

表 6 2012 年度歯科検診集計結果

主訴及び他覚所見		総数						認定						未認定					
		計		男性		女性		計		男性		女性		計		男性		女性	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
主訴	計	615	100.0	293	100.0	322	100.0	381	100.0	191	100.0	190	100.0	234	100.0	102	100.0	132	100.0
	無	408	66.3	209	71.3	199	61.8	253	66.4	130	68.1	123	64.7	155	66.2	79	77.5	76	57.6
	有	207	33.7	84	28.7	123	38.2	128	33.6	61	31.9	67	35.3	79	33.8	23	22.5	56	42.4
口腔所見	計	616	100.0	294	100.0	322	100.0	381	100.0	190	100.0	191	100.0	235	100.0	104	100.0	131	100.0
	無	442	71.8	200	68.0	242	75.2	285	74.8	137	72.1	148	77.5	157	66.8	63	60.6	94	71.8
	有	174	28.2	94	32.0	80	24.8	96	25.2	53	27.9	43	22.5	78	33.2	41	39.4	37	28.2
辺縁性 歯周炎	計	617	100.0	295	100.0	322	100.0	382	100.0	191	100.0	191	100.0	235	100.0	104	100.0	131	100.0
	無	364	59.0	138	46.8	226	70.2	218	57.1	81	42.4	137	71.7	146	62.1	57	54.8	89	67.9
	有	253	41.0	157	53.2	96	29.8	164	42.9	110	57.6	54	28.3	89	37.9	47	45.2	42	32.1
歯牙萌出 異常	計	617	100.0	295	100.0	322	100.0	382	100.0	191	100.0	191	100.0	235	100.0	104	100.0	131	100.0
	無	615	99.7	294	99.7	321	99.7	381	99.7	190	99.5	191	100.0	234	99.6	104	100.0	130	99.2
	有	2	0.3	1	0.3	1	0.3	1	0.3	1	0.5	0	0.0	1	0.4	0	0.0	1	0.8
歯牙着色	計	617	100.0	295	100.0	322	100.0	382	100.0	191	100.0	191	100.0	235	100.0	104	100.0	131	100.0
	無	615	99.7	294	99.7	321	99.7	381	99.7	190	99.5	191	100.0	234	99.6	104	100.0	130	99.2
	有	2	0.3	1	0.3	1	0.3	1	0.3	1	0.5	0	0.0	1	0.4	0	0.0	1	0.8
歯牙形成 不全	計	617	100.0	295	100.0	322	100.0	382	100.0	191	100.0	191	100.0	235	100.0	104	100.0	131	100.0
	無	617	100.0	295	100.0	322	100.0	382	100.0	191	100.0	191	100.0	235	100.0	104	100.0	131	100.0
	有	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
咬合異常	計	613	100.0	293	100.0	320	100.0	380	100.0	191	100.0	189	100.0	233	100.0	102	100.0	131	100.0
	無	601	98.0	289	98.6	312	97.5	375	98.7	189	99.0	186	98.4	226	97.0	100	98.0	126	96.2
	有	12	2.0	4	1.4	8	2.5	5	1.3	2	1.0	3	1.6	7	3.0	2	2.0	5	3.8
その他	計	613	100.0	293	100.0	320	100.0	380	100.0	191	100.0	189	100.0	233	100.0	102	100.0	131	100.0
	無	602	98.2	288	98.3	314	98.1	372	97.9	186	97.4	186	98.4	230	98.7	102	100.0	128	97.7
	有	11	1.8	5	1.7	6	1.9	8	2.1	5	2.6	3	1.6	3	1.3	0	0.0	3	2.3
色素沈着所見	計	619	100.0	296	100.0	323	100.0	383	100.0	192	100.0	191	100.0	236	100.0	104	100.0	132	100.0
	無	424	68.5	180	60.8	244	75.5	265	69.2	118	61.5	147	77.0	159	67.4	62	59.6	97	73.5
	有	195	31.5	116	39.2	79	24.5	118	30.8	74	38.5	44	23.0	77	32.6	42	40.4	35	26.5
頬粘膜	計	615	100.0	293	100.0	322	100.0	381	100.0	190	100.0	191	100.0	234	100.0	103	100.0	131	100.0
	無	553	89.9	253	86.3	300	93.2	341	89.5	164	86.3	177	92.7	212	90.6	89	86.4	123	93.9
	有	62	10.1	40	13.7	22	6.8	40	10.5	26	13.7	14	7.3	22	9.4	14	13.6	8	6.1
口蓋粘膜	計	615	100.0	292	100.0	323	100.0	380	100.0	189	100.0	191	100.0	235	100.0	103	100.0	132	100.0
	無	593	96.4	280	95.9	313	96.9	366	96.3	183	96.8	183	95.8	227	96.6	97	94.2	130	98.5
	有	22	3.6	12	4.1	10	3.1	14	3.7	6	3.2	8	4.2	8	3.4	6	5.8	2	1.5
口唇粘膜	計	616	100.0	293	100.0	323	100.0	381	100.0	190	100.0	191	100.0	235	100.0	103	100.0	132	100.0
	無	581	94.3	278	94.9	303	93.8	361	94.8	177	93.2	184	96.3	220	93.6	101	98.1	119	90.2
	有	35	5.7	15	5.1	20	6.2	20	5.2	13	6.8	7	3.7	15	6.4	2	1.9	13	9.8

## 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 25 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 25 年度の油症検診が下記の通り行われた。

9 月 4 日久留米会場・受診者数 37 名（うち患者 23 名・未認定者 14 名）、9 月 11 日北九州会場・受診者 55 名（うち患者 43 名・未認定者 12 名）、9 月 14 日福岡会場・受診者 73 名（うち患者 59 名・未認定者 14 名）、9 月 19 日北九州会場・受診者 49 名（うち患者 40 名・未認定者 9 名）、9 月 21 日福岡会場・受診者 62 名（うち患者 46 名・未認定者 16 名）。受診者合計は 276 名（うち患者 211 名・未認定者 65 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

今年を受診者は 276 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

油症患者の眼科領域における臨床所見はほとんど見られなくなっているが、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マイボーム腺の形態

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 132 名について、マイボーム腺の欠損の程度をマイボスコアとして 13 段階にスコアリングした。マイボスコアと年齢及び血中 PeCDF 濃度の相関を重回帰分析で検討した。その結果、油症患者におけるマイボーム腺欠損の程度には年齢が関与するが、血中 PeCDF 濃度は関与しなかった。

#### A. 研究目的

油症患者における慢性的な血中ダイオキシン類濃度の上昇がマイボーム腺障害を来すか調査するため、油症検診受診者のマイボーム腺欠損の程度と、年齢及び血中 PeCDF 濃度の相関を重回帰分析で検討した。

#### 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 2013 年度に油症検診の眼科部門を受診した認定患者のうち、マイボグラフィでの評価が可能で、血中 PeCDF 濃度が得られた 132 名を研究対象とした。両眼の上下眼瞼をマイボグラフィ観察しマイボーム腺の欠損の程度を 4 段階、すなわち(0)マイボーム腺の欠損なし、(1)マイボーム腺の欠損が 1/3 未満、(2)マイボーム腺の欠損が 1/3 以上 2/3 未満、(3)マイボーム腺の欠損が 2/3 以上、にマイボスコアとしてスコアリングした。左右上下の眼瞼のマイボスコアの合計値(0~12)と年齢、性別、認定の有無および血中 2, 3, 4, 7, 8PeCDF 濃度が相関するか、単変量解析を行った。さらに単変量解析で相関を認めた年齢及び血中 PeCDF 濃度を説明変数、マイボスコアを目的変数

として重回帰分析を行った。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。統計解析には StatFlexV6®を使用した。

(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

対象者は男性 61 名、女性 71 名で、年齢は中央値 69.5 歳(14~91 歳)であった。認定者は 104 名(78.8%)、非認定者は 28 名(21.2%)であった。血中 2, 3, 4, 7, 8PeCDF 濃度の中央値は 29.7pg/g-lipid(4.3~543.4 pg/g-lipid)であった。単変量解析では年齢と血中 PeCDF 濃度がマイボスコアと関連があったが、性別と認定区分はマイボスコアと関連はなかった(図 1)。年齢及び血中 PeCDF 濃度を説明変数、マイボスコアを目的変数として重回帰解析を行ったところ、年齢がマイボスコアの上昇と有意に相関していたが、血中 PeCDF 濃度はマイボスコアと有意に相関していなかった(表 1)。また、年齢と血中 PeCDF 濃度に関連が見られた(図 2)。

#### D. 考察

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。しかし、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、依然、眼脂過多（めやに）が 43.9% と最多であった。慢性的な血中ダイオキシン類濃度の上昇により、マイボーム腺が持続的に障害される可能性も考えられる。マイボーム腺は障害されると次第に欠損していくが、最近マイボーム腺の形態を観察できるマイボグラフィという装置が開発され、マイボーム腺欠損の程度を評価することが可能となった<sup>1,2)</sup>。そこで、今回は油症検診受診者について、マイボーム腺欠損の程度をマイボスコアとして 13 段階にスコアリングし、マイボスコアと年齢及び血中 PeCDF 濃度の相関を重回帰分析で検討した。

今回の調査において、単変量解析ではマイボスコアは性別及び認定区分とは相関しなかったが、年齢及び血中 PeCDF 濃度と関連があった。年齢及び血中 PeCDF 濃度との関連を詳しく解析するため、年齢及び血中 PeCDF 濃度を説明変数、マイボスコアを目的変数として重回帰分析を行ったところ、年齢がマイボスコアの上昇と有意に相関していたが、血中 PeCDF 濃度はマイボスコアと有意に相関していなかった。また年齢と血中 PeCDF 濃度には関連が見られた。この結果より、マイボスコアと血中 PeCDF 濃度は明らかな相関関係は認められないと考えられた。

#### E. 結論

油症患者におけるマイボーム腺欠損の程度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. 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

- 1) Arita R, Itoh K, Inoue K, et al. Noncontact infrared meibography to document age-related changes of the meibomian glands in a normal population. *Ophthalmology*. 115:911-915. 2008
- 2) Arita R, Itoh K, Maeda S, et al. Proposed diagnostic criteria for seborrheic meibomian gland dysfunction. *Cornea*. 29:980-984. 2010

図1 マイボスコア (M Score) と各因子の分布

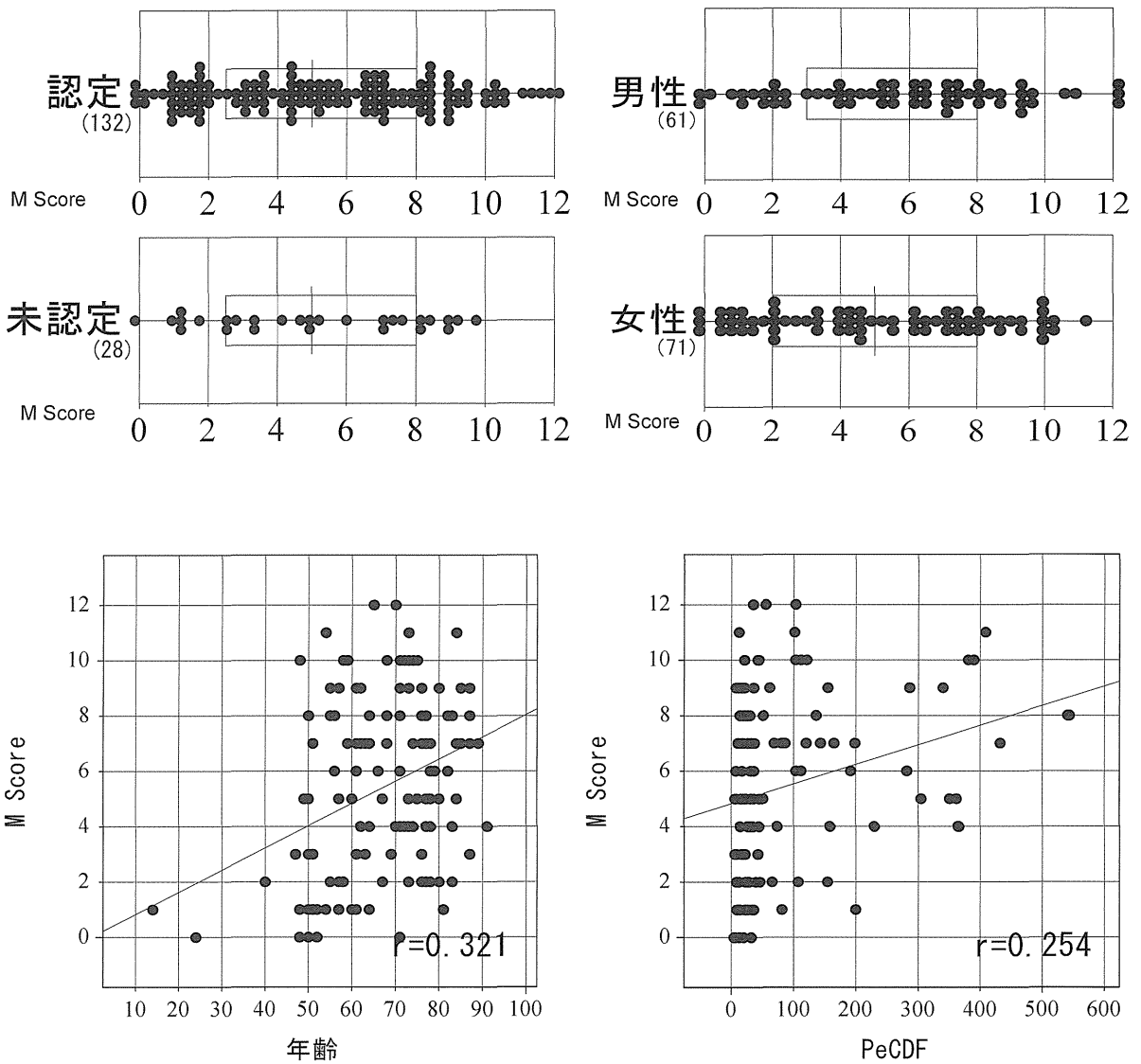
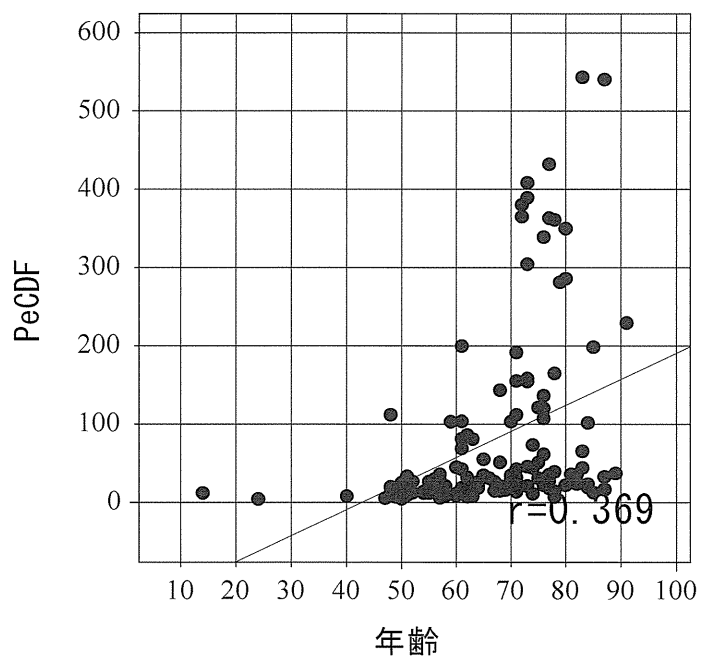


表 1 マイボスコアに対する年齢及び血中 PeCDF 濃度の重回帰分析

<< 重回帰分析 >> 目的変数 : M Score      有効データ数 = 132

変数名	$\beta$	SE( $\beta$ )	std $\beta$	t値	df	P
	0.64866	1.44662				
年齢	0.06565	0.02213	0.2630	2.96671	129	0.00359
PeCDF	0.00435	0.00245	0.1570	1.77102	129	0.07892

図 2 年齢と血中 PeCDF 濃度の分布と相関係数



## 分担研究報告書

### 油症患者における唾液の性状に関する研究

研究分担者 吉富 泉 諫早総合病院歯科口腔外科 部長、  
長崎大学大学院医歯薬学総合研究科  
口腔腫瘍治療学分野 客員研究員  
研究協力者 川崎五郎 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科  
口腔腫瘍治療学分野 准教授

**研究要旨** 油症地区における唾液の性状について検討するために、2012 年度長崎県地区における検診の際に唾液を採取し分析可能であった症例についてメタボローム解析を行った。121 種の代謝産物が同定され、対照と比較して平均して 2 倍以上の値を示したものが 38 産物、うち 4 倍以上の値を示したものが 11 産物みられた。高い値を示した代謝産物のなかにはアミノ酸が多く含まれており、唾液腺細胞におけるプロテアーゼ活性の上昇との因果関係が示唆された。

#### A. 研究目的

油症患者における口腔領域の症状としては、口腔粘膜色素沈着や口腔乾燥症などがあげられる。PCB が唾液腺に影響を及ぼすことはすでに報告されている。唾液は口腔環境に大きな影響を及ぼすと考えられるが、油症患者の唾液に関する研究はほとんどみられない。今回は、唾液をメタボローム解析することにより唾液中の代謝産物を測定し、PCB の口腔環境に及ぼす影響を検討した。

#### B. 研究方法

平成 25 年度長崎県油症検診（長崎市および五島市）において歯科検診を行った患者を対象とした。通常の歯科検診の際、唾液を採取可能であった認定患者を対象とした。その際、対象者の条件として、データに性差や口腔内の炎症や歯の汚れなどの影響を少なくするため、今回の対象者としては男性で歯の本数など

口腔環境の類似した患者をランダムに選んだ。さらに測定に可能な十分量の唾液の採取できた認定患者のうち無作為に選んだ 3 症例について検討した。

採取した唾液 50ul に対し、内部標準物質の濃度が 1000uM となるように調整した 20ul の水溶液及び 30ul の Milli-Q 水を加えて攪拌し、限外ろ過チューブ（ウルトラフリー MC PLHCC, HMT, 遠心式フィルターユニット 5kDa）に移し取った。これを遠心（9100 x g, 4 度, 60 分）し、限外ろ過処理を行った。陽イオン性代謝物質（カチオンモード）と陰イオン性代謝物質（アニオンモード）の測定を行った。

（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. 結果

同定できた代謝産物は 121 種であった。対照群と比較して、2 倍以上の値を示した代謝産物は 38 であった。そのうち 4 倍以上の値を示していたものが 11 で、さらに 5 倍以上の値を示すものは 6 含まれていた。4 倍以上の値を示した代謝産物は Pro, N-Acetylspermidine, Sarcosine, XC0001, p-Hydroxyphenylacetic acid, Glucosamine, 3-(4-Hydroxyphenyl) propionic acid, Ala-Ala, Met, Leu, Ile であった。

### D. 考察

著者らはマウスを用いた実験で、PCB が唾液腺に影響を及ぼすことを報告したが、唾液の性状にも影響が出ていることが考えられる。これまで、油症患者の口腔乾燥症に対する報告はあるが、唾液の性状について検討した研究報告はみられない。そこで、今回は、油症患者における唾液の性状が変化しているかどうかを調べることを目的に研究を行った。

唾液の主要成分は $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 、 $\text{Ca}^{2+}$ 、 $\text{Cl}^-$ 、 $\text{HCO}_3^-$ 、無機リン酸であり、その他、 $\text{Mg}^{2+}$ 、亜硝酸イオンや F-が含まれる。有機物としては、殺菌・抗菌作用を持つリゾチーム、ラクトフェリン、ヒスタチン、ペルオキシダーゼ、シアロペルオキシダーゼ、ミエロペルオキシダーゼ、免疫グロブリン IgA、IgG、IgM などが含まれる。消化作用を持つものとしては、アミラーゼ、マルターゼ、リパーゼなどがある。今回は、特に唾液に含まれる代謝産物に関する検討を行った。方法としては生体内に存在する全代謝産物を網羅的に解析するメタボローム解析を用いて研究した。

今回の研究結果では、121 の代謝産物が同定できた。対照群と比較して数種類のアミノ酸が高い値を示していた。以前行ったマウスを用いた実験では、形態学的な検討結果で、PCB を投与したマウスの唾液腺細胞中にライソゾームが多く発現しているのがみられた。また生化学的にも数種類のプロテアーゼ活性の上昇を認めた。今回の結果から、唾液腺のプロテアーゼ活性が上昇しその結果代謝産物としてアミノ酸の上昇がみられた可能性がある。しかしながら今回は、歯科検診時に唾液を採取したため、唾液を採取する際に純粋な唾液以外にプラークなどの成分が含まれている可能性がある。今後は、より純粋な唾液を採取することと症例を増やして解析する必要があると考えられる。

### E. 結論

油症患者における唾液のメタボローム解析を行った。対照に比べて 2 倍以上の値を示したものは 38 種認められ、高い値を示した代謝産物の中にはアミノ酸などが多く含まれていた。

### F. 研究発表

なし

### G. 知的所有権の出願・登録状況

なし



## 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** 2011 年度全国油症一斉検診の受診者 460 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 35.0%、男性の 4.9%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、身長の変動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。

#### B. 研究方法

2011 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 460 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)、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。

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

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

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、個人情報の保護について厳重な配慮がなされた。

#### C. 研究結果

解析対象者は男性 206 名、女性 254 名で、福岡県 193 名 (男性 78 名、女性 115 名)、長崎県 192 名 (男性 85 名、女性 107 名)、その他の県 75 名 (男性 43 名、女性 32 名) であった。平均年齢は男性 63.4 才、女性 64.0 才であった。このうち未認定者は男性 69 名、女性 93 名で計 162 名であった。

YAM70-80% の骨量低下を、男性 19 名 (9.2%)、女性 48 名 (18.9%) に、YAM70% 未満の低下を男性 10 名 (4.9%)、女性では 89 名 (35.0%) 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。

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 0.32 (1.60)、女性 0.07 (1.42) 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は 2, 3, 7, 8-TCDD、3, 3', 4, 4' -TCB (#77) と、女性で 3, 3', 4, 4' -TCB (#77)、T non-ortho PCB-TEQ 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。昨年より、福岡・長崎以外の約 80 名を加えて解析しているが、これまでと同様の傾向であることが示された。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ことから、今後、油症患者における脆弱性骨折の発生についての調査を予定している。

#### 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

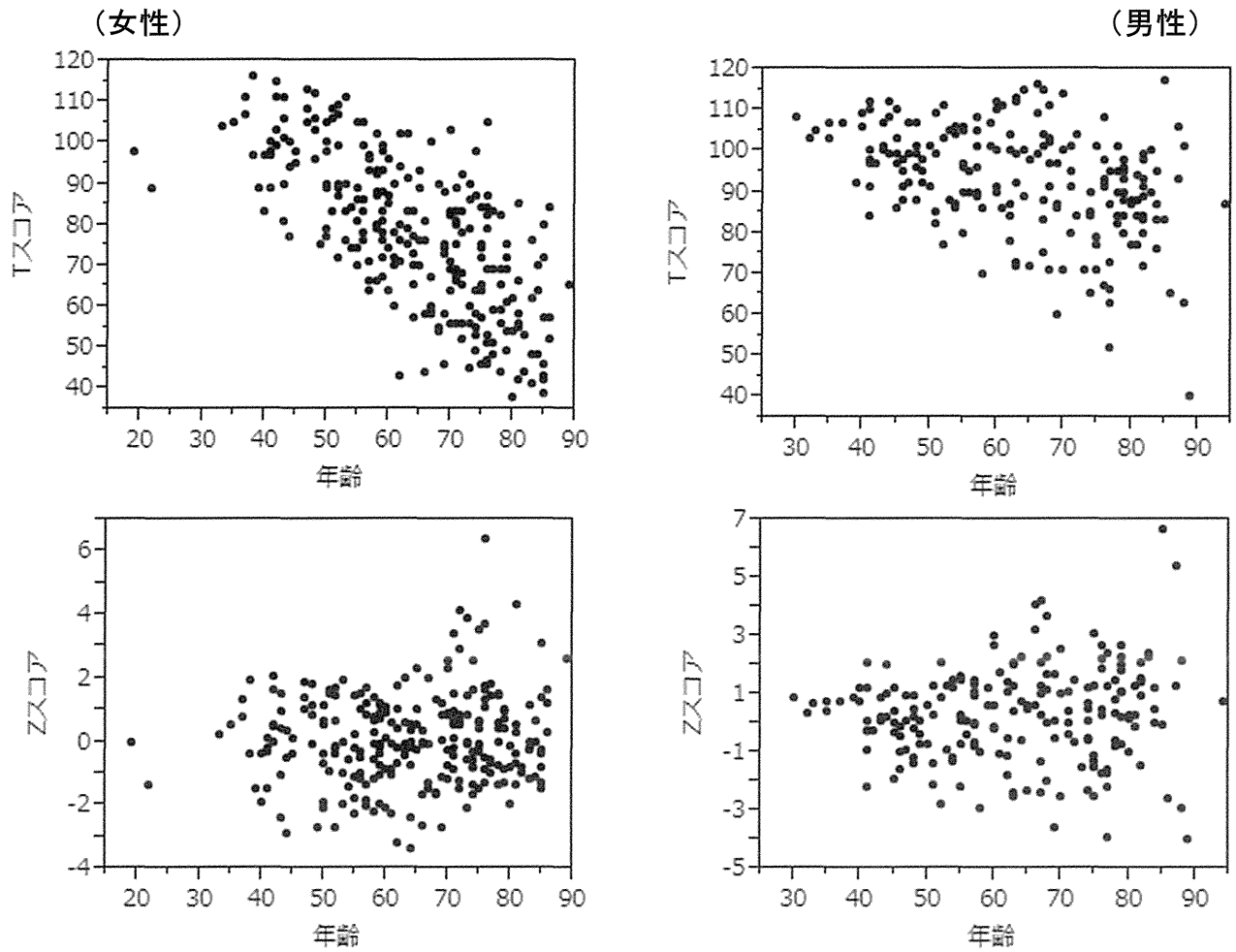


表 1: 末梢血ダイオキシン類濃度と骨密度との関連

vs. 変数	男性		女性	
	相関	有意確率	相関	有意確率
2,3,7,8-TCDD	0.2239	<b>0.0237</b>	0.1144	0.2152
1,2,3,4,7,8-HxCDD	0.1777	0.074	0.0788	0.3945
1,2,3,7,8,9-HxCDD	-0.0943	0.3458	0.1533	0.0959
1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	0.1393	0.1626	-0.0134	0.8847
2,3,7,8-TCDF	0.1618	0.1043	0.1618	0.1043
1,2,3,7,8-PeCDF	0.0678	0.4982	0.0678	0.4982
2,3,4,6,7,8-HxCDF	0.0658	0.5109	0.0658	0.5109
3,3',4,4'-TCB(#77)	0.2384	<b>0.0158</b>	0.1802	<b>0.0499</b>
3,3',4,4',5-PeCB(#126)	0.1444	0.1477	0.0615	0.5066
T Non-ortho PCBs-TEQ	0.069	0.4907	0.2008	<b>0.0286</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2013年の長崎県カネミ油症検診者で検討した。身長、体重、前腕骨骨密度と踵骨強度を測定し、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。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は閉経後女性の前腕骨骨密度と正の相関関係をしめしている。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<sup>1-5)</sup>。2013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事が報告されており、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>6)</sup>。そこで、昨年度は過去のPCB血液濃度を求め、骨密度と骨代謝の影響を検討した。ソマトメジンC (IGF-1) は骨細胞活動の主要調節因子で骨基質定着の増進、コラーゲン分解の減少、骨芽細胞の動員を押し進める役割がある。そして、マウス実験ではlinear bone、transverse boneの成長と骨石灰化の調節を行うと報告され<sup>7)</sup>、BMDと相関関係を示す一方で、低IGF-1濃度は閉

経後女性の高い臀部骨折リスクと関連するとも報告されている<sup>8)</sup>。従って、今年度は骨密度に影響を及ぼすソマトメジンC (IGF-1) 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～2013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、対象者の

過去の測定値のなかで最も高い値を採用した。骨密度は男女別に、PCB群と対照群を対応のないt検定を用いて比較した。有意差は危険率0.05以下とした。

ソマトメジンCは平成24年検診者で測定し、平成24年度の前腕骨骨密度と踵骨強度との関係を検討した。血液PCB濃度は対象者の過去最高値をそれぞれ用いた。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。

### 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、前腕骨にて測定。
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. ソマトメジン C (IGF-1)

年齢で正常値が異なるために、各年代の平均正常値に対するソマトメジン C の比を求めて検討した。

### 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、2013 年には 7.6% まで減少した。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、2013 年では 0.8% に血清アルドラーゼの低下が認められた (図 2)。

### 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 1, 2)。

### 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 (図 3)。

### 骨密度と PCB

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

### ソマトメジン C (IGF-1)

表 5 には、測定者全員の、表 6 には閉経後の女性と 40 歳以上男性における長崎油症検診者の年齢、身長、体重、ソマトメジン C 相対値、各測定された骨密度を認定の有無により示した。閉経後女性においてソマトメジン C は前腕骨骨密度と正の相関関係を示した (図 4)。年齢の影響の少ない Z スコアでも同様の結果を示した (図 5)。男性、および未認定者の閉経後女性は、ソマトメジン C と前腕骨骨密度、踵骨強度との関係はなかった。

### 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<sup>9)</sup>。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<sup>10)</sup>。

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は前腕骨や踵骨、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<sup>11-12)</sup>、骨吸収<sup>13)</sup>と骨形成<sup>14-16)</sup>の骨代謝マーカーも上昇している。

男性において前腕骨骨密度は高く、踵骨強度が低下していることから踵骨骨密度はPCBの影響を受け男女ともに低下している可能性がある。カネミ油症検診者において、骨破壊のマーカーが低下し、骨代謝が低下している可能性があり、男女で異なる可能性も残る。

ソマトメジンCは、閉経後女性の認定者で前腕骨骨密度と正相関を認めた。しかし、その影響に関しては今後検討する必要がある。成長ホルモンは、測定値にばらつきがあるため検討を次年度に持ち越した。

## 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は女性の前腕骨骨密度と関与をしめしている。その影響に関しては、今後検討が必要である。

## 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. 福岡医学雑誌. 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. 福岡医学雑誌. 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—. 福岡医学雑誌. 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. 福岡医学雑誌. 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. 福岡医学雑誌. 98: 143-148, 2007.
- 6) 吉村 俊朗(長崎大学 医歯薬学総合研究科保健学専攻), 中野 治郎, 栢田 智子, 徳田 昌紘, 榊原 淳, 片岡 英樹, 沖田 実: カネミ油症検診者の骨密度と PCB、PCQ、PCD. 福岡医学雑誌. 100(5): 136-140, 2009.
- 7) Tianhua Niu, Clifford J. Rosen. The insulin-like growth factor- I gene and osteoporosis: A critical appraisal. Gene. 361: 38-56, 2005.
- 8) Morcov C, Vulpoi C, Branisteanu D. Correlation between adiponectin, leptin, insulin growth factor-1 and bone mineral density in pre and postmenopausal women. Rev Med Chir Soc Med Nat Lasi. 116(3): 785-789, 2012.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) 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 I 1398-1404, 2000.
- 12) 田中郁子, 大島久二: 骨粗鬆症診療に

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.

- 13) 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.
- 14) 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.
- 15) Komm BS, Terpening CM, Beuz  
D] , Graellne KA, Gallegos A, Korc  
M, Greene GL, O'IV Ialley BW,  
Haussler MR: Estrogen  
binding, receptor mRNA, and biologic  
response in osteoblast-like  
osteosarcoma cells. *Science*. 241: 81  
-84, 1988.
- 16) 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.



図1 CKの異常率

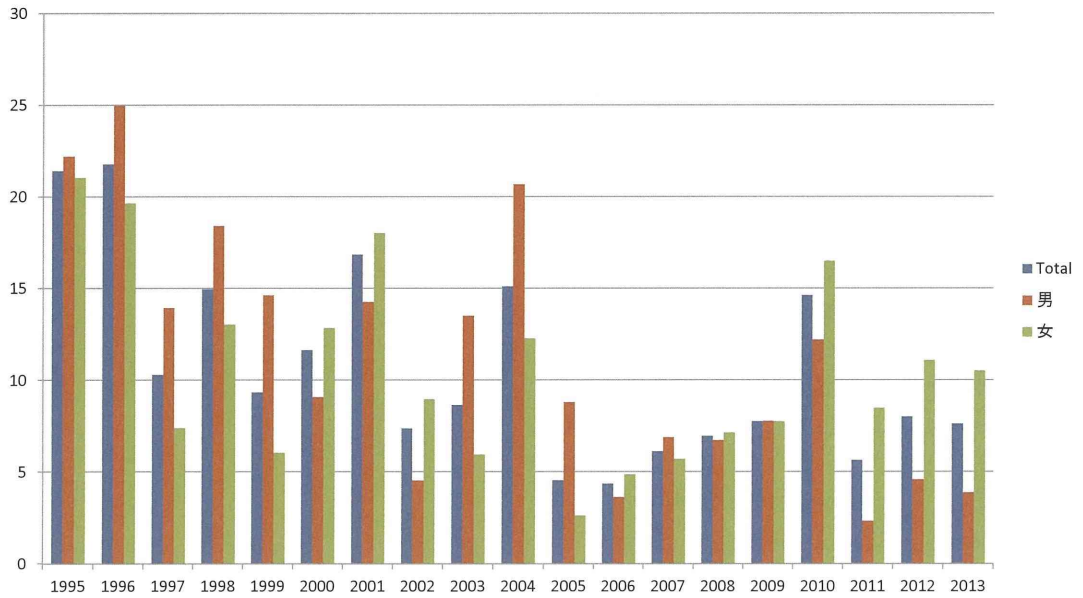


図2 アルドラーゼ低下者の率の経年変化

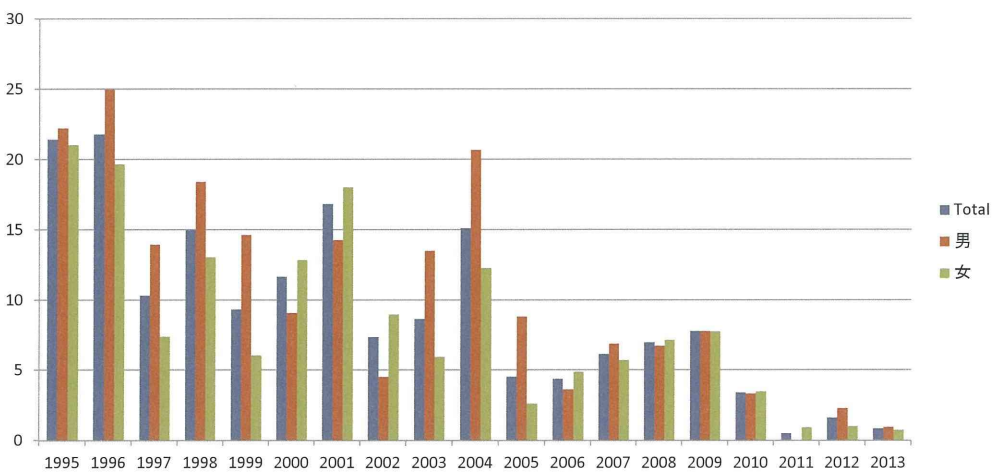


表1 2009年から2011年の長崎県カネミ油症検診者(男性:1969年以降生まれ)

	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

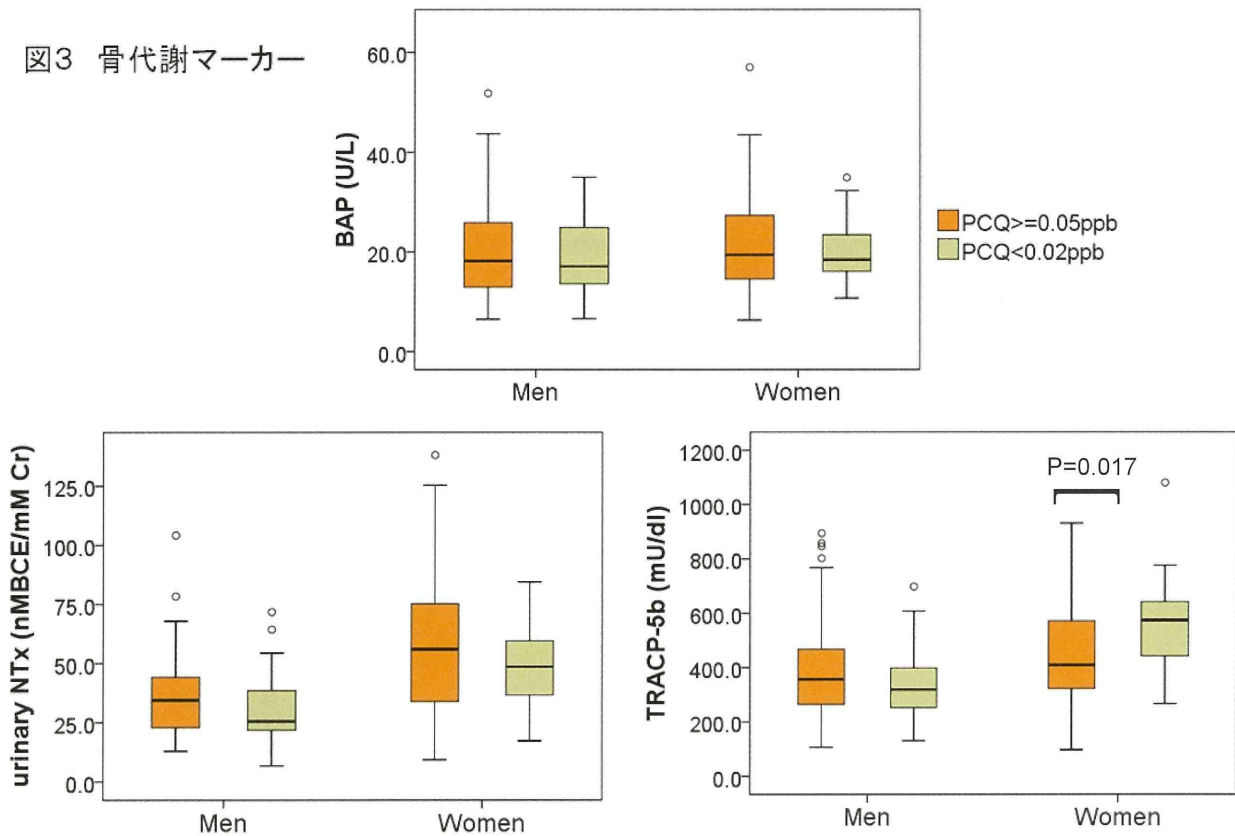
Unpaired t-test (a : Mann-Whitney U-test)

表2 2009年から2011年の長崎県カネミ油症検診者(女性:55歳以上)

	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)

図3 骨代謝マーカー



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

表3 血液PCB濃度と前腕骨骨密度、踵骨強度、骨代謝マーカーとの相関(男性)

	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>Calcaneal</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	-.016	.901	61	-.138	.291
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 血液PCB濃度と前腕骨骨密度、踵骨強度、骨代謝マーカーとの相関(女性)

	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>Calcaneal</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
Zscore	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.

表5 平成24年度長崎県検診者

	男性 n=87					女性 n=100				
	n	認定あり	n	認定なし	P value	n	認定あり	n	認定なし	P value
age	41	65.8(13.2)	46	63.8(14.9)		54	73.0(50-86)	46	64.2(23-90)	
Height (cm)	41	161.1 (153.8-176.2)	45	165.1(7.4)		54	150.3(5.9)	46	151.3(6.6)	
Weight (kg)	41	61.1(9.6)	45	69.9 (50.7-116.6)	0.001	54	51.8(39-89)	46	55.1(11.9)	
ソマトメリン-C 年代別基準値相対比	41	0.69(0.18)	46	0.74(0.29)		53	0.70 (0.17-1.19)	46	0.79(0.29)	
Radius BMD (g/cm <sup>2</sup> )	39	0.54(0.08)	43	0.55(0.09)		51	0.377(0.096)	43	0.331(0.084)	0.025
Radius BMD Zscore	39	1.1(2.2)	43	1.1(2.1)		51	0.29 (-3.2-5.9)	43	0.35 (-2.7-8.7)	
Calcaneal Stiffness Index	39	80.6(14.3)	43	82.8(19.3)		52	63.1(14.2)	44	67.8(17.6)	

Mean (SD).

Non-normal distribution variables were described by median.

Unpaired t-test and Mann-Whitney U-test were conducted.