

## カネミ油症検診者の骨密度と PCB, PCQ, PCDF

<sup>1)</sup>長崎大学医歯薬学総合研究科 保健学専攻

<sup>2)</sup>長崎大学 第一内科

吉村 俊朗<sup>1)</sup>, 中野 治郎<sup>1)</sup>, 栢田 智子<sup>2)</sup>, 徳田 昌紘<sup>2)</sup>,  
榊原 淳<sup>2)</sup>, 片岡 英樹<sup>2)</sup>, 沖田 実<sup>1)</sup>

## Bone Mineral Density, PCB, PCQ and PCDF in Yusho

Toshiro YOSHIMURA<sup>1)</sup>, Jiro NAKANO<sup>1)</sup>, Tomoko MASUDA<sup>2)</sup>, Masahiro TOKUDA<sup>2)</sup>,  
Atsushi SAKAKIBARA<sup>2)</sup>, Hideki KATAOKA<sup>2)</sup> and Minoru OKITA<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of HealthSciences, Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki University

<sup>2)</sup>First Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine

**Abstract** We measured bone mineral density of the distal end of radius with dual energy X-ray absorptiometry, serum cross-linked N-telopeptides of type I collagen, serum bone-specific alkaline phosphatase, serum Ca, serum P, blood PCB level, blood PCQ level and blood PCDF level in Yusho. As a result, the osteoporosis group (< 70% of the young adult mean [YAM] bone mineral density [BMD]) was observed in 7.1% of the studied male subjects. And, the moderate group (> or = 70% and < 80% of YAM BMD), 16.1%, the normal (> or = 80% of YAM BMD) group was 76.8%. Also, 42.3% of all female tested subjects observed in osteoporosis group. The moderate group, 19.2%, the normal group was 38.5%. There was no difference in PCB blood level, PCQ, PCDF for men and women in osteoporosis group, moderate group, and in the normal group. Serum cross-linked N-telopeptides of type I collagen increased in the male osteoporosis group, but serum bone-specific alkaline phosphatase did not change. This study was inconclusive since the results did not determine the influence that PCB, PCQ, PCDF gave to bone density and bone metabolism.

### はじめに

近年、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<sup>1)</sup>、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、諸家ら<sup>2)3)</sup>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。そこで今回、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。

### 対象と方法

#### 1. 対象

2007 年の長崎県カネミ油症検診者のうち、以下に述べる骨密度・代謝に関連する項目が測定できた 160 名 (男性: 56 人, 年齢中央値 63 歳, 33 歳~86 歳; 女性: 104 人, 年齢中央値 69 歳, 37 歳~85 歳) を対象とした。

#### 2. 測定と方法

##### 1) 骨密度の測定と分類

2007 年の長崎県カネミ油症検診において、dual energy X-ray absorptiometry: 以下, DPX) 方式の骨密度 (bone mineral density: 以下, BMD) 測定検査を行い、検査部位は橈骨遠位端とした。そして、若年成人平均値 (young adult mean: 以下, YAM) に対する相対的な割合を算出し (以下,

YAM%), YAM% が 80% 以上の対象者を正常群, YAM% が 70% 以上 80% 未満の対象者を骨量減少群, YAM% が 70% 未満のものを骨粗鬆症群として分類した。

## 2) 血中 PCB・PCQ・PCDF 濃度の測定

1995 年から 2007 年までの長崎県カネミ油症検診で得られた対象者の血清を用い、吸光分析によるガスクロマトグラフィー法による血中 PCB, PCQ, PCDF 濃度の測定を長崎または福岡の公害衛生研究所で行った。そして 1995 年から 2007 年までの血中 PCB, PCQ 濃度の値を平均し、その値を採用した。また血中 PCDF 濃度に関しては 2002 年の値を採用した。

## 3) 骨代謝マーカーと関連物質の測定

2007 年の長崎県カネミ油症検診で得られた対象者の血清を用い、ELISA 法による血清 NTX, BAP 値の測定を行った。加えて、オルトクレゾールフタレインコンプレクソン (OCPC) 法による Ca の測定、モリブデン酸直接法による無機 P の測定を行った。

なお、血清を用いた各項目の測定は、通常の検診にて用いる血清を使用し、西日本 SRL 社にて行った。また、対象者に対する採血項目の説明は紙面で通知した。

## 3. 統計処理

血中 PCB, PCQ, PCDF 濃度、血清 NTX, BAP 値、血中 Ca, P 濃度について YAM% を基準に分類した骨粗鬆症群、骨量減少群、正常群の 3 群間の比較を男性と女性に分けて行った。統計手法としては一次分散分析法を適応し、有意差を認めた場合にはさらに Bonferroni 法による 2 群間の比較を行った。なお、すべての統計手法とも有意水準は 5% 未満とした。

## 結 果

男性では骨粗鬆症群は全受診者の 7.1% であり、骨量低下群は 16.1%, 正常群は 76.8% であった。また、女性では骨粗鬆症群は全受診者の 42.3% であり、骨量低下群は 19.2%, 骨量正常群は 38.5% であった。

各群の血中 PCB 濃度は、男性では骨粗鬆症群

が  $3.1 \pm 2.7$  ppb, 骨量減少群が  $3.2 \pm 2.3$  ppb, 正常群が  $2.4 \pm 2.1$  ppb, 女性では骨粗鬆症群が  $3.1 \pm 2.7$  ppb, 骨量減少群が  $3.2 \pm 2.3$  ppb, 骨量正常群が  $2.4 \pm 2.1$  ppb であり、男女とも各群間の差は認められなかった (Fig. 1)。また血中 PCQ 濃度は、男性では骨粗鬆症群が  $0.1 \pm 0.2$  ppb と、骨量減少群が  $0.2 \pm 0.3$  ppb, 骨量正常群が  $0.6 \pm 2.3$  ppb, 女性では骨粗鬆症群が  $0.5 \pm 0.8$  ppb, 骨量減少群が  $0.3 \pm 0.3$  ppb, 正常群が  $0.2 \pm 0.3$  ppb であり、各群間の差は認められなかった (Fig. 2)。血中 PCDF 濃度の結果も血中 PCB, PCQ 濃度と同様に男女とも各群間の差は認められなかった (Fig. 3)。

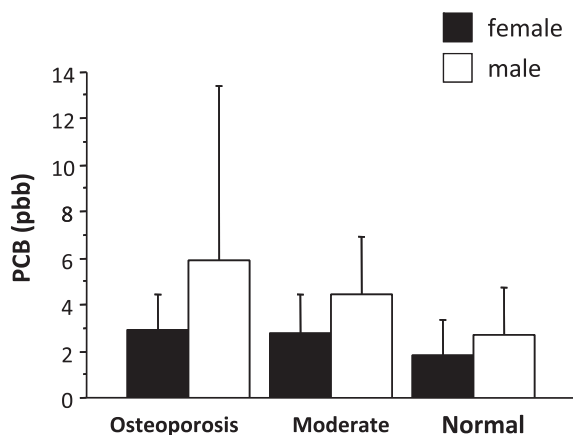
骨吸収の指標として測定した血清 NTX 値は、男性の骨粗鬆症群が正常群より有意に高値を示したが、男性の骨粗鬆症群はばらつきが大きかった (Fig. 4)。骨形成の指標として測定した血清 BAP 値は、男女とも各群間に差は認められなかった (Fig. 5)。その他、血中 Ca, P 濃度においても、各群において有意な差を認めなかった (Fig. 6, Fig. 7)。

## 考 察

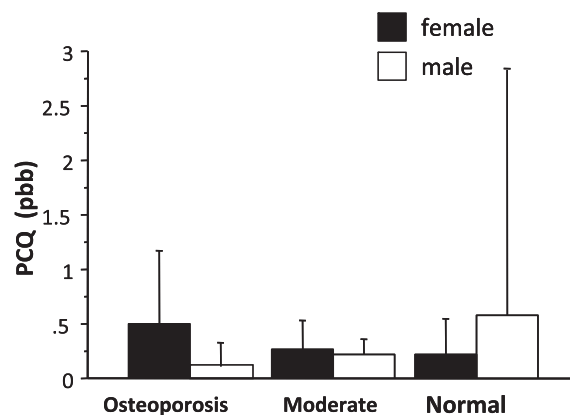
カネミ油症検診者では、男性検診者の 7.1%, 女性検診者の 42.3% に骨粗鬆症が認められ、骨量減少群は男性検診者の 16.1%, 女性検診者の 19.2% に認められた。しかし、カネミ油症検診者の骨粗鬆症群に血中 PCB, PCQ, PCDF 濃度、血中 Ca, P 濃度の明らかな上昇または低下は認められなかった。骨代謝の指標を見ると、骨粗鬆症群の血清 NTX 値のみ正常群より有意に高値を示し、このことからカネミ油症検診者では骨吸収が促進している可能性が伺われた。

広島住民を対象に DXA 方式で骨密度を測定したデータによれば、50 歳以上の女性の 24% が、男性の 4% が骨粗鬆症であったと報告されている<sup>4)</sup>。これに対して今回の結果ではカネミ油症検診者の 30% に骨粗鬆症が認められ、先行研究に比べやや高頻度であった。しかし、今回は長崎住民を対象としたコントロールデータとの比較がなく、この点に関して今後の検討が必要である。

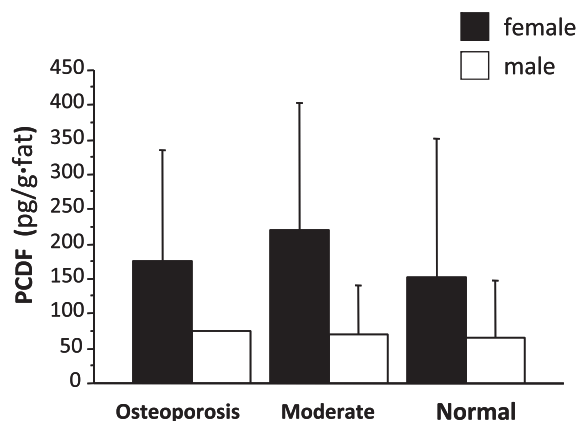
骨強度は、骨密度と骨質の 2 因子で成り立つとされる。BMD は、単位面積または単位体積あたりのミネラル量で表現され、あらゆるヒトの現在



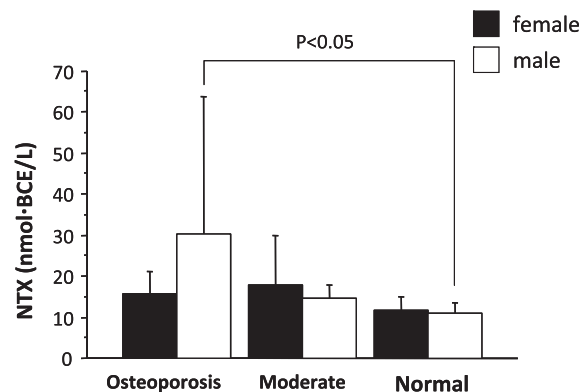
**Fig. 1** Blood Levels of PCB in classification of YAM%  
Osteoporosis : YAM% < 70%, moderate : 70% ≤ YAM% < 80%, Normal : YAM% ≥ 80% (mean ± SD)



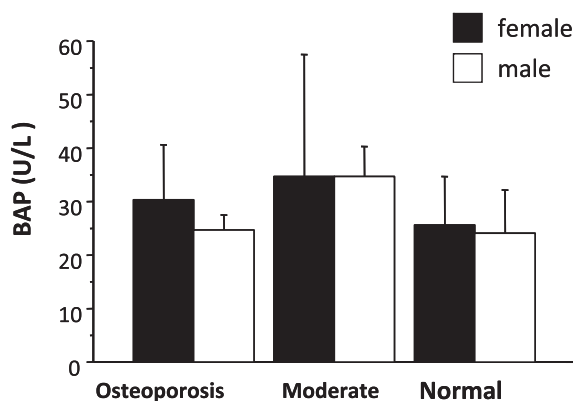
**Fig. 2** Blood Levels of PCQ in classification of YAM%  
Osteoporosis : YAM% < 70%, Moderate : 70% ≤ YAM% < 80%, Normal : YAM% ≥ 80% (mean ± SD)



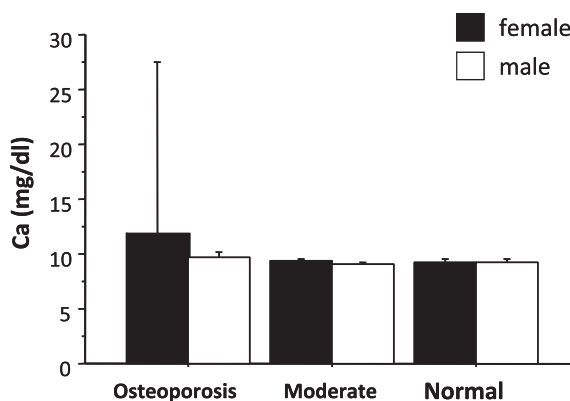
**Fig. 3** Blood Levels of PCDF in classification of YAM%  
Osteoporosis : YAM% < 70%, Moderate : 70% ≤ YAM% < 80%, Normal : YAM% ≥ 80% (mean ± SD)



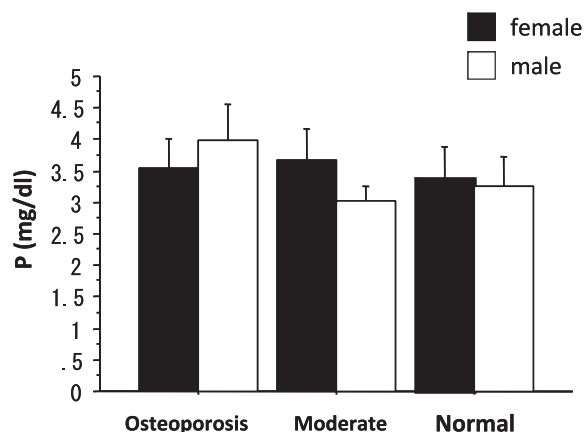
**Fig. 4** Blood Levels of NTX in classification of YAM%  
Osteoporosis : YAM% < 70%, Moderate : 70% ≤ YAM% < 80%, Normal : YAM% ≥ 80% (mean ± SD)



**Fig. 5** Blood Levels of BAP in classification of YAM%  
Osteoporosis : YAM% < 70%, Moderate : 70% ≤ YAM% < 80%, Normal : YAM% ≥ 80% (mean ± SD)



**Fig. 6** Blood Levels of Ca in classification of YAM%  
Osteoporosis : YAM% < 70%, Moderate : 70% ≤ YAM% < 80%, Normal : YAM% ≥ 80% (mean ± SD)



**Fig. 7** Blood Levels of P in classification of YAM%  
Osteoporosis : YAM% < 70%, Moderate : 70% <= YAM% < 80%, Normal : YAM% >= 80% (mean  $\pm$  SD)

の BMD はその個人のピーク骨量とそこからの減少速度で規定されている。一方、骨質とは、骨の微細構造、骨代謝回転、微小ダメージの蓄積、石灰化の程度およびコラーゲンなどの骨基質の特性により規定される<sup>5)</sup>。現時点では、骨質を数値的に比較的容易に示すことができるのは、生化学的骨代謝マーカーによる骨代謝回転の評価であり、これ以外での臨床的評価は煩雑さを伴うか十分なコンセンサスが得られていない。

骨の代謝とは、基本的に骨の破壊と新生により骨が入れ替わる新陳代謝を意味し、骨の破壊を骨吸収、骨の新生を骨形成という。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<sup>6)</sup>。

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 NTX を血清で測定した。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<sup>7)</sup>。また、男女ともに骨密度が低い群は血清 NTX が高値を示し、また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<sup>8)</sup>。今回の結果は、女性においては血清 NTX の上昇が観察されていない。この理由は不明だが、PCB などの影響があるのか今後検討する必要がある。

アルカリホスファターゼ (alkaline phosphatase : 以下、ALP) は細胞膜に存在する糖蛋白質

で、アルカリ性の条件下 (pH 9~11) でリン酸エステルを無機リンおよびアルコールに分解する酵素である。この酵素は形成する遺伝子によって、小腸型、胎盤型、胎盤様型、臓器非特異型の 4 型に分類することができる。このうち、臓器非特異型は肝臓、腎臓、骨組織で多く産生され、それぞれの臓器特異的に糖鎖付の修飾を受けることから、アイソザイムとして電気泳動などで分離可能である。また、骨組織に特異的に存在する ALP は BAP とも呼ばれ、細胞膜に存在し、ホスファチジルイノシトール (Phosphatidylinositol) を介して膜に結合している。本研究で骨形成マーカーとして測定した骨型 ALP、いわゆる BAP 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。

男性において骨密度と BAP の値との関係では一定の傾向はない<sup>9)</sup>。

今回の結果では、骨粗鬆症群ならびに骨量減少群に血清 BAP 値の上昇も低下も認められていないが、実験的に PCB は骨芽細胞分化を抑制することが報告されている<sup>1)</sup>。加えて、本研究での対象者がより高齢者である要因も関係するが、骨粗鬆症の発生率は他の報告と比べ高率であり、今後、詳細な検討が必要である。

## 結 論

カネミ油症検診者において骨粗鬆症が高率に認められ、男性で骨吸収マーカーが増加していた。今のところ PCB との関係は明らかではないが、その影響に関しては今後の検討が必要である。

## 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 : a cross-sectional study in peri- and postmenopausal Inuit women from Greenland. *Environ Health*. 5 : 33, 2006.
- 3) Singh SU, Casper RF, Fritz PC, Sukhu B, Ganess 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 : 183-195, 2000.
- 4) 藤原佐枝子, 増成直美, 児玉和紀ほか: 腰椎. 大腿骨骨塩量カットオフ値を使った骨粗鬆症有病率の検討, *Osteoporosis Jpn* 5 : 223-226, 1997.
- 5) 西沢良記: 骨粗鬆症診療における骨代謝マーカーの適正使用ガイドライン. 1. 骨疾患における骨代謝マーカーの意義. *The Bone* 21 : 59-61, 2007.
- 6) 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.
- 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 : 419-423, 1997.
- 8) Looker AC, Bauer DC, Chesnut CH 3rd, Gundberg CM, Hochberg MC, Klee G, Kleerekoper M, Watts NB and Bell NH : Clinical use of biochemical markers of bone remodeling : current status and future directions. *Osteoporosis Int.* 11 : 467-480, 2000.
- 9) Szulc P and Delmas PD : Biochemical markers of bone turnover in men. *Calcif Tissue Int.* : 229-34. 2001

(Received for publication April 1, 2009)