

長崎県カネミ油症検診者の血清尿酸値

¹⁾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講座 (医学部保健学科)

²⁾長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 医療展開学講座 (長崎大学第一内科(神経内科))

³⁾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¹⁾, 川崎涼子¹⁾, 吉村俊祐²⁾, 宮崎禎一郎²⁾, 向野晃弘²⁾, 米澤武人³⁾

Increased Rate of Serum Uric Acid Levels in Yusho Sufferers

Toshiro YOSHIMURA¹⁾, Ryoko KAWASAKI¹⁾, Shunsuke YOSHIMURA²⁾, Teiichiro MIYAZAKI²⁾,
Akihiro MUKAINO²⁾ and Takehito YONEZAWA³⁾

¹⁾Unit of Rehabilitation Sciences, Graduateschool of Biomedical Sciences, Nagasaki University

²⁾Unit of Translational Medicine, Graduateschool of Biomedical Sciences, Nagasaki University

³⁾Health Sciences, Graduateschool of Biomedical Sciences, Nagasaki University

Abstract We measured serum uric acid levels in Yusho sufferers annually from 2007 to 2012 in Nagasaki prefecture. We observed an increased rate of serum uric acid levels in 38.2% of the male and 5.5% of the female sufferers. There was no relation among serum uric acid value, Body Mass Index, liver function, blood polychlorinated biphenyls and hypersensitive C reactive protein. We conclude that it is unclear if blood polychlorinated biphenyls may play a role in the increase of serum uric acid levels in Yusho sufferers.

Key words : Uric acid · PCB · Yusho · BMI · Highsensitive CRP

はじめに

1968年、熱交換目的に使用されていた塩化ビフェニル (polychlorinated biphenyls: PCBs) が米ぬか油に混入し、西日本の広範囲に食中毒として油症が発生した¹⁾。また、米ぬか油の製造工程での高熱処理によってPCBsと塩素化ベンゼンは熱分解され、ポリ塩化ジベンゾフラン (polychlorinated dibenzofurans: PCDFs) やポリ塩化ジベンゾダイオキシン (polychlorinated dibenzo-p-dioxins: PCDDs) が生成される。汚染された米ぬか油には、PCBsやコプラナー PCB だけでなく、ポリ塩化クオターフェニール (polychlorinated quarterphenyl: PCQ), PCDFs, PCDDs およびそれらの関連物質も含まれていた。

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の低下が高頻度に認められることを報告した²⁾。そして血清CKの上昇は、運動量もしくはBUN等との相関が認められていて、血中PCBs濃度高値がその要因の一つである可能性を報告してきた^{3)~5)}。

長崎県カネミ油症検診者において、尿酸高値の頻度が高いことに着目した。今までに尿酸に関して言及した論文が乏しいので、血液中の尿酸値の上昇に関して検討した。

対象と方法

2007年~2012年までのカネミ油症検診者の血清尿酸値が測定されたのべ1026名 (男性366名, 女性660名) を対象とした。血清尿酸値に関して、男性の基準値3.7~7.0mg/dl, 女性の基準値2.5

correspondence author : Toshiro YOSHIMURA

Unit of Rehabilitation Sciences, Graduateschool of Biomedical Sciences, Nagasaki University, 1-7-1 Sakamoto, Nagasaki, 852-8520, Japan

mail address : toshiroy@nagasaki-u.ac.jp,

～7.0mg/dlに基づき各年度の尿酸値が上昇している(7.1mg/dl以上)率をカネミ油症認定群と未認定群でそれぞれ求めた。また、痛風あるいは高尿酸血症で服薬中で尿酸値が正常なものも尿酸値上昇群として計算した。あわせて、2010年、2011年、2012年においては高感度CRPの値も求めた。PCBsの血液濃度は2008年、2009年、2010年で検討し、BMI、尿酸と高感度CRPとの相関を求めた。PCBs血液濃度は長崎県衛生研究所で測定した値を用い、尿酸と高感度CRPの値はSRL(株)で測定したものをを用いた。また、検診データから、身長、体重を用い、BMI(体格指数:Body Math Index)を下記の式で計算した。BMI = 体重(kg) ÷ (身長(m) × 身長(m))。尿酸値とBMI、尿酸値と高感度CRPの値の相関も求めた。2007年のGOT、GPT、 γ GPTと尿酸値の相関も計算した。

統計学的処理

カネミ油症認定群と未認定群間で年齢の差の検定をMann-WhitneyのU検定を行い、尿酸は対応のないt検定を行った。また、認定群と未認定群で尿酸上昇の異常率はカイ二乗検定を行った。

結 果

1. 対象となった検診者の年齢

対象となった検診者の各年の年齢中央値は女性の認定者で69歳から72歳、未認定者59歳から63歳、男性の認定者で61歳から65歳、未認定者で56歳から70歳であった(表1 A, B)。2007年は男性未認定群で、2008年、2009年、2010年は女性に認定群で、それぞれ、年齢が有意に低かった($p < 0.05$)。

2. BMIは認定群と未認定群で差を認めなかった(表2 A, B)。

3. 尿酸

尿酸の異常率は、女性の認定群で5.5%、未認定群で4.7%、認定群と未認定群を合わせて5.1%の異常率を呈した(表3 A)。男性では認定群で38.2%、未認定群で31.8%の異常率を呈したが、認定群と未認定群で異常率に有意差は認めなかった(表3 B)。また、各年の尿酸の平均値は、女性

で4.4から6.2mg/dl(表4 A)、男性で5.5mg/dlから6.3mg/dlであったが(表4 B)、男性、女性いずれでも、認定群と未認定群で平均値に有意差を認めなかった(表4 A, B)。男性が女性よりも尿酸値は高値を示していた。

4. 高感度CRP

高感度CRPは、認定群と未認定群で差を認めなかった(表5 A, B)。

5. PCBs血液濃度、尿酸値とBMI、尿酸値と高感度CRPの相関、尿酸値と肝機能の相関

2008年、2009年、2010年の血液PCBs濃度とBMIは2009年女性の認定群でのみ相関を認めた($r = -0.284$, $p < 0.05$)が、2008年、2010年では相関はなく、一定の値を示さなかった。また、血液PCBs濃度と血清尿酸値の相関も認めなかった。尿酸値とBMIの相関も認めなかった。2007年でGOT、GPT、 γ GPTの肝機能と尿酸の相関係数に関して検討したが、有意な関連は認めなかった。2010年、2011年、2012年で尿酸と高感度CRPとの相関を検討したが、両因子には関連を認めなかった。

2007年の尿酸とGOT、GPT、 γ GPTとの相関はなかった。

考 察

長崎県油症検診者のうち、男性ではカネミ油症として認定された群において、38.2%に血清尿酸値の異常を認め、未認定群で31.6%に異常を認めた。女性では認定者で5.5%に、未認定者で4.7%に異常を認めた。しかし、認定者群で有意に増加していることは明らかではなかった。また、PCBs、肝機能、BMI、高感度CRPとの関係も明らかにできなかった。

尿酸はプリンヌクレオチドの異化亢進により主に肝臓で産生される場合と塩基から再び糖とリン酸を結合してヌクレオチドに回収されるリボース5リンプリン塩基がPRPPの存在下にそれぞれのヌクレオチドに代謝されるサルベージ経路の働きが低下することにより産生されることが知られている。

尿酸は体内に一定量存在することで強力な抗酸化作用を示し⁶⁾、ヒト血清中の抗酸化物質全体の

表 1 A 年齢 女性

| | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 |
|-----|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 認定 | 70(41-94) | 69(42-86) | 70(47-89) | 72(48-89) | 72(41-89) | 72(36-86) |
| 未認定 | 61(37-83) | 62(17-84) | 59(19-83) | 63(21-83) | 59(22-86) | 62(23-90) |

表 1 B 年齢 男性

| | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 |
|-----|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 認定 | 73(34-86) | 61(36-87) | 62(36-88) | 64(41-86) | 65(45-87) | 63(39-88) |
| 未認定 | 52(33-80) | 56(16-85) | 58(24-87) | 62(36-83) | 62(40-89) | 70(41-86) |

表 2 A BMI 女性

| | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 |
|-----|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| 認定 | 23.6 ± 4.6 (n=69) | 23.1 ± 4.2 (n=44) | 22.8 ± 4.0 (n=67) | 23.1 ± 4.2 (n=55) | 22.9 ± 4.0 (n=58) | 23.6 ± 4.4 (n=54) |
| 未認定 | 23.7 ± 3.9 (n=36) | 24.3 ± 3.6 (n=80) | 23.4 ± 3.8 (n=41) | 24.2 ± 3.7 (n=56) | 23.8 ± 3.9 (n=50) | 24.0 ± 4.4 (n=46) |

表 2 B BMI 男性

| | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 |
|-----|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| 認定 | 23.2 ± 2.8 (n=35) | 23.8 ± 3.1 (n=58) | 23.9 ± 2.7 (n=39) | 23.6 ± 3.1 (n=40) | 23.0 ± 2.9 (n=44) | 23.0 ± 2.7 (n=41) |
| 未認定 | 22.9 ± 3.1 (n=23) | 23.2 ± 3.3 (n=34) | 23.9 ± 4.8 (n=39) | 24.1 ± 3.5 (n=51) | 24.3 ± 3.1 (n=42) | 25.5 ± 4.1 (n=45) |

表 3 A 尿酸異常率 (%) 女性

| | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | total |
|-----|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|
| 認定 | 6.0(n=67) | 2.6(n=77) | 4.2(n=71) | 1.8(n=57) | 5.3(n=56) | 7.5(n=53) | 5.5(n=381) |
| 未認定 | 5.6(n=36) | 6.7(n=45) | 2.3(n=43) | 0(n=56) | 4(n=50) | 4.3(n=46) | 4.7(n=279) |

表 3 B 尿酸異常率 (%) 男性

| | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | total |
|-----|------------|------------|------------|------------|------------|------------|-------------|
| 認定 | 14.3(n=35) | 36.2(n=58) | 20.5(n=39) | 32.5(n=39) | 37.5(n=44) | 29.3(n=41) | 38.2(n=186) |
| 未認定 | 26.1(n=23) | 20.6(n=34) | 23.1(n=40) | 23.5(n=40) | 25.6(n=43) | 25.5(n=46) | 31.6(n=180) |

表 4 A 血清尿酸値 (mg/dl) 女性

| | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 |
|-----|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| 認定 | 4.8 ± 1.1 (n=67) | 4.7 ± 1.2 (n=77) | 4.9 ± 1.1 (n=71) | 4.9 ± 1.1 (n=57) | 4.9 ± 1.3 (n=58) | 4.9 ± 1.1 (n=53) |
| 未認定 | 4.4 ± 1.3 (n=36) | 4.8 ± 1.3 (n=45) | 4.6 ± 1.1 (n=43) | 4.7 ± 1.1 (n=56) | 4.6 ± 1.1 (n=50) | 5.0 ± 1.1 (n=46) |

表 4 B 血清尿酸値 (mg/dl) 男性

| | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 |
|-----|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| 認定 | 5.5 ± 1.5 (n=35) | 6.1 ± 1.7 (n=58) | 6.0 ± 1.9 (n=39) | 6.2 ± 1.6 (n=40) | 5.9 ± 1.4 (n=44) | 6.1 ± 1.1 (n=41) |
| 未認定 | 6.3 ± 1.5 (n=23) | 6.1 ± 1.4 (n=34) | 6.3 ± 1.4 (n=40) | 6.1 ± 1.4 (n=51) | 6.0 ± 1.5 (n=43) | 6.2 ± 1.6 (n=46) |

表 5 A 血清高感度 CRP (ng/ml) 女性

| | 2010 | 2011 | 2012 |
|-----|-----------------------|----------------------|-----------------------|
| 認定 | 1095 ± 2540 (n=37) | 670 ± 1060 (n=52) | 947 ± 1897 (n=51) |
| 未認定 | 847 ± 1717 (n=31) | 761 ± 1866 (n=47) | 1241 ± 3639 (n=41) |

表 5 B 血清高感度 CRP (ng/ml) 男性

| | 2010 | 2011 | 2012 |
|-----|-----------------------|-----------------------|----------------------|
| 認定 | 778 ± 748 (n=32) | 1432 ± 2531 (n=43) | 834 ± 912 (n=41) |
| 未認定 | 1982 ± 3143 (n=37) | 1553 ± 3411 (n=41) | 969 ± 1650 (n=45) |

約半分を占める⁷⁾。さらに、運動ストレス時の抗酸化物質として作用し⁸⁾、酸化傷害に対する防御機構として尿酸合成が亢進している可能性を示唆されている。

20歳から68歳を対象とした、高尿酸血症（男7.1mg/dl以上、女性6.1mg/dl以上）の発生頻度を肥満度（Brocaの変法）別に報告し、男性で、肥満度79%以下で8.3%、80%台で9.2%、90%台で9.2%、100%台で10.3%、110%台で12.0%、130%台で18%、140%以上で18.8%、女性では肥満度79%以下で0%、80%台で2.0%、90%台で3.6%、100%台で5.3%、110%台で3.2%、120%台で6.4%、130%台で3.5%、140%以上で7.8%と報告している⁹⁾。カネミ油症として認定された群において、男性では、38.2%に血清尿酸値の異常を認め、未認定群で31.6%に異常を認めた。女性では認定者で5.5%に、未認定者で4.7%に異常を認めた。報告されたものより、対象年齢が高齢ではあるが、BMIの平均値からみると肥満度はほぼ100%前後と推定され、長崎県油症検診者男性において、血清尿酸値の異常を呈する率が高い可能性がある。

PCBsの上昇したぞうアザラシの血清で尿酸が上昇していたとする報告¹⁰⁾、ゴミ焼却炉での勤務者で尿酸値とCoplanar PCBのTEQと相関を認めたとする報告がある¹¹⁾。

男性の油症認定者では、未認定者と比較し、体重が減少していた¹²⁾、また、カネミ油症においては、酸化ストレスに晒されているとも報告されていて¹³⁾、PCBが尿酸の代謝に影響を及ぼしていることも可能性としては考えられる。

CRPはインターロイキン（interleukin；IL）-6、IL-1、腫瘍壊死因子 α （tumor necrosis factor；TNF- α ）などの炎症性サイトカインの刺激によって肝臓で産生されるが、気道上皮細胞、マクロファージ、腎臓、神経細胞などでも産生される。そして、CRPは単なる炎症マーカーではなく、動脈硬化と関係する血管内皮細胞、マクロファージ、血管平滑筋などに受容体を介して作用し、生理活性物質を変動させて動脈硬化の形成に積極的に関与することが明らかにされつつある。大動脈硬化部位には補体とともにCRPが確認されていて、血中に存在するCRPが沈着するだけでなく、少なくともその一部は血管壁でも産生される

と推測されている。一方、CRPはオプソニンとして働くことで酸化LDLのマクロファージによる貪食作用を活性化するとともに、内皮細胞において酸化LDL受容体の発現を促進し、また、マクロファージや血管平滑筋に対しては活性酸素の産生を促す。本研究では、高感度CRPと尿酸、高感度CRPとBMIの相関も明らかにできなかった。さらに、尿酸とPCBの血液濃度との関与、肝機能との関与、BMIとの関与も明らかにできなかった。血清尿酸値の上昇は、未認定群でも認められているので、遺伝的な因子なども考慮しておく必要がある。

結 論

長崎県の男性のカネミ油症認定者で血清尿酸値の異常が38.2%に認められ、女性では5.5%に認められた。この異常にPCBsが関係している可能性は明らかにできなかった。

謝 辞

本研究は厚生労働科学研究費補助金に負うものである。ここに記して謝意を表します。

参 考 文 献

- 1) Kuratsune M, Yoshimura T, Matsuzaka J and Yamaguchi A. Epidemiologic study on Yusho, a poisoning caused by ingestion of rice oil contaminated with a commercial brand of polychlorinated biphenyls. *Environ Health Perspect* 1 : 119-128, 1972.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) Glantzounis G, Tsimoyiannis E, Kappas A and Galaris D : Uric acid and oxidative stress. *Curr Pharm Des* 11 : 4145-4151, 2005.

- 7) Becker BF : Towards the physiological function of uric acid. *Free Radic. Biol. Med.* 14 : 615-631, 1993.
- 8) 三上俊夫 : 尿酸は運動ストレス時の抗酸化物質として作用する. *体力科学* 49 : 742, 2000.
- 9) 斎藤征夫, 加藤孝之, 岡本和士, 前田清, 大塚亨, 高橋玲, 岡本伸夫, 柳生聖子, 橋本修二 : 肥満の血圧, 血清脂質, 肝機能, 血糖, 尿酸に及ぼす影響について, *日衛誌* 43 : 962-968, 1988.
- 10) Beckmen KB, Lowenstine LJ, Newman J, Hill J, Hanni K and Gerber J. : Clinical and pathological characterization of northern elephant seal skin disease. *J Wildl Dis.* 33 : 438-449, 1997.
- 11) Kitamura K, Kikuchi Y, Watanabe S, Waechter G, Sakurai H and Takada T. : Health effects of chronic exposure to polychlorinated dibenzo-P-dioxins (PCDD), dibenzofurans (PCDF) and coplanar PCB (Co-PCB) of municipal waste incinerator workers. *J Epidemiol.* 10 : 262-270, 2000.
- 12) 吉村俊朗, 川崎涼子, 中野治郎, 栢田智子, 徳田昌紘, 中田るか, 片岡英樹, 佐賀里昭, 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 23 集】 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 (原著論文/特集) *福岡医誌* 102 : 130-133, 2011.
- 13) Shimizu K, Ogawa F, Thiele JJ, Lee JB, Bae S and Sato S. : Increased levels of urinary nitrite and nitrotyrosine in Yusho victims 40 years after accidental poisoning with polychlorinated biphenyls in Nagasaki, Japan. *J Appl Toxicol.* 28 : 1040-1044, 2008.

(Received for publication March 19, 2013)