

Title	血中鉛と尿中デルタアミノレブリン酸の量－反応関係に関する研究：従来法と高速液体クロマトグラフポストラベル蛍光法との比較
Author(s)	岡山, 明
Citation	大阪大学, 1989, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/36808
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名・(本籍)	おが 岡	やま 山	あきら 明
学位の種類	医	学	博 士
学位記番号	第	8 8 1 5	号
学位授与の日付	平成元年 8 月 12 日		
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 2 項該当		
学位論文題目	血中鉛と尿中デルタアミノレブリン酸の量—反応関係に関する研究 — 従来法と高速液体クロマトグラフポストラベル蛍光法との比較 —		
論文審査委員	(主査)	教授 森本 兼曩	
	(副査)	教授 多田羅浩三 教授 谷口 直之	

論 文 内 容 の 要 旨

(目 的)

尿中デルタアミノレブリン酸 (ALA-U) の測定は鉛曝露の指標として広く行われてきている。尿中デルタアミノレブリン酸排泄量の上昇はデルタアミノレブリン酸脱水素酵素 (ALA-D) の障害により起こるとされている。この酵素の活性低下が血中鉛 (Pb-B) $10 \mu\text{g}/\text{dl}$ 以上で起こるのに対して ALA-U の上昇は Pb-B $30-40 \mu\text{g}/\text{dl}$ 以上で起こり、これらの指標の反応レベルには差があると考えられてきた。しかし筆者らは従来の定量法では鉛の低曝露レベルでの尿中の妨害物質の計り込みが無視できない可能性があると考え新しい定量法の検討を行った。そこでまずデルタアミノレブリン酸がホルムアルデヒド、アセチルアセトンと特異的に反応して強力な蛍光誘導体を生成することを発見し、尿中共存物質の計り込みのない ALA-U 定量法を高速液体クロマトグラフポストラベル蛍光法をもちいて開発した。そして従来法よりかなり低い定量値が正常人で得られた。そこで鉛曝露労働者の尿を蛍光法と従来法により測定し、血中鉛濃度を鉛の内部曝露指標として用い両方法について比較検討した。

(方法並びに成績)

鉛作業員 199 名から尿及び血液を採取した。高速液クロ蛍光法による値 (ALA-U-HP) は液クロを用いて分離後ホルムアルデヒド、ついでアセチルアセトンを反応させ蛍光検出器で検出定量した。ALA-U の従来法による値 (ALA-U-CL) は Sun らの方法に基いて 1 本カラム法で求めた。尿中クレアチニンの測定は jaffé の変法で行った。血中鉛の測定はフレームレス原子吸光法により測定した。血中鉛との量—影響および量—反応関係の分析には ALA-U 値を尿中クレアチニン濃度で補正した値を用いた。

(結 果)

従来法との回帰直線は全データをもちいた場合、 $ALA-U-CL=1.2 \times ALA-U-HP+1.6$ ($\gamma=0.997$)であった。これに対し $ALA-U-CL$ $8 \text{ mg}/\ell$ 以下の条件では二つの測定値間に大きな差を示した。回帰直線は $ALA-U-CL=1.2 \times ALA-U-HP+0.9$ ($\gamma=0.82$) であった。そこで尿濃度の $ALA-U$ 測定値に及ぼす影響を見るため尿中クレアチニン濃度と2つの定量値との関係を分析した。クレアチニン濃度に対し $ALA-U-HP$ は相関係数 $\gamma=0.58$ を示した。これに対し $ALA-U-CL$ は相関係数 $\gamma=0.78$ と高い相関を示し蛍光法より尿濃度に影響された。またクレアチニン濃度とこの二つの定量値の差との相関係数は $\gamma=0.78$ を示した。またこの差をクレアチニン補正した値の血中鉛濃度に対する相関は $\gamma=0.11$ と低く有意な変化はみられなかった。2つの定量値の差は低濃度で強くみられ、高濃度であまり見られないことから、これらの差は尿中生存物質によるものと考えられた。また血中鉛 $10 \mu\text{g}/\text{dl}$ 以下の群では $ALA-U-HP$ 、 $ALA-U-CL$ のクレアチニン補正值はそれぞれ 0.83 ± 0.14 、 $2.4 \pm 0.5 \text{ mg}/\text{g creatinine}$ ($n=23$) であり蛍光法での値は従来法での値の3分の1を示した。

蛍光法と従来法によるクレアチニン補正 $ALA-U$ 値が有意に上昇したのはそれぞれ血中鉛 16.2 、 $24.5 \mu\text{g}/\text{dl}$ であった。血中鉛と $ALA-U$ の量-影響関係は両法共に血中鉛に依存しない相 ($Pb-B$ $15 \mu\text{g}/\text{dl}$ 以下, 第I相), 軽度上昇する相 ($Pb-B$ $15-60 \mu\text{g}/\text{dl}$ 以下, 第II相), 大きく上昇する相 ($Pb-B$ $60 \mu\text{g}/\text{dl}$ 以上, 第III相) の3相に分類された。

更に量-反応関係をみるために、血中鉛 $10 \mu\text{g}/\text{dl}$ ごとに分類した各群に対し $ALA-U-HP$ 、 $ALA-U-CL$ それぞれ 1.11 、 $3.4 \text{ mg}/\text{dl creatinine}$ (血中鉛 $10 \mu\text{g}/\text{dl}$ の群の標準偏差の2倍と平均値の和) を越える値を持つものの割合を縦軸にとり2値データ統計モデルであるロジスティックモデルにより解析した。蛍光法ではロジスティックモデルで良く近似され ($\gamma=0.95$)、50%反応レベルが血中鉛 $27 \mu\text{g}/\text{dl}$ であり従来報告されている値より大幅に低いことが示された。これに対し従来法ではロジスティックモデルでは有意な相関は得られず、血中鉛が $50 \mu\text{g}/\text{dl}$ 以下と以上で大きな変化がみられた。以上のことから従来法では尿中の共存物質の計り込みが無視できず $Pb-B$ に軽度に依存する相 (第II相) は検出できず、高い曝露レベルでの $ALA-U$ の変化 (第III相) のみが検出されたと考えられた。以上から今回開発した高速液体クロマトグラフポストラベル蛍光法による尿中デルタアミノレブリン酸の測定は低濃度鉛曝露の極めてよい指標であることが示された。また本法によれば血中鉛 $16.2 \mu\text{g}/\text{dl}$ の群で有意な上昇がみられ、デルタアミノレブリン酸脱水素酵素の阻害を起こすとされる血中鉛濃度とほぼ同じ濃度でおこることも示された。

(総 括)

本研究により

1. 従来法では検出できない軽度の $ALA-U$ の増加も高速液体クロマトグラフポストラベル蛍光法によれば評価でき、本方法は低濃度鉛曝露の指標として極めて有効であることが示された。
2. $ALA-D$ 酵素活性を阻害する血中鉛濃度と尿中 ALA を増加させる血中鉛濃度との差が従来より少ないことが示された。

論文の審査結果の要旨

本研究により以下の成果を得た。

高速液体クロマトグラフポストカラム蛍光法を用いた尿中デルタアミノレブリン酸の新しい測定法を開発した。

この方法による定量値は鉛曝露のほとんどない集団では従来から用いられている方法の $\frac{1}{3}$ の値を示した。また従来法では検出できない低濃度鉛曝露の造血系への影響を検出できた。

鉛曝露のもっとも鋭敏な指標とされる赤血球中デルタアミノレブリン酸脱水素酵素活性の阻害される血中鉛レベルにほぼ等しいレベルで尿中デルタアミノレブリン酸が増加することが示され、本方法は低濃度鉛曝露の指標として極めて有効であることが示された。

上記の結果は衛生学上重要な成果であり博士号授与に値すると認められる。