

油症検診における骨密度の解析

福士, 純一
九州大学大学院医学研究院整形外科学分野

岩本, 幸英
九州大学大学院医学研究院整形外科学分野

<https://doi.org/10.15017/1518357>

出版情報：福岡醫學雑誌. 106 (5), pp.135-138, 2015-05-25. 福岡医学会
バージョン：
権利関係：

油症検診における骨密度の解析

九州大学大学院医学研究院 整形外科学分野

福 士 純 一, 岩 本 幸 英

Bone Mineral Density in Yusho Health Examination

Jun-ichi FUKUSHI and Yukihide IWAMOTO

*Department of Orthopaedic Surgery, Graduate School of Medical Sciences,
Kyushu University Maidashi 3-1-1, Higashi-ku, Fukuoka 812-8582, Japan*

Abstract

We examined the bone mineral density in Yusho patients. 460 subjects underwent dual-energy X-ray absorptiometry bone scans as part of the nationwide Yusho health examination in 2011. Serum levels of polychlorinated dibenzo-p-dioxin, polychlorinated dibenzofurans, and non-ortho polychlorinated biphenyls were measured using high-resolution gas chromatography and high-resolution mass spectrometry. The average age was 64.0 years in women and 63.4 in men. About one-third (35%) of women ($n = 89$) had low bone mineral density (BMD), defined as a T-score less than -70, while only 4.9% of men ($n = 10$) had low BMD. Serum levels of several congeners were positively associated with Z-scores in simple regression analysis. Further multivariate linear regression analysis should be required in the future.

Key words : Yusho · Osteoporosis · Bone mineral density

はじめに

骨は、骨形成と骨吸収のバランスによってダイナミックに制御される組織で、そのバランスには性ホルモンや環境因子など、様々な要素が複雑に影響している。PCBに代表される有機塩化物、なかでもダイオキシン類は性ホルモン様の作用を示すことから、骨代謝に及ぼす影響が懸念され、実験室レベルでも、また生体レベルにおいても骨代謝への様々な影響が検討されている。

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、身長縮み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。

油症における骨粗鬆症の合併頻度、ならびに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。

対象および方法

2011年度に油症一斉検診に参加した460名のうち、二重X線吸収法(DXA)にて骨密度測定を行った受診者を対象とした。検診においては、骨粗鬆症の治療歴の有無を、油症相談員より聴取、もしくは問診票を用いて確認した。

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、高知県)、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

Corresponding author : Jun-ichi FUKUSHI
Department of Orthopaedic Surgery, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University
Maidashi 3-1-1, Higashi-ku, Fukuoka 812-8582, Japan
Tel : +81-92-642-5488
E-mail : fukushi@med.kyushu-u.ac.jp

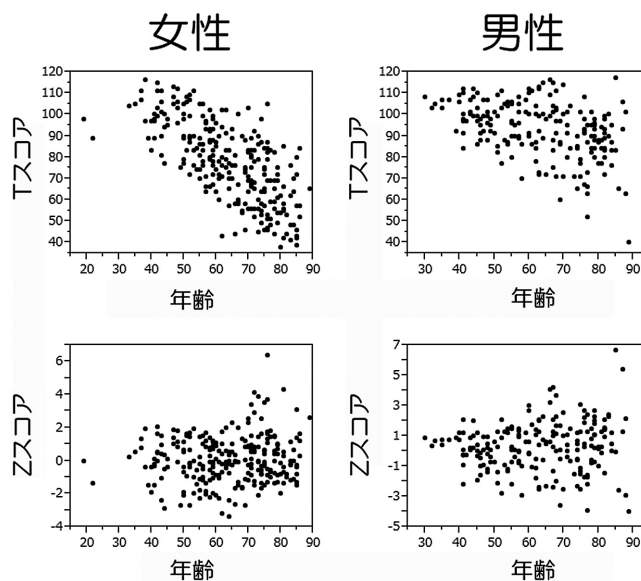


図1 Tスコア, Zスコアと年齢の散布図

～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.

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

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

ダイオキシン類濃度については, 2006年の一斉検診にて測定された結果を用いて, 骨密度Zスコアとの関連を検討した. 両側 $p < 0.05$ をもって統計学的に有意と判定した.

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嚴重な配慮がなされた.

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.

YAM 70～80%の骨量低下を, 男性19名(9.2%), 女性48名(18.9%)に, YAM 70%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 PCBs-TEQと正に関連していた.

考 察

ダイオキシン類が生体の骨代謝へ及ぼす影響は, マウスからサルに至るまで様々な動物種において, 骨密度のほかにも, CTを用いた骨の形態測定や骨強度の測定など用いて検討されている. マウスでは, 出生直後に母乳を介してTCDDを投与すると, 生後21日目の評価で脛骨の石灰化が低下し, 骨芽細胞由来の遺伝子発現レベルが減少すると報告されている¹⁾. ラットにおいては, TCDDの成体への投与で髓腔面積の減少と骨強度の低下が²⁾, 母体への投与で新生仔大腿骨長の短縮と, 骨密度および骨強度の低下が報告されている³⁾. ヤギやヒツジにおいては, CB153投与群では骨密度が増加し, 髓腔面積が減少していたが, 骨強度の変化はなかったと報告されている⁴⁾⁵⁾. また, アカゲザルに低濃度のTCDDを投与すると, メスでは大腿骨の石灰沈着の増加が, オスでは骨強

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 | 0.0237 | 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 | 0.0158 | 0.1802 | 0.0499 |
| 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 | 0.0286 |

度の増大が報告されている。実験動物を用いた研究からは、動物種や化合物の種類、暴露の時期や性別などによって、骨代謝への影響が大きく異なることが示唆される。

有機塩化物、なかでも PCB とヒトの骨粗鬆症との関連については、北欧を中心に複数の疫学調査が行われているが、一定の結論は得られていない。Hodgson らによるスウェーデン住人 325 名の調査では、ダイオキシン様異性体である CB118 が男性では骨密度と負に関連する一方で、女性においては骨密度と正に関連していた。もっとも濃度の高い非ダイオキシン様 PCB 異性体 3 種 (CBs-138, 153, 180) を合計した値は、男性において骨密度と正に関連していた⁶⁾。また Glynn らの調査では、スウェーデン人男性 115 名において、ダイオキシン様異性体である CB167 と骨密度が、交絡因子を調整した後に正に関連していた⁷⁾。Cote らはグリーンランドの閉経前後のイヌイット女性 153 名において、超音波法を用いて骨密度を測定し、血中の有機塩化物濃度との関連を検討した。有機塩化物暴露の指標となる CB153 と骨密度は負に関連したが、体重や治療の既往などを考慮した多変量解析を行うと関連を認めなかった。ダイオキシン様 PCB の中では、CB105 と CB118 は骨密度と関連しないが、CB156 は有意に正に関連したと報告している⁸⁾。また Rignell-Hydbom らは、閉経後のスウェーデン女性 908 名において、血清中の CB153 と骨密度との関連を認めなかったと報告している⁹⁾。ごく最近 Eskenazi らは、イ

タリア・セボンでの TCDD 曝露の調査を行い、閉経の有無に関係なく、血清 TCDD 濃度と骨密度の間には有意な関連を認めなかったと報告した。一方、大腿骨近位部の構造力学的解析 (hip structure analysis) において、骨強度の指標とされる断面 2 次モーメントが、TCDD 濃度と正に関連し、骨代謝への明らかな負の作用を認めなかったと結論している¹⁰⁾。

2005 年に油症認定患者 1,257 名を対象として、骨粗鬆症に関するアンケート調査が行われ、身長縮みの有無、背中の曲がりや痛みなどの有無が調査された。有訴割合とダイオキシン類レベルの関連を解析したところ、身長縮みや背中の痛み、背中の曲がりやダイオキシン類レベルとの間に関連を認めた。このように骨粗鬆症に関連した愁訴が多いことを背景に、2009 年から全国の油症検診にて骨密度が測定されている。我々は以前、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、単回帰分析において正の関連があることを報告した¹¹⁾。今回の検討では福岡・長崎以外の約 80 名を加えて解析したが、単回帰分析ではこれまでと同様の傾向であった。骨密度は BMI や喫煙歴、甲状腺疾患や糖尿病といった既往歴など、さまざまな要因に影響される。なかでも BMI が骨密度に与える影響は大きく、また、ダイオキシン類濃度と BMI との関連も報告がされている¹²⁾。今後はこれらの交絡因子を考慮した重回帰分析を行うとともに、新たな骨粗鬆症性骨折の発生も調査に加えた検討を

計画している。

謝 辞

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

参 考 文 献

- 1) Nishimura N, Nishimura H, Ito T, Miyata C, Izumi K, Fujimaki H and Matsumura F : Dioxin-induced up-regulation of the active form of vitamin D is the main cause for its inhibitory action on osteoblast activities, leading to developmental bone toxicity. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 236 : 301-309, 2009.
- 2) Jämsä T, Viluksela M, Tuomisto JT, Tuomisto J and Tuukkanen J : Effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on bone in two rat strains with different aryl hydrocarbon receptor structures. *J Bone Miner Res*. 16 : 1812-1820, 2001.
- 3) Miettinen HM, Pulkkinen P, Jamsa T, Koistinen J, Simanainen U, Tuomisto J, Tuukkanen J and Viluksela M : Effects of in utero and lactational TCDD exposure on bone development in differentially sensitive rat lines. *Toxicol Sci*. 85 : 1003-1012, 2005.
- 4) Gutleb AC, Arvidsson D, Orberg J, Larsson S, Skaare JU, Aleksandersen M, Ropstad E and Lind PM : Effects on bone tissue in ewes (Ovies aries) and their foetuses exposed to PCB 118 and PCB 153. *Toxicol Lett*. 192 : 126-133, 2010.
- 5) Lundberg R, Lyche JL, Ropstad E, Aleksandersen M, Ronn M, Skaare JU, Larsson S, Orberg J and Lind PM : Perinatal exposure to PCB 153, but not PCB 126, alters bone tissue composition in female goat offspring. *Toxicology*. 228 : 33-40, 2006.
- 6) Hodgson S, Thomas L, Fattore E, Lind PM, Alfven T, Hellstrom L, Hakansson H, Carubelli G, Fanelli R and Jarup L : Bone mineral density changes in relation to environmental PCB exposure. *Environ Health Perspect*. 116 : 1162-1166, 2008.
- 7) Glynn AW, Michaelsson K, Lind PM, Wolk A, Aune M, Atuma S, Darnerud PO and Mallmin H : Organochlorines and bone mineral density in Swedish men from the general population. *Osteoporos Int*. 11 : 1036-1042, 2000.
- 8) Cote 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.
- 9) Rignell-Hydbom A, Skerfving S, Lundh T, Lindh CH, Elmstahl S, Bjellerup P, Junsson BA, Strumberg U and Akesson A : Exposure to cadmium and persistent organochlorine pollutants and its association with bone mineral density and markers of bone metabolism on postmenopausal women. *Environ Res*. 109 : 991-996, 2009.
- 10) Eskenazi B, Warner M, Sirtori M, Fuerst T, Rauch SA, Brambilla P, Mocarelli P and Rubinacci A : Serum dioxin concentrations and bone density and structure in the Seveso Women's Health Study. *Environ Health Perspect*. 122 : 51-57, 2014.
- 11) 岩本幸英, 福士純一, 徳永章二 : 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 平成 21 年度総括・分担研究報告書 39-43, 2010.
- 12) Kim MJ, Marchand P, Henegar C, Antignac JP, Alili R, Poitou C, Bouillot JL, Basdevant A, Le Bizec B, Barouki R and Clement K : Fate and complex pathogenic effects of dioxins and polychlorinated biphenyls in obese subjects before and after drastic weight loss. *Environ Health Perspect*. 119 : 377-383, 2011.

(Received for publication March 13, 2015)