

油症における末梢血リンパ球亜集団の検討

辻, 博
北九州津屋崎病院内科

<https://doi.org/10.15017/14906>

出版情報：福岡醫學雑誌. 100 (5), pp.131-135, 2009-05-25. 福岡医学会
バージョン：
権利関係：

油症における末梢血リンパ球亜集団の検討

北九州津屋崎病院 内科

辻 博

Lymphocyte Subpopulations in Patients with Yusho

Hiroshi TSUJI

Department of Internal Medicine, Kitakyushu-Tsuyazaki Hospital, Fukuoka 811-3307, Japan

Abstract To investigate chronic immune effects of polychlorinated biphenyl (PCB) and polychlorinated dibenzofuran (PCDF), lymphocyte subpopulations in peripheral blood were studied in 156 patients with Yusho in 2008. Significant relationships between the concentrations of 2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofuran (PeCDF) in the blood and the absolute densities of the total lymphocyte population, or of the T-cell subpopulation reactive with CD4 were observed, while there was no correlation between the blood PCB levels and the densities of total lymphocyte population, or CD4, CD8 or CD20 positive cells in peripheral blood. Mean absolute densities of total lymphocyte population and T-cell subpopulation expressing CD4 were significantly increased in the Yusho patients with high 2,3,4,7,8-PeCDF levels compared with those in the patients with low 2,3,4,7,8-PeCDF levels. We conclude that the increase of CD4 positive cells in patients with Yusho may be associated with blood 2,3,4,7,8-PeCDF levels.

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¹⁾²⁾。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が、その機構の詳細は未だ不明である³⁾。油症発生以来40年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^{4)~6)}。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⁷⁾。

最近、PCBおよび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⁸⁾⁹⁾。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、自己抗体では抗核抗体を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¹⁰⁾。

今回我々は、2008年度福岡県油症一斉検診において末梢血リンパ球亜集団を測定し、油症原因物質であるPCDFの細胞性免疫に対する慢性的影響について検討した。

対象および方法

2008年度福岡県油症一斉検診を受診した油症患者157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、末梢血リンパ球亜集団の測定に同意が得られた156例を対象者とした。

検診の内容は自覚症状、既往歴、家族歴、理学的所見、検尿、赤血球沈降速度、末梢血液検査、

血液生化学検査, 胸部レントゲン検査および心電図などよりなり, 採血は午前中の空腹時に行なった. 白血球はフローサイトメトリー法 (XE-2100, シスメックス社) により, リンパ球は鏡検法により測定した. リンパ球亜集団として helper/inducer T 細胞を示す CD4 陽性細胞, suppressor/cytotoxic T 細胞を示す CD8 陽性細胞および B 細胞を示す CD20 陽性細胞を標識抗ヒトマウスモノクローナル抗体 (T4-FITC, T8-RDI および CD20-FITC, ベックマンコールター社) を用いたフローサイトメトリー法 (FACSCalibur フローサイトメーター, 日本ベクトン・ディッキンソン社) により測定した. リンパ球亜集団は, 総リンパ球に対する比率および絶対密度で表した.

また, 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-pentachlorodibenzofuran (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 2008 年度福岡県油症一斉検診において測定した 156 例の測定値を用いてリンパ球およびリンパ球亜集団との関連について検討した. 血中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度は 2008 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 2 例, 2002 年度 1 例, 2003 年度 3 例, 2004 年度 5 例, 2005 年度 9 例, 2006 年度 89 例, 2007 年度 26 例の計 135 例の測定値を用いてリンパ球およびリンパ球亜集団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, 平均値の比較については t 検定を用いた.

結 果

2008 年度福岡県油症一斉検診を受診し, 末梢血リンパ球亜集団の測定に同意が得られた油症患者 156 例の内訳は女性 81 例, 男性 75 例で, 平均年齢は 63.4 ± 13.5 (36 - 91) 歳であった. 血中 PCB 濃度と年齢の間に有意の正の相関 ($r=0.483$, $P < 0.001$) を, 血中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度と年齢の間に有意の正の相関 ($r=0.407$, $P < 0.001$) を認めた.

油症患者 156 例について血中 PCB 濃度と末梢血リンパ球, リンパ球亜集団との相関について検討した (Table 1). 血中 PCB 濃度と末梢血リンパ球数の間に相関を認めなかった. 末梢血リンパ球亜集団については血中 PCB 濃度と CD4 陽性細胞数, CD8 陽性細胞数および CD20 陽性細胞数の間に相関をみなかった. また, 末梢血リンパ球亜集団の総リンパ球に対する比率についても血中 PCB 濃度と CD4 陽性細胞, CD8 陽性細胞および CD20 陽性細胞の間に相関をみなかった.

次に, 血中 PCB 濃度 2.2 ppb 未満の 117 例を血中 PCB 低濃度群, 血中 PCB 濃度 2.2 ppb 以上の 39 例を血中 PCB 高濃度群として, 両群間のリンパ球, CD4 陽性細胞, CD8 陽性細胞および CD20 陽性細胞について検討を行なった (Table 2). 血中 PCB 低濃度群の平均血中 PCB 濃度は

Table 1 油症患者における血中 PCB 濃度と末梢血リンパ球数, CD4 陽性細胞数, CD8 陽性細胞数および CD20 陽性細胞数の関連

	r
リンパ球	0.048
CD4 陽性細胞	0.108
CD8 陽性細胞	0.036
CD20 陽性細胞	- 0.054

Table 2 血中 PCB 低濃度群および高濃度群におけるリンパ球およびリンパ球亜集団

No.		PCB 濃度	
		< 2.2 ppb 117	≥ 2.2 ppb 39
リンパ球	(/μl)	1759.3 ± 533.7	1884.9 ± 483.1
CD4 陽性細胞	(/μl)	768.1 ± 262.5	873.6 ± 271.1 ^a
CD8 陽性細胞	(/μl)	521.7 ± 229.7	562.2 ± 217.3
CD20 陽性細胞	(/μl)	189.4 ± 106.6	187.7 ± 100.7

^aP < 0.05 vs. PCB 濃度 < 2.2 ppb

Table 3 油症患者における血中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度と末梢血リンパ球数, CD4 陽性細胞数, CD8 陽性細胞数および CD20 陽性細胞数の関連

	r
リンパ球	0.206 ^a
CD4 陽性細胞	0.186 ^a
CD8 陽性細胞	0.109
CD20 陽性細胞	0.147

^aP < 0.05.**Table 4** 血中 2,3,4,7,8-PeCDF 低濃度群および高濃度群におけるリンパ球およびリンパ球亜集団

No.		2,3,4,7,8-PeCDF 濃度	
		< 300 pg/g lipids 111	≥ 300 pg/g lipids 24
リンパ球	(/μl)	1708.4 ± 466.9	2039.1 ± 399.8 ^a
CD4 陽性細胞	(/μl)	759.1 ± 244.6	914.4 ± 250.2 ^b
CD8 陽性細胞	(/μl)	508.5 ± 201.6	581.0 ± 200.4
CD20 陽性細胞	(/μl)	176.1 ± 88.8	209.1 ± 113.1

^aP < 0.005 vs. 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度 < 300 pg/g lipids, ^bP < 0.01 vs. 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度 < 300 pg/g lipids.

1.12 ± 0.55 ppb, 血中 PCB 高濃度群の平均血中 PCB 濃度は 3.31 ± 1.24ppb であった. 末梢血リンパ球数は両群間に差をみなかった. リンパ球亜集団では CD4 陽性細胞は血中 PCB 低濃度群 768.1 ± 262.5/μl に対し血中 PCB 高濃度群 873.6 ± 271.1/μl と有意の上昇を認めた (P < 0.05). CD8 陽性細胞, CD20 陽性細胞は両群間に差をみなかった. また, 血中 PCB 低濃度群および血中 PCB 高濃度群の CD4 陽性細胞, CD8 陽性細胞および CD20 陽性細胞の総リンパ球に対する比率に差をみなかった.

2008 年度福岡県油症一斉検診を受診し末梢血リンパ球亜集団の測定に同意が得られた油症患者 156 例中, 血中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度が測定された 135 例について血中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度と末梢血リンパ球, リンパ球亜集団の関連について検討した (Table 3). 血中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度と末梢血リンパ球数の間に有意の正の相関を認めた (r=0.206, P < 0.05). 末梢血リンパ球亜集団については血中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度と CD4 陽性細胞数の間に有意の正の相関を認めた (r=0.186, P < 0.05). 血中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度と CD8 陽性細胞および CD20 陽性細胞の間に相関をみなかった. また, 末梢血リンパ球亜集団の総リンパ球に対する比率については血中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度と CD4 陽性細胞, CD8 陽性細胞

および CD20 陽性細胞の間に相関をみなかった.

次に, 血中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度 300 pg/g lipids 未満の 111 例および 300 pg/g lipids 以上の 24 例について両群間のリンパ球, 末梢血リンパ球亜集団の検討を行なった (Table 4). 平均血中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度はそれぞれ 69.5 ± 76.5 pg/g lipids, 537.6 ± 208.9 pg/g lipids であった. 末梢血リンパ球数は血中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度 300 pg/g lipids 未満群 1708.4 ± 466.9/μl に対し 300 pg/g lipids 以上群では 2039.1 ± 399.8/μl と有意の上昇を認めた (P < 0.005). そして, 末梢血リンパ球亜集団では CD4 陽性細胞は血中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度 300 pg/g lipids 未満群 759.1 ± 244.6/μl に対し 300 pg/g lipids 以上群では 914.4 ± 250.2/μl と有意の上昇を認めた (P < 0.01). CD8 陽性細胞および CD20 陽性細胞は両群間に差をみなかった. CD4 陽性細胞, CD8 陽性細胞および CD20 陽性細胞の総リンパ球に対する比率は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. 油症発生 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¹¹⁾。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、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¹⁰⁾。

今回の検討では血中 PCB 濃度と末梢血リンパ球、CD4 陽性細胞、CD8 陽性細胞および CD20 陽性細胞の間に相関をみなかったが、血中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度と末梢血リンパ球数、CD4 陽性細胞の間に相関が認められた。油症患者の末梢血リンパ球、helper/inducer T 細胞を示す CD4 陽性細胞の増加に 2,3,4,7,8-PeCDF の関与が示唆された。そして、血中 PCB 濃度が高値の油症患者では低値の患者に比べ helper/inducer T 細胞を示す CD4 陽性細胞の増加が認められた。また、血中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度 300 pg/g lipids 未満および 300 pg/g lipids 以上の患者の比較において 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度が高値の油症患者では低値の患者に比べ末梢血リンパ球、CD4 陽性細胞の増加を認めた。血中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度が高値の油症患者にみられるリンパ球の増加は helper/inducer T 細胞を示す CD4 陽性細胞の増加によるものと考えられ、CD4 陽性細胞の増加には血中 PCB 濃度に比べ血中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度の関与がより大きいと考えられた。そして、血中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度が高値の油症患者では低値の患者に比べ helper/inducer T 細胞を示す CD4 陽性細胞の増加が認められ、油症患者に高頻度にみられる免疫グロブリン上昇や自己抗体出現の原因となっている可能性が示唆された。油症発生以来 40 年が経過し、種々の亜急性中毒症状は軽快しているが、血中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度が高値の油症患者では未だに helper/inducer T 細胞を示す CD4 陽性細胞が増加していると考えられる。

今後は細胞性免疫機能検査としてフィトヘムアグルチニン (PHA) およびコンカナバリン A

(Con-A) などのマイトジェン刺激によるリンパ球幼若化反応を検討し油症原因物質である PCDF の慢性的影響について検討する必要があると考えられる。

総 括

2008 年度福岡県油症一斉検診を受診した油症患者 156 例について末梢血リンパ球亜集団を測定し、血中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度および血中 PCB 濃度との関連について検討した。血中 PCB 濃度と末梢血リンパ球、CD4 陽性細胞、CD8 陽性細胞および CD20 陽性細胞の間に相関をみなかった。血中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度と末梢血リンパ球数、CD4 陽性細胞の間に相関を認め、油症患者の末梢血リンパ球、CD4 陽性細胞の増加に 2,3,4,7,8-PeCDF の関与が示唆された。そして、血中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度が高値の油症患者において低値の患者に比べ末梢血リンパ球、CD4 陽性細胞の増加を認めた。

参考文献

- 1) Masuda Y and Yoshimura H : Polychlorinated biphenyls and dibenzofurans 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 monk-

- eyes (*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) 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 26, 2009)