

国立公衆衛生院研究懇話会記事

第 253 回 (平成 3 年 4 月 25 日)

1. コチニンの心筋エネルギー代謝および心機能に対する作用 —— ラット摘出心灌流標本における ^{31}P -NMR による検討

山田 重行 (生理衛生学部)

タバコ煙に含まれる有害物質として一般によく知られているニコチンの心臓・血管系機能に対する作用としては、陽性的変時、変力効果や収縮、拡張期血圧の上昇などがある。ところが、喫煙習慣と血圧に関する疫学調査成績では、喫煙習慣を有する者の血圧は、非喫煙者のそれより低いことが示されている。演者らが健常日本人男性1497名について調査した成績においても同様の傾向が認められており、コチニンの血圧上昇作用は一過性であり、喫煙の慢性影響としては、むしろ血圧降下的であると言える。

高血圧は、虚血性心疾患の主要なリスクファクターと言われており、喫煙習慣もまた上述のように血圧を低下させるにもかかわらず当疾患の主要なリスクファクターとなっている。このことは一見矛盾するようと思われるが、多くの疫学調査が支持している知見であり、真実と思われる。これらの知見を矛盾なく説明する糸口を見つけるために、これまで殆ど着目されずにきた、ニコチンの主要代謝産物であるコチニンに注目した。この物質には血管平滑筋弛緩作用のあることが報告されており、かつ、生物学的半減期がニコチンの30分に比して約20時間と長く、作用が持続的である。こうしたコチニンの性質や作用は、喫煙習慣を有する者の血圧低下現象の基盤となり得るものと考えられるが、ニコチンの化学構造をほぼそのまま保持しているコチニンが、心臓に対して無作用のまま体外に排泄されてしまうとは考えにくい。そこで本研究では、コチニンの心臓に対する直接作用を心機能と心筋エネルギー代謝の観点から検討した。

^{31}P -MNR 測定は生体のエネルギー代謝研究の重要な手法となっているが、演者らは NMR 装置のサー

フェイス・プローブが灌流ラインや温度可変装置などの周辺装置の装着に十分な空間を有していることに着目し、これ等の装置をプローブに組み込み、ラット摘出心の灌流に適した大きさのサドル型コイルを作製し、良好な S/N 比でもって灌流実験を行うことを可能とした。

NMR 測定は日本電子製核磁気共鳴装置 GSX-270 WB を使用し、共鳴周波数109.34MHz, 45°, 幅15 μsec のパルスにより ^{31}P の測定を行った。積算時間は5分間、180回積算とした。

実験はコチニンの心筋に対する直接作用を検出し易くするため、対照群、(-) -コチニン12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (灌流液中濃度) 投与群、および (-) -コチニン25.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (灌流液中濃度) 投与群の3群において可逆的虚血後の心機能と心筋エネルギー代謝の変化を追跡した。即ち、心機能測定のためのバルーンを左室に挿入したラット摘出心臓を Langendorff 式に15分灌流、15分虚血さらに60分再灌流し、5分毎に ATP、クレアチン磷酸、無機磷、細胞内 pH 等に着目し、心機能、灌流量と共に追跡した。ここで心機能は心拍数 $\times$ 左室圧 pressure-rate product (PRP) で評価した。

コチニンは肝臓でニコチンの pyrrolidine 環が酵素酸化されることにより生じるが、上述のように喫煙を中止してからも長時間血中に残存し、常習喫煙者の平均血中濃度は300ng/ml と報告されている。血中濃度は個体により変動が大きく、上限は900ng/ml にも及ぶと報告されている。演者らの実験は、最高濃度25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で行われているので上限値の約28倍ということになるが、以下に述べるように、この濃度で明かな作用が摘出心に対して認められるので、コチニンの生体内

での有効濃度はこれより更に低い所にあるものと考えられ、300ng/ml程度の濃度でも有意な生体作用が惹起されるものと思われる。

ラット灌流心31PNMR スペクトルは、虚血にするときクレアチン磷酸のピークが低下し、また、灌流による wash out が無くなるので無機磷のピークが高くなり、さらに無機磷のピークがクレアチン磷酸のピークの側に移動してくる。これは、心筋内の pH 低下のため起こる無機磷のピークの chemical shift の変化によるものと考えられている。β-ATP のピークは虚血によりコントロール灌流時の60%前後に減少する。灌流を再開すると無機磷のピークは急激に減少し、その後、軽度の増加傾向に転じる。クレアチン磷酸のピークは逆に急激に増加 (rebound recovery) した後、徐々に減少する。なお、rebound recovery 現象は、虚血後の再灌流において、心臓の機械的機能は低下しているものの心筋細胞のミトコンドリア等のエネルギー産生系はまだ障害されていないため生産と消費のバランスが生産の側に片寄って発現するものと考えられている。β-ATP のピークは再灌流の初期に若干増加し、その後大きな変化はなく、Control 灌流時の70%前後で推移する。以上の傾向は対照群、12.5μg 群および25μg 群に共通して認められたが、その程度は同一ではなかった。

機械的な心機能の指標として算出した PRP は虚血作成とともに急速に低下し、5分後にはほぼ心臓の拍動が停止して0となり、灌流再開後各群とも回復を示し3~4分後にはほぼ安定状態に達した。25μg 群の PRP は、対照群、12.5μg 群に比べ常に低値であった。

冠流量は12.5μg 群では多い傾向が認められたが、25μg 群では増加傾向が明らかではなかった。しかし、再灌流後40分位から対照群との PRP の差が小さくなって心機能低下による灌流量の減少が緩和されてくると灌流量が対照群のそれを上回ることから、25μg 群においても12.5μg 群と同様、血管平滑筋弛緩作用に基づく冠流量の増加がもたらされているものと考えられる。

以上の結果から次のことが明らかになった。まず、コチニンには機械的心機能抑制作用があること、これは、クレアチン磷酸の rebound recovery 現象がコチニン投与群で著しいことから理解される。次に、磷酸代謝の阻害作用の存在である。このことは、25μg 群において無機磷が虚血時に少なく、再灌流時に多くなること、および、ATP ならびにクレアチン磷酸と ATP の比が、やはり25μg 群において前者は減少、後者は増加することによって示唆される。これらの知見は、喫煙が虚血性心疾患の主要な危険因子であるとする疫学的事実の発生機序を考える上で意義あるものと考えられる。

2. ニコチン酸の代謝について

湯山 駿介 (栄養生化学部)

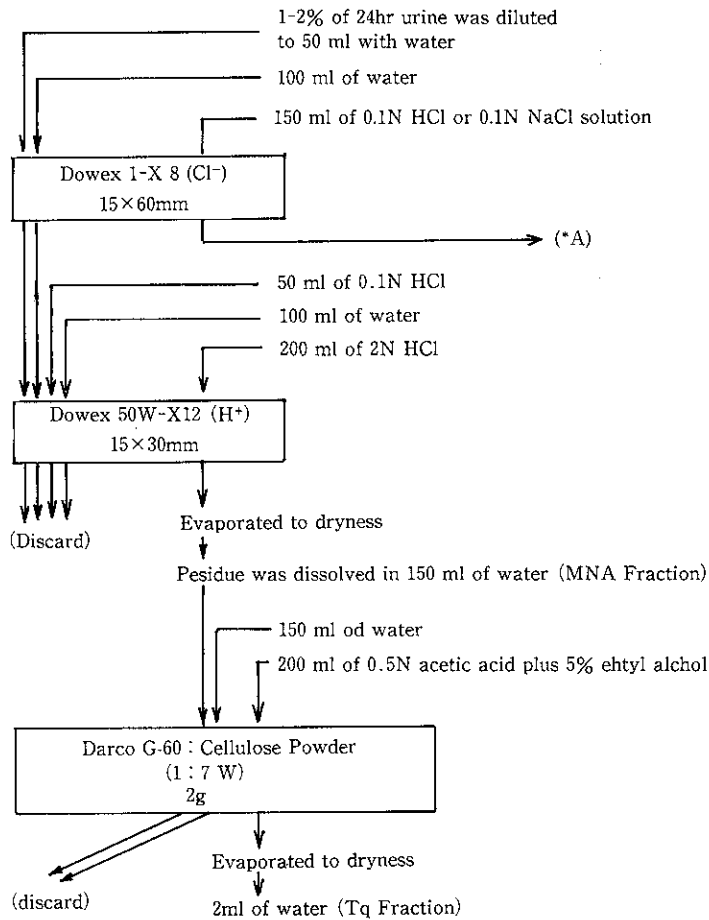
ニコチン酸の誘導体の一つであるトリゴネリン (Tg) は植物の代謝産物として良く知られており、特にサザエ、ホタテガイ、エンドウ、セロリー、コーヒー豆、インスタントコーヒー等に多量に含まれている。これらの食品を摂取しているヒトの生体内で脱メチル化されてニコチン酸 (NiA) に変換されるならば、ナイアシンの栄養所要量に多大な影響を与えることになる。トリプトファン-ナイアシン代謝 (特に NAD 経路) に関与する代謝産物の排泄量の変動に影響を与える。NiA より生成される代謝産物を中心にして報告する。

健康な某女子大生 (20-22歳) 9名を被験者として一定量の食事 (約600カロリー/Day) を摂取させ、4日目の尿を採取後、NiA 50mg (406μmole) を投与した1

日尿採取、1日において二群に分け、一方に Tg 50mg (288μmole)、他方に N-メチル-2-ピリドン-5-カルボン酸 (Tg-2Py) 50mg (326μmole) を投与し、1日尿を採取した。それぞれの尿中に排泄されてくる Tg, Tg-2Py, N¹-メチリニコチン酸アミド (MNA) の排泄量の変動について検討した。

代謝産物の尿からの抽出法は図1に示した。MNA の定量法は Huff 等の方法で定量し、また Tg, Tg-2Py は高性能セルロースプレートに塗布し、展開後、TLC-スキャナーにかけ、ピーク面積値より算出した。

NiA, Tg, Tg-2Py 投与時の Tg-2Py, Tg, MNA の排泄量の変動と投与量に対する変換率を示した (表1)。



* This solution was applied to Darco G-60 column. This column was washed with 180 ml of water and eluted with 50% ethyl alcohol contained 5% pyridine. This solution was evaporated to dryness and the residue was dissolved in 2 ml of water (Tq-2py Fraction).

Fig.1. Extraction of N¹-methyl-2-pyridone-5-carboxylic acid, trigonelline and N¹-methylnicotinamide from the urine.

普通食摂取時では Tg-2Py が 28.9-41.6 μ mole/day 排泄されており Lindenblad 等の報告の範囲内にあり、日本人にも排泄されていることを明らかにした。Tg の排泄量は MNA と同程度であることはすでに報告した(1989年湯山等)。NiA 投与時では Tg, Tg-2Py, MNA の排泄量は増加し、投与量に対してそれぞれ 5.5, 3.3, 13% が変換されることを明らかにした。この結果より NiA から Tg あるいは Tg-2Py に変換されることを明らかにした。MNA への変換は多くの研究者の報告と一致している。Tg 投与時では Tg の排泄

量は増加する。投与量に対して約 20% が未変化体として回収された。また Tg-2Py の排泄量は増加し、10% が変換されることを明らかにした。Tg から MNA への変換は観察されなかった。この結果から、Tg から MNA の直接の変換(アミド化)、Tg から NiA をへて(脱メチル化)NAD、ニコチン酸アミド、MNA には変換されないことを明らかにした。Tg-2Py 投与時では当然排泄量は増加し、投与に対して 51% が回収され、Tg, MNA への排泄量の変動は観察されなかった。Tg-2Py が N-メチル-2-ピリルビン-5-カルボキシア

Table 1. Urinary excretion of various metabolites of nicotinic acid before and oral administration of 50 mg of nicotinic acid (406 μ mole), trigonelline (288 μ mole) and N¹-methyl-2-pyridone-5-carboxylic acid (326 μ mole)

Compounds administered	Metabolites	Subjects	Urinary metabolites		% of dose excreted in urine
			Before dose μ mole/day	After dose μ mole/day	
Nicotinic acid	N ¹ -Methyl-2-pyridone-5-carboxylic acid	(9)	36.0 $\pm$ 4.7	49.8 $\pm$ 3.4	3.3 $\pm$ 0.7
	Trigonelline	(9)	25.1 $\pm$ 2.6	47.3 $\pm$ 4.1	5.5 $\pm$ 0.5
	N ¹ -Methyl-nicotinamide	(9)	24.0 $\pm$ 2.8	75.8 $\pm$ 6.4	12.3 $\pm$ 1.7
Trigonelline	N ¹ -Methyl-2-pyridone-5-carboxylic acid	(5)	35.7 $\pm$ 4.2	64.5 $\pm$ 6.1	10.0 $\pm$ 0.8
	Trigonelline	(5)	26.8 $\pm$ 1.9	86.4 $\pm$ 3.4	20.7 $\pm$ 1.2
	N ¹ -Methyl-nicotinamide	(5)	24.9 $\pm$ 2.7	24.6 $\pm$ 3.1	—
N ¹ -Methyl-2-pyridone-5-carboxylic acid	N ¹ -Methyl-2-pyridone-5-carboxylic acid	(4)	36.4 $\pm$ 5.9	203.6 $\pm$ 6.6	51.3 $\pm$ 1.7
	Trigonelline	(4)	23.0 $\pm$ 1.7	23.0 $\pm$ 1.7	—
	N ¹ -Methyl nicotinamide	(4)	23.0 $\pm$ 2.8	22.5 $\pm$ 2.4	—

ミドと同様に最終代謝産物であるか否かについては現在ところ明らかではない。

以上の結果から、NiA は Tg, Tg-2Py, MNA に変換され、Tg は Tg-2Py に変換されるが MNA には変換されない。また Tg-2Py は Tg, Tg-2Py には変換さ

れない。従って、Tg を多く含む食物 (食品) を摂取しても NiA への変換が起こらないことからナイアシンの所要量には影響しないと考えられる。Tg が Tg-2Py に変換されることは非常に興味ぶかい。ラットについての結果は割愛させていただきます。

第 254 回 (平成 3 年 5 月 23 日)

1. 地域歯科保健診断について—新潟県と埼玉県を例にとって—

瀧口 徹 (疫学部)

我が国の歯科保健医療の技術水準は国際的に高い評価を受けている。一方、第一次予防を主眼とした公衆衛生的な歯科疾患対策は十分であると評価されていない。この治療中心の歯科保健医療対策の影響は 1967～1983 年の WHO による国際比較結果に顕著に表れている。すなわち、12 歳児の永久歯一人平均齲蝕数 (以下、DMFT 指数) が先進工業国 9 カ国が明らかな減少傾向を示したのに対し、日本は減少傾向が見ら

れなかった。

しかし先頃、厚生省が老後も豊かな食生活を維持するための方策の一つとして、80 歳で 20 本以上の歯を残そうという 8020 (ハチマルニマル) 運動を提唱したことは注目される。疾病構造の変化と高齢化の対策の一環として日本の歯科保健は新たな視点と展開が今後求められるであろう。この 8020 の実現には歯科疾患の疫学的特性からみて学齢期の齲蝕予防と成人期の歯周疾

患者防が不可欠である。疫学的手法を用いた地域歯科健康診断を行ない地域の問題点を明確化し、各種保健対策における歯科保健の優先順位(プライオリティー)を決定することがまず必要である。特に行政において優先順位の議論は予算とマンパワーの配分を決める上で重要であり、地域歯科保健診断はそのための重要な基礎資料を提供するであろう。今回、こうした視点から県レベルの診断の実例を発表者が経験した新潟県と埼玉県に関して提示した。

まず、新潟県においては1981年から県が中心となって「むし歯半減10年運動」を展開し、大学、歯科医師会などの協力を得て包括的な歯科保健対策を展開してきている。

その結果として乳幼児期については、1965年に3歳児の齲蝕罹患率が86.5%であったが年々減少してきて1987年には61.5%まで下がってきている。この原因は歯科検診、歯科保健指導、フッ素塗布などの乳歯齲蝕予防対策および啓発活動が広範に展開されたことに加えて全国的にも見られる減少傾向が同県でも起こり、相乗効果がでたと考えられる。

学齢期については、WHOの指標年令の1つである12歳児でみるとDMFT指数が最小の市町村が1.54本なのに対し最大の市町村は7.85本と格差が大きい。この要因として1970年から進展してきているフッ素洗口法の市町村間での普及の違いが大きいと診断された。そこで、1981年から全県の小中学校の齲蝕罹患データを集約し、新潟県の12歳児のDMFT指数を西暦2000年までに3以下にするためのミニマムの条件を求める解析を行なった。その結果、実現可能な条件として「1992年までに就学前から41%の児童(1986年は22%)が適切な管理下でフッ化物洗口法を実施すること」と診断された。なお、この指摘はその後の歯科保健行政施策改善に寄与している。

成人期の歯周疾患の罹患状況はほぼ全国平均で県特有の傾向は認められないが、全国共通の問題でもある対策を講じる場の問題と提供するプログラムの問題が指摘されている。

次に埼玉県の場合であるが、乳幼児期は1976年から1989年までの3歳児の乳歯1人平均齲蝕数(dmft指数)でみると、4.0本から2.0本と半減した。しかし、ここ数年の減少傾向は停滞している。この減少傾向停滞の原因として、各市町村の経年変化は一律でなく、罹患状況の市町村格差は大きいままであることが指摘された。

学齢期については、1977年からの小中学生のDMFT指数の年次推移をみるとほぼ全国平均の状況で僅かに減少傾向が見られるにすぎない。一方、第二次予防の状況を示す処置歯率は小中学校とも約90%と好成績であり、これ以上の値は通常望めない限界値に達している。

また、市町村間の格差は学年を追うごとに増加し、12歳児においてDMFT指数3.0以下の市町村は5%に満たない現状である。このため、学齢期の歯科保健対策を従来の治療中心から予防中心へと変化させること、特に、従来対策がほとんどされてこなかった歯の質の強化対策の導入が必要と診断された。

成人期は1987年の調査結果からみると、30歳代から残存歯が20本未満の人が出現し始め、50歳代で約3分の1、60歳代で約3分の2の人が残存歯20本未満で、さらに約15%の人が無歯顎であった。以上のことから、今後30~40歳代の年齢層を中心に歯科保健対策を講じる必要があると診断された。

なお、本診断結果の要旨は「埼玉県歯科保健将来構想検討委員会最終報告」として県に提出され、平成3年度これを受けた県の予算措置が開始された。

2. 単純ヘルペスウイルス感染症の疫学

本藤 良(衛生微生物学部)

単純ヘルペスウイルス(HSV)には、1型と2型がある。このウイルスの最大の特徴は、初感染の後に潜伏感染を起こすことである。つまり一度感染するとそのヒトは、終生これらウイルスに共存共栄を強いられ

ることになる。潜伏感染成立の後、ウイルスは種々誘因により再活性化を繰り返し、初感染の場合とは異なる病像を呈する。

本邦におけるHSVの感染様式の解析を目的とした

血清疫学的調査が、吉野ら(1962)、本藤(1974)により一般人を対象に実施され、1960年代から1970年代にかけて、初感染あるいは再感染を受ける年齢層が、小児期から成人層に移行してきている事が指摘されている。乳幼児期における初感染としての疾患は、歯肉口内炎などが大半で軽症のうちに潜伏感染が成立する。これに対して成人での初感染は必ずしも軽症ではない。全身感染、髄膜炎、脳炎、肝炎、ヘルペス性ひょう疽および陰部ヘルペスとこれに伴う新生児ヘルペスなど病像も変わり重症例が多い。また、これら感染症が症例集積から考えて増加の傾向にある。いま一つ重要なことは、小児期では飛沫感染が主体であったものが成人層では接触感染が主体となり感染様式が変わったことである。

以上のHSV感染症の転換に伴い、新たに本邦における一般人1754検体(1970:749, 1981:555, 1986:450検体)を対象としたHSV-1型、2型に対する型特異中和(NT)抗体の保有状況による血清疫学的感染様式の解析を試みた。

1960年代から1970年代にかけてHSV-NT抗体保有率の急上昇をとる、いわゆる初感染あるいは再感染を受ける年齢層が小児期から成人年齢層へと移行してきていることは、今回新たに調べた1970年度のHSV-1型NT抗体保有率の成績でも明かであった。また、この転換のみられた成人層では、1970年度、1981年度および1986年度の約15年間に於いて保有率の急上昇をとる傾向に大きな変動はみられていない。これは、Rawlsらの指摘している社会経済的な感染要因などの関与によると思われる大きな感染様式の変動は、本邦において1970年代までに終わり、1970年以降は成人年齢層を主体とする感染形式で、ある程度一定化し維持されてきているのではないかと考えられる。しかしながら、抗体保有率の急上昇をとる年齢層が40歳代の高年齢層まで伸びてきていることと、抗体価の保有分布状況では、Burnetらの提唱した悉無率的分布形式(all-or-none type)が40歳代以降でみられることから、初感染を受ける機会の高い年齢層がさらに10年高齢化してきてい

ることが示唆される。また、この15年間に、感染のもっとも盛んな年齢層と考えられる20, 30, 40歳代では年代とともに抗体の保有率に有為な低下がみられる。これは、今後無抗体者がさらに増加する傾向を示唆しているものと考ええる。今後、このような保有率の低下に伴い、成人層におけるHSV感染症がますます多くなることが推測される。

HSV-2型NT抗体の保有状況では2峰性のパターンを示している。1つは低年齢層で3歳から4歳(11%)をピークとしている。2型は陰部感染が多いことから、その感染形式は性行為的感染要因が主体をなすと一般にいわれているが、低年齢層における性行為的要因以外の感染形式も今後考慮する必要があるという点でこれは重要なことと考える。保有率の上昇は再び20歳代から始まり、高年齢層に移行するほど高くなる。性行為適齢期からの上昇パターンである。この約15年間で成人層での保有率に有為な変動はみられず、感染状況は本質的には変わっていないように思われる。

性別でNT抗体の保有率を比較すると、HSV-1型ではこの約15年間に於いて30歳代、40歳代の年齢層で女性のほうが男性よりも有意に高い値(14%)を示す変化がみられた。この変動は感染様式上どのような意味をもつものなのか、その関与する感染要因についてはわからない。2型では、保有率の急上昇を示す30歳代から女性のほうが高い保有率を示し、年齢層が上がるとその差は大きくなる傾向がみられる。この傾向はこの約15年間で変わっていない。このように、2型感染が女性に多い傾向にあることは、新生児ヘルペス感染症との関係からも今後大きな問題となるものと考ええる。

文 献

1. Yoshino, K. et al.: Japan J Med Sci Biol 15: 235, 1962
2. Hondo, R.: Japan J Med Sci Biol 27: 205, 1974
3. 本藤 良: 皮膚病診療 9: 175, 1987