

カネミ油症検診者の血清アルドラーゼ

¹⁾ 全国カネミ油症研究班

²⁾ 長崎大学医歯薬学総合研究科 保健学専攻

吉村俊朗¹⁾²⁾, 中野治郎²⁾, 片岡英樹²⁾

Decreased Serum Aldolase Levels in Yusho

Toshiro YOSHIMURA¹⁾²⁾, Jiro NAKANO²⁾ and Hideki KATAOKA²⁾

¹⁾ *The Study Group for Yusho is supported by the Ministry of Health, Welfare and Labor, Japan.*

²⁾ *Department of Health Sciences, Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki University*

Abstract We measured serum aldolase levels in Yusho sufferers annually between the years 2000 and 2005. We observed a decrease in serum aldolase levels in 47.7% of the patients studied. We researched the relations among serum aldolase, serum creatine kinase, blood polychlorinated biphenyls, blood polychlorinated quaterphenyls, blood polychlorinated dibenzofurans and toxic equivalent quantity statistically. We conclude that a high concentration of blood polychlorinated biphenyls might play a role in the decrease of serum aldolase levels in Yusho sufferers.

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、ポリ塩化クアターフェニール (polychlorinated quarterphenyl ; PCQ), PCDFs, PCDDs およびそれらの関連物質も含まれていた。

これまでに我々は、カネミ油症検診者では血清クレアチン・キナーゼ (以下、血清 CK) 値の上昇や血清アルドラーゼ (以下、血清 ALD) 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 値の上昇は、運動量もしくは BUN 等と

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)}。

今回、カネミ油症検診者の血液を 2000 年から 2005 年の期間、調査し、個々人の血清 ALD の経過と変動、ならびに血清 CK との関連性、血液 PCBs, PCQ, PCDFs 濃度、などとの関係を検討したので報告する。

対象と方法

2000 年～2005 年までのカネミ油症検診者のうち、血清 ALD を 4 回以上測定した 73 名 (男性 24 名, 女性 49 名) を対象とした。

血清 ALD 値に基づき、次の 4 群に分類し、検討した。正常群：毎回正常範囲 (1.9～4.7 U/l) であった検診者。一時低下群 (低頻度)：1 回のみ、低値であった検診者。一時低下群 (高頻度)：少なくとも 2 回以上、低値であった検診者。低下群：毎回の検診で低値であった検診者。これら各群の血清 CK 値、血中 PCBs, PCQ, PCDFs 濃度および TEQ を比較検討した。また、地域別でも血清 ALD 値の比較を行った。長崎地区 (34 名, 延べ 115 名), 玉之浦地区 (58 名, 延べ 217 名), 奈留地区 (41 名, 延べ 111 名) の 3 つの受診地においても、血清 ALD 値, PCBs, PCQ, PCDFs 濃

Address for Correspondence: Toshiro YOSHIMURA, M.D.
Department of Health Sciences, Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki University 1-7-1, Sakamoto, Nagasaki, 852-8520, Japan
E-mail: toshiroy@nagasaki-u.ac.jp

度, TEQ を比較検討した。

統計学的処理

一元分散分析, PLSD の Fisher 法を適用し, 危険率 5%未満で, 各群の血清 CK 値, 血中 PCBs, PCQ, PCDFs 濃度, TEQ を比較検討した。

結 果

1. 対象となった検診者の年齢

a) 血清 ALD を 4 回以上測定し, 対象となった検診者の平均年齢は 68.2 ± 9.9 (男性 70.5 ± 11.5 (41~88 歳), 女性 67.0 ± 9.0 (41~88 歳)) であった。

b) 地区別での血清 ALD の比較の対象となった検診者は平均年齢 67.8 ± 10.3 (男性 68.7 ± 12.0 (32~82 歳), 女性 67.4 ± 9.5 (40~88 歳)) であった。玉之浦地区の平均年齢は 70.8 ± 8.2 (男性 71.7 ± 10.3 (44~81 歳), 女性 70.4 ± 7.3 (58~88 歳)), 奈留地区の平均年齢は 68.5 ± 9.5 (男性 71.2 ± 6.6 (58~82 歳), 女性 66.1 ± 11.1 (40~78 歳)), 長崎地区の平均年齢は 61.7 ± 12.3 (男性 56.7 ± 17.9 (32~78 歳), 女性 63.3 ± 10.2 (41~82 歳)) であった。

2. 血清 ALD 値の変化と血清 CK 値

2000 年~2005 年でのカネミ油症検診者のうち, 血清 ALD を 4 回以上測定した検診者を血清 ALD 値に基づき, 4 群に分類した。対象となった検診者 73 名について検討した(表 1)。血清 ALD 値の変化に伴い各群の血清 CK 値変動の有無を検討をしたが, 有意差を認めなかった(図 1)。

3. 血清 ALD 値の変化と血中 PCBs, PCQ 濃度

血清 ALD 値が常に低下している群および高頻度に低下している群の 2 群は, 血清 ALD 値に異常の無い正常群と比較し, 血中 PCB 濃度が有意に高値を示した。血中 PCQ 濃度には各群間で有意な差を認めなかった(図 2)。

4. 血清 ALD 値の変化と血中 PCDFs 濃度, TEQ

血清 ALD 値が常に低下している群および高頻度, 低頻度低下しているいずれの群も, 血清 ALD 値に異常の無い正常群と比較し, 血中 PCDFs 濃度, TEQ 共に高い値を示したが, 統計学的に有意

差を認めなかった(図 3)。

5. 地域別での血清 ALD 値, 血清 CK 値, PCBs, PCQ, PCDFs 濃度, TEQ の比較

長崎地区と比較し, 玉之浦地区, 及び奈留地区の血清 ALD の値は有意に低下していた(図 4)。血清 CK 値を検討すると, 男性では玉之浦地区, 奈留地区で長崎地区に比べ有意に高値を示したが, 女性では差がなかった(図 5)。また, 血中 PCBs の濃度に関しては, 玉之浦地区が最も高く, 奈留地区がこれに次ぎ長崎地区が有意に低い。PCQ の濃度も同様だが, 統計的な有意差は玉之浦地区と長崎地区でのみ認められた(図 6)。また, PCDFs 濃度および, TEQ に関して同様に検討すると, 玉之浦地区が長崎地区に比較して有意に高かった(図 7)。

考 察

今回, 検診の度に血清 ALD が低値を呈する群と高頻度に血清 ALD 値が低値を呈する群で, 正常群と比較して, 血中 PCBs 濃度では高値を示した。しかし, 血中 PCQ 濃度には差がなかった。また, PCDFs 濃度と TEQ は, 血清 ALD 正常群と比較し, 高くなかった。この結果からは, 血清 ALD 値の低下には, 血中 PCBs 濃度が関与していることが示唆される。

ALD は六炭糖であるフルクトース 1,6 ビスリン酸 (FDP) を開環縮合させる反応に関与したり, 肝臓においてフルクトース 1-リン酸 (F1P) を可逆的に触媒する酵素である。糖代謝において重要な役割を演じている分子量約 16 万の酵素で A, B, C の 3 種類のアイソザイムからなる⁶⁾。全ての細胞に存在しているが, 特に筋肉, 肝臓, 脳に多く存在する。それぞれ筋型である A 型, 肝臓型である B 型, 脳型である C 型に分かれる⁷⁾。A 型(筋型)はフルクトース 1,6 ビスリン酸 (FDP) に対して高い親和性を持ち, 解糖系からエネルギー産生を行っている。B 型(肝型)は FDP と F1P 共に同等に親和性を持ち, 等しく触媒する。FDP と F1P を共に基質にすることは糖の新生に有益である。C 型は A 型と B 型の中間的な性質で脳・脊髄などの神経細胞に多く含まれる。血清 ALD は, 通常, 活性測定条件に用いられている測定条件は, FDP を基質として UV 法にて測定されている。

表1 血清 ADL 値に基づく分類 (6 年分)

	n	性別		地区別		
		男性	女性	長崎	玉之浦	奈留
正常群	19名 (26.4%)	5名	14名	10名	7名	2名
一時低下群 (低頻度)	21名 (27.8%)	3名	18名	6名	11名	4名
一時低下群 (高頻度)	26名 (36.1%)	13名	13名	4名	9名	13名
低下群	7名 (9.7%)	3名	4名	1名	5名	1名
合計	73名 (100.0%)	24名	49名	21名	32名	20名

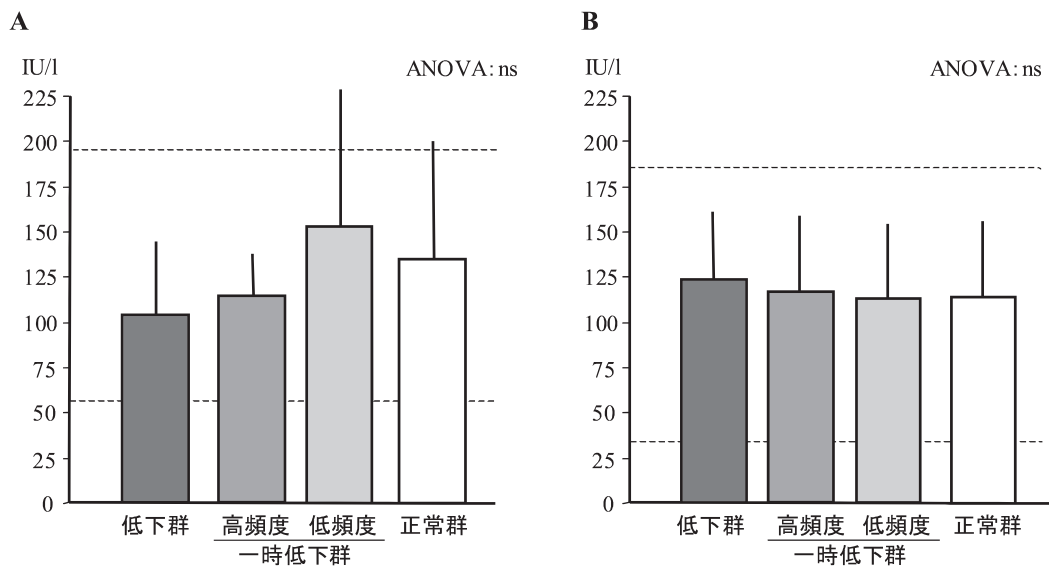


図1 各群の血清 CK 値 (血清 ALD 値に基づく分類)

A: 男性, B: 女性. 平均±標準偏差. グラフ中に血清 CK 値正常範囲を点線で示している.

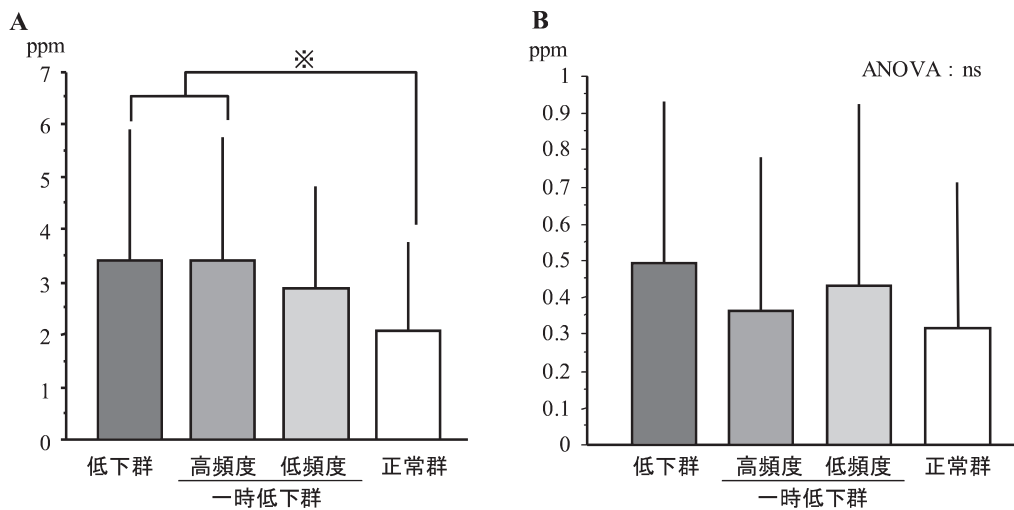


図2 各群の血中 PCBs・PCQ 濃度 (血清 ALD 値に基づく分類)

A: 血中 PCB 濃度, B: 血中 PCQ 濃度. 平均±標準偏差. ※: P<0.05

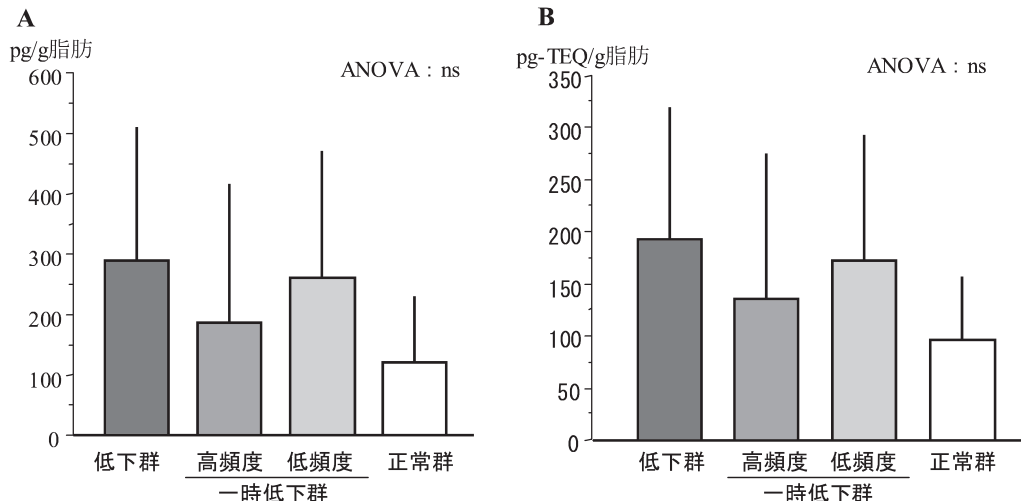


図3 各群の血中PCDFs濃度・TEQ (血清ALD値に基づく分類)
A: PCDFs濃度, B: 平均±標準偏差.

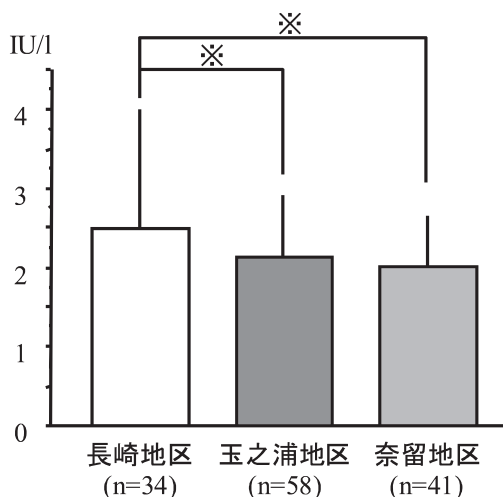


図4 地区別の血清ALD値
A: カネミ油症検診者, B: 健康人. 平均±標準偏差. ※ P<0.05

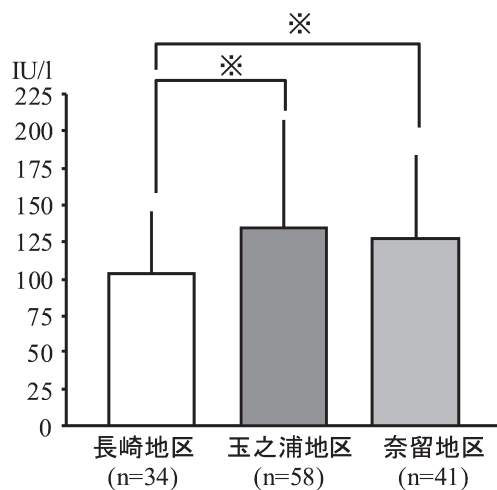


図5 地区別の血清CK値
A: カネミ油症検診者, B: 健康人. 平均±標準偏差. ※ P<0.05

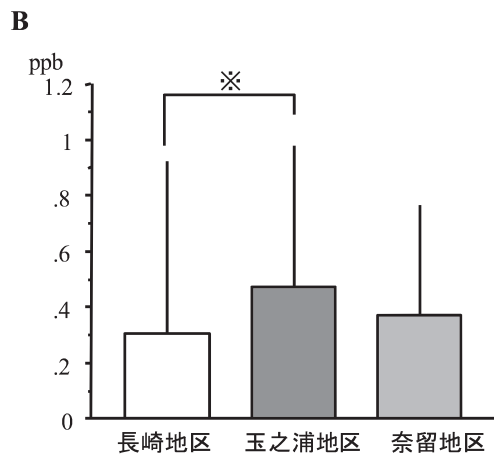
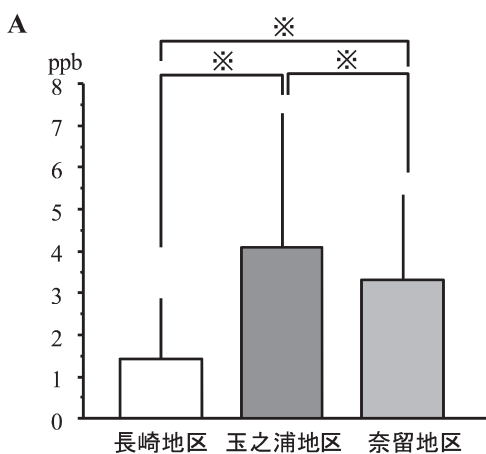


図6 地区別の血中PCBs, PCQ濃度
A: 血中PCB濃度, B: 血中PCQ. 平均±標準偏差.
※ P<0.05

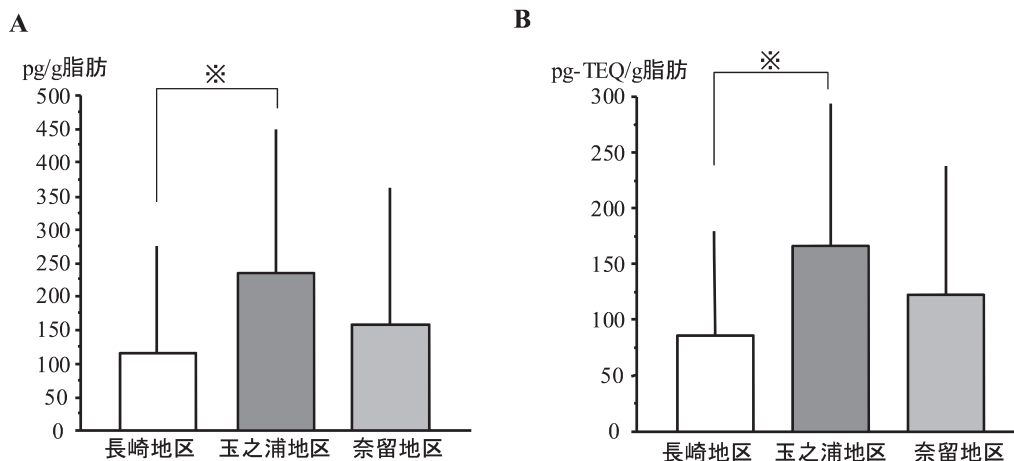


図7 地区別の血中 PCDFs, TEQ 濃度
A: 血中 PCDFs 濃度, B: 血中 PCQ 濃度, 平均±標準偏差。
※ P<0.05

従って、筋組織に多い A 型の酵素活性測定に適した条件である⁸⁾。血清 ALD 値の年齢による差では、成人においては、20~39 歳, 40~59 歳, 60~70 歳の 3 群間の平均値と標準偏差に男女ともに有意差を認めていない⁹⁾。そして、解糖系と糖新生系のいずれにおいても関与する酵素である。

したがって、ここで測定した血清 ALD は、A 型の酵素活性が主であると、推定される。PCB126 は FDP と F1P を基質とした ALD 活性を阻害する¹⁰⁾¹¹⁾。従来、臨床では血清 ALD は、進行性筋ジストロフィー症、多発筋炎などの筋疾患、甲状腺機能低下症に伴う筋疾患、肝疾患⁷⁾、白血病などの悪性腫瘍の際、高値を呈する疾患に注目されてきた¹²⁾。血清 ALD 値が低下する疾患としては、遺伝性果糖不耐症¹³⁾、Tay-Sacks 病などがあり、発生頻度は極めて少ない。また、エストロゲンの投与で血清 ALD 値は低下する¹⁴⁾。B 型の ALD が欠損する遺伝性果糖不耐症では、高尿酸血症、低血糖、易刺激性、発育障害、意識障害などの慢性期症状が知られている。カネミ油症検診者では、発症初期には、全身倦怠感、食欲不振、微熱感、頭重感などの症状が報告されているが¹⁵⁾、様々な愁訴を説明できないかどうか今後詳細に見ていく必要がある。

地域別で検討した結果、地区間に差が認められた。長崎地区の検診者に比べ、玉之浦地区や奈留地区の検診者の血清 ALD は有意に活性低下が認められた。また、玉之浦地区および奈留地区での

血清 CK 値は、長崎地区に比べ有意に高値をしめしている。加えて、血液 PCBs, PCQ, PCDFs および TEQ の値は、玉之浦地区で有意に高かった。ALD が解糖系、糖新生系の酵素にも関与していることから、何らかの運動負荷が加わった時に、糖原病類似の代謝異常が生じ、血清 CK 値の上昇が生じていることも推測できる。現在までのところ、幸いなことに肝機能との相関もなく、臨床的にも問題はない。

結 論

カネミ油症検診者で認められる血清 ALD 値の低下の原因は、主に PCBs が関係している可能性が高い。血清 ALD 値低下による臨床症状は明らかではないが、カネミ油症検診の際、注意しておく必要がある。

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, 岡本真須美: 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) Salvatore F, Izzo P and Paoletta G: Aldolase gene and protein families; structure, expression and pathophysiology, in Horizons in Biochemistry and Biophysics, vol. 8, ed by Blasi F, New York, John Wiley & Sons, 611-665, 1986.
 - 7) Asaka M and Alpert E: Subunit-specific radioimmunoassay for aldolase A, B, and C subunits: clinical significance. Ann N Y Acad Sci 417 : 359-367, 1983.
 - 8) 菅野剛史: アルドラーゼ 内科 61 (6) : 1015-1016, 1988.
 - 9) 椎名晋一, 保崎清人, LinSoon Poh: 正常値・異常値酵素 (3) アルドラーゼ. 総合臨床 34 (増刊) : 1838-1841, 1985.
 - 10) Ishii Y, Kato H, Hamamura M, Ishida T, Ariyoshi N and Oguri K: Significant suppression of rat liver aldolase B by a toxic coplanar polychlorinated biphenyl, 3,3',4,4',5-pentachlorobiphenyl. Toxicology 116, 193-199, 1997.
 - 11) Kato H, Ishii Y, Hatsumura M, Ishida T, Ariyoshi N and Oguri K: Significant suppression of aldolase B, carbonic anhydrase III and alcohol dehydrogenase in liver cytosol of rats treated with highly toxic coplanar PCB. JPN Toxicol Environ Health 43 : 20, 1997.
 - 12) Sibley JA and Fleisher GA: The clinical significance of serum aldolase. Staff Meet Mayo Clin 29 : 591-604, 1954.
 - 13) Chambers RA and Pratt RT: Idiosyncrasy to fructose. Lancet 2 : 340, 1956.
 - 14) 渡邊 修, 納光 宏: V. 酵素 3. アルドラーゼ. 総合臨床 40 : 278-282, 1991.
 - 15) 奥村 恂: 内科的症状と所見. 小栗一太, 赤峰昭文, 古江増隆(編): 油症研究—30年の歩み—初版, 九州大学出版会, 福岡, 2000, pp. 165-181. (受付 2007-4-2)