

表 1: 年齢・骨密度・ダイオキシン類濃度の分布

	女性	男性
年齢	63.1 (40 - 83)	64.1 (40 - 90)
BMD	0.44 (0.23 - 0.78)	0.66 (0.29 - 0.87)
T-score (%)	81.0 (48.0 - 122)	93.0 (42.0 - 114)
Z-score (SD)	0.10 (-2.8 - 5.6)	0.45 (-4.8 - 3.7)
1,2,3,7,8-PeCDD	8.84 (1.99 - 34.76)	7.65 (2.42 - 20.80)
1,2,3,4,7,8-HxCDD	3.07 (0.50 - 11.67)	2.71 (0.50 - 9.10)
1,2,3,6,7,8-HxCDD	34.0 (6.5 - 242.4)	24.3 (3.9 - 110.0)
1,2,3,7,8,9-HxCDD	4.53 (0.50 - 15.94)	3.09 (0.50 - 13.46)
1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	47.6 (22.9 - 366.6)	40.5 (0.5 - 179.2)
OCDD	762.7 (277.7 - 5061.5)	631.3 (234.7 - 2089.7)
2,3,7,8-TCDF	1.36 (0.25 - 9.66)	1.16 (0.25 - 6.46)
2,3,4,7,8-PeCDF	39.4 (3.7 - 1237.5)	25.4 (4.3 - 561.1)
1,2,3,4,7,8-HxCDF	9.18 (0.50 - 562.11)	5.74 (0.50 - 203.44)
1,2,3,6,7,8-HxCDF	6.96 (0.50 - 166.59)	5.92 (0.50 - 77.45)
1,2,3,4,6,7,8-HpCDF	2.51 (0.50 - 28.97)	0.50 (0.50 - 15.50)
3,3',4,4',5-PeCB(#126)	71.8 (16.4 - 516.4)	79.9 (13.3 - 358.0)
3,3',4,4',5,5'-HxCB(#169)	109.9 (13.2 - 731.0)	120.7 (23.7 - 530.9)

中央値(最小値-最大値)

表 2: 末梢血ダイオキシン類濃度と骨密度との関連

		福岡				長崎			
		女性		男性		女性		男性	
		slope	p	slope	p	slope	p	slope	p
1,2,3,4,7,8-HxCDD	BMD	-1.800	0.739	10.50	0.091	6.8	0.368	12.1	0.044
	Tスコア(%)	-0.329	0.699	1.34	0.095	1.441	0.36	2.075	0.045
	Zスコア(SD)	-0.023	0.753	0.149	0.094	0.216	0.31	0.299	0.048
1,2,3,7,8,9-HxCDD	BMD	1.100	0.786	13.1	0.037	2.9	0.479	4.4	0.262
	Tスコア(%)	0.153	0.805	1.668	0.041	0.639	0.461	0.758	0.265
	Zスコア(SD)	0.007	0.903	0.185	0.039	0.094	0.422	0.103	0.3
2,3,7,8-TCDF	BMD	-3.700	0.497	-1.000	0.902	15.6	0.044	15.5	0.049
	Tスコア(%)	-0.602	0.473	-0.174	0.869	3.302	0.042	2.698	0.047
	Zスコア(SD)	-0.045	0.542	-0.019	0.871	0.482	0.027	0.379	0.056
2,3,4,7,8-PeCDF	BMD	0.000	0.704	0.000	0.8	0.1	0.431	0.5	0.034
	Tスコア(%)	-0.003	0.704	-0.003	0.806	0.015	0.417	0.078	0.035
	Zスコア(SD)	0.000	0.744	0.000	0.759	0.003	0.299	0.011	0.04
1,2,3,4,7,8-HxCDF	BMD	0.000	0.838	-0.100	0.758	0.4	0.218	1.9	0.031
	Tスコア(%)	-0.003	0.837	-0.014	0.75	0.089	0.204	0.322	0.032
	Zスコア(SD)	0.000	0.868	-0.002	0.713	0.014	0.144	0.045	0.038
3,3',4,4',5-PeCB(#126)	BMD	0.400	0.162	0.100	0.537	0.2	0.097	0.23	0.046
	Tスコア(%)	0.064	0.175	0.019	0.533	0.035	0.093	0.040	0.047
	Zスコア(SD)	0.005	0.215	0.002	0.543	0.005	0.093	0.006	0.059

分担研究報告書

長崎県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
骨密度と骨代謝マーカー

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	川崎 涼子	長崎大学医歯薬学総合研究科保健学専攻	助教
	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、骨型酒石酸抵抗性酸性フォスファターゼ、血清骨型アルカリフォスファターゼ、尿中血清 I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチドと血液 PCB 濃度、血液 PCQ 濃度との関係を検討した。その結果、女性で前腕骨と踵の骨密度は血液 PCB 濃度と負の弱相関を示した。骨代謝マーカーは、カネミ油症検診者で尿中の NTX の値が低下していた。PCB は骨代謝に影響を及ぼしている可能性があるが、カネミ認定者の骨密度の低下は認められない。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。

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。2009 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。

そこで今年度も、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-linked N-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影響を検討したので報告する。また、血中 PCB 濃度と骨密度の関係について統計学的に検討した。

対象と方法

1, 血清 ALD と血清 CK 異常率の年次推移
1995 年～2009 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。各年度の検診者の血液 PCB 濃度の平均と異常率の相関も検討した。

2, 血中 PCBs と骨代謝マーカーの関係

平成 21 年のカネミ油症検診者、194 名を対象とし下記にあげる骨密度・代謝に関連する項目が測定できた検診者において、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 PCQ 濃度については、過去測定値 (1995～2007) の平均値を採用した。

1. 骨密度 (BMD): 前腕部、DXA (dual energy X ray absorptiometry)
2. 骨密度 (BMD): 踵部、超音波
3. 血清骨型アルカリフォスファターゼ (BAP)

4. 血清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)

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

下記にあげる骨密度・代謝に関連する項目が測定できた平成 21 年のカネミ油症検診者を対象とし、雲仙地区の住民 127 名と比較した。カネミ油症検診者、雲仙地区の住民ともに、男性 30 歳以上、女性 55 歳以上を対象とした。また、カネミ油症検診者は、認定患者と未認定患者に分けて検討した。雲仙地区の住民との比較は、踵骨の超音波法による骨密度 踵骨スティフネスと尿中 I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド (NTX/Cr) を比較した。

結果

1. 血清 CK 血と清 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、2009 年には 7.7% まで減少してきている。検診受診者の血液 PCB 濃度とその年の CK の異常率の相関をみると相関係数 0.73 ($p < 0.05$) で相関を認めた (図 2)。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、2009 年には、2.6% に減少した。

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 (相関係数男性 $R = 0.55$ ($p < 0.001$); 女性 $R = 0.62$ ($p < 0.001$)) 相関を認めている。図 4 に示すように男性では血液 PCBs 濃度

との相関は認めなかった。図 5 に女性の骨密度と PCB の散布図を示す。今年度は、橈骨、踵骨ともに相関を認めた

($R = -0.31$ ($p < 0.05$); ($R = -0.29$ ($p < 0.05$)). 血液 PCQ に関しては橈骨遠位端での骨密度と踵骨のスティフネスと相関は男女ともに認めなかった。橈骨遠位端での骨密度と踵骨スティフネスと骨アルカリフォスファターゼ (BAP) 血中 TRACP-5b との関係は明らかにできなかった (図 6, 図 7, 図 8, 図 9)。尿 NTX は雲仙住民で女性では、骨密度と相関を示しているが (図 10)、カネミ認定者の尿 NTX と骨密度では、相関を明らかに出来なかった (図 11)。

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住民、カネミ認定者群、カネミ未認定群の身長、体重、年齢ともにカネミ油症検診者群と有意差はない。その結果は、図 12 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 3 群間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 13)。血中の TRACP-5b と BAP の骨代謝マーカーを男女に分けて、認定者と未認定者で比較したが、有意差はなかった (図 14, 図 15)。

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、検診受診者の血液 PCB 濃度とその年の CK の異常率に相関があるので、検診者の平均血中 PCBs 濃度の低下など関係している可能性があり、今後も経過観察が必要である。

昨年報告したように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。そして、カネミ認定者

の前腕骨骨密度、踵骨スティフネスは未認定者、雲仙地区の住民と比較しても低下していなかった。昨年、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。しかし、今年度は男性では血液PCB濃度と骨密度は相関を認めず、女性で軽度相関を認めた。血液TRACP-5b, BAP, 尿中NTXでも明らかな異常を認めていない。

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) を尿中で測定した。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は高値をしめすと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。

骨形成マーカーとして、本研究で測定した骨型アルカリフォスファターゼは、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。

今回の骨密度、骨代謝マーカーの検討では、正常群と比べカネミ認定者で尿中のNTXが低下しているが、血中のTRAC-5b

の低下を認めていない。また、PCBの血液濃度との相関など、昨年のデータの再現性が認められていない。男性と女性で骨密度の低下の機序が異なる可能性、前腕骨と踵骨でPCBの影響が異なる可能性も考えられる。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密度には差はなかった。PCBの骨代謝への影響を明確にすることはできなかったが、その影響がないとも結論できない。

結論

カネミ油症検診者において、骨密度の低下は認められない。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。

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(8):1537-44, 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, Benz DJ, Graeme KA, Gallegos A, Korc M, Greene GL, O'Malley 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 1—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):51-54, 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—ラット筋細胞膜のfreeze fracture 法による変化—。福岡医誌 92:123-234, 2001
- 10) 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
- 11) 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

図 1 CK異常率の年次推移

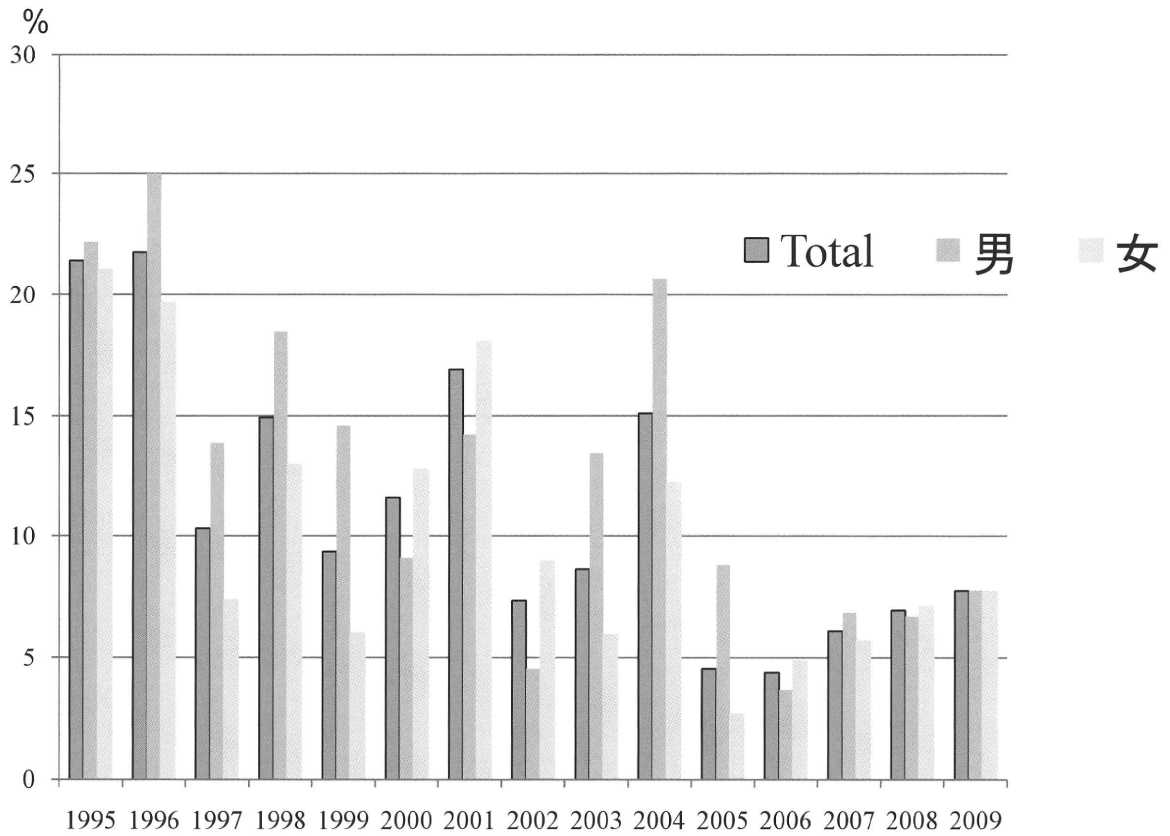
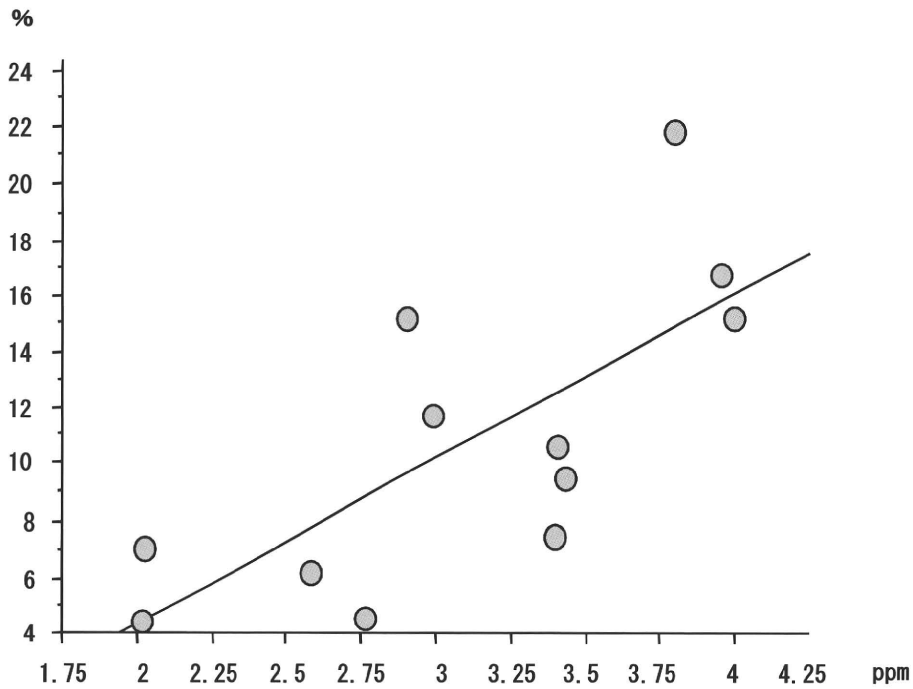


図 2 CK異常率と血液PCB濃度の相関

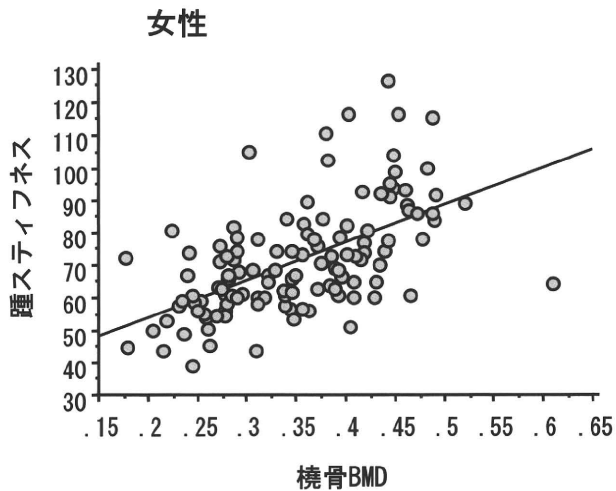
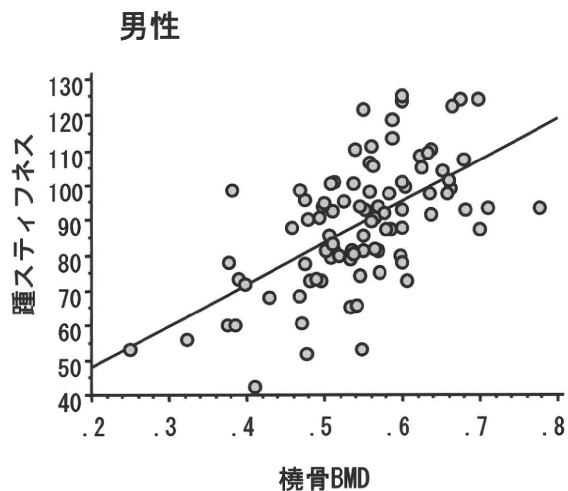


血液PCB濃度

$$\text{CK異常率} = -7.358 + 5.852 * \text{PCB総}; R^2 = .535$$

R=0.73 p<0.05

図 3 橈骨BMDと踵骨スティフネス
散布図と回帰直線



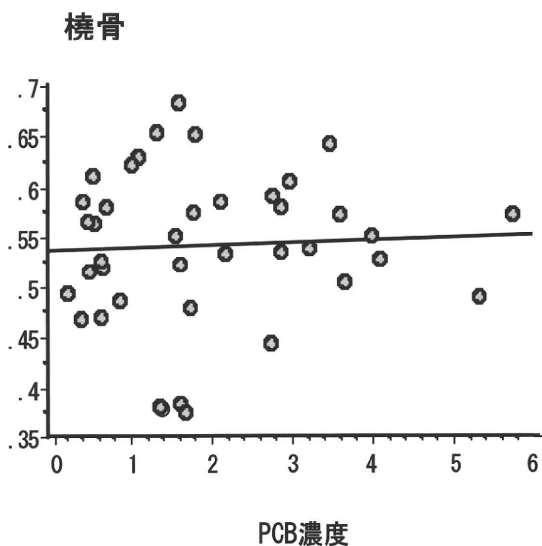
踵スティフネス = 24.041 + 119.197 * BMD; $R^2 = .363$

R=0.55 p<0.001

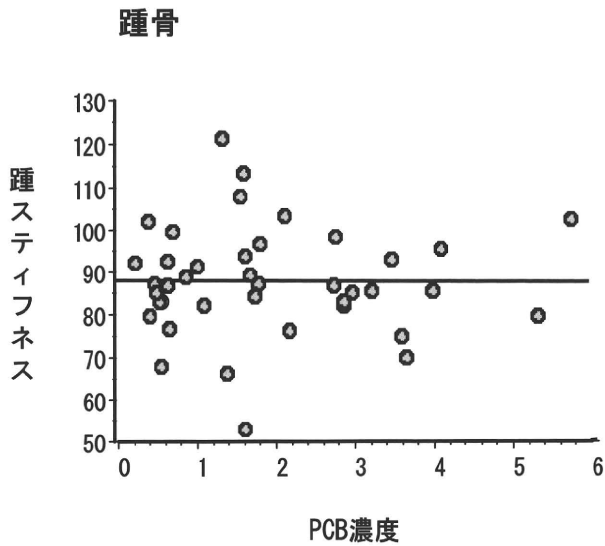
踵スティフネス = 30.816 + 116.044 * BMD; $R^2 = .337$

R=0.62 p<0.001

図 4 骨密度とPCB濃度：男性



BMD=0.357-0.008xPCB; $R^2=0.031$



踵スティフネス=76.05-2.558xPCB; $R^2=0.065$

図 5 骨密度とPCB濃度：女性

散布図と回帰直線

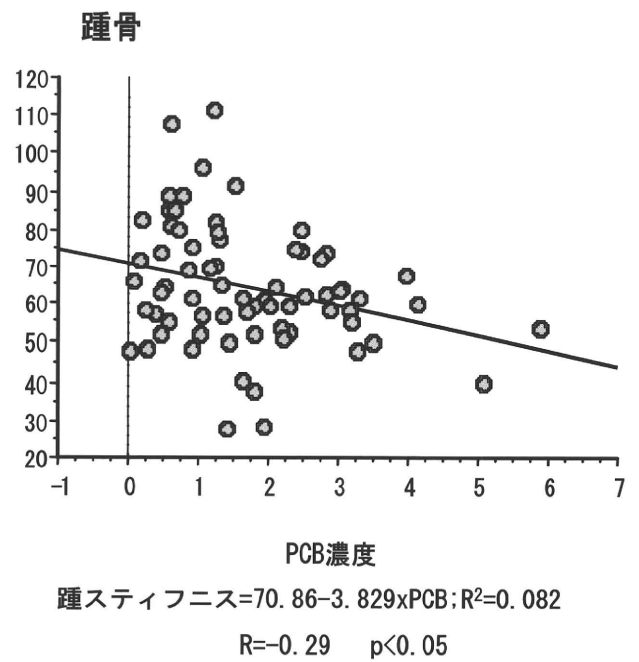
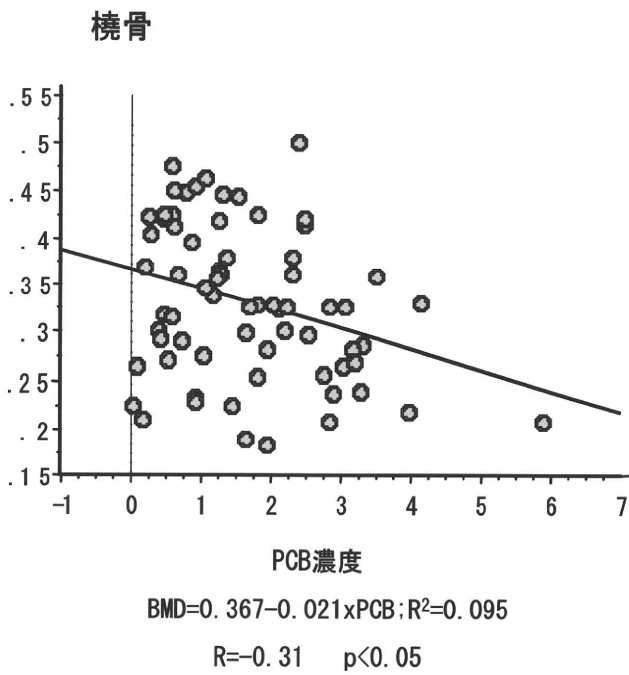


図 6 骨密度とTRACP-5b：男性

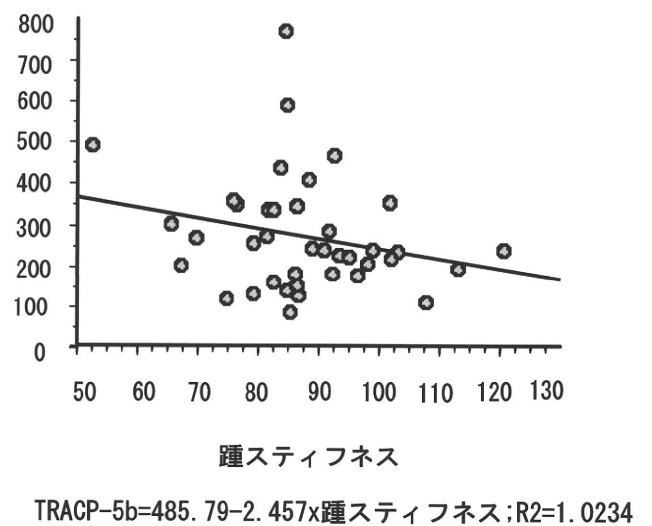
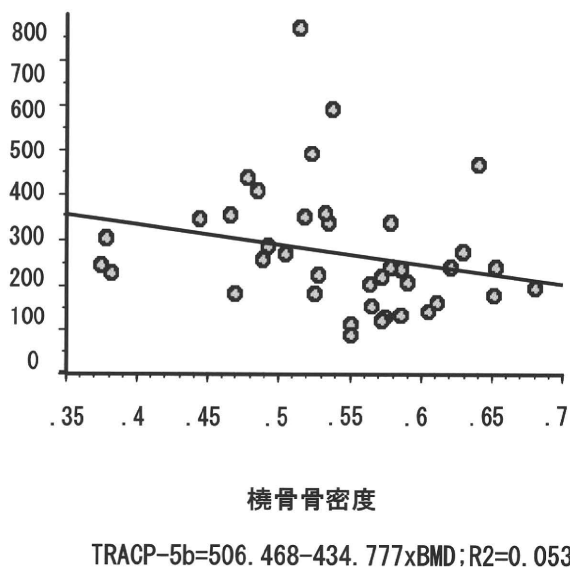


図 7 骨密度とTRACP-5b : 女性

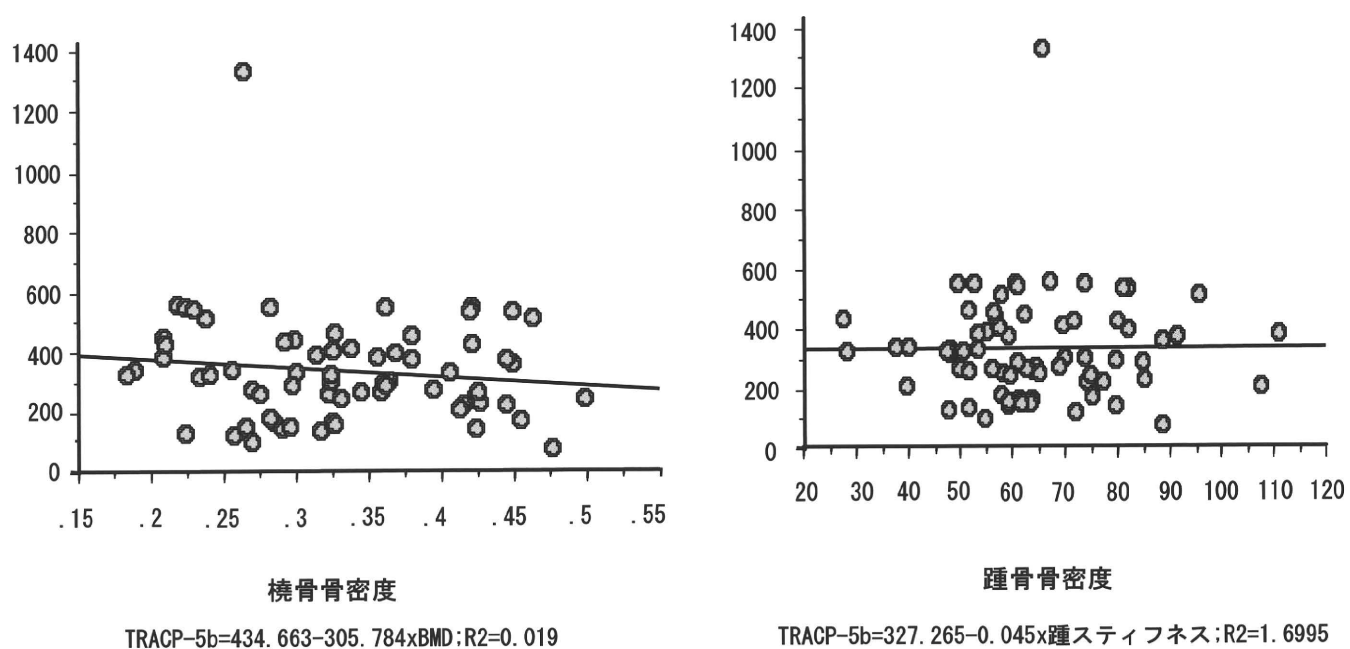


図 8 骨密度とBAP : 男性

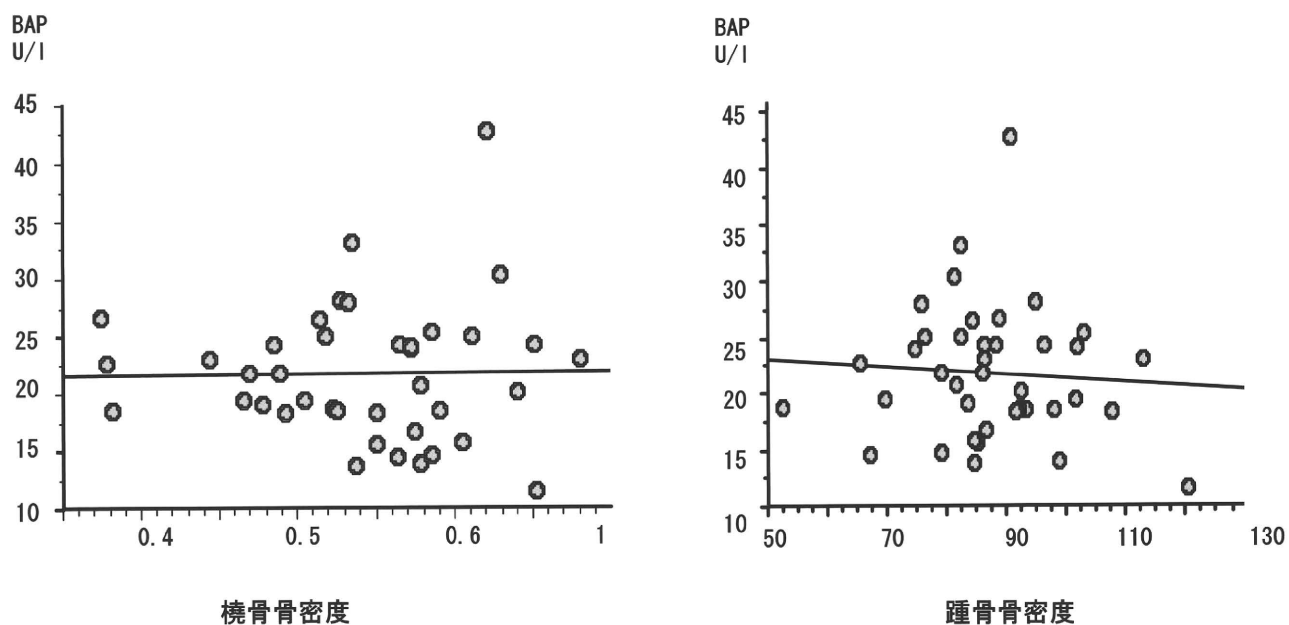


図 9 骨密度とBAP：女性

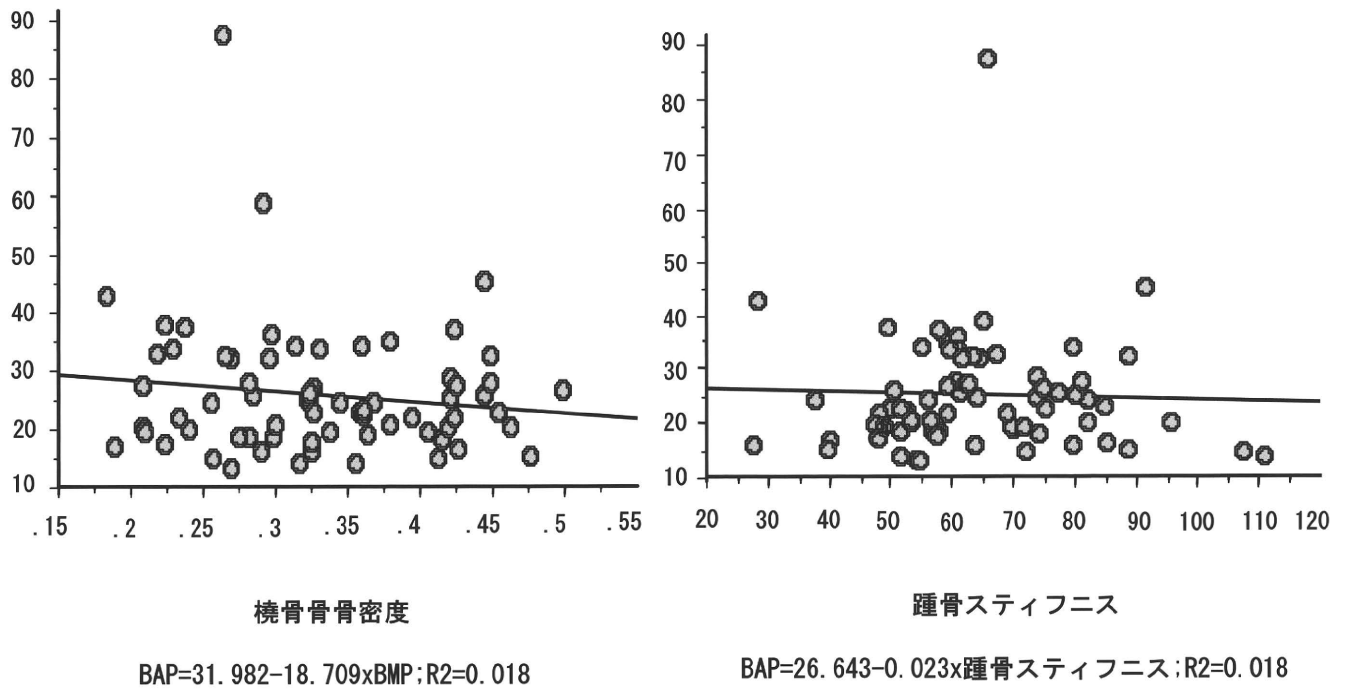


図 10 骨密度と尿NTX/Cr

正常（雲仙地区）

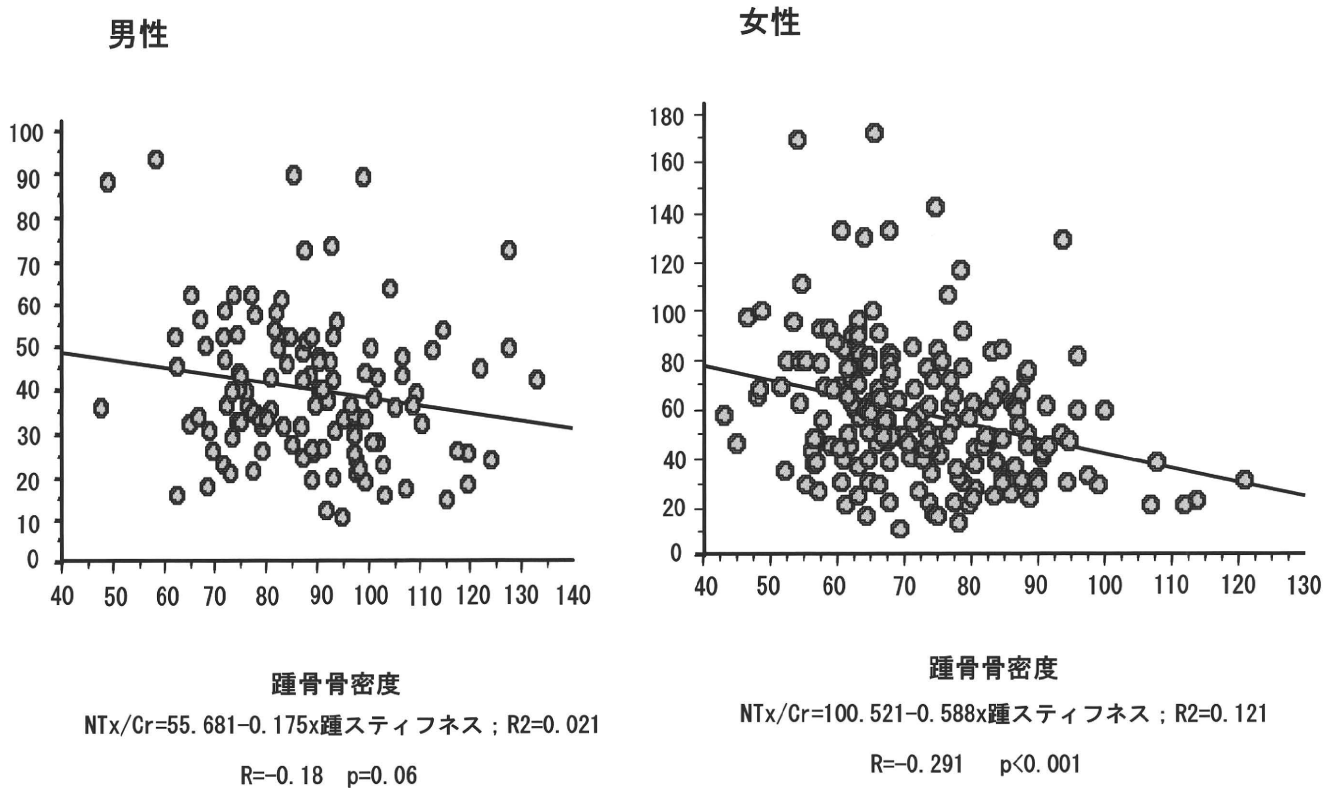


図 1 1 踵骨と尿NTX/Cr : カネミ認定者

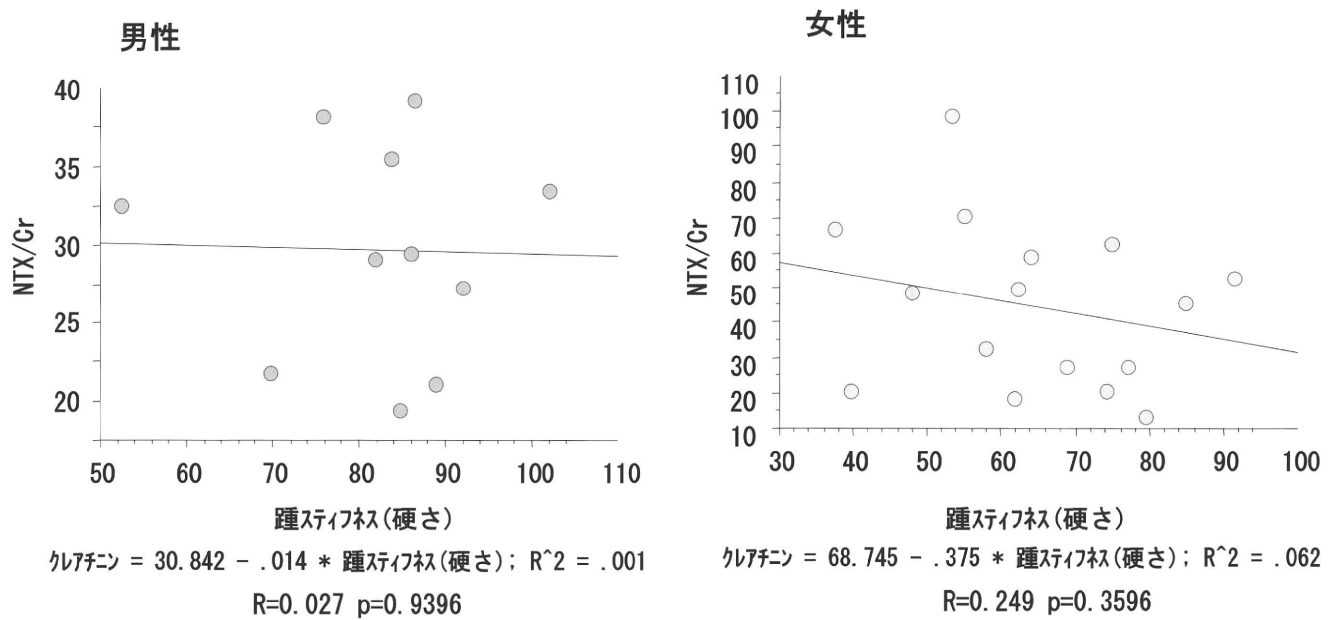


表 1 踵骨スティフネスと骨代謝マーカーの健常者との比較

対象者の比較

		雲仙地区住民	カネミ認定	未認定
男性	N	167	58	32
	平均年齢	62.7±9.7	62.9±14.7	58.8±11.8
	身長	163.6±6.1	163.0±6.1	165.8±8.5
	体重	62.7±9.2	63.5±11.1	63.7±11.13
女性	N	216	68	31
	平均年齢	66.1±6.3	71.5±7.0	68.8±9.1
	身長	150.5±6.3	150.2±5.5	150.7±6.1
	体重	51.9±8.6	61.8±10.6	55.2±6.9

図 1 2 踵骨スティフネス (平均 : ±標準誤差)

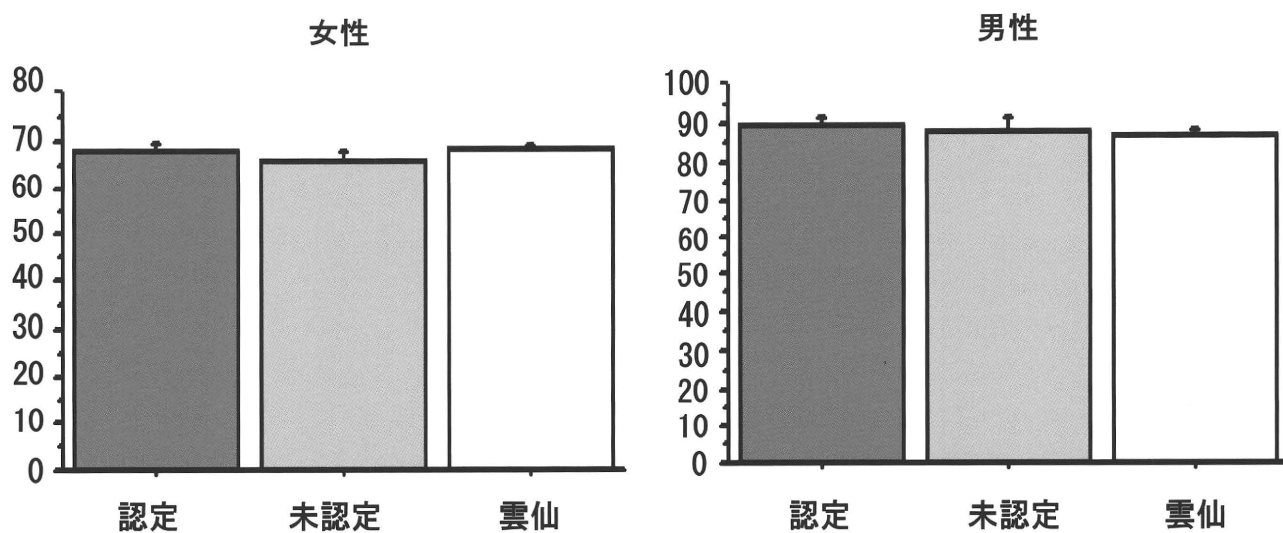


図 1 3 尿NTX/Cr (平均 : ±標準誤差)

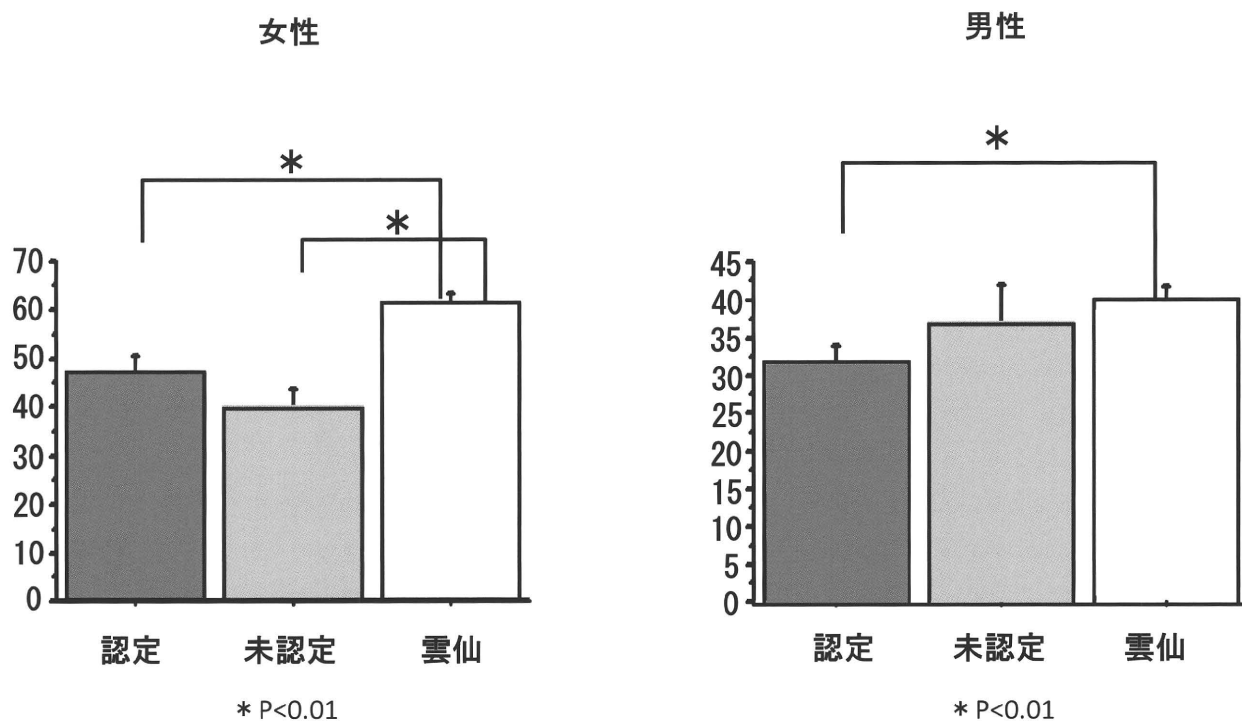


図 1 4 認定者と未認定者のTRACP-5bの比較（平均±標準誤差）

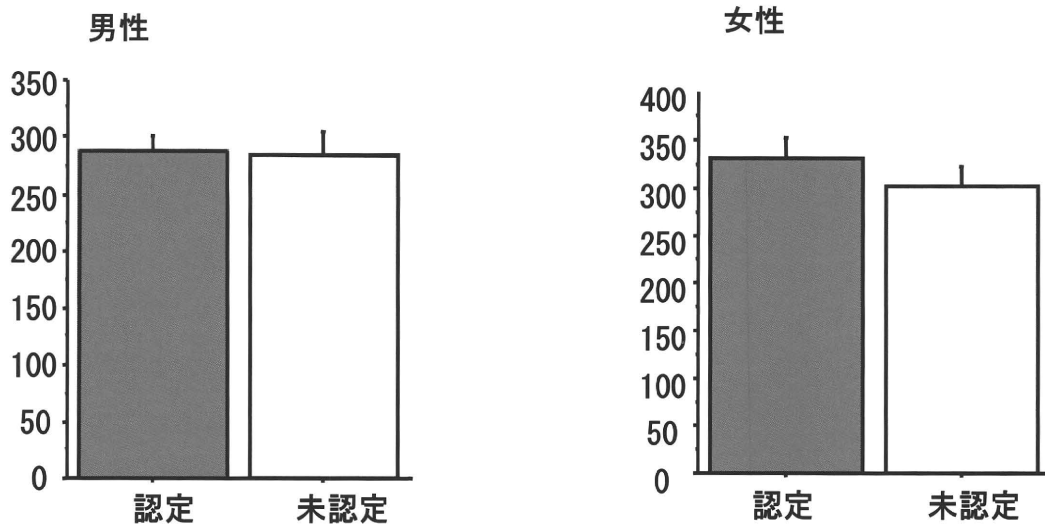
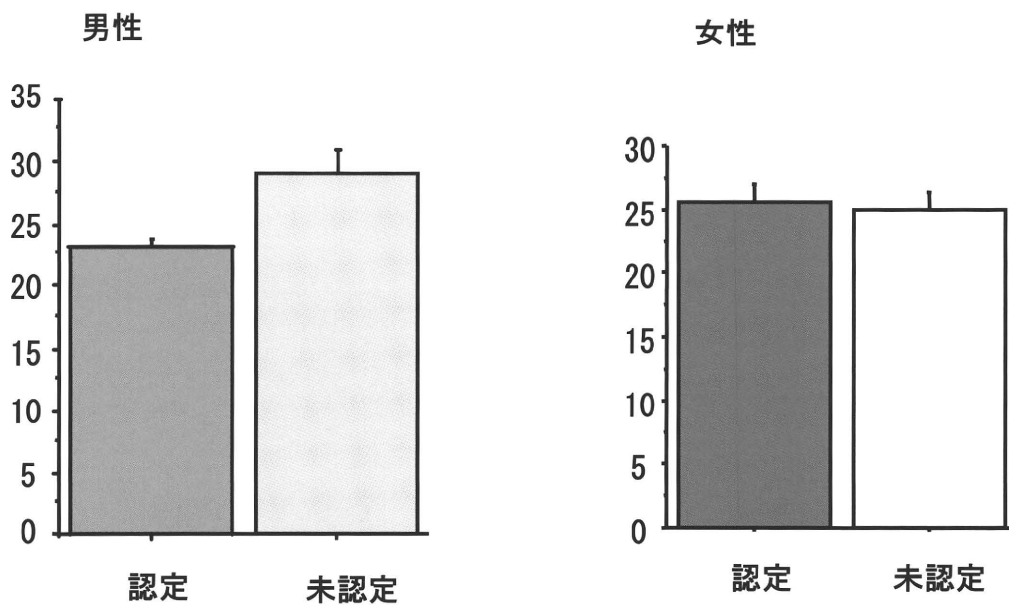


図 1 5 認定者と未認定者のBAP（平均±標準誤差）



分担研究報告書

油症における甲状腺機能の検討

研究分担者 辻 博 北九州津屋崎病院内科

研究要旨 2010 年度福岡県油症一斉検診の受診者 177 例について甲状腺機能検査を行い、血中 PCB 濃度および血中 2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofuran (PeCDF) 濃度との関連について検討した。血中 PCB 濃度とトリヨードサイロニン、遊離トリヨードサイロニンの間に有意の負の相関を認め、血中 PCB 高濃度群において低濃度群に比ベトリヨードサイロニン、遊離トリヨードサイロニンの有意の低下を認めた。そして、血中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度と遊離トリヨードサイロニンの間に有意の負の相関を認め、血中 2,3,4,7,8-PeCDF 高濃度群において低濃度群に比べ遊離トリヨードサイロニンの有意の低下を認めた。

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であるポリ塩化ジベンゾ-パラ-ジオキシン (PCDD) およびコプラナー PCB 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 40 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、油症患者では未だに血中 PCDF 濃度が高値であり、PCDF の体内残留が推測される⁴⁾。

最近、PCB あるいは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⁵⁾。さらに、1996 年度福岡県油症一斉検診では血中 PCB 濃度が高値の油症患者において抗サイログロブリン抗体が高頻度に認められた⁶⁾。抗サイログロブ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より、油症患者では甲状腺機能の経過を注意深く追跡する必要があると考えられた。

今回我々は、2010 年度福岡県油症一斉検診において甲状腺機能検査を行い、PCB および PCDF の甲状腺機能に対する慢性的影響について検討した。

B. 方法

2010 年度福岡県油症一斉検診の受診者 181 例中、甲状腺機能検査に同意が得られた油症認定患者 131 例、未認定患者 46 例の計 177 例を対象者とした。

甲状腺機能検査として甲状腺刺激ホルモン (TSH), トリヨードサイロニン (T_3), サイロキシニン (T_4), 遊離トリヨードサイロニン (Free T_3) および遊離サイロキシニン (Free T_4) は電気化学発光免疫測定 (Electrochemiluminescence Immunoassay : ECLIA)法 (エクルーシス試薬 TSH, エクルーシス試薬 T_3 , エクルーシス試薬 T_4 II, エクルーシス試薬 FT $_3$ II およびエクルーシス試薬 FT $_4$, ロシュ・ダイアグノスティックス社) によりモジュラーアナリティクス E170 (株式会社日立ハイテクノロジーズ) にて測定した。

また, PCB の測定は福岡県保健環境研究所, 福岡市保健環境研究所, 北九州市環境科学研究所および北九州生活科学センターで, 2,3,4,7,8-pentachlorodiben-zofuran (PeCDF) の測定は福岡県保健環境研究所で行なった。血中 PCB 濃度は 2010 年度福岡県油症一斉検診において測定した 177 例の測定値を用い, 血中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度は 2010 年度福岡県油症一斉検診に最も近い時期に測定した 2004 年度 1 例, 2005 年度 1 例, 2006 年度 72 例, 2007 年度 17 例, 2008 年度 15 例, 2009 年度 15 例, 2010 年度 53 例の計 174 例の測定値を用い, 甲状腺機能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

2010 年度福岡県油症一斉検診を受診し, 甲状腺機能検査に同意が得られた 177 例の内訳は女性 104 例, 男性 73 例で, 平均年齢は 62.0 ± 16.3 (9-92) 歳であった。血中 PCB 濃度と年齢の間に有意の正の相関 ($r=0.518$, $P < 0.001$) を, 血中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度と年齢の間に有意の正の相関 ($r=0.352$, $P < 0.001$) を認めた。

甲状腺機能検査に同意が得られた油症患者 131 例中, 甲状腺機能検査において TSH 値, T_3 値, T_4 値, Free T_3 値あるいは Free T_4 値のいずれか 1 項目以上の異常を認めたものは 27 例 (20.6%) であった。TSH 値の上昇を 15 例 (11.5%) と最も多く認め, T_3 値の低下を 8 例 (6.1%) に, T_4 値の低下を 2 例 (1.5%) に, Free T_3 値の低下を 1 例 (0.8%) に, Free T_4 値の低下を 11 例 (8.4%) に認めた。TSH 値の低下あるいは T_3 値, T_4 値, Free T_3 値, Free T_4 値の上昇を認めたものはなかった。

2010 年度福岡県油症一斉検診受診者 177 例について血中 PCB 濃度と甲状腺機能の関連について検討した。血中 PCB 濃度と T_3 値 ($r=-0.236$, $P < 0.005$), Free T_3 値 ($r=-0.243$, $P < 0.005$) の間に有意の負の相関を認めたが, TSH 値 ($r=0.010$), T_4 値 ($r=-0.0004$), Free T_4 値 ($r=-0.092$) との間に相関をみなかった。血中 PCB 濃度 1.5 ppb 未満の 115 例を PCB 低濃度群, 血中 PCB 濃度 1.5 ppb 以上の 62 例を PCB 高濃度群として, 両群間の甲状腺機能について検討を行なった。PCB 低濃度群の平均血中 PCB 濃度は 0.76 ± 0.41 ppb, PCB 高濃度群の平均血中 PCB 濃度は 2.42 ± 0.98 ppb であった。 T_3 値は PCB 高濃度群において 1.03 ± 0.16 ng/ml と PCB 低濃度群 1.12 ± 0.18 ng/ml に比べ有意の低下を認めた ($P < 0.001$)。そして, Free T_3 値も PCB 高濃度群において 2.88 ± 0.33 pg/ml と PCB 低濃度群 3.10 ± 0.42 pg/ml に比べ有意の低下を認めた ($P < 0.001$)。両群の TSH 値, T_4 値, Free T_4 値に差をみなかった。

2010 年度福岡県油症一斉検診を受診し, 甲状腺機能検査に同意が得られた 177 例中, 血中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度が測定された 174 例について 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度と甲状腺機能の関連について検討した。2,3,4,7,8-PeCDF 濃度と Free T_3 値 ($r=-$

0.171, $P < 0.05$) の間に有意の負の相関を認めたが, TSH 値 ($r = -0.019$), T_3 値 ($r = -0.056$), T_4 値 ($r = 0.016$), Free T_4 値 ($r = -0.013$) との間に相関をみななかった。次に, 血中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度 30 pg/g lipids 未満の 93 例を 2,3,4,7,8-PeCDF 低濃度群, 30 pg/g lipids 以上の 81 例を 2,3,4,7,8-PeCDF 高濃度群として両群の甲状腺機能について検討した。2,3,4,7,8-PeCDF 低濃度群の平均血中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度は 12.39 ± 6.71 pg/g lipids, 高濃度群の平均血中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度は 230.22 ± 213.05 pg/g lipids であった。Free T_3 値は 2,3,4,7,8-PeCDF 高濃度群において 2.94 ± 0.33 pg/ml と低濃度群 3.11 ± 0.45 pg/ml に比べ有意の低下を認めた ($P < 0.01$)。両群の TSH 値, T_3 値, T_4 値, Free T_4 値に差をみななかった。

D. 考察

油症患者における甲状腺機能に対する慢性的影響について, 油症発生 16 年後の 1984 年度福岡県油症一斉検診において油症患者 124 例と対照者 43 例を比較し油症患者に T_3 値および T_4 値の有意の上昇を認めることが報告されている⁵⁾。油症患者に甲状腺機能亢進症を 4 例(3.2%), 甲状腺機能低下症を 6 例(4.8%) 認めたが, 対照者に比べその頻度に差はみられず, 血中 PCB 濃度と TSH 値, T_3 値および T_4 値の間に相関はみられなかった。そして, 油症発生 28 年後の 1996 年度福岡県油症一斉検診において油症患者 81 例を対象に甲状腺機能を検討し, TSH 値の低下を 2 例(2.5%) に, 上昇を 7 例(8.6%) に認めた⁶⁾。 T_3 値の低下を 1 例(1.2%), T_4 値の低下を 1 例(1.2%), 上昇を 1 例(1.2%) に認め, 血中 PCB 濃度が 3.0ppb 未満の油症患者 40 例と 3.0ppb 以上の 41 例の甲状腺機能異常

および甲状腺自己抗体の出現頻度を比較し TSH 値, T_3 値および T_4 値には差をみななかったが, 血中 PCB 濃度が 3.0ppb 以上の油症患者に有意に高頻度の抗サイログロブリン抗体の出現を認めた。抗サイログロブリン抗体陽性者の血中 TSH 値は陰性者に比べ高く, 血中 TSH 値の上昇を認める抗サイログロブリン抗体陽性者では原発性甲状腺機能低下症に陥る頻度が高いとの報告がみられる⁷⁾⁸⁾。血中 PCB 高濃度の油症患者において抗サイログロブリン抗体を有意に高頻度に認めることより, 甲状腺機能の経過を注意深く追跡する必要があると考えられた。油症発生 34 年後の 2002 年度福岡県油症一斉検診において油症患者 115 例を対象に甲状腺機能検査所見を検討し, TSH 値, T_3 値あるいは T_4 値のいずれか 1 項目以上の異常を認めたものは 20 例(17.4%) であり, TSH 値の低下を 6 例(5.2%) に, 上昇を 13 例(11.3%) と最も多く認め, T_4 値の上昇を 1 例(0.9%) に認めた。TSH 値の上昇を認めた 13 例では, 全例 T_3 値および T_4 値は正常であり潜在性の甲状腺機能低下状態と考えられた。

今回の甲状腺機能の検討では 2010 年度福岡県油症一斉検診受診者 177 例について血中 PCB 濃度と T_3 値, Free T_3 値の間に有意の負の相関を認め, 血中 PCB 濃度 1.5 ppb 以上の高濃度群では 1.5 ppb 未満の低濃度群に比べ T_3 値, Free T_3 値の有意の低下を認めた。PCB の T_3 および Free T_3 に対する慢性的影響が考えられた。また, 血中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度と Free T_3 値の間に有意の負の相関を認め, 血中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度 30 pg/g lipids 以上の高濃度群では 30 pg/g lipids 未満の低濃度群に比べ Free T_3 値の有意の低下を認めたことより PCDF の Free T_3 に対する慢性的影響が考えられた。しかし, 油症患者において Free T_3 値が低下しているものは少

なく、PCB の T_3 、Free T_3 に対する慢性的影響および 2,3,4,7,8-PeCDF の Free T_3 に対する慢性的影響は潜在性なものと考えられる。

甲状腺機能と PCB の関連について、PCB を投与した実験動物に甲状腺機能低下や甲状腺腫がみられることが報告されている。PCB (Aroclor 1254) を投与したラットに $^{125}\text{I}-T_4$ を投与すると対照に比べ血中 $^{125}\text{I}-T_4$ 値が速やかに低下し、胆汁中に主としてグルクロン酸抱合を受けた $^{125}\text{I}-T_4$ の排泄が増加することが報告されている⁹⁾。そして、PCB 投与による血中 T_4 値の低下は下垂体の TSH 分泌を促進し、血中 TSH 値の上昇により甲状腺重量の増加が認められることが報告されている¹⁰⁾。さらに、PCB を投与したラットや marmoset monkey において甲状腺ろ胞細胞の腫大、過形成、甲状腺ろ胞の縮小などの組織学的変化が報告されており¹¹⁾¹²⁾、血中 TSH 値の上昇によるものと考えられる。しかし、PCB の投与による甲状腺機能低下や甲状腺の組織学的変化は可逆的なものであり、投与中止により改善することが報告されている¹¹⁾。PCB 投与による甲状腺の機能低下および組織学的変化は、PCB の投与中止により改善する急性あるいは亜急性中毒症状と考えられる。また、PCB による甲状腺機能低下の機序として PCB や PCDF の水酸化体と T_4 との構造類似性による T_4 結合蛋白質への結合が阻害されることが報告されている¹³⁾。今回の甲状腺機能の検討において認められた PCB の T_3 、Free T_3 に対する慢性的影響および PCDF の Free T_3 に対する慢性的影響が同様の機序に起因するかは不明であるが、血中 PCB 濃度あるいは 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度が高値の油症患者では T_3 あるいは Free T_3 が潜在性に低下していると考えられる。

油症発生以来 40 年以上が経過している

が、今回の甲状腺機能の検討において PCB の T_3 、Free T_3 に対する慢性的影響および 2,3,4,7,8-PeCDF の Free T_3 に対する慢性的影響が考えられた。しかし、油症患者において Free T_3 値が低下しているものは少なく、その影響は潜在性なものと考えられた。

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. 飯田隆男, 戸高尊, 平川博仙, 飛石和夫, 松枝隆彦, 堀就英, 中川礼子, 古江増隆 : 油症患者血中ダイオキシン類レベルの追跡調査 (2001 年). *福岡医学雑誌* 94 : 126-135, 2003.
5. 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. *福岡医誌* 76 : 233-238, 1985.
6. 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.
7. Gordin, A., Heinonen, O. P., Saarinen, P. and Lamberg, B. A. : Serum-thyrotrophin in symptomless autoimmune thyroiditis. *Lancet*

- 1 : 551-554, 1972.
8. Tunbridge, W. M. G., Brewis, M., French, J. M., Appleton, D., Bird, T., Clark, F., Evered, D. C., Evans, J. G., Hall, R., Smith, P., Stephenson, J. and Young, E. : Natural history of autoimmune thyroiditis. *Br. Med. J.* 282 : 258- 262, 1981.
 9. Bastomsky, C. H. : Effects of a polychlorinated biphenyl mixture (Aroclor 1254) and DDT on biliary thyroxine excretion in rats. *Endocrinology* 95 : 1150-1155, 1974.
 10. Bastomsky, C. H. : Goitres in rats fed polychlorinated biphenyls. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 55 : 288 – 292, 1977.
 11. Collins, Jr. W. T., Capen, C. C., Kasza, L., Carter, C. and Dailey, R. E. : Effect of polychlorinated biphenyl(PCB) on the thyroid gland of rats . Ultrastructural and biochemical investigations. *Am. J. Pathol.* 89 : 119–136, 1977.
 12. Van den Berg, K. J., Zurcher, C. and Brouwer, A. : Effects of 3,4,3',4'-tetrachlorobiphenyl on thyroid function and histology in marmoset monkeys. *Toxicol. Lett.* 41 : 77-86, 1988.
 13. Brouwer, A. : Inhibition of thyroid hormon transport in plasma of rats by polychlorinated biphenyls. *Arch Toxicol (Suppl)* 13 : 440-445, 1989.

分担研究報告書

油症患者における血清ケモカイン濃度に関する研究

研究分担者 内 博史 九州大学病院油症ダイオキシン研究診療センター 准教授
研究協力者 安川史子 九州大学病院油症ダイオキシン研究診療センター 助授
千葉貴人 九州大学大学院医学研究院皮膚科学分野 特任助教

研究要旨 過去福岡県油症検診を受診し血中ダイオキシン類濃度の測定歴があり、かつ1967年以前に出生した認定者230名と未認定者97名を対象に、血清ケモカイン濃度の測定を行った。CCL5/RANTES, CCL17/TARC, CCL27/CTACKの血清濃度は、認定者が未認定者より有意に低値であった。さらに認定者のCCL5濃度では、男性が女性より有意に低値であった。

A. 研究目的

ダイオキシン類の慢性毒性の一つとして免疫系への影響があげられ、近年のアレルギー性疾患の増加とダイオキシン類による環境汚染との関連が議論されることがある。本研究の目的は、現在でも高い血中ダイオキシン類濃度を有する油症患者を対象に、アトピー性皮膚炎患者で高値を示すことが知られているものを中心に各種血清ケモカイン濃度を測定し、ダイオキシン類の影響について検討することである。

B. 研究方法

平成18年度から21年度に福岡県油症検診を受診し、かつ1967年以前に出生した認定者233名（女性132名、男性101名、平均年齢65.8 ± 13.0）、未認定者97名（女性65名、男性32名、平均年齢63.9 ± 11.3）について血清ケモカイン濃度（MCP-1/CCL2, RANTES/CCL5, TARC/CCL17, MDC/CCL22, CTACK/CCL27, IL-8/CXCL8, Mig/CXCL9, IP10/CXCL10）をELISA法で測定し、血中ダイオキシン類濃度（1,2,3,4,5-PCDD, 1,2,3,6,7,8-HCDD,

1,2,3,7,8,9-HCDD, 2,3,4,6,7,8-HCDD, OCDD, 2,3,7,8-TCDF, 2,3,4,7,8-PCDF, 1,2,3,4,7,8-HCDF, 1,2,3,6,7,8-HCDF, 3,3',4,4',5-PCB, 3,3',4,4',5,5'-HCB, Total-PCDDs-TEQ, Total-PCDFs-TEQ, Total-Co-PCBs-TEQ, Total-TEQ）との相関を検討した。

（倫理面への配慮）

データの解析は個人情報特定されないよう、連結不可能な匿名化データとして行った。

C. 研究結果

認定者の血中ダイオキシン類濃度は、未認定者より有意に高値であった。また認定女性の血中ダイオキシン類濃度は、認定男性より有意に高値であった（図1）。血清ケモカイン濃度の比較ではCCL5, CCL17, CCL27で認定者が未認定者より有意に低値であった。（CCL5: 40803 ± 22089 pg/ml vs 59282 ± 31313 pg/ml, CCL17: 304.5 ± 205.7 pg/ml vs 384.9 ± 278.0 pg/ml, CCL27: 387.8 ± 122.6 pg/ml vs 443.1 ± 155.0 pg/ml）。また性差による比較では、

認定者の CCL5 のみ男性が女性より有意に低値であった (35474 ± 17558 pg/ml vs 44879 ± 24293 pg/ml) (表 1)。また各ケモカイン濃度と血中ダイオキシン類濃度、血液学的検査値、生化学的検査値との相関を検討したところ、認定者では CXCL9, CXCL10 のみ一部のダイオキシン類と弱い正の相関を認めた。一方未認定者では CCL5, CCL17, CCL22 と一部のダイオキシン類で弱い負の相関を、CCL2, CXCL9, CXCL10 と弱い正の相関を認めた (表 2)。

D. 考察

ダイオキシン類は生体内に長期にわたり残留するため、発癌性や次世代への影響、免疫系への影響などの慢性毒性が懸念されている。アトピー性皮膚炎の発症には、遺伝的要因と環境要因の双方が関与しているとされ、近年の発症率の増加にダイオキシン類をはじめとする環境汚染物質が関与しているとする説もあるが、未だ仮説の域を出ない。ケモカインは濃度勾配によって特定の白血球を遊走させる活性を持つサイトカインで、アトピー性皮膚炎患者では CCL2, CCL5, CCL17, CCL22, CCL27, CXCL8 の高発現, CXCL9, CXCL10 の低発現が報告されている¹⁾⁻³⁾。一方 TCDD の経胎盤曝露によりラット精巢の RANTES 発現が減弱するという報告や、TCDD 投与によりマウスの肝臓、脾臓における CCL2 の発現が増強するという報告など、ダイオキシン類によりケモカインの発現が修飾されるという報告が散見される^{4), 5)}。

今回の報告では CCL5, CCL17, CCL27 の血清濃度は認定者が未認定者より有意に低値であった。また認定者の CCL5 濃度は男性が女性より有意に低値であった。血清ケモカイン濃度とダイオキシン類濃度との相関では、未認定者の CCL5 濃度が検討した全てのダイオキシン類に関する項目

と弱いながらも負の相関を示した。また未認定者の CCL17 濃度も多くのダイオキシン類項目と負の相関を示した。しかし認定者の CCL5, CCL17 とダイオキシン類濃度との間に相関は認めなかった。一方, CXCL9, CXCL10 濃度は認定者, 未認定者とも一部のダイオキシン類と弱い正の相関を認めた。未認定者の血中ダイオキシン類濃度は健常者と差はなく、代謝、排泄される量と食物などから摂取される量が概ね均衡していると考えられるのに対し、認定者の血中ダイオキシン類濃度は過去の高濃度の曝露を反映していると考えられる。認定者では、油症発症早期に一部の CCL5, CCL17 産生細胞が非可逆的に障害されている可能性があると考えられる。

昨年報告したように、認定患者と未認定患者とで IgE 産生にも差は認められなかった。ダイオキシン類がアトピー性皮膚炎の発症に影響を及ぼしているという仮説を肯定するデータは今回も得られなかった。今後は、今回症例が少ないため検討に含めなかった、1968 年以降に生まれた油症患者、および油症患者の児についても広く検討し、全貌の解明につなげることが望まれる。

E. 結論

油症認定者でアトピー性皮膚炎に関連するケモカインの有意な増加は認められなかった。

F. 研究発表

1. 論文発表

Matsumoto S, Kanagawa Y, Koike S, Akahane M, Uchi H, Shibata S, Furue M, Imamura T. Twenty-year changes of penta-chlorodibenzofuran (PeCDF) level and symptoms in Yusho patients, using association analysis. BMC Research