

## 事件発生時，生後から思春期と成人であった カネミ油症検診者の骨密度の差

<sup>1)</sup>長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 リハビリテーション科学分野

<sup>2)</sup>長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 医療科学専攻

<sup>3)</sup>長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 保健学専攻

吉村 俊朗<sup>1)</sup>，川崎 涼子<sup>1)</sup>，中野 治郎<sup>1)</sup>，柘田 智子<sup>2)</sup>，徳田 昌紘<sup>2)</sup>，  
中田 るか<sup>2)</sup>，片岡 英樹<sup>1)</sup>，佐賀里 昭<sup>3)</sup>，沖田 実<sup>1)</sup>

### Differences in the Bone Mineral Density in Patients with Kanemi Yusho Treated before and after the Age of 18 Years

Toshiro YOSHIMURA<sup>1)</sup>, Ryoko KAWASAKI<sup>1)</sup>, Jiro NAKANO<sup>1)</sup>, Tomoko MASUDA<sup>2)</sup>, Masahiro TOKUDA<sup>2)</sup>,  
Ruka NAKATA<sup>2)</sup>, Hideki KATAOKA<sup>1)</sup>, Akira SAGARI<sup>3)</sup> and Minoru OKITA<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Unit of Rehabilitation Sciences, Graduate School of Medical Sciences, Nagasaki University

<sup>2)</sup>Unit of Translational medicine, Graduate School of Medical Sciences, Nagasaki University

<sup>3)</sup>Health Sciences, Graduate School of Medical Sciences, Nagasaki University

**Abstract** This study examined patients with Kanemi Yusho. The patients' height, weight, and bone mineral density were measured. The density of the distal end of the radius was measured using dual energy X-ray absorptiometry and the calcaneum was measured with ultrasound. We also measured urine levels of cross-linked N-telopeptides of type I collagen, serum tartrate-resistant acid phosphatase 5b, serum bone-specific alkaline phosphatase, serum Ca, serum P and blood PCB level. The patient group that took PCBs when they were 0 to 18 years old (such patients were 42 to 60 years old at the time of the study) showed no correlation between the bone density of the radius and calcaneum in spite of treatment received when they were over 18 years of age (> 60 years of age at the time of the study). The bone mineral density in Kanemi Yusho was not different from the control group. The levels of only serum bone-specific alkaline phosphatase were correlated with the bone mineral density of the radius and calcaneum in patients treated when they were over 18 years of age (currently over 60 years old). PCBs might have had an effect on bone density and bone metabolism.

**Key words** : Kanemi Yusho, Bone mineral density, NTX, TRACP-5b, PCB

#### はじめに

PCB やダイオキシンは，骨代謝に影響を及ぼし<sup>1)</sup>，骨粗鬆症を誘発する可能性が指摘されている。しかし，一定の見解はない<sup>2)3)</sup>。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>。しかし，PCB やダイオキシン類が骨粗鬆症を誘発する，もしくは骨代謝に影響を及ぼすかどうか不明である。また，PCB などの骨代謝への影響は人の発育時期でも異なる可能性を考慮し，長崎県カネミ油症検診者をカネミ油症事

件発生時 18 歳以下と 19 歳以上の 2 群に分けて，骨密度と骨代謝の影響を検討した。

#### 対象と方法

##### 血中 PCBs, PCQ 濃度と骨代謝マーカーの関係

2007 年から 2010 年の長崎県カネミ油症検診者のべ 1046 名のうち，下記にあげる骨密度・代謝に関連する項目が測定できた 302 名（男性：173 人，年齢中央値 64 歳（34 歳から 89 歳）；女性：197 人，年齢中央値 73 歳（55 歳から 97 歳））を対象とした。過去 4 年間で複数回受診した同一受診者のデータは，最も近年のものを採用した。また，

血中 PCB, PCQ 濃度についても, 2007 年から 2010 年に測定された最も新しいものを採用した. 検診者の測定項目は下記について行った.

#### a) カネミ油症発症当時 19 歳以上であった検診者の骨密度について

油症発症当時年齢が 19 歳以上の検診者で 2010 年の検診で 61 歳以上の長崎県カネミ油症検診者: 男性 110 名 (年齢中央値 71 歳, 61 歳から 89 歳), 女性 132 名 (年齢中央値 74 歳, 61 歳から 97 歳) で検討した.

#### b) カネミ油症発症当時 18 歳以下であった検診者の骨密度について

油症発症当時 0 歳から 18 歳の検診者で 2010 年の検診で 42 歳から 60 歳までの長崎県カネミ油症検診者: 男性 63 名 (年齢中央値 53 歳, 42 歳から 60 歳), 女性 65 名 (年齢中央値 52 歳, 42 歳から 60 歳) で検討した. 検診者の測定項目は下記について行った.

#### c) 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. 踵骨の骨密度を超音波測定器 (Achilles A-1000 (Lunar 社)) 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 濃度と血液 PCQ 濃度

骨密度などのデータは男性群, 女性群の 2 群に分けて検討し, 油症認定者と非認定者で比較した. 対応のない t 検定で比較し, 有意差は危険率 0.05 未満とした. 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.

## 結 果

認定検診者と非認定者で血液 PCB 濃度を比較したが, 42 歳から 60 歳までのグループでも 61 歳以上のグループでも全く差を認めなかった. PCQ 濃度においては, 男女ともに認定検診者で高値を示した (表 1). 42 歳から 60 歳の男性・女性検診者, および 61 歳以上の男性・女性検診者の認定者とともに, 認定者と非認定者で身長に差はなかった (表 2). 骨密度を両群間で比較したが, 男性の前腕骨による骨密度において, 認定検診者が有意に増加していた他は, いずれも差は認めなかった (表 3). また, PCB と PCQ と骨密度の有意な相関は認めなかった. 61 歳以上の男性認定検診者で, BAP は前腕骨骨密度 ( $r=-0.48$ ,  $p < 0.01$ ), 踵骨密度 ( $r=-0.47$ ,  $p < 0.01$ ) と有意な負の相関を認めたが, TRACP-5b, 尿中 NTX に関しては, いずれのグループにおいても骨密度との相関は認めなかった. また, 橈骨骨密度と踵骨骨密度の相関を検討したところ, 61 歳以上の未認定の男女の相関係数はともに  $r=0.600$  で, 次に 61 歳以上の認定患者で, 男女ともに相関係数は  $r=0.506$  であり, 42 歳から 60 歳の非認定患者の相関係数は  $r=0.45$  前後であり, 42 歳から 60 歳の認定患者では, 男女ともに橈骨骨密度と踵骨骨密度の相関が消失していた (表 4). Ca, P は有意な関係を明らかにできなかった.

## 考 察

カネミ油症事件発症当時, 0 歳から 18 歳 (現在, 42 歳から 60 歳) であった長崎県カネミ油症検診者, および 19 歳以上 (現在, 61 歳以上) の平均身長には異常を認めなかった. また, 油症発症当時 0 歳から 18 歳であった長崎県カネミ油症検診者は, 橈骨骨密度と踵骨骨密度の相関が喪失していた. 今回測定した骨代謝マーカーは, BAP のみ 61 歳以上の認定検診者で骨密度と負の相関を認めたが, 他の骨代謝マーカーは何ら相関を認めなかった.

一般に身長を決定する要素は遺伝や生活環境要因が関与すると言われている. また, 青年期の成長ホルモンの分泌は, 身長に影響を及ぼす. さらに, 最大骨量の獲得においては, 小児期から青年期, 特に思春期に最大骨量が形成される. この最大骨量を規定するものとして, 遺伝的な内的因

表1 カネミ油症検診者のPCB, PCQ濃度

男性 PCB 血液濃度		男性 PCQ 血液濃度	
42歳から60歳		61歳以上	
認定	1.5 ± 1.3 (n=26)	0.26 ± 0.22 (n=13)	0.32 ± 0.30 (n=49)
非認定	1.5 ± 1.2 (n=32)	0.02 ± 0.05 (n=32)	0.00 ± 0.01 (n=33)
		* 0.00 ± 0.01 (n=33)	
女性 PCB 血液濃度		女性 PCQ 血液濃度	
42歳から60歳		61歳以上	
認定	1.5 ± 1.4 (n=28)	0.26 ± 0.24 (n=13)	0.49 ± 0.44 (n=62)
非認定	1.2 ± 1.2 (n=27)	0.03 ± 0.12 (n=27)	0.04 ± 0.01 (n=39)
		* 0.04 ± 0.01 (n=39)	

\*Stastically significant p &lt; 0.05

表3 橈骨骨密度と踵骨骨密度

男性 橈骨骨密度		男性 踵骨骨密度	
42歳から60歳		61歳以上	
認定	0.599 ± 0.065 (n=26)	0.514 ± 0.086 (n=49)	83.5 ± 15.9 (n=46)
非認定	0.562 ± 0.053 (n=34)	0.511 ± 0.098 (n=34)	77.6 ± 17.3 (n=34)
		* 0.511 ± 0.098 (n=34)	
女性 橈骨骨密度		女性 踵骨骨密度	
42歳から60歳		61歳以上	
認定	0.424 ± 0.040 (n=32)	0.311 ± 0.074 (n=85)	82.8 ± 17.9 (n=26)
非認定	0.442 ± 0.068 (n=30)	0.319 ± 0.073 (n=40)	83.0 ± 19.0 (n=27)
		61.2 ± 12.8 (n=39)	

\*Stastically significant p &lt; 0.05

子<sup>5)</sup>と後天的な環境因子に依存しているといわれる。骨量を規定する因子として、子供では年齢、体重、BMI、初経後年数、運動歴、牛乳摂取量あげられる。運動習慣は成長期における最大骨量 (peak bone mass) の決定に関与して、特に中学生時期の運動習慣がその後の骨量増加に大きく影響していると報告されている<sup>6)</sup>。一般に、高齢者に認められる低身長は骨粗鬆症の危険性を示唆し、脊椎骨折の結果生じることなどが報告されているが、その原因の詳細は不明である。

表2 身長と体重

男性 身長		女性 身長	
42歳から60歳		61歳以上	
認定	167.1 ± 5.5 (n=26)	154.8 ± 5.9 (n=32)	149.4 ± 5.4 (n=82)
非認定	167.9 ± 6.2 (n=34)	155.6 ± 6.7 (n=28)	148.4 ± 5.2 (n=41)
男性 体重		女性 体重	
42歳から60歳		61歳以上	
認定	70.8 ± 11.2 (n=26)	54.6 ± 10.4 (n=32)	51.8 ± 10.1 (n=84)
非認定	68.6 ± 10.7 (n=34)	56.7 ± 9.3 (n=28)	53.6 ± 7.8 (n=41)

表4 橈骨骨密度と踵骨骨密度の相関係数と危険率

男性		女性	
42歳から60歳		61歳以上	
認定	r=0.138 p=0.5159	r=0.506 p<0.0001	r=0.506 p<0.0001
非認定	r=0.435 p=0.0121	r=0.600 p<0.0001	r=0.594 p<0.0001

また、橈骨骨密度と踵骨骨密度の相関が、61歳以上の検診者で認められるのに対し、生後から青年期にPCBs等を摂取した検診者では、その相関が認められていない。このことは、PCBやダイオキシン類が骨代謝に及ぼす影響があるとすれば、前腕骨や踵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。本研究では、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。そして、骨密度も血液 PCB 濃度と血液 PCQ 濃度との相関もなく、これらの関与も明らかに出来なかった。

### 結 論

カネミ油症発症時、成長期であった検診者群では踵骨と橈骨骨密度の相関がなく、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。カネミ油症認定者の骨密度には異常がなく、PCB や PCQ との因果関係も明らかではないが、その影響に関しては、今後検討が必要である。

### 参 考 文 献

- 1) Ramajayam G, Sridhar M, Karthikeyan S, Lavanya R, Veni S, Vignesh RC, Ilangovan R, Djody SS, Gopalakrishnan V, Arunakaran J and Srinivasan N: Effects of Aroclor 1254 on femoral bone metabolism in adult male Wistar rats. *Toxicology*. 241 : 99-105, 2007.
- 2) Côté S, Ayotte P, Dodin S, Blanchet C, Mulvad G, Petersen HS, Gingras S and Dewailly E: Plasma organochlorine concentrations and bone ultrasound measurements : across-sectional study in peri-and postmenopausal Inuit women from Greenland. *Environ Health*. 5 : 33, 2006.
- 3) Singh SU, Casper RF, Fritz PC, Sukhu B, Ganss B, Girard B Jr, Savouret JF and Tenenbaum HC : Inhibition of dioxin effects on bone formation in vitro by a newly described aryl hydrocarbon receptor antagonist, resveratrol. *J Endocrinol*. 167 : 183-95, 2000.
- 4) 吉村俊朗, 中野治郎, 栢田智子, 徳田昌紘, 榊原淳, 片岡英樹, 沖田実: [油症と PCB 及びダイオキシン関連化合物に関する研究報告集 第 22 集] カネミ油症検診者の骨密度と PCB, PCQ, PCDF, 福岡医誌 10(5) : 136-140, 2009.
- 5) Danielson ME, Cauley JA, Baker CE, Newman AB, Dorman JS, Towers JD, Kuller LH : Familial resemblance of bone mineral density (BMD) and calcaneal ultrasound attenuation : the BMD in mothers and daughters study. *J Bone Miner Res*. 14 : 102-10, 1999.
- 6) O'Gradaigh D, Debiram I, Love S, Richards HK, Compston JE : A prospective study of discordance in diagnosis of osteoporosis using spine and proximal femur bone densitometry. *Osteoporos Int*. 14(1) : 13-18, 2003.
- 7) Greenspan SL, Dresner-Pollak R, Parker RA, London D and Ferguson L : Diurnal variation of bone mineral turnover in elderly men and women. *Calcif Tissue Int*. 60 : 419-23, 1997.
- 8) 太田博明: 骨代謝マーカーの運用に向けて, 臨床と薬物治療 19 : 963-968, 2000.

(Received for publication March 17, 2011)