

## 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 その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 24 年度油症患者の眼症状を追跡調査した。

#### A. 研究目的

研究の目的は、油症患者の眼所見の把握および治療法の確立である。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である。

#### B. 研究方法

平成 24 年度の油症検診が下記の通り行われた。

9 月 5 日久留米会場・受診者数 34 名（うち患者 18 名・未認定者 16 名）、9 月 8 日福岡会場・受診者 63 名（うち患者 47 名・未認定者 16 名）、9 月 13 日北九州会場・受診者 44 名（うち患者 33 名・未認定者 11 名）、9 月 26 日北九州会場・受診者 47 名（うち患者 34 名・未認定者 13 名）、9 月 29 日福岡会場・受診者 66 名（うち患者 37 名・未認定者 29 名）。受診者合計は 254 名（うち患者 169 名・未認定者 85 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 254 名であり、過去 5 年間では最多であった。

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・E. 考察・結論

受診者の高齢化が進み臨床所見は少なくなってきた。また、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。さらに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。

#### F. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

## 分担研究報告書

## 油症検診受診者における白内障手術既往に血中 PeCDF 濃度が及ぼす影響

研究分担者 上松聖典 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 181 名について、白内障手術既往の有無に対して以下の 4 要因、すなわち(1) 性別、(2) 年齢、(3) 認定区分、(4) 血中 PeCDF 濃度が影響するかを知るために、それぞれの因子において単変量解析を行った。その結果、年齢が白内障手術既往の要因となることがわかった。性別、認定区分、血中 PeCDF 濃度は白内障手術施行に影響しなかった。

## 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。平成 22 年 3 月の厚生労働省による報道発表資料「油症患者に係る健康実態調査結果の報告」によると油症患者の調査票における「眼の病気」の罹患状況は、眼脂過多（めやに）が 43.9%と最多であったが、近視などの屈折異常を除くと、その次に多かったのは白内障の 23.5%であった。白内障の罹患は男性では 18.9%、女性では 27.9%であった。1990 年の報告では油症患者における白内障の罹患は認定患者と非認定患者に有意差は認めていなかった<sup>1)</sup>が、白内障の成因として加齢や酸化ストレスがあり、ダイオキシンによる酸化ストレスが加齢とともに白内障に影響を及ぼす可能性もある。そこで、今回は油症検診受診者について、白内障手術の有無に対して以下の 4 要因、すなわち(1) 性別、(2) 年齢、(3) 認定区分、(4) 血中 PeCDF 濃度が影響するか単変量解析で検討した。

## 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 2012 年度に油症検診の眼科部門を受診した認定患者のうち、白内障手術の有無と血中 PeCDF 濃度が得られた認定患者 89 名、未認定患者 92 名を研究対象とした。眼科検査は研究分担者一人によって行い、問診と眼所見より白内障手術の既往の有無を調査した。性別、年齢、認定の有無、白内障手術既往、血中 2, 3, 4, 7, 8PeCDF 濃度を検討要因とした。血中 PeCDF 濃度は 2012 年度には認定患者では測定されなかったため、2003 年度から 2011 年度における直近の測定値を用いた。

（倫理面への配慮）

本研究のデータ解析においては、個人が特定できるようなデータは存在しない。

## C. 研究結果

平均年齢は認定患者で  $67.7 \pm 11.9$  歳、未認定患者では  $62.9 \pm 15.1$  歳であり、t-検定にて認定患者が有意に高齢であった。 $(P=0.029)$ 。年齢によって 60 歳未満、60 歳以上 75 歳未満、75 歳以上の 3 つの年代

に分けた患者数を表 1 に示す。白内障手術が施行されていたのは 31 名 (17.1%) であり、白内障手術を施行されていなかったのは 150 名 (82.9%) であった。白内障手術の有無に対する各要因の単変量解析の結果を表 2 に示す。性別は白内障手術施行群では男性 12 名女性 19 名で白内障手術未施行群では男性 72 名女性 78 名であり、カイ 2 乗検定では  $P=0.35$  であった。年齢は白内障手術施行群では中央値 79 歳 (67~90 歳) 白内障手術未施行群中央値 71 歳 (39~88 歳) であり、対応のない  $t$  検定では  $P<0.0001$  であった。認定区分は、白内障手術施行群では認定 16 名非認定 15 名で白内障手術未施行群では認定 76 名非認定 74 名であり、カイ 2 乗検定では  $P=0.92$  であった。血中 PeCDF 濃度は白内障手術施行群では中央値 38.6pg/g-lipid (12.6~361.2pg/g-lipid) 白内障手術未施行群では中央値 24.6pg/g-lipid (2.3~543.4pg/g-lipid) であり、対応のない  $t$  検定では  $P=0.57$  であった。

#### D. 考察

以前の報告では、油症患者における白内障の調査では 23.5%が罹患しているという結果や、油症患者における白内障の罹患は認定患者と非認定患者に有意差はないという結果がでていた。しかし白内障の成因として加齢とともに酸化ストレスがあることから、ダイオキシンによる酸化スト

レスなどの要因が加齢に伴って白内障進行に影響を及ぼす可能性もある。そこで、今回は油症検診受診者について、手術に至る程度の白内障の進行の要因を検討するため 2012 年度の油症検診患者において、白内障手術の有無に対して以下の 4 要因、すなわち (1) 性別、(2) 年齢、(3) 認定区分、(4) 血中 PeCDF 濃度が影響するかを、単変量解析で検討した。その結果年齢のみが白内障手術施行に関与する因子であることが分かった。しかし性別、認定区分、血中 PeCDF 濃度は白内障手術の施行に影響を及ぼさないことが分かった。このことは白内障の進行が加齢によるものであり、油症患者の白内障の罹患は認定患者と非認定患者に有意差はないとする 1990 年の結果を裏付けるものと考えられる。今回の研究では、油症患者における血中 PeCDF 濃度の白内障への関与は示唆されなかった。

#### E. 結論

油症患者における白内障手術既往には年齢が関与するが、性別、認定区分、血中 PeCDF 濃度は関与しなかった。

#### F. 参考文献

- 1) 吉岡 直美, 松園 哲行, 秋山 和人、. 長崎地方の油症患者の眼所見について. 眼科臨床医報 84(10): 1983-1986, 1990

表 1 年齢と性別の分布

年齢	認定者		非認定者	
	男性	女性	男性	女性
59歳以下	13	9	18	19
60-74歳	12	22	14	12
75歳以上	13	20	14	15
計	38	51	46	46

表 2 白内障手術既往に対する各要因の単変量解析結果

		白内障手術あり (n=31)	白内障手術なし (n=150)	P値
性別	男性 / 女性	12 / 19	72 / 78	0.35 <sup>1)</sup>
年齢	中央値 (範囲)	79 (67-90)	71 (39-88)	<0.0001 <sup>2)</sup>
認定区分	認定 / 非認定	16 / 15	76 / 74	0.92 <sup>1)</sup>
PeCDF (pg/g-lipid)	中央値 (範囲)	38.6 (12.6-361.2)	24.6 (2.3-543.4)	0.57 <sup>2)</sup>

1) カイ 2 乗検定      2) 対応のない t-検定

## 分担研究報告書

### 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

**研究要旨** 2010 年度全国油症一斉検診の受診者 448 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。女性の 32.3%、男性の 4.1%に YAM%70 未満の骨密度低下を認め、骨粗鬆症と判定された。末梢血ダイオキシン類濃度と骨密度との関連を解析すると、複数の異性体においてダイオキシン類濃度と骨密度との間に正の関連を認めた。

#### 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、身長との縮みとの間に正の関連があることが判明し、2007 年度より福岡県および長崎県の油症検診において、2009 年度からは全国の検診会場にて骨密度測定が施行されている。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。

$$T \text{スコア} = (\text{骨密度} / \text{YAM}) \times 100$$

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

ダイオキシン類濃度については、2006 年度以降にて測定された結果を用いて、骨密度との関連を検討した。

(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、個人情報保護について厳重な配慮がなされた。

#### B. 研究方法

2010 年度に油症一斉検診に参加し、二重 X 線吸収法 (DXA) にて骨密度測定を行った受診者 448 名を対象とした。

骨密度は非利き腕の橈骨遠位端を DXA 法にて測定した。機材は ALOKA DCS-600EX (福岡県、大阪府、山口県、高知県、鹿児島県)、AOS-100 (千葉県)、東洋メディック Discovery Wi (広島県、島根県)、DTX-200 (長崎県)、ホロジック Delphi A (埼玉県) 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。

#### C. 研究結果

解析対象者は男性 197 名、女性 251 名で、福岡県 166 名 (男性 66 名、女性 100 名)、長崎県 202 名 (男性 90 名、女性 112 名)、その他の県 80 名 (男性 41 名、女性 39 名) であった。平均年齢は男性 63.6 才、女性 64.3 才であった。このうち未認定者は男性 70 名、女性 98 名で計 168 名であった。

YAM70-80% の骨量低下を、男性 17 名 (8.6%)、女性 49 名 (19.5%) に、YAM 70% 未満の低下を男性 8 名 (4.1%)、女性では 81 名 (32.3%) に認めた。認定者と未認定者の間で、骨密度に有意な差はなかった。

骨粗鬆症と判定された女性 81 名のうち、

骨粗鬆症の治療を受けたことがあるのは 23 名 (28.3%) で、55 名 (67.9%) は骨粗鬆症の治療歴がなかった。男性では 8 名すべてが骨粗鬆症の治療を受けていなかった。

解析対象者の年齢と T スコア、Z スコアの散布図を図 1 に示す。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 スコアの平均値 (SD) は男性 0.63 (1.74)、女性 0.48 (1.54) であった。

骨密度とダイオキシン類濃度との関連を検討した結果を、表 1 に示す。Z スコアは男性において 9 種の異性体と負に関連した。女性においては 3 種の異性体と正に関連していた。

#### D. 考察

生体内で検出されるレベルのダイオキシン類濃度が骨密度にどのように影響するのかは、不明な点が多い。動物における検討では、動物種や異性体の種類、性差などによって、骨密度への影響が異なることが示唆されている。

我々は以前に福岡県と長崎県の検診結果を解析し、複数のダイオキシン類異性体と骨密度との間に正の関連があることを報告している。今回、福岡・長崎以外の 80 名を対象に加えて解析したが、これまでと同様の結果であることが示された。しかしながら糖尿病などのように、骨密度が高くとも脆弱性骨折を生じやすい病態も存在する。油症患者における脆弱性骨折の発生について、今後検討していく予定である。

骨粗鬆症の内服歴については、依然として約 2/3 が骨粗鬆症の治療を受けていないことが明らかとなった。骨密度の検診結果をフィードバックし、治療を推奨する必要があると考える。

#### E. 結論

全国の油症検診受診者において骨密度を測定し、複数のダイオキシン類異性体と骨密度の間に、正の関連を認めた。

#### F. 研究発表

なし

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

図 1 : 年齢とTスコア、Zスコアの散布図

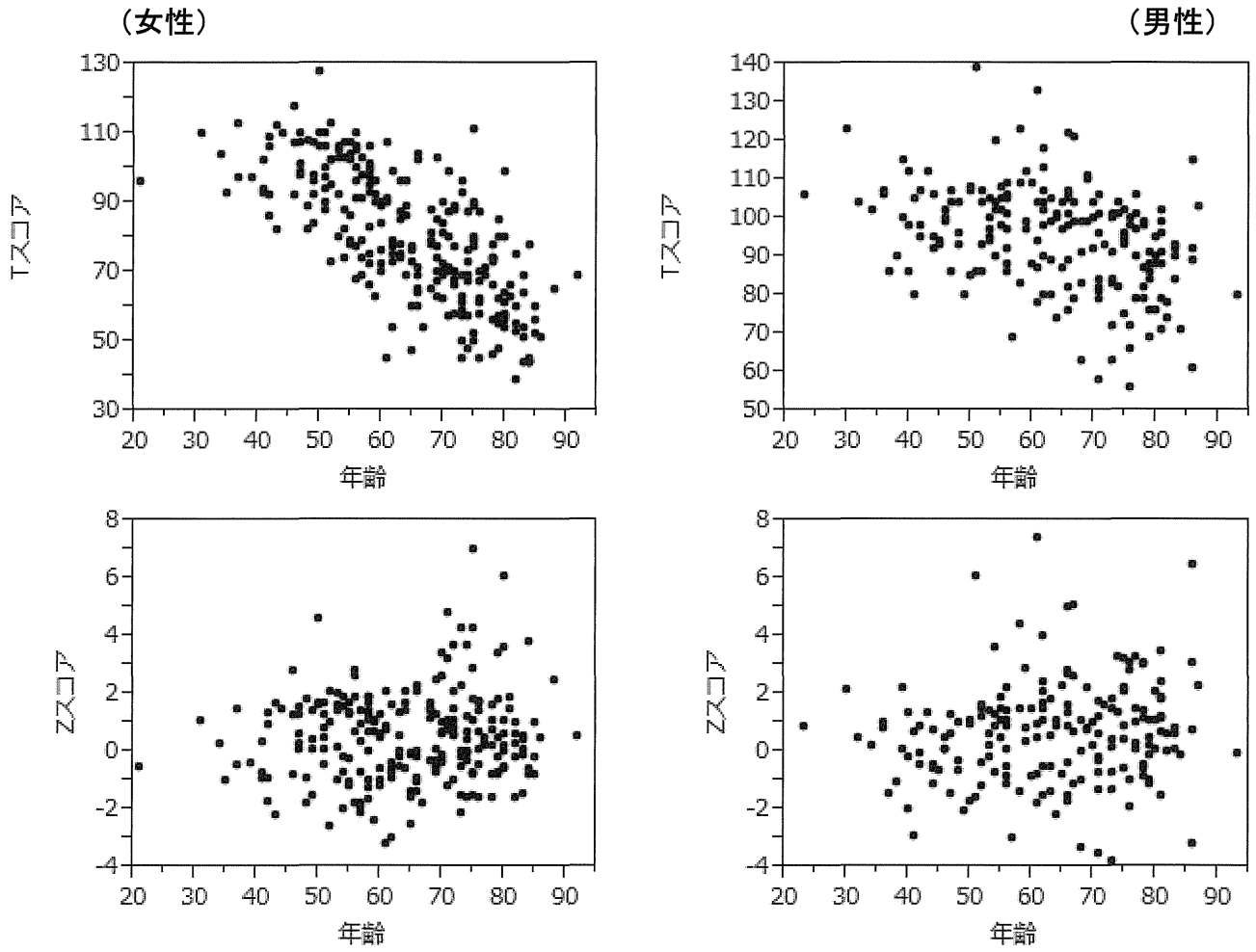


表1:末梢血ダイオキシン類濃度と骨密度との関連

vs. 変数	男性		女性	
	相関	有意確率	相関	有意確率
2,3,7,8-TCDD	0.2524	<b>0.0024</b>	0.0985	0.229
1,2,3,4,7,8-HxCDD	0.2062	<b>0.0135</b>	-0.0619	0.4501
1,2,3,7,8,9-HxCDD	0.1751	<b>0.0365</b>	0.0283	0.73
1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	0.1888	<b>0.0239</b>	-0.0417	0.611
2,3,7,8-TCDF	0.17	<b>0.0423</b>	0.1041	0.2032
1,2,3,7,8-PeCDF	0.2239	<b>0.0072</b>	0.284	<b>0.0004</b>
2,3,4,6,7,8-HxCDF	0.2211	<b>0.008</b>	0.1586	0.0518
3,3',4,4'-TCB(#77)	0.2257	<b>0.0067</b>	0.1656	<b>0.0421</b>
3,3',4,4',5-PeCB(#126)	0.2569	<b>0.002</b>	0.2344	<b>0.0038</b>



## 分担研究報告書

### カネミ油症検診者の体重減少と成長ホルモン・骨密度の関係、及び CK・アルドラーゼの経年変化について

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

**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。2009年から2011年の長崎県カネミ油症検診者で検討した。身長、体重、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。カネミ油症検診者において、男性では低身長、低体重を認めた。骨の種類によりPCBの骨への影響が異なっていた。PCBは踵骨強度を低下させる可能性があるが、ソマトメジンCや成長ホルモンの関与は明らかではなかった。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。2012年の検査結果を加えて報告する。

PCBやダイオキシンは骨代謝に影響を及ぼしうるという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。

長崎県のカネミ油症検診者を対象とした検討では、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<sup>4)</sup>。そこで、今年度も過去のPCB血液濃度を求め、骨密度と骨代謝の影響を検討した。さらに、骨密度に影響を及ぼすソマトメジン（IGF-1）と成長ホルモンの血中濃度を測定し、骨密度への影響を検討した。

#### 対象と方法

##### 1, 血清ALDと血清CK異常率の年次推移

1995年～2012年までのカネミ油症検診者データ全てを使用し、血清CKが上昇した率と血清アルドラーゼ（ALD）低値（血清ALDのデータは1997年以降）を示した率を各年ごとに算出した。

##### 2, 骨密度と骨代謝マーカー

##### 血中PCBs、PCQ濃度と骨代謝マーカーの関係

2009年から2011年の長崎県カネミ油症検診者で、1969年以前に生まれた男性129名、55歳以上の女性105名を対象にした。この対象群をPCQ濃度が0.02未満（対照群）と0.05以上（PCB群）の2群に分け、下記にあげる骨密度・代謝に関連する項目が測定できた172名（男性：67人、年齢中央値64歳（34歳から89歳）；女性：105人、年齢中央値73歳（55歳から97歳））を対象とした。血中PCB、PCQ濃度は、過去の測定値のなかで最も高い値を採用した。検診者の測定項目は下記について行った。骨密度は男性群、女性群の2群に分けて検討した。骨密度はPCB群と対照群で比較した。対応のない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。血中成長ホルモン、ソマトメジン

(IGF-1) は平成24年検診者で測定し、平成24年度の橈骨遠位端の骨密度と踵骨の骨強度との関係を検討した。

### 測定項目

1. 身長および体重の測定
2. 骨密度 (BMD) DPX (dual energy X-ray absorptiometry) を用いて、橈骨遠位端にて測定。
3. 踵骨の骨強度 (QUS 法) を超音波測定器で測定した。
4. 血中の骨型アルカリフォスファターゼ (BAP)
5. 骨型酒石酸抵抗性酸性フォスファターゼ (TRACP-5b)
6. 尿中 I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド (NTX)
7. 血清カルシウム (Ca)
8. 血清リン (P)
9. 血液 PCB 濃度
10. 血中成長ホルモン、ソマトメジン (IGF-1)

### 結果

**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、2012 年には 8.0% まで減少したが、2010 年には、総受診者の 15.9% に CK の上昇が認められた。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、2012 年には 2.0% に認められた。

### 身長と体重

男性で PCB 群の身長、体重、BMI は有意に対照群より低下していた。しかし、女性では、差を認めていない。(表 2, 3)。

### 骨代謝マーカー

血中 TRACP-5b は女性において、PCB 群で有意に低下していた。男女ともに血中 BAP と尿中 NTX に差を認めていない。

### 骨密度と PCB

男性の前腕骨による骨密度において、PCB 群において有意な正の相関を認めた (表 3)。男性、女性ともに踵骨の骨密度において、PCB 群において有意な負の相関を認めた (表 3, 4)。

### 成長ホルモンとソマトメジン C

成長ホルモンの値、ソマトメジン C の値と骨密度には相関を認めなかったが、成長ホルモンは検診群において高値を示す群が男女ともに多かった。また、ソマトメジン C は、検診者群において低下している割合が多かった。(図 4, 5)

### 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。検診受診者の平均血液 PCB 濃度とその年の CK の異常率に相関を認めることを報告した。また、検診前日の仕事量との関係も認めていて、検診者の平均血中 PCBs 濃度の低下と関係している可能性もあり、今後も経過観察が必要である。

踵骨では、男女ともに PCB 血液濃度と負の相関を認めた。男性でのみ前腕骨骨密度が正の相関関係を示した。PCB の影響が、皮質骨と骨梁骨とで異なる可能性が示唆される。PCB 類の暴露を受けたヤギ、羊では高い骨密度を呈し、骨断面積の減少、髓腔の減少、骨強度の低下が報告され、エストロゲン類似の作用が関与していると報告されている。

今回、骨代謝マーカーでは女性の TRACP-5b の低下が認められている。PCB やダイオキシン類が骨代謝に及ぼす影響が前腕骨や踵骨、椎骨で異なる可能性を示唆する。一般に高齢者の骨粗鬆症は骨代謝回転が亢進しているものが 6 割程度に認

められ、骨吸収<sup>7)</sup>と骨形成<sup>8)</sup>の骨代謝マーカーも上昇している。カネミ油症検診者における代謝マーカーの動態を明らかにすることはできなかった。

男性において前腕骨の骨密度は高く、踵骨骨密度はPCBの影響を受けて、男女ともに低下している可能性がある。しかし、ソマトメジンCや成長ホルモンとの相関は認められていない。しかし、カネミ油症検診者でソマトメジンCが低下しているデータとなっていて、その影響に関して今後検討する必要がある。

### 結論

カネミ油症検診者において、男性では低身長、低体重を認めた。骨の種類によりPCB等の骨への影響が異なる可能性がある。PCBは踵強度を低下させる可能性があるが、ソマトメジンCや成長ホルモンの関与は明らかではなかった。その影響に関しては、今後検討が必要である。

### 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'IValley 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) : 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—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.
- 12) Lundberg R. Perinatal exposure to PCB 153, but not PCB 126, alters bone tissue composition in female goat offspring. *Toxicology*, 10; 228(1) : 33-40, 2006.
- 13) Arno C. Gutleb . A schematic cross-section of femur bone (diaphyseal measure point 50% from control fetuses and fetuses exposed

- to PCB 153). Toxicology Letters, 192(2): 126–133, 2010.
- 14) Arno C. Gutleb . A schematic cross-section of femur bone (diaphyseal measure point 50% from control foetuses and foetuses exposed to PCB 153). Toxicology Letters, 192(2): 126–133, 2010.
- 15) Ramajayam G. Effects of Aroclor 1254 on femoral bone metabolism in adult male Wistar rats. Toxicology. 30; 241(3): 99–105, 2007.

図1CKの異常率

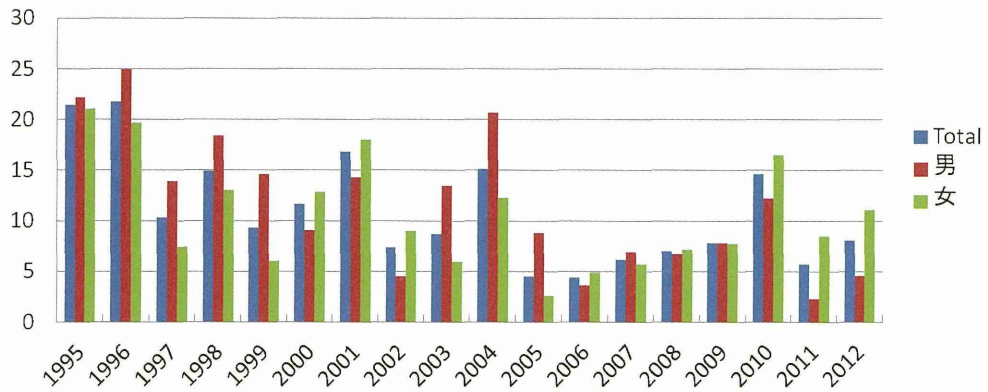


図2, アルドラーゼ低下者の率の経年変化

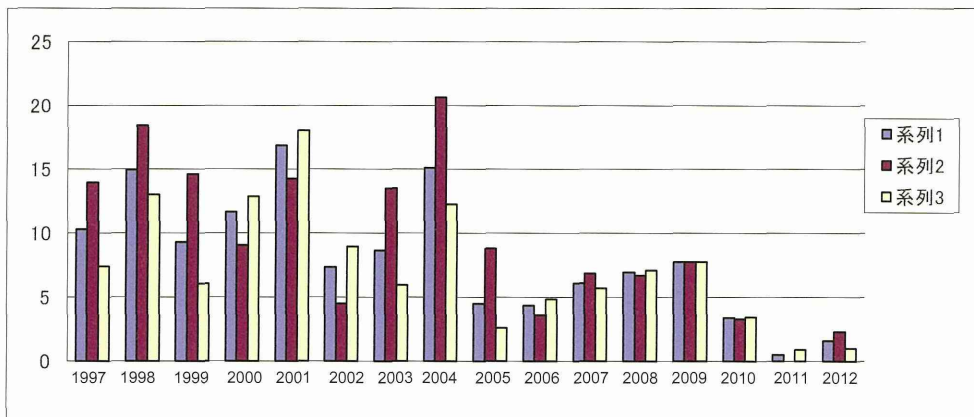


表1 男性

	PCQ $\geq$ 0.05ppb n=67		PCQ<0.02ppb n=62		P値
	Mean(SD)	Median (range)	Mean(SD)	Median (range)	
年齢(years)	65.1 (12.4)		63.4 (13.8)		0.384
身長(cm)	162.3 (6.4)		165.9 (8.0)		0.006
体重(kg)	58.9 (8.1)		61.9 (10.6)		0.001
BMI	22.4 (2.3)		23.4 (3.1)		0.037
PCB(ppb) <sup>a</sup>		5.6 (0.0-24.9)		2.0 (0.0-11.3)	<0.001

Unpaired t-test (a: Mann-Whitney U-test)

表2 女性

	PCQ $\geq$ 0.05ppb n=72		PCQ<0.02ppb n=33		P値
	Mean(SD)	Median (range)	Mean(SD)	Median (range)	
年齢(years)	72.3 (8.9)		69.4 (9.8)		0.134
身長(cm)	150.0 (5.4)		150.3 (7.0)		0.810
体重(kg)	52.9 (10.3)		54.4 (9.3)		0.490
BMI	23.6 (4.3)		24.0 (3.3)		0.591
PCB(ppb) <sup>a</sup>		4.5 (0.7-11.8)		3.0 (0.0-13.0)	<0.001

Unpaired t-test (a: Mann-Whitney U-test)

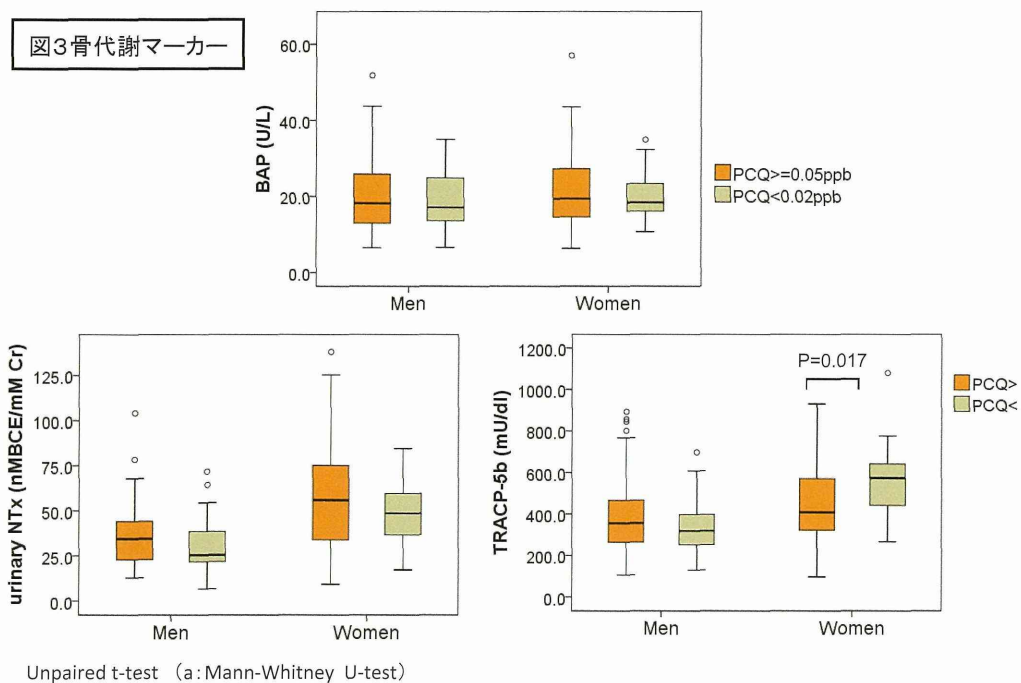


表3 Correlation coefficient between blood PCB concentration levels and bone measurements

	Men					
	PCQ levels ≥ 0.05ppb			PCQ levels < 0.02ppb		
	n	r	P	n	r	P
age (years)	67	.587	<.001	62	.235	.066
Height (cm)	67	-.146	.239	60	-.106	.419
Weight (kg)	67	-.217	.077	60	-.280	.031
BMI (weight kg/height m <sup>2</sup> )	67	-.164	.184	60	-.257	.048
<b>Calcaneus</b>						
SOS (m/second)	61	-.260	.043	54	-.264	.053
BUA (dB/MHz)	61	-.198	.127	54	-.228	.098
Stiffness Index	65	-.246	.049	57	-.294	.027
Tscore	65	-.249	.045	57	-.291	.028
Zcore	65	-.157	.212	57	-.243	.068
<b>Radius BMD (g/cm<sup>2</sup>)</b>						
Zscore	66	.306	.012	61	.031	.815
BAP (U/L)	67	.155	.211	62	-.057	.659
TRACP-5b (mU/dl)	45	.069	.654	47	.194	.191
Urinary NTX/Cr (nmolBCE/mmol·Cr)	49	-.188	.196	39	.258	.113

Pearson product-moment correlation coefficient and Spearman's rank correlation coefficient was presented.

表4 Correlation coefficient between  
blood PCB concentration levels and bone measurements

	Women					
	PCQ levels $\geq 0.05$ ppb			PCQ levels $< 0.02$ ppb		
	n	r	P	n	r	P
Height (cm)	71	-.195	.108	33	-.253	.162
Weight (kg)	72	-.087	.472	33	.127	.490
BMI (weight kg/height m <sup>2</sup> )	71	-.051	.678	33	.310	.084
<b>Calcaneus</b>						
SOS (m/second)	64	-.317	.011	32	-.197	.287
BUA (dB/MHz)	64	-.134	.295	32	.006	.976
Stiffness Index	66	-.276	.026	33	-.053	.775
Tscore	66	-.278	.025	33	-.042	.821
Zcore	66	-.059	.642	33	.085	.643
<b>Radius BMD (g/cm<sup>2</sup>)</b>	71	-.245	.043	33	.139	.448
Zscore	71	.051	.486	33	.375	.054
BAP (U/L)	71	.107	.380	33	.088	.632
TRACP-5b (mU/dl)	55	-.056	.685	25	-.203	.342
Urinary NTX/Cr (nmolBCE/mmol·Cr)	41	-.022	.891	20	.006	.980

Pearson product-moment correlation coefficient and Spearman's rank correlation coefficient was presented.

図4 成長ホルモン

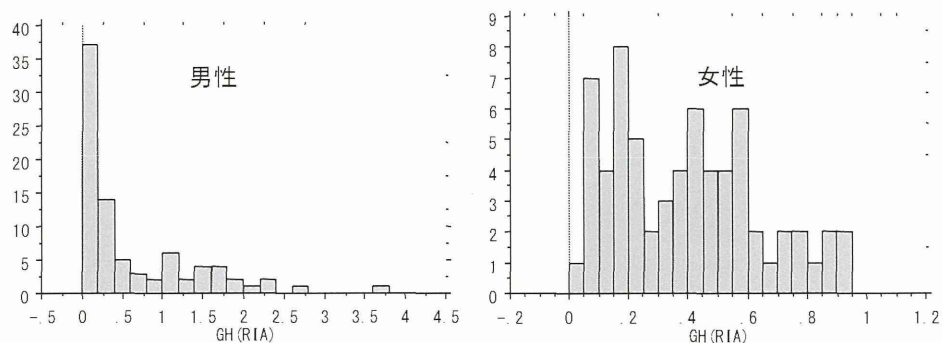
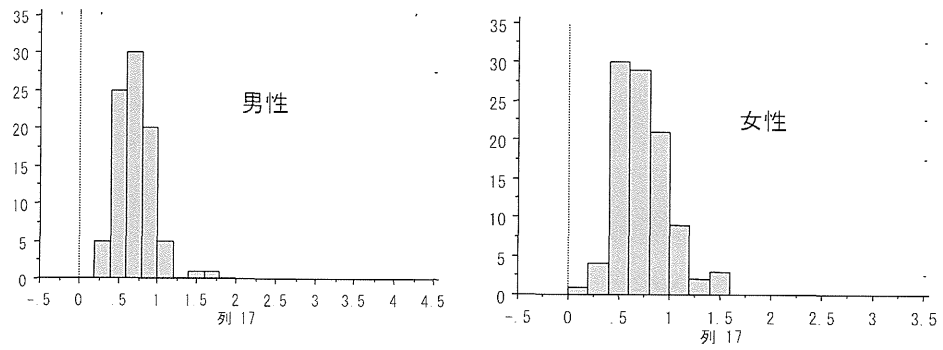




図5 ソマトメジンC



## 分担研究報告書

## 油症における免疫機能の検討

研究分担者 辻 博 北九州津屋崎病院内科 部長

**研究要旨** 2012 年度福岡県油症一斉検診を受診し、免疫機能検査に同意が得られた 251 例について抗核抗体を構成する特異自己抗体である抗 Sm 抗体、抗 RNP 抗体、抗セントロメア抗体および抗 DNA 抗体を測定し、血中 PCB 濃度および血中 2,3,4,7,8- PeCDF 濃度との関連について検討した。抗セントロメア抗体を油症患者 3 例、観察者 1 例の計 4 例と最も多く認め、次いで抗 DNA 抗体を油症患者 2 例に認めた。抗セントロメア抗体と血中 PCB 濃度あるいは血中 2,3,4,7,8- PeCDF 濃度との関連については、血中 PCB 低濃度群に比べ高濃度群において抗セントロメア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<sup>1)</sup>。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<sup>2)</sup>。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<sup>3)</sup>。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<sup>4)</sup>。

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、免疫機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 2007 年度福岡県油症一斉検診において血中 PCB 濃度と免疫グロブリン immunoglobulin (Ig) A およびリウマチ因子との間に有意の相関を認め、血中 PCB 高濃度群において低濃度群に比べ抗核抗体を有意に高頻度に認めた。そして、抗核抗体を血中 2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofuran (PeCDF) 低濃度群に比べ高濃度群に有意に高頻度に認め、油症における抗核抗体の出現に PCB および PeCDF の関与が示唆された。抗核抗体は細胞の核に対する自己抗体であり、抗核抗体を構成する特異自己抗体として抗 Sm 抗体、抗 RNP 抗体、抗セントロメア抗体および抗 DNA 抗体等が知られている。今回は、油症に認められる抗核抗体の性状を明らかにするために抗 Sm 抗体、抗 RNP 抗体、抗セントロメア抗体および抗 DNA 抗体の特異自己

抗体を測定し、油症原因物質である PCB および 2,3,4,7,8-PeCDF の慢性的影響について検討した。

## B. 研究方法

2012 年度福岡県油症一斉検診の受診者 255 例中、抗 Sm 抗体、抗 RNP 抗体、抗セントロメア抗体および抗 DNA 抗体等の抗核抗体を構成する特異自己抗体の測定に同意が得られた 251 例を対象者とした。抗 Sm 抗体、抗 RNP 抗体、抗セントロメア抗体は enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) 法 (MESACUP3 - テスト Sm、医学生物学研究所、抗 RNP 抗体(E)[S]、ティーエフビー、MESACUP2 - テスト CENP-B、医学生物学研究所) で、抗 DNA 抗体は radio immunoassay (RIA) 硫酸塩析法 (リコンビジェン抗 DNAAII キット、三菱化学メディエンス) で測定した。

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-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 2012 年度福岡県油症一斉検診において測定した 251 例の測定値を用い、血中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度は 2012 年度福岡県油症一斉検診に最も近い時期に測定した 2001 年度 1 例、2002 年度 1 例、2006 年度 6 例、2007 年度 12 例、2008 年度 19 例、2009 年度 16 例、2010 年度 76 例、2011 年度 67 例、の計 198 例の測定値を用い、抗核抗体を構成する特異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、異常値の出現頻度の比較は  $\chi^2$  検定で行なった。

## C. 研究結果

2012 年度福岡県油症一斉検診を受診し、抗 Sm 抗体、抗 RNP 抗体、抗セントロメア抗体および抗 DNA 抗体の測定に同意が得られた 251 例の内訳は女性 141 例、男性 111 例で、平均年齢は 61.7 ± 16.2 (11-95) 歳であり、油症患者 168 例、未認定患者 54 例、観察者 4 例、初回受診者 25 例であった。血中 PCB 濃度と年齢の間に有意の正の相関 ( $r=0.5736$ ,  $P<0.001$ ) を、血中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度と年齢の間に有意の正の相関 ( $r=0.3434$ ,  $P<0.001$ ) を認めた。

2012 年度福岡県油症一斉検診の受診者 251 例中、抗 Sm 抗体を 75 歳、男性の油症患者 1 例で測定範囲内であったが、9.1 U/ml と基準値 10.0 U/ml 以下であった。他の 250 例は測定下限値 7.0 U/ml 以下であった。抗 RNP 抗体は、受診者 251 例全例において測定下限値 7.0 U/ml 以下であった。抗セントロメア抗体は 6 例においてインデックス値 5.0 以上の測定範囲内であった。6 例の内訳は女性 4 例、男性 2 例であり、油症患者 4 例、観察者 1 例、初回受診者 1 例であった。そして、インデックス値が基準値 10.0 未満のものは 2 例、基準値を超えるものは 4 例であった。基準値を超える 4 例の内訳は女性 3 例、男性 1 例であり、油症患者 3 例、観察者 1 例であった。抗 DNA 抗体は 2.1 U/ml 以上の測定範囲内のものは 13 例であった。その内訳は、女性 6 例、男性 7 例であり、油症患者 11 例、初回受診者 2 例であった。そして、基準値 6.0U/ml 以下のものは 11 例、基準値を超えるものは 2 例であった。抗 Sm 抗体、抗セントロメア抗体および抗 DNA 抗体のいずれか 1 項目以上が測定範囲内のものは 19 例であり、その内訳は女性 9 例、男性 10 例であり、油症患者 15 例、

観察者 1 例、初回受診者 3 例と油症患者に多く認めた。そして、基準値を超えるものは抗セントロメア抗体を 4 例と最も多く認め、次いで抗 DNA 抗体を 2 例に認めた。抗セントロメア抗体を認めたものに膠原病、強皮症、CREST 症候群は認めなかった。

血中 PCB 濃度 1.2 ppb 未満の 161 例を血中 PCB 低濃度群、血中 PCB 濃度 1.2 ppb 以上の 90 例を血中 PCB 高濃度群として、両群間の抗セントロメア抗体および抗 DNA 抗体の出現頻度について検討を行なった。血中 PCB 低濃度群の平均血中 PCB 濃度は  $0.59 \pm 0.32$  ppb、血中 PCB 高濃度群の平均血中 PCB 濃度は  $1.96 \pm 0.92$  ppb であった。抗セントロメア抗体を血中 PCB 低濃度群 1 例 (0.6%) に対し血中 PCB 高濃度群 5 例 (5.6%) に認め、有意に高頻度であった ( $P < 0.05$ )。抗 DNA 抗体は血中 PCB 低濃度群に 9 例 (5.6%)、血中 PCB 高濃度群に 4 例 (4.4%) を認め、両群間に差をみなかった。

2012 年度福岡県油症一斉検診の受診者 251 例中、血中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度が測定された 198 例について血中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度 30 pg/g lipids 未満の 111 例を血中 2,3,4,7,8-PeCDF 低濃度群、30 pg/g lipids 以上の 87 例を高濃度群として両群間の抗セントロメア抗体および抗 DNA 抗体出現の頻度について検討を行なった。低濃度群の平均血中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度は  $12.9 \pm 7.3$  pg/g lipids、高濃度群の平均血中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度は  $232.2 \pm 242.1$  pg/g lipids であった。抗セントロメア抗体を血中 2,3,4,7,8-PeCDF 高濃度群 2 例 (2.3%) に認め、低濃度群に認めなかった。また、抗 DNA 抗体は 2,3,4,7,8-PeCDF 低濃度群に 6 例 (5.4%)、

高濃度群に 3 例 (3.4%) を認め、両群間に差をみなかった。

#### 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<sup>5)</sup>。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<sup>6)</sup>。さらに、2007 年度福岡県油症一斉検診において血中 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、血中 PCB 高濃度群において低濃度群に比べ抗核抗体を有意に高頻度に認めた。そして、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、油症における抗核抗体の出現に PCB および PeCDF の関与が示唆された。抗核抗体は細胞の核に対する自己抗体であり、抗核抗体を構成する特異自己抗体として核内リボ核蛋白を対応抗原とする抗 Sm 抗体および抗 RNP 抗体、セントロメア A、B、C 蛋白を対応抗原とする抗セントロメア抗体、DNA を対応抗原とする抗 DNA