

## 油症における特異抗核抗体の検討

辻, 博  
北九州津屋崎病院内科

<https://doi.org/10.15017/26693>

---

出版情報：福岡醫學雑誌. 104 (4), pp.73-77, 2013-04-25. 福岡医学会  
バージョン：  
権利関係：

## 油症における特異抗核抗体の検討

北九州津屋崎病院 内科

辻 博

### Antibodies to Specific Nuclear Antigens in Patients with Yusho

Hiroshi Tsuji

*Department of Internal Medicine, Kitakyushu-Tsuyazaki Hospital*

**Abstract** To investigate chronic immune effects of polychlorinated biphenyl (PCB) and polychlorinated dibenzofuran (PCDF), autoantibodies including anti-Smith (Sm) antibody, anti-ribonucleoprotein (RNP) antibody, anti-centromere antibody and anti-double-stranded DNA (dsDNA) antibody, were studied in 168 patients with Yusho and 54 controls in 2012. Autoantibodies were present in some patients of Yusho; 1 case (0.6%) for anti-Sm antibody, 4 cases (2.4%) for anti-centromere antibody and 11 cases (6.5%) for anti-dsDNA antibody. However, these autoantibodies were not demonstrated in any controls. There was a significantly higher prevalence of elevated anti-centromere antibody in subjects with high PCB concentration than in those with low PCB concentration. We conclude that anti-centromere antibody is present in patients with Yusho, and it may be associated with blood PCB concentration.

**Key words** : Yusho · Antinuclear antibody · Anti-centromere antibody · PCB

#### はじめに

本邦において1968年4月頃よりポリ塩化ビフェニル(PCB)混入ライスオイル摂取により北九州を中心に発生した油症では、原因油の分析から油症の原因物質としてポリ塩化ジベンゾフラン(PCDF)の毒性影響が大きいと考えられる<sup>1)2)</sup>。PCDFは、狭義のダイオキシンであるポリ塩化ジベンゾ-パラ-ジオキシン(PCDD)およびコプラナーPCBとともにダイオキシン類と総称され、これらの物質の毒性は細胞質に存在する芳香族炭化水素受容体(Ah受容体)を介すると考えられている<sup>3)</sup>。しかし、その機構の詳細は未だ不明である。油症発生以来40年以上が経過し種々の症状は軽快しているが、重症例においては体内のPCB濃度が今なお高く血中PCBの組成には未だに特徴的なパターンが認められ、慢性中毒に移行

していると推定される<sup>4)~6)</sup>。2001年度より福岡県油症一斉検診においてダイオキシン類の測定が開始され、油症患者では現在においても未だに血中PCDF濃度が高値であり、PCDFの体内残留が推測される<sup>7)</sup>。

最近、PCBあるいはダイオキシン類が内分泌攪乱物質として正常なホルモン作用を攪乱し、生殖機能の障害、悪性腫瘍の発生、免疫能の低下等を引き起こす可能性が指摘されている<sup>8)9)</sup>。油症における免疫機能影響については、1997年度の福岡県油症一斉検診において免疫グロブリンIgA、IgG、IgMのいずれか1分画以上の上昇を40.0%に、抗核抗体を45.6%と高率に認め、油症において液性免疫の障害を高頻度に認めることが報告されている<sup>10)</sup>。そして、2007年度福岡県油症一斉検診において、血中PCB低濃度群に比べ高濃度群に抗核抗体の出現を有意に高頻度に認めた。さ

correspondence author : Hiroshi Tsuji, M.D., Ph.D.  
Department of Internal Medicine, Kitakyushu-Tsuyazaki Hospital, Watari 1693, Fukutsu, Fukuoka 811-3307, Japan  
Tel : +81-940-52-0034 Fax : +81-940-52-2779  
E-mail : htsuji@kitakyu-hp. or. jp.

らに、血中 2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofuran (PeCDF) 低濃度群に比べ高濃度群に抗核抗体の出現を有意に高頻度に認め、油症における抗核抗体の出現に PCB および PCDF の関与が示唆された。抗核抗体は細胞の核に対する自己抗体であり、抗核抗体を構成する特異自己抗体として抗 Sm 抗体、抗 RNP 抗体、抗セントロメア抗体および抗 double-stranded DNA (dsDNA) 抗体等が知られている<sup>11)</sup>。

今回、2012 年度福岡県油症一斉検診において油症に認められる抗核抗体の性状を明らかにするために抗 Sm 抗体、抗 RNP 抗体、抗セントロメア抗体および抗 dsDNA 抗体等の特異抗核抗体を測定し、油症原因物質である PCB および 2,3,4,7,8-PeCDF の特異抗核抗体に対する慢性的影響について検討した。

### 対象および方法

2012 年度福岡県油症一斉検診の受診者 255 例にアンケートによるインフォームドコンセントを実施し、抗 Sm 抗体、抗 RNP 抗体、抗セントロメア抗体および抗 dsDNA 抗体等の抗核抗体を構成する特異自己抗体の測定による免疫機能検査に同意が得られた 251 例を対象者とした。採血は午前中の空腹時に行なった。抗 Sm 抗体 (MESACUP3-テスト Sm, 医学生物学研究所)、抗 RNP 抗体 (抗 RNP 抗体 (E) [S], ティーエフピー)、抗セントロメア抗体 (MESACUP2-テスト CENP-B, 医学生物学研究所) は enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) 法で、抗 dsDNA 抗体は radioimmunoassay (RIA) 硫酸塩析法 (リコンビジェン抗 DNAII キット, 三菱化学メディエンス) で測定した。

PCB の測定は福岡県保健環境研究所、福岡市保健環境研究所、北九州市環境科学研究所および北九州生活科学センターで、2,3,4,7,8-PeCDF の測定は福岡県保健環境研究所で行なった。血中 PCB 濃度は 2012 年度福岡県油症一斉検診において測定した 251 例の測定値を用い、血中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度は 2012 年度福岡県油症一斉検診に最も近い時期に測定した 2001 年度 1 例、2002 年度 1 例、2006 年度 6 例、2007 年度 10 例、2008 年度 17 例、2009 年度 15 例、2010 年度 72 例、2011 年度 24 例、2012 年度 83 例の計 229 例の測

定値を用い、特異抗核抗体との関連について検討した。

結果は平均±標準偏差 (mean ± S.D.) で表し、異常値の出現頻度の比較は  $\chi^2$  検定で行なった。

### 結 果

2012 年度福岡県油症一斉検診を受診し、抗 Sm 抗体、抗 RNP 抗体、抗セントロメア抗体および抗 dsDNA 抗体の測定に同意が得られた 251 例の内訳は女性 141 例、男性 111 例、平均年齢は  $61.7 \pm 16.2$  (11-95) 歳であり、油症患者 168 例、未認定患者 54 例、観察者 4 例、初回受診者 25 例であった。血中 PCB 濃度と年齢間に有意の正の相関 ( $r=0.5736$ ,  $P < 0.001$ ) を、血中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度と年齢間に有意の正の相関 ( $r=0.3439$ ,  $P < 0.001$ ) を認めた。

2012 年度福岡県油症一斉検診の受診者 251 例中、抗 Sm 抗体が測定下限値 7.0 U/ml を超える上昇を認めたものは 1 例であった。75 歳、男性の油症患者で、9.1 U/ml と基準値 10.0 U/ml 以下であった。抗 RNP 抗体は、全例において測定下限値 7.0 U/ml 以下であった。抗セントロメア抗体が測定下限インデックス値 5.0 以上の上昇を認めたものは 6 例であり、その内訳は女性 4 例、男性 2 例で、油症患者 4 例、観察者 1 例、初回受診者 1 例であった。そして、インデックス値が基準値 10.0 を超えるものは 4 例であり、その内訳は女性 3 例、男性 1 例で、油症患者 3 例、観察者 1 例であった。抗 dsDNA 抗体が測定下限値 2.0 IU/ml を超える上昇を認めたものは 13 例であった。13 例の内訳は女性 6 例、男性 7 例であり、油症患者 11 例、初回受診者 2 例であった。そして、抗 dsDNA 抗体が基準値 6.0 IU/ml を超えるものは油症患者 2 例であった。抗 Sm 抗体、抗セントロメア抗体および抗 dsDNA 抗体のいずれか 1 項目以上の上昇を認めるものは 19 例であり、内訳は女性 9 例、男性 10 例で、油症患者 15 例、観察者 1 例、初回受診者 3 例であった。そして、基準値を超えるものは抗セントロメア抗体が 4 例と最も多く、次いで抗 dsDNA 抗体を 2 例に認めた。抗セントロメア抗体の上昇を認めたものに膠原病、強皮症、CREST 症候群を認めなかった。油症患者 168 例について未認定患者 54 例を対照者として抗 Sm 抗体、抗 RNP 抗体、抗セントロメア抗体

**Table 1** Antibodies to specific nuclear antigens in patients with Yusho and controls

	Yusho	Controls
No.	168	54
anti-Sm antibody	1 (0.6%)	0
anti-RNP antibody	0	0
anti-centromere antibody	4 (2.4%)	0
anti-dsDNA antibody	11 (6.5%)	0

**Table 2** Antibodies to specific nuclear antigens in Yusho patients with high PCB concentration and subjects with low PCB concentration

No.	PCB concentration	
	$\geq 1.2$ ppb	$< 1.2$ ppb
No.	90	161
anti-Sm antibody	1 (1.1%)	0
anti-RNP antibody	0	0
anti-centromere antibody	5 (5.6%)*	1 (0.6%)
anti-dsDNA antibody	4 (4.4%)	9 (5.6%)

\*  $P < 0.05$  vs. PCB concentration  $< 1.2$  ppb.

**Table 3** Antibodies to specific nuclear antigens in Yusho patients with high 2,3,4,7,8-PeCDF concentration and subjects with low 2,3,4,7,8-PeCDF concentration

No.	2,3,4,7,8-PeCDF concentration	
	$\geq 30$ pg/g lipids	$< 30$ pg/g lipids
No.	89	140
anti-Sm antibody	1 (1.1%)	0
anti-RNP antibody	0	0
anti-centromere antibody	2 (2.2%)	2 (1.4%)
anti-dsDNA antibody	3 (3.4%)	8 (5.7%)

および抗 dsDNA 抗体上昇の出現頻度について検討した (Table 1). 油症患者 168 例中 1 例 (0.6%) に抗 Sm 抗体の上昇を, 4 例 (2.4%) に抗セントロメア抗体の上昇を, 11 例 (6.5%) に抗 dsDNA 抗体の上昇を認めたと, 対照者にこれらの抗体の上昇を認めたものはみられなかった.

2012 年度福岡県油症一斉検診の受診者 251 例について血中 PCB 濃度 1.2 ppb 以上の 90 例を血中 PCB 高濃度群, 血中 PCB 濃度 1.2 ppb 未満の 161 例を血中 PCB 低濃度群として, 両群間の抗 Sm 抗体, 抗セントロメア抗体および抗 dsDNA 抗体の出現頻度について検討を行なった (Table 2). 血中 PCB 高濃度群の平均血中 PCB 濃度は  $1.96 \pm 0.92$  ppb, 血中 PCB 低濃度群の平均血中 PCB 濃度は  $0.59 \pm 0.32$  ppb であった. 抗 Sm 抗体を PCB 高濃度群に 1 例 (1.1%) 認めた. 抗セントロメア抗体は血中 PCB 低濃度群 1 例 (0.6%) に対し血中 PCB 高濃度群 5 例 (5.6%) に認め, 有意に高頻度であった ( $P < 0.05$ ). 抗

dsDNA 抗体は血中 PCB 低濃度群に 9 例 (5.6%), 血中 PCB 高濃度群に 4 例 (4.4%) 認め, 両群間に差をみなかった.

2012 年度福岡県油症一斉検診の受診者 251 例中, 血中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度が測定された 229 例について血中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度 30 pg/g lipids 以上の 89 例を血中 2,3,4,7,8-PeCDF 高濃度群, 30 pg/g lipids 未満の 140 例を低濃度群として両群間の抗 Sm 抗体, 抗セントロメア抗体および抗 dsDNA 抗体上昇の頻度について検討を行なった (Table 3). 高濃度群の平均血中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度は  $228.6 \pm 240.16$  pg/g lipids, 低濃度群の平均血中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度は  $12.8 \pm 7.4$  pg/g lipids であった. 抗 Sm 抗体を高濃度群に 1 例 (1.1%) 認めた. 抗セントロメア抗体の上昇を血中 2,3,4,7,8-PeCDF 高濃度群に 2 例 (2.2%), 低濃度群に 2 例 (1.4%) 認め, 両群間に差をみなかった. また, 抗 dsDNA 抗体は 2,3,4,7,8-PeCDF 低濃度群に 8 例 (5.7%), 高

濃度群に3例(3.4%)認め、両群間に差をみなかった。

## 考 察

油症における免疫機能への影響については血中 PCB 濃度が高値の油症患者に抗サイログロブリン抗体の出現を高頻度に認めることが報告されている。油症発症 28 年後の 1996 年の甲状腺機能検査において、甲状腺ホルモンは血中 PCB 濃度 3.0 ppb 以上の PCB 高濃度群と 3.0 ppb 未満の PCB 低濃度群の間に差がみられなかったが、抗サイログロブリン抗体を PCB 高濃度群の 41 例中 8 例(19.5%)と低濃度群の 40 例中 1 例(2.5%)に比べ高頻度に認めた<sup>12)</sup>。そして、1997 年度福岡県油症一斉検診において免疫機能検査として免疫グロブリンおよび自己抗体を測定し、油症患者において免疫グロブリン IgA, IgG, IgM のいずれか 1 分画以上の上昇を 40.0%に、自己抗体についてはリウマチ因子を 8.9%に、抗核抗体を 45.6%と高率に認め、油症において液性免疫を中心とする免疫機能に対する慢性的影響が示唆された<sup>10)</sup>。そして、2007 年度福岡県油症一斉検診において、血中 PCB 濃度と免疫グロブリン IgA, リウマチ因子との間に有意の相関を認め、血中 PCB 低濃度群に比べ高濃度群に抗核抗体の出現を有意に高頻度に認めた。さらに、血中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度と免疫グロブリン IgA, リウマチ因子の間にも有意の相関を認め、血中 2,3,4,7,8-PeCDF 低濃度群に比べ高濃度群に抗核抗体の出現を有意に高頻度に認めた。油症における免疫グロブリン IgA およびリウマチ因子の上昇、抗核抗体の出現に PCB および PCDF が関与している可能性が考えられ、液性免疫に対する PCB および PCDF の慢性的影響が示唆された。抗核抗体は細胞の核に対する自己抗体であり、抗核抗体を構成する特異自己抗体として核内リボ核蛋白を対応抗原とする抗 Sm 抗体および抗 RNP 抗体、セントロメア A, B, C 蛋白を対応抗原とする抗セントロメア抗体、dsDNA を対応抗原とする抗 dsDNA 抗体等が知られている<sup>11)</sup>。

油症において認められる抗核抗体の性状を明らかにするため抗核抗体を構成する特異自己抗体として抗 Sm 抗体、抗 RNP 抗体、抗セントロメア抗体および抗 dsDNA 抗体を検討した。2012 年度

福岡県油症一斉検診の受診者 251 例中、抗 Sm 抗体を 1 例に、抗セントロメア抗体を 6 例に、抗 dsDNA 抗体を 13 例に上昇を認めたが、抗 RNP 抗体は認められなかった。油症患者 168 例中、抗 Sm 抗体を 0.6%に、抗セントロメア抗体を 2.4%に、抗 dsDNA 抗体を 6.5%に上昇を認めたが、対照者にはいずれの抗体の上昇もみられなかった。そして、基準値を超えるものは抗セントロメア抗体を最も多く認め、抗セントロメア抗体上昇の出現頻度は血中 PCB 低濃度群の 0.6%に比べ血中 PCB 高濃度群において 5.6%と有意に高頻度であった。油症において、抗セントロメア抗体の出現に PCB が関与している可能性が考えられ、慢性的影響が示唆される。抗セントロメア抗体は染色体型が離散斑紋型を示す抗核抗体であり、セントロメア部分の DNA に結合した染色体の分離に関わるセントロメア A, B, C 蛋白質を対応抗原とする自己抗体である。抗セントロメア抗体は強皮症の軽症型である CREST 症候群に高率に出現することが知られているが、抗セントロメア抗体を認めた油症患者に膠原病、強皮症、CREST 症候群は認められなかった。

今回の検討では、2012 年度福岡県油症一斉検診の受診者において抗 Sm 抗体、抗 RNP 抗体、抗セントロメア抗体および抗 dsDNA 抗体を検討し、油症患者に抗 Sm 抗体、抗セントロメア抗体および抗 dsDNA 抗体の上昇を認めたが、対照者にはみられなかった。また、基準値を超えるものは抗セントロメア抗体が最も多く、上昇の出現頻度は血中 PCB 低濃度群に比べ血中 PCB 高濃度群において高頻度であった。油症発生以来 40 年以上が経過しているが、血中 PCB 濃度が高値の油症患者においては抗セントロメア抗体の上昇を認め、油症において抗セントロメア抗体の上昇に PCB の慢性的影響が示唆される。今回は抗核抗体について核内の多くの抗原に対応する特異自己抗体の中で抗 Sm 抗体、抗 RNP 抗体、抗セントロメア抗体および抗 dsDNA 抗体を検討したが、他の特異自己抗体についても検討が必要と考えられる。

## 総 括

2012 年度福岡県油症一斉検診の受診者 251 例(油症患者 168 例、未認定患者 54 例、観察者 4 例、初回受診者 25 例)において抗 Sm 抗体、抗 RNP

抗体, 抗セントロメア抗体および抗 dsDNA 抗体を測定した. 油症患者 168 例中, 1 例 (0.6%) に抗 Sm 抗体を, 4 例 (2.4%) に抗セントロメア抗体を, 11 例 (6.5%) に抗 dsDNA 抗体の上昇を認めたが, いずれの抗体の上昇も対照者にはみられなかった. 抗 RNP 抗体の上昇は認められなかった. 基準値を超えるものは抗セントロメア抗体が最も多く, 次いで抗 dsDNA 抗体を認めた. 抗セントロメア抗体の出現頻度は血中 PCB 低濃度群に比べ血中 PCB 高濃度群において高頻度であり, 油症において抗セントロメア抗体の出現に PCB が関与している可能性が考えられる.

### 参 考 文 献

- 1) Masuda Y and Yoshimura H : Polychlorinated biphenyls and dibenzo- furans in patients with Yusho and their toxicological significance : A Review. *Amer. J. Ind. Med.* 5 : 31-44, 1984.
- 2) Oishi S, Morita M and Fukuda H : Comparative toxicity of polychlorinated biphenyls and dibenzofurans in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 43 : 13-22, 1978.
- 3) Gonzalez FJ, Liu SY and Yano M : Regulation of cytochrome P450 genes : molecular mechanism. *Pharmacogenetics* 3 : 51-57, 1993.
- 4) 飯田隆男, 芥野岑男, 高田智, 中村周三, 高橋克巳, 増田義人 : ヒトの血液中におけるポリ塩化ビフェニルおよびポリ塩化クアテルフェニルについて. *福岡医誌* 72 : 185-191, 1981.
- 5) 増田義人, 山口早苗, 黒木広明, 原口浩一 : 最近の油症患者血液中のポリ塩化ビフェニル異性体. *福岡医誌* 76 : 150-152, 1985.
- 6) 増田義人, 原口浩一, 古野純典 : 油症患者における PCB 異性体の 30 年にわたる特異な残留. *福岡医誌* 94 : 136-143, 2003.
- 7) 飯田隆男, 戸高尊, 平川博仙, 飛石和夫, 松枝隆彦, 堀就英, 中川礼子, 古江増隆 : 油症患者血中ダイオキシン類レベルの追跡調査 (2001 年). *福岡医誌* 94 : 126-135, 2003.
- 8) Rier SE, Martin DC, Bowman RE, Dmowski WP and Becker JL : Endometriosis in rhesus monkeys (*Macaca mulatta*) following chronic exposure to 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Fundam. Appl. Toxicol.* 21 : 433-441, 1993.
- 9) Ohtake F, Takeyama K, Matsumoto T, Kitagawa H, Yamamoto Y, Nohara K, Tohyama C, Krust A, Mimura J, Chambon P, Yanagisawa J, Fujii-Kuriyama Y and Kato S : Modulation of oestrogen receptor signalling by association with the activated dioxin receptor. *Nature* 423 : 545-550, 2003.
- 10) 辻 博, 平橋高明, 緒方久修, 藤島正敏 : 油症患者における免疫機能の検討. *福岡医誌* 90 : 147-149, 1999.
- 11) Kavanaugh A, Tomar R, Reveille J, Solomon DH and Homburger HA : Guidelines for clinical use of the antinuclear antibody test and tests for specific autoantibodies to nuclear antigens. *Arch Pathol Lab Med.* 124 : 71-81, 2000.
- 12) 辻 博, 佐藤薫, 下野淳哉, 東晃一, 橋口衛, 藤島正敏 : 油症患者における甲状腺機能 : 油症発生 28 年後の検討. *福岡医誌* 88 : 231-235, 1997.

(Received for publication March 22, 2013)