず、カネミ油症検診者で骨粗鬆症が高率に認められるわけではない。しかし、カネミ油症検診者において、男性の前腕骨骨密度は血液PCB濃度と弱いながら相関を認め、尿中NTXの値が男女共に有意に低値を示していた。

骨強度は、骨密度と骨質の2因子で成り立つとされる。骨密度(bone mineral density:BMD)は、単位面積または単位体積あたりのミネラル量で表現され、あらゆるヒトの現在のBMDはその個人のピーク骨量とそこからの減少速度で規定されている。一方、骨質とは、骨の微細構造、骨代謝回転、微小ダメージの蓄積、石灰化の程度およびコラーゲンなどの骨基質の特性により規定される。現時点では、骨質を数値的に比較的容易に示すことができるのは、生化学的骨代謝マーカーによる骨代謝回転の評価であり、これ以外での臨床的評価は煩雑さを伴うか十分なコンセンサスが得られていない。

骨の代謝とは基本的に古い骨が破壊され、新しい骨に入れ替わる新陳代謝で、骨の破壊を骨吸収、骨の新生を骨形成と言う。骨代謝マーカーとは骨吸収と骨形成の状態を血液や尿を用いて評価する指標の総称である。骨吸収マーカーは骨吸収を担う破骨細胞機能を、また、骨形

成マーカーは骨形成を担う骨芽細胞機能をそれぞれ反映する。

今回、測定した骨代謝マーカーとして、骨吸収マーカーは骨基質の主成分であるI型コラーゲンの分解産物であるI型コラーゲン架橋N-テロペプチド(NTX)を血清で測定した。NTXは生理的に日内変動があり、午前中に高値を呈しやすい。男女ともに骨密度が低い群は、血清NTXは高値をしめし、報告されているように骨代謝が亢進している群では骨密度も低下し、骨折の危険が増す。

一方、破骨細胞は活性型TRACP 5bを血中に放出し、日内変動が少なく、食餌の影響も少なく、骨吸収マーカーとしては安定したマーカーとして注目されている。

アルカリホスファターゼ(alkaline phosphatase:ALP)は細胞膜に存在する糖蛋白質で、アルカリ性の条件下(pH 9~11)でリン酸エステルを無機リンおよびア

ルコールに分解する酵素である。この酵素は形成する遺伝子によって、4型(小腸型、胎盤型、胎盤様型、臓器非特異型)に分類することができる。このうち、臓器非特異型は肝臓、腎臓、骨組織で多く産生され、それぞれの臓器特異的に糖鎖付の修飾を受けることから、アイソザイムとして電気泳動などで分離可能である。骨組織に特異的に存在するALPは、BAPとよばれる。BAPは細胞膜に存在し、ホスファチジルイノシトール

(Phosphatidylinositol:PI)介をして膜に結合している。骨形成マーカーとして、本研究で測定した骨型アルカリホスファターゼは、骨芽細胞の機能を反映し、日内変動もなく血清中で比較的安定な値を呈する。

PCBは骨芽細胞分化を抑制することが知られている。骨密度低下群で、通常では、BAPの上昇が報告されているが、今回の結果では、上昇も低下も認められていない。すでに報告されているように

PCBが骨芽細胞に作用する可能性が残る。
今回の骨密度、骨代謝マーカーの検討で、男性と女性で骨密度の低下の機序が異なる可能性が考えられる。男性では、骨密度が低いと血清NTXが上昇、血清BAPの変化がないので、骨吸収の亢進が生じ、骨芽細胞の抑制が生じていることも考えられる。

しかしながら、対象群と比較した場合、カネミ油症検診者で骨粗鬆の頻度に差はなく、骨密度にも差はなかった。PCBは骨代謝を抑制し骨密度を低下させるが、その影響は少ないと推測される。

E. 結論

カネミ油症検診者において、骨粗鬆症が認められ、尿中の骨吸収マーカーは対象群に比べて低下していた。PCBは骨密度に若干影響を与え、骨代謝を抑制している可能性があり、その影響に関しては、今後検討が必要である。

F. 謝辞

雲仙地区の骨粗鬆症のデータは、長崎大学大学院医歯薬学研究科医療科学専攻青柳潔教授、安部恵子助教のご協力によるものです。

文献

- 1) Chaki O, Yoshikata I, Kikuchi R, et al : The predictive value of biochemical markers of bone turnover for bone mineral density in postmenopausal Japanese women. *J Bone Miner Res* 15 : 1398-1404, 2000
- 2) Eriksen EF, Colvard DS, Berg NJ, Graham ML, Mann KG, Spelsberg TC, Riggs BL : Evidence of estrogen receptors in normal human osteoblast-like cells. *Science*, 241 : 84-86, 1988
- 3) Komm BS, Terpening CM, Beuz DJ, Graellne KA, Gallegos A, Korc M, Greene GL, O'Alley BW, Haussler MR : Estrogen binding, receptor mRNA, and biologic response in osteoblast-like osteosarcoma cells. *Science*, 241 : 81-84, 1988
- 4) Oursler MJ, Osdoby P, Pyfferoen J, Riggs BL, Spelsberg TC : Avian osteoclasts as estrogen target cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 88 : 6613-6617, 1991
- 5) Shimada T, Kakitani M, Yamazaki Y et al : Targeted ablation of Fgf23 demonstrates an essential physiological role of FGF23 in phosphate and vitamin D metabolism. *J Clin Invest* 113 : 561-568, 2004
- 6) 田中郁子、大島久二 : 骨粗鬆症診療における骨代謝マーカー測定の意義ーステロイド性骨粗鬆症への骨代謝マーカーの利用。 *Osteoporosis Jpn* 14 (2) : p51-54, 2006
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) 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上昇の意義ーラット筋細胞膜の freeze fracture 法による変