

油症における末梢血リンパ球亜集団に関する検討

辻, 博
北九州若杉病院西日本総合医学研究所

松村, 潔
北九州若杉病院内科

<https://doi.org/10.15017/2328862>

出版情報：福岡醫學雑誌. 110 (2), pp.109-112, 2019-06-25. 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に関する検討

¹⁾北九州若杉病院 西日本総合医学研究所

²⁾北九州若杉病院内科

辻 博¹⁾, 松村 潔²⁾

Lymphocyte Subpopulations in Patients with Yusho

Hiroshi TSUJI¹⁾ and Kiyoshi MATSUMURA²⁾

¹⁾*Nishinohon Research Institute of Medical Science, Kitakyushu Wakasugi Hospital*

²⁾*Department of Internal Medicine, Kitakyushu Wakasugi Hospital*

Abstract

To investigate chronic immune effects of polychlorinated biphenyls (PCBs), total lymphocyte population and lymphocyte subpopulations in peripheral blood were studied in 216 subjects in 2018. A significant relationship between the concentration of PCB in blood and the percentage of CD3 positive T lymphocyte was observed. However, there was no correlation between the concentration of blood PCB and the density of total lymphocyte population, or the percentage of CD20 positive B lymphocyte. The percentages of T lymphocyte expressing CD3 were significantly decreased in 167 Yusho patients compared with those in 25 control subjects. We conclude that the percentage of T lymphocytes decrease in patients with Yusho, and it may be associated with PCB levels in the blood.

Key words : Yusho, Lymphocyte subpopulation, PCB

はじめに

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部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50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⁾。

近年、PCB、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、免疫機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、1996年度福岡県油症一斉検診において血中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油症患者における免疫機能の障害が推測された¹⁰⁾。そして、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

Correspondence author: Hiroshi TSUJI
Nishinohon Research Institute of Medical Science, Kitakyushu Wakasugi Hospital, Tanaka 275, Sasaguri, Kasuya-gun, Fukuoka 811-2416, Japan
Tel : + 81-92-947-0511 Fax : + 81-92-947-1552
E-mail : htsuji@kitakyu-hp.or.jp

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¹¹⁾。

今回、2018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、油症における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

2018年度福岡県油症一斉検診において15歳以上の受診者218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216例を対象とした。

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った。白血球数およびリンパ球比率はフローサイトメトリー法(XE-2100, シスメックス社)により測定した。リンパ球亜集団の測定は抗ヒトマウスモノクローナル抗体を用いフローサイトメトリー法により、T細胞を示すCD3陽性細胞をCD3(Leu-4) FITC(日本ベクトン・ディッキンソン(株))を用いて、B細胞を示すCD20陽性細胞をB1-FITC(ベックマン・コールター(株))を用いてBD FACSCanto IIフローサイトメーター(BD Biosciences)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。

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行った。血中PCB濃度は2018年度福岡県油症一斉検診において測定し

た216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

2018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15歳以上の受診者216例の内訳は女性122例、男性94例で、平均年齢は64.1 ± 13.5(15~91)歳であり、油症患者167例、油症患者(同居家族)24例、未認定患者25例であった。血中PCB濃度と年齢の間に有意の正の相関($r=0.569$, $P < 0.001$)を認めた。

2018年度福岡県油症一斉検診の受診者216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の総リンパ球に対する比率については血中PCB濃度とCD3陽性細胞の間に弱いながらも有意の負の相関($r = -0.173$, $P < 0.05$)を認めたが、血中PCB濃度とCD3陽性細胞数の間に相関をみなかった。血中PCB濃度とCD20陽性細胞の比率あるいはCD20陽性細胞数の間に相関をみなかった。

油症患者167例について未認定患者25例を対照者として、両群間の末梢血リンパ球、CD3陽性細胞およびCD20陽性細胞について検討した(Table 2)。対照者の平均血中PCB濃度は 0.38 ± 0.28 ppb、油症患者の平均血中PCB濃度は 1.05 ± 0.91 ppbであった。末梢血リンパ球数は

Table 1 Correlation coefficients between PCB concentration in blood and total lymphocyte population, or lymphocyte subpopulations

		r
Total lymphocyte	(/ μ l)	- 0.035
CD3 positive cell	(%)	- 0.173*
	(/ μ l)	- 0.095
CD20 positive cell	(%)	- 0.079
	(/ μ l)	- 0.090

* $P < 0.05$.

Table 2 Total lymphocyte population and lymphocyte subpopulations in patients with Yusho and in controls

No.		Controls 25	Yusho 167
Total lymphocyte	(/ μ l)	1,855 \pm 502	1,775 \pm 519
CD3 positive cell	(%)	71.3 \pm 9.0	66.7 \pm 9.7*
	(/ μ l)	1,311 \pm 320	1,186 \pm 398
CD20 positive cell	(%)	10.5 \pm 4.1	10.1 \pm 4.8
	(/ μ l)	201 \pm 105	181 \pm 109

*P < 0.05 vs. Controls.

対照者 1,855 \pm 502/ μ l に対し油症患者 1,775 \pm 519/ μ l と差をみなかった。CD3 陽性細胞の総リンパ球に対する比率は対照者 71.3 \pm 9.0% に比べ油症患者では 66.7 \pm 9.7% と有意の低下を認めた (P < 0.05)。CD3 陽性細胞数は対照者 1,311 \pm 320/ μ l に対し油症患者では 1,186 \pm 398/ μ l と低下傾向を認めたが、差をみなかった。CD20 陽性細胞の比率は対照者 10.5 \pm 4.1% に対し油症患者では 10.1 \pm 4.8% と差をみなかった。CD20 陽性細胞数は対照者 201 \pm 105/ μ l に対し油症患者では 181 \pm 109/ μ l と低下傾向を認めたが、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¹⁰⁾。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¹¹⁾。さらに、2007 年

度福岡県油症一斉検診において、血中 2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofuran (PeCDF) 濃度と免疫グロブリン IgA およびリウマチ因子との間に正の相関を、抗核抗体を血中 2,3,4,7,8-PeCDF 低濃度群に比べ高濃度群に高頻度に認めた。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 2,3,4,7,8-PeCDF が関与している可能性が考えられ、液性免疫に対する 2,3,4,7,8-PeCDF の慢性的影響が示唆された¹²⁾。そして、油症におけるリンパ球亜集団への影響については 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 PCB 濃度および血中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度との関連について報告されている。血中 PCB 濃度と末梢血リンパ球, 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 陽性細胞の間に相関はみられなかったが、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。また、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¹³⁾。

今回の検討では 2018 年度福岡県油症一斉検診の受診者 216 例について血中 PCB 濃度と末梢血リンパ球亜集団の関連について検討し、血中 PCB 濃度と末梢血リンパ球, B 細胞を示す CD20 陽性細胞の間に相関をみなかったが、T 細胞を示す CD3 陽性細胞の総リンパ球に対する比率の間に

負の相関が認められた。T細胞を示すCD3陽性細胞の比率の低下にPCBの関与が示唆された。そして、油症患者では対照者に比べT細胞を示すCD3陽性細胞の比率の低下が認められた。油症患者167例について未認定患者25例を対照者としてCD3陽性細胞およびCD20陽性細胞を比較し、B細胞を示すCD20陽性細胞の比率および絶対密度は油症患者および対照者の間に差をみなかったが、CD3陽性細胞の総リンパ球に対する比率は対照者に比べ油症患者において低下を認めた。CD3陽性細胞の絶対密度は対照者に比べ油症患者において低下傾向を認めた。油症患者におけるT細胞を示すCD3陽性細胞の低下にPCBの慢性的影響が考えられる。

油症発生50年後の2018年度福岡県油症一斉検診受診者におけるリンパ球亜集団の検討において、油症患者ではT細胞を示すCD3陽性細胞の比率の低下を認め、血中PCB濃度とCD3陽性細胞の比率の間に弱いながらも負の相関を認めることより油症患者におけるT細胞の比率の低下にPCBの関与が示唆された。油症におけるリンパ球亜集団に対する慢性的影響の機序は不明であるが、油症の原因物質として毒性影響が大きいと考えられるPCDFの影響についての検討が必要と思われる。

総 括

2018年度福岡県油症一斉検診受診者216例について末梢血リンパ球亜集団を測定し、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、B細胞を示すCD20陽性細胞の間に相関をみなかったが、T細胞を示すCD3陽性細胞の比率との間に負の相関を認めた。油症患者では対照者に比べT細胞を示すCD3陽性細胞の比率の低下が認められ、油症患者におけるT細胞の比率の低下にPCBの関与が示唆された。

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, Fukuda H : Comparative toxicity of polychlorinated biphenyls and dibenzofurans in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 43 : 13-22, 1978.
- 3) Gonzalez FJ, Liu SY, 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, 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.
- 11) 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.
- 12) 辻博 : 油症患者における免疫機能の検討. 平成19年度厚生労働科学研究費補助金 食品の安心・安全確保推進研究事業「熱媒体の人体影響とその治療法に関する研究」平成19年度総括・分担研究報告書 (主任研究者: 古江増隆) pp. 37-39, 2008.
- 13) 辻博 : 油症における末梢血リンパ球亜集団の検討. *福岡医誌* 100 : 131-135, 2009.

(Received for publication March 22, 2019)