

# A Study on the Significance of Serum Lipid Peroxides Level Measurement as an Indicator of the Severity of Silicosis

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/8593">http://hdl.handle.net/2297/8593</a>

## 珪肺症における血清過酸化脂質測定意義に関する研究

金沢大学医学部公衆衛生学講座 (主任代理: 中村裕之助教授)

林 宏 一

血清中の過酸化脂質が珪肺症における重症度の指標として有用であるか否かを検討することを目的に本研究を行った。血清中過酸化脂質として、マロンジアルデヒド (malondialdehyde, MDA) とアルケナールを選び珪肺症患者96人と対照として健常者34人において測定した。珪肺症群における粉塵の平均暴露期間は、17.9年であった。アルケナールは、炭素数3のプロパナールから炭素数6のヘキサナールまでを分析した。MDA, 各アルケナール測定値とこれらに影響を与える可能性があると考えられた年齢, 体格指数 (body mass index, BMI), 血清総コレステロール (total cholesterol, TCHO) との相関性を調べたところ, 珪肺症群, 対照群ともに相関関係はみられなかった。次に過酸化脂質とX線病型分類との関連性を検討したところ, 血清MDA, 各アルケナールともX線病型の進展とともに有意に高値を示した。さらに, 年齢, 喫煙, 血清TCHOの影響を調整したX線病型分類別の血清過酸化脂質平均値を計算した。その結果, 血清MDA, 各アルケナールともX線病型の進展とともに有意に高値を示した。年齢, 喫煙, 血清TCHOは, 血清MDA, 各アルケナール値に影響を与えていなかった。したがって, 血清中の過酸化脂質 (MDA, アルケナール) は, 喫煙習慣, 年齢, 血清TCHOとは関係なく珪肺症における重症度の指標となる可能性が示唆された。

**Key words** silicosis, lipid peroxidation, malondialdehyde (MDA), alkenal, smoking habit

呼吸器系としての肺は気道を通して外界と接しているため, 外気中の異物による攻撃を受けやすい。そのため, フリーラジカルや活性酸素の攻撃によって細胞膜等の主要構成成分である多価不飽和脂肪酸の酸化物の生成, すなわち, 過酸化脂質が生成され易いことが考えられる。すでに, 肺組織の過酸化脂質については, オゾン暴露時に増加すること<sup>1)~4)</sup>, 二酸化窒素暴露によって増加すること<sup>5)~8)</sup>, 低濃度の二酸化窒素でも長時間暴露によって増加すること<sup>9)</sup>等, 従来から多くの報告が出されている。また, オゾン暴露<sup>9)</sup>やシリカ, アスベスト粉塵暴露<sup>10)</sup>がヒト血中の過酸化脂質の高値も惹き起こすことが報告されている。

今回, 研究対象とした珪肺症は遊離けい酸 SiO<sub>2</sub>を含む粉塵を吸入することによって生じる肺の線維増殖性変化を主体とした疾患である。珪肺症は粉塵暴露中止後でも, X線病型の進展<sup>10)</sup>や肺癌へと進行していく危険性がある<sup>11)</sup>。最近の疫学的研究の結果でも珪肺症に肺癌が併発しやすいことが報告されている<sup>12)~15)</sup>。過酸化脂質と癌発生との関連については, 発癌における直接的な証拠は得られていない。しかしながら, 過酸化脂質自体がDNA損傷を引き起こすこと<sup>16)~18)</sup>やマロンジアルデヒド (malondialdehyde, MDA), アルケナールが遺伝子障害物質として核染色体の異常を引き起こすこと<sup>19)</sup>等が知られており, 生体に対し遺伝子レベルにおいて種々障害を与えていることは確認されている。

一方, 生体内の過酸化脂質濃度把握については, 従来からチオバルビツール酸 (thiobarbituric acid, TBA) 法により, TBA

と反応する物質群を測定し, これをMDA値に換算し過酸化脂質として評価する方法が用いられている<sup>17)</sup>。この方法を利用し, MDA値が動脈硬化性疾患<sup>18)</sup>や糖尿病<sup>19)</sup>, 脳血管疾患<sup>20)</sup>等, 多くの疾病において測定され, 過酸化脂質と種々の疾病との間に関連性があることはよく知られている<sup>21)</sup>。しかしながら, TBA法によって測定されたMDAについては, TBAがMDA以外のアルデヒドとも反応する可能性があること<sup>22)</sup>, プロスタグランジン類の形成過程でもMDAが生成されること<sup>23)</sup>などから, 過酸化脂質そのものではなく過酸化反応の受け易さを示すと考えられるようになった。したがって, 過酸化脂質の指標としての解釈を与える場合, 他の分析法による脂質過酸化物の測定値と組み合わせて評価すべきであるといわれている<sup>24)</sup>。そこで, 今回, MDAに加え, 脂質の過酸化過程で生じるアルデヒドの一種であるアルケナールを過酸化脂質の指標として加え, 珪肺症患者の血清中過酸化脂質値を測定した。そして, 塵肺X線病型の進展は発癌へとつながる危険性を有していることから, 珪肺症のX線病型による重症度との関連性を喫煙習慣, 年齢, 血清脂質等, 過酸化脂質に影響を及ぼす可能性のある因子を考慮しながら解析し, 過酸化脂質の珪肺症における重症度の指標としての有用性を検討した。

### 対象および方法

#### 1. 対象者

対象者は, 富山県内東部に在住する過去において隧道工事に

平成6年12月12日受付, 平成6年12月28日受理

Abbreviations: ADAM, anthryldiazomethane; BMI, body mass index; HPLC, high performance liquid chromatography; MDA, malondialdehyde; PR, pneumoconiosis radiological type; TBA, thiobarbituric acid; TCHO, total cholesterol

従事した出稼ぎ粉塵作業者のうち、珪肺症を発症し経過観察中の男性96人で、じん肺法(昭和35年法律第30号)第4条<sup>20)</sup>に規定するX線病型分類(pneumoconiosis radiological type, PR)1型から4型に該当する者である(以下珪肺症群)。対照者には、同年齢層の男性健康者34人を選んだ(以下対照群)。珪肺症群、対照群ともに、その対象者の選定にあたっては、血清過酸化脂質値に影響を与える可能性があると考えられる疾患<sup>21)</sup>を有する者を除外した。すなわち、血清総コレステロール(total cholesterol, TCHO)値が230mg/dl未満であり、かつ、肝機能異常、糖尿病、心疾患、脳血管疾患が存在しない者を選定した。

## II. 身体計測および問診

健診時に身長、体重を測定し、肥満度の指標として体格指数(body mass index, BMI)を算出した。併せて、喫煙習慣を問診によって調べた。喫煙習慣については、現在喫煙しているかどうか、喫煙している者について1日の喫煙本数は何本かを調査した。

## III. 血清MDAの測定

血清中のMDA測定は八木法<sup>17)</sup>に従った。実験試薬は、再現性を確保するため八木法をキット化した過酸化脂質テストワーク(和光純薬、大阪)を用いた。測定手順は、採血後、 $-80^{\circ}\text{C}$ で凍結保存していた血清を室温にて自然解凍した後、試験管に0.2ml採取し、イオン交換水4.0mlで希釈した。TBA試薬(酢酸8.8nmol/l, 2-TBA 3.35mg/ml)1.0mlと混合し、沸騰水の湯煎にて30分間、加熱した。その後、試験管を冷水中に入れて温度を下げ、n-ブタノール2.0mlを加え、30秒間混和し、赤色に発色したTBA-MDAピグメントをn-ブタノール層に抽出した。次に、遠心分離機KN-70(久保田製作所、東京)を用い毎分3,000回転で15分間遠心分離した。この上清を試料とし、以下の条件において高速液体クロマトグラフィー(high performance liquid chromatography, HPLC)法の分析に供した。

HPLCには、送液装置PU-980(日本分光工業、東京)および自動試料プロセッサAS-L350(日本分光工業)を装着し、カラムは、ガードカラムFinepak SIL C18T-5P(日本分光工業)付きODS系逆相カラムFinepak SIL C18S(日本分光工業)、カラム長15cmのものを用いた。測定は、カラムオープン860-CO(日本分光工業)でカラムを $40^{\circ}\text{C}$ に保ち、蛍光検出器FP-210(日本分光工業)を使用し、励起波長515nm、蛍光波長553nmで検出した。測定値は、クロマトコーダーSIC 11(システムインストルメンツ、東京)で記録し、ピークの高さから算出した。測定の際の移動相は25%アセトニトリル-20mMリン酸二水素カリウム溶液で、流速1.0ml/分、試料注入量20 $\mu\text{l}$ で測定を行った。

## IV. 血清アルケナールの測定

アルケナールの測定は、Yoshinoら<sup>20)</sup>の方法を参考に一部改変し行った。すなわち、採血後、 $-80^{\circ}\text{C}$ で凍結保存していた血清を室温にて自然解凍した後、試験管に0.5ml採取し、イオン交換水で2倍希釈した。蛍光ラベル化剤として0.25%サイクロヘキサジオン-水溶液1.0mlを加え混和し、 $60^{\circ}\text{C}$ の恒温槽中で60分間反応させた。その後、遠心分離器KN-70(久保田製作所)を用い、毎分3,000回転で15分間遠心分離した。上清を試料とし、HPLC法の分析に供した。なお、測定したアルケナールはプロパナール、ブタナール、ペンタナール、ヘキサナールの4物質である。標準品はいずれのアルケナールも和光純薬から購入した。

HPLCには、前項の血清中MDA測定と同一の機種を用いた。測定はカラム温度を $40^{\circ}\text{C}$ に保ち、蛍光検出器で励起波長380nm、蛍光波長445nmで検出した。測定値は、クロマトコーダーで記録し、ピークの高さから算出した。測定の際の移動相は50%メタノール-5%テトラヒドロフラン溶液で、流速1.0ml/分、試料注入量20 $\mu\text{l}$ で測定した。

## V. 血清TCHOおよび脂肪酸構成

血清TCHOは、酵素法<sup>22)</sup>により測定した。また、血清中の脂肪酸の分析は、Folch液<sup>23)</sup>によって脂質を抽出後、下村ら<sup>24)</sup>の方法に従い、9-アンスリルジアゾメタン(anthrilydiazomethane, ADAM)(フナコシ、東京)を蛍光ラベル化剤に用い、HPLC法によって測定した。測定手順は、採血後、 $-80^{\circ}\text{C}$ で凍結保存していた血清を室温にて自然解凍した後、0.3mlを試験管に入れ、生理食塩水0.7mlで希釈した。次にリン酸緩衝液(pH6.4)1.0mlと混ぜ、Folch液5.0mlを加え混和し、脂質をクロロホルム層に抽出した。遠心分離器KN-70(久保田製作所)を用い、毎分3,000回転で15分間遠心分離した。下層となったクロロホルム層を1.0ml採取し、蒸発乾固させ、メタノール3.0mlを加え脂質を溶解した。これにADAM試薬(0.5mg ADAM/mlメタノール溶液)1.0mlを加え、室温で60分間反応させた。これを試料とし、次の条件で測定した。すなわち、HPLCには、前項の血清中MDA測定と同一の機種を用いたが、カラムのみ交換し、ガードカラムFinepak SIL C8-10P(日本分光工業)付きOS系逆相カラムFinepak SIL C8-5(日本分光工業)、カラム長25cmのものを用いた。測定は、カラム温度を $40^{\circ}\text{C}$ に保ち、蛍光検出器で励起波長365nm、蛍光波長412nmで検出した。測定値は、クロマトコーダーで記録し、ピークの高さから算出した。測定の際の移動相は80%アセトニトリル溶液で、流速1.0ml/分、試料注入量20 $\mu\text{l}$ で測定した。

測定した脂肪酸は、ミリスチン酸(C14:0)、パルミチン酸(C16:0)、パルミトオレイン酸(C16:1)、ステアリン酸(C18:0)、オレイン酸(C18:1)、リノール酸(C18:2)、 $\alpha$ -リノレン酸(C18:3)である。分析に当たり、標準品はいずれの脂肪酸もLarodan Fine Chemicals AB社(Malmö, Sweden)から購入した。分析した各脂肪酸量の合計値を算出し、各脂肪酸量の合計値に占める割合をもって各脂肪酸の構成比とした。

## VI. 統計処理方法

珪肺症群と対照群の年齢、身長、体重、BMIおよび血清中のTCHO、脂肪酸構成比の平均値の差の検定には、Studentのt検定を用いた。両群の喫煙率の差の検定には、 $\chi^2$ 検定を用いた。過酸化脂質と各種検査値との相関性の検定は、Pearsonの積率相関係数を用いた単回帰分析により行った。3群間の有意差の検定には、一元配置分散分析(多重比較Scheffe法)を用いた。

過酸化脂質と珪肺症の重症度との関連性についての検定には、MDA、プロパナール、ブタナール、ヘキサナール、ペンタナールをそれぞれ目的変数とし、X線病型分類と喫煙習慣を因子に、年齢、血清TCHOを共変数とする一般化因子の分散分析法を用いた。以上のとおり、血清過酸化脂質に関係すると考えられる因子の影響を調整した上で、X線病型分類と喫煙習慣による影響を検定した。この際、X線病型の進展を調べるための分類は対照群、PR1型群、PR2型からPR4型の合計の3群に分けた。また、喫煙習慣は非喫煙者、1日当たり1から19本のたばこ喫煙者、1日当たり20本以上のたばこ喫煙者の3群に

分類した。

有意水準はいずれの検定方法も5%とし、5%未満を「有意差あり」と判定した。

以上の統計学的検討には、統計プログラムパッケージ SPSS 6.0J を用いた。

## 成 績

### I. 珪肺症群および対照群の基礎統計量

両群の基本的な統計量は表1に示したとおりである。珪肺症群と対照群の間には、年齢、身長、体重、BMI、血清 TCHO と有意差はみられなかった。両群の喫煙率にも有意差はみられ

なかった。また、表2に珪肺症群のX線病型の内訳および粉塵作業従事期間を示した。

### II. 珪肺症群と対照群の血清脂肪酸構成

両群における血清中の脂肪酸構成比は、パルミチン酸の構成比に有意差がみられ、対照群に対し珪肺症群が高値を示した ( $p < 0.05$ )。ミリスチン酸、パルミトオレイン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、 $\alpha$ -リノレン酸には有意差はみられなかった (表3)。

### III. 血清 MDA 値とアルケナール値との相関関係

血清 MDA 値と各アルケナール値との相関関係を調べたところ、MDA 値は各アルケナール値との間で両群ともににおいて有

Table 1. Comparison of physical characteristics and smoking habit between workers with silicosis and control subjects

Group	Number of subjects examined	Values (mean $\pm$ SEM) of					
		Age (years old)	Height (m)	Weight (kg)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	TCHO (mg/dl)	Rate of smokers (%)
Workers with silicosis	96	65.4 $\pm$ 0.7	1.60 $\pm$ 0.01	56.5 $\pm$ 0.7	22.1 $\pm$ 0.3	172.4 $\pm$ 3.6	45.8
Control subjects	34	67.4 $\pm$ 0.7	1.59 $\pm$ 0.01	55.6 $\pm$ 1.5	22.0 $\pm$ 0.4	185.5 $\pm$ 4.4	44.1

BMI, body mass index; TCHO, serum total cholesterol.

No significant difference was detected in all health indicators between the two groups.

Significant differences of age, height, weight, BMI and TCHO were tested by Student's t-test between two groups.

Significant difference in the rate of smokers between two groups were examined by chi-square test.

Table 2. Mean period of silica exposure in each group classified by pneumoconiosis radiological type (PR)

Classification of silicosis <sup>a)</sup>	Number of subjects examined	Values (mean $\pm$ SEM) of		
		Age (years old)	Exposure period (year)	Number of cigarettes per day
PR1	33	66.2 $\pm$ 1.4	14.2 $\pm$ 2.2	8.0 $\pm$ 2.1
PR2	31	63.4 $\pm$ 1.0	21.7 $\pm$ 1.9	9.1 $\pm$ 1.3
PR3	7	68.1 $\pm$ 2.2	15.1 $\pm$ 2.9	6.4 $\pm$ 2.4
PR4	25	65.9 $\pm$ 1.2	19.3 $\pm$ 2.2	6.2 $\pm$ 1.5

<sup>a)</sup> Classification according to the Japanese Pneumoconiosis Law.

Table 3. Compositions of serum fatty acids in the workers with silicosis and control subjects

Group	Number of subjects examined	Values (mean $\pm$ SEM, %) of						
		Myristic acid (C14:0)	Palmitic acid (C16:0)	Stearic acid (C18:0)	Palmitoleic acid (C16:1)	Oleic acid (C18:1)	Linoleic acid (C18:2)	$\alpha$ -Linolenic acid (C18:3)
Workers with silicosis	96	2.4 $\pm$ 0.1	27.0 $\pm$ 0.5	9.6 $\pm$ 0.5	3.7 $\pm$ 0.2	22.3 $\pm$ 0.8	27.4 $\pm$ 0.5	3.8 $\pm$ 0.2
Control subjects	34	2.7 $\pm$ 0.1	24.7 $\pm$ 1.6	9.2 $\pm$ 1.1	3.2 $\pm$ 0.2	24.8 $\pm$ 1.4	28.5 $\pm$ 0.9	3.5 $\pm$ 0.3

\*  $p < 0.05$ . Significant differences of serum fatty acids were tested by Student's t-test between two groups.

Table 4. Correlation coefficient for serum malondialdehyde (MDA) with each alkenal level

Group	Number of subjects examined	Correlation coefficient of MDA to			
		Propanal	Butanal	Pentanal	Hexanal
Workers with silicosis	96	0.691 ***	0.702 ***	0.867 ***	0.305 **
Control subjects	34	0.826 ***	0.623 ***	0.753 ***	0.809 ***

\*\*  $p < 0.01$ , \*\*\*  $p < 0.001$ .

意な正の相関関係を示した (表 4)。

#### IV. 血清過酸化脂質値と年齢, BMI, 血清 TCHO 値との相関関係

血清過酸化脂質値と年齢, BMI, 血清 TCHO 値との相関関係

Table 5. Correlation coefficient between serum lipid peroxides level and other health indicators in 96 workers with silicosis

Lipid peroxides	Correlation coefficient			
	Age	BMI	TCHO	Exposure period
MDA	-0.083	-0.048	0.121	-0.038
Propanal	0.033	0.110	0.168	-0.043
Butanal	0.005	0.045	0.034	-0.186
Pentanal	-0.103	0.034	0.154	-0.086
Hexanal	-0.129	-0.090	0.048	-0.024

MDA, malondialdehyde; BMI, body mass index; TCHO, serum total cholesterol.

Table 6. Correlation coefficient between serum lipid peroxides level and other health indicators in 34 control subjects

Lipid peroxides	Correlation coefficient		
	Age	BMI	TCHO
MDA	-0.062	0.139	0.102
Propanal	-0.019	0.129	0.044
Butanal	0.169	0.181	0.085
Pentanal	-0.110	0.102	0.130
Hexanal	-0.047	-0.137	0.056

MDA, malondialdehyde; BMI, body mass index; TCHO, serum total cholesterol.

Table 7. Effect of smoking on serum lipid peroxides

Group	Number of subjects examined	Values (mean±SEM) of				
		MDA (nmol/ml)	Propanal (μg/ml)	Butanal (μg/ml)	Pentanal (μg/ml)	Hexanal (μg/ml)
Non-smoker	71	5.14±0.27	3.08±0.16	0.43±0.03	0.66±0.05	0.91±0.06
Smoker A <sup>a)</sup>	32	5.43±0.43	3.07±0.29	0.35±0.04	0.74±0.10	0.99±0.08
Smoker B <sup>a)</sup>	27	4.97±0.39	2.76±0.23	0.42±0.04	0.64±0.07	1.00±0.11

MDA, malondialdehyde.

<sup>a)</sup> Classification according to number of cigarettes smoked per day. Smoker A, 20>; Smoker B, 20≤.

Table 8. Mean serum lipid peroxides, age, serum total cholesterol (TCHO) and the number of cigarettes per day of silica exposure in workers with silicosis in each group classified by pneumoconiosis radiological type (PR)

Classification	Number of subjects examined	Values (mean±SEM) of							
		MDA (nmol/ml)	Propanal (μg/ml)	Butanal (μg/ml)	Pentanal (μg/ml)	Hexanal (μg/ml)	Age (years old)	TCHO (mg/dl)	Number of cigarettes per day
Control subjects	34	4.04±0.31 <sup>+</sup>	2.12±0.17 <sup>+</sup>	0.24±0.02 <sup>+</sup>	0.47±0.07 <sup>+</sup>	0.77±0.10 <sup>+</sup>	67.4±1.2	185.5±4.4	7.4±1.8
PR1	33	5.21±0.29 <sup>+</sup> **	3.27±0.19 <sup>+</sup> ***	0.48±0.03 <sup>+</sup> ***	0.71±0.05 <sup>+</sup> **	0.96±0.09 <sup>+</sup> *	66.2±1.4	175.2±6.1	8.0±2.1
PR2-4	63	5.77±0.31	3.36±0.19	0.47±0.03	0.77±0.06	1.04±0.06	64.9±0.8	170.9±4.5	7.6±1.0

<sup>+</sup>p<0.10, \*p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001.

Significant differences of serum lipid peroxides, age, TCHO and number of cigarettes per day were tested by one-way analysis of variance among three groups.

を珪肺症群と対照群に分け調べた。その結果、血清 MDA 値、各アルケナール値と年齢, BMI, 血清 TCHO 値との間には珪肺症群 (表 5), 対照群 (表 6) ともに有意な相関関係はみられなかった。また、珪肺症群において粉塵暴露期間との相関関係を

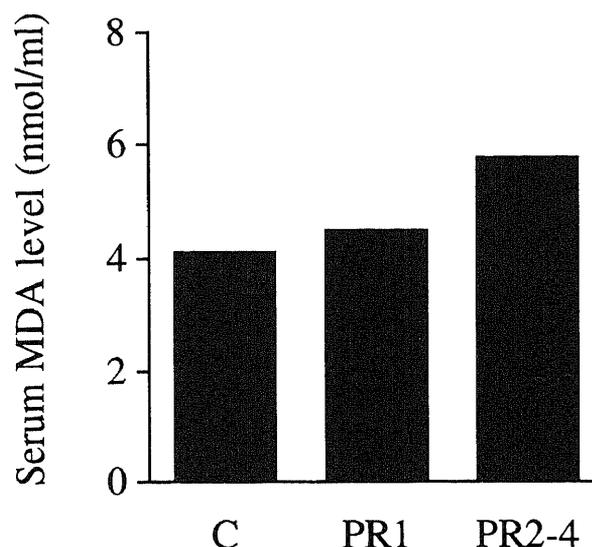


Fig. 1. Adjusted mean levels of serum MDA in each group classified by pneumoconiosis radiological type (PR). Values were adjusted for age, smoking habit and total cholesterol level by multiple analysis of variance. The obtained results showed that the level of MDA was significantly higher in the groups showing the more severe pneumoconiosis radiological type ( $F=5.46$ ,  $p<0.01$ ). C, Control subjects ( $n=34$ ); PR1, PR1 group by classification according to the Japanese Pneumoconiosis Law ( $n=33$ ); PR2-4, PR2+PR3+PR4 groups by classification according to the Japanese Pneumoconiosis Law ( $n=63$ ).

調べたが、有意な関係はみられなかった(表5).

#### V. 喫煙習慣と血清 MDA 値およびアルケナル値との関連性

喫煙習慣別に血清 MDA 値と各アルケナル値を調べたところ、非喫煙者、1日当たり1から19本のたばこ喫煙者、1日当たり20本以上のたばこ喫煙者の各群間において有意差はみられず、MDA およびいずれのアルケナル値も喫煙本数の増加によっては高値を示さなかった(表7).

#### VI. X線病型と血清 MDA 値、アルケナル値、年齢、喫煙本数、血清 TCHO 値との関連性

X線病型分類別の血清 MDA 値は、対照群と PR2 型から PR4 型群で有意差がみられた。プロパナール、ブタナールでは、対照群と PR1 型群、対照群と PR2 型から PR4 型群で、ペンタナール、ヘキサナールでは、対照群と PR2 型から

PR4 型群で、それぞれ有意差がみられ、いずれも対照群に比べ珪肺症群が高値を示した。PR1 型群と PR2 型から PR4 型群との間には、血清 MDA 値、各アルケナル値とも有意差はみられなかった(表8)。また、年齢、喫煙本数、血清 TCHO 値は、対照群と PR1 型群及び PR2 型から PR4 型群間で有意差はなかった(表8)。

#### VII. X線病型と血清 MDA 値との関連要因調整後の関係

年齢、血清 TCHO 値、喫煙習慣を調整した後の X線病型分類別の血清 MDA の平均値は、対照群 4.12nmol/ml, PR1 型群 4.50nmol/ml, PR2 型から PR4 型群 5.77nmol/ml であった。X線病型の進展とともに高値を示した( $p < 0.01$ ) (図1)。

#### VIII. X線病型と血清アルケナル値との関連要因調整後の関係

年齢、血清 TCHO 値、喫煙習慣を調整した後の X線病型分

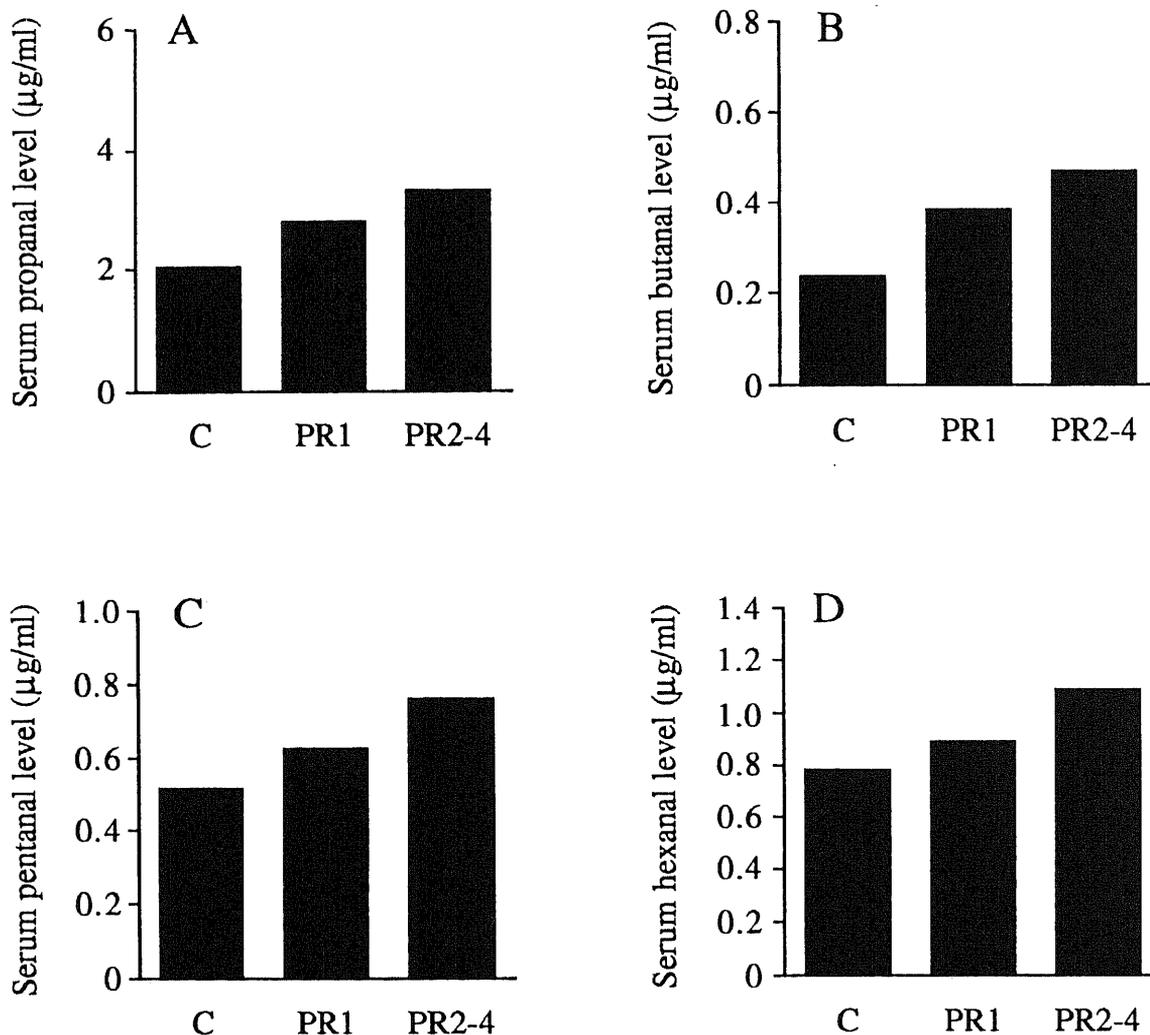


Fig. 2. Adjusted mean levels of serum alkenals in each group classified by pneumoconiosis radiological type (PR). Values were adjusted for age, smoking habit and total cholesterol level by multiple analysis of variance. The obtained results showed that the level of propanal was significantly higher in the groups showing the more severe pneumoconiosis radiological type. A) Serum propanal level. F value was 8.44 ( $p < 0.001$ ). B) Serum butanal level. F value was 9.41 ( $p < 0.001$ ). C) Serum pentanal level. F value was 5.46 ( $p < 0.01$ ). D) Serum hexanal level. F value was 3.25 ( $p < 0.05$ ). C, Control subjects ( $n=34$ ); PR1, PR1 group by classification according to the Japanese Pneumoconiosis Law ( $n=33$ ); PR2-4, PR2+PR3+PR4 groups by classification according to the Japanese Pneumoconiosis Law ( $n=63$ ).

類別の血清プロパナールの平均値は、対照群 2.03nmol/ml, PR1 型群 2.80nmol/ml, PR2 型から PR4 型群 3.32nmol/ml であった (図 2A)。同様に、ブタナールの平均値は、対照群 0.24nmol/ml, PR1 型群 0.39nmol/ml, PR2 型から PR4 型群 0.47nmol/ml (図 2B), ペンタナールの平均値は、対照群 0.52nmol/ml, PR1 型群 0.63nmol/ml, PR2 型から PR4 型群 0.76nmol/ml (図 2C), ヘキサナールの平均値は、対照群 0.78nmol/ml, PR1 型群 0.89nmol/ml, PR2 型から PR4 型群 1.09nmol/ml (図 2D) であった。いずれのアルケナール値も X 線病型の進展とともに高値を示した。

## 考 察

塵肺症の発症機序については、Bozelka ら<sup>30)</sup>や Adamson ら<sup>31)</sup>によって、粉塵暴露でマクロファージや好中球が刺激され、活性酸素やリソゾーム酵素の働きによって肺の障害と線維化が進行していくと報告されている。近年、この活性酸素が生体にとって重要な病態に深くかかわっていることが明らかにされ、活性酸素自体の DNA 損傷作用<sup>14)15)</sup>等、生体に対する攻撃性が問題となっている。活性酸素はその寿命の短さのため、障害を及ぼす範囲がごく近傍に限られている。一方、今回検討した過酸化脂質は、生体内において正常な状態でも産生され、膜脂質の交換と細胞分裂を調整すること<sup>32)</sup>が知られているが、その多くは生体内の脂質がフリーラジカルや活性酸素によって攻撃され過剰に産生されたもので、過酸化脂質それ自体の増加とともに、過酸化脂質がさらに周辺の脂肪を過酸化し細胞組織障害の原因となるため<sup>33)</sup>、その異常増加が問題となる。

従来から生体内過酸化脂質の測定法は TBA 法をはじめとして、いくつかの手法が考案されている。各々の測定法はそれぞれ分析の対象としている成分や特徴が異なっているため、生体における過酸化脂質の評価を行う場合には、どのような目的でどのような物質を測定するのかを明確にしておくことが必要とされている<sup>34)</sup>。TBA 法は脂質酸化の二次産物である MDA を測定しており、共存する脂質、金属などの酸化促進要因、生体内抗酸化要因の影響を受けた総合的な数値になっている可能性が高く、また、過酸化脂質そのもののみを測定しているとはいえないが、同一の測定者が同一の条件下で測定したものであれば相対的な比較には有用であると考えられている<sup>35)</sup>。以上述べた欠点を改良するため、Miyazawa ら<sup>36)</sup>、Yamamoto ら<sup>37)</sup>、Terao ら<sup>38)</sup>や Yamada ら<sup>39)</sup>によって、HPLC 法を用いた過酸化脂質のより選択的な直接測定法が考案されている。いずれの方法も脂質ヒドロペルオキシドを測定するものである。これらの測定方法に対し、今回著者が測定したアルケナールは、生体内での生成量は微量であるものの、毒性の面からみた場合、ヒドロペルオキシドよりもはるかに強い毒性を示す<sup>40)</sup>ことから、過酸化脂質の生体に対する影響を MDA とともに反映するのではないかと考えた。そこで、過酸化脂質の指標として、従来から汎用されている MDA に加え、アルケナールを測定した。アルケナールの測定方法に関しては、Yoshino ら<sup>29)</sup>の方法を参考に一部改変し行ったが、既報<sup>11)</sup>のとおり良好な分析結果が得られている。

以上のように、過酸化脂質は生体に対し、種々障害を与えていることが報告されており、MDA やアルケナールそのものが変異原性<sup>16)</sup>を持つこと、さらには、発癌性が知られている物質の活性化に重要な役割があること<sup>42)</sup>等の多くの報告を考へ併せ

ると、高濃度の過酸化脂質に生体組織が恒常的にさらされることは、発癌の引き金となる可能性がある。珪肺症患者には疫学的に肺癌発生の危険性があり<sup>12)13)</sup>、重症度と過酸化脂質との関係を調べることは、珪肺症患者の発癌への進展を予測する上で、また、労働衛生学的なスクリーニング実施の上でも有用な指標となる可能性が推察される。

そこで、珪肺症の重症度と過酸化脂質との関連性を、過酸化脂質値に影響を与えると考えられる要因を考慮しながら検討した。考慮した要因は、年齢、喫煙と血清中の脂質である。年齢と血中過酸化脂質との関係については、加齢によって高値を示すとする報告<sup>43)</sup>と年齢との間で有意な相関関係はないとする報告<sup>44)</sup>がみられている。また、喫煙との関係については、影響はないとする報告<sup>45)</sup>と、喫煙後増加する傾向があるとする研究<sup>46)</sup>がある。このように、喫煙や年齢が血清過酸化脂質値に影響を与えるという報告と関係ないとする報告がみられることから検討因子とした。また、血清 TCHO については、血清中の過酸化脂質の生成材料が組織や血液中に存在するコレステロール、遊離脂肪酸に含まれる多価不飽和脂肪酸等であること<sup>47)</sup>から因子に加えた。以上の他、血中過酸化脂質値には脂肪摂取を中心とする食生活習慣の違いが影響するという報告<sup>48)</sup>がみられ、脂肪の摂取状況を比較的よく反映するとされる血清中の脂肪酸構成比<sup>49)</sup>を検討した。その結果、珪肺症群と対照群との比較において、ミリスチン酸、パルミトオレイン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、 $\alpha$ -リノレン酸の各脂肪酸構成比には有意差はみられず、パルミチン酸の構成比についてのみ有意差がみられた。しかし、有意差がみられたパルミチン酸の構成比についてもその差はわずかであった。したがって、過酸化脂質値は脂肪の摂取状況に影響されにくいものであると考えられた。

次に、MDA 値と各アルケナール値間の相関関係を珪肺症群と対照群に分けて調べたところ、両群ともに有意な正の相関関係が認められた。このことは、各アルケナール値が同じ挙動を示すことを表しており、今後の測定の実用にあたっては、いずれかのアルケナールを測定すれば、脂質の過酸化の状態を捉えることができるものと思われる。また、MDA 値は脂質の過酸化の状態をかなり良く反映しているものと考えられた。さらに、年齢、BMI、血清 TCHO 値との関係を検討したところ、いずれの指標とも相関関係がみられなかった。この結果は、血清過酸化脂質値が他の血清脂質と相関性を持たない独立した指標であると報告した秦ら<sup>50)</sup>の研究と一致している。今回の研究においては、珪肺症群と対照群とを比較する場合、年齢や血清 TCHO による影響は少ないと考えられるが、影響を最少限に抑えるため、珪肺症の重症度との関係を調べる際、調整を行うことにした。

以上の結果を基礎とし、X 線病型分類別の血清過酸化脂質値を検討したところ、MDA 値、各アルケナール値ともに、X 線病型の進展、つまり珪肺症の重症度の上昇とともに高値を示していた。さらに、血清 MDA 値と各アルケナール値を目的変数にし、年齢、喫煙習慣、血清 TCHO 値を調整した後の X 線病型分類別の平均値も、X 線病型の進展とともに高値を示していた。この結果は、本研究における対象者において、粉塵暴露でマクロファージや好中球が刺激され、肺組織の過酸化による障害で<sup>30)31)</sup>、生体内の脂質が攻撃され、過酸化脂質が増加したのと考えられた。これに関して、今回は肺組織中の過酸化脂質の測定は行っていないが、血清中の過酸化脂質が増加したことに

については、Bozelka ら<sup>30</sup>が粉塵刺激が肺組織に限らず末梢血好中球にまで変化を起こさせていると考察していることと一致すると考えられる。

このような外界からの刺激に対し、肺は酸素毒に対する防御系<sup>51,52</sup>を備えており、すみやかに毒性が排除されると考えられる。長谷川ら<sup>53</sup>は、モルモットに大腸菌を投与した実験的な大腸菌敗血症による急性肺損傷において、気管支肺胞洗浄液中のTBA 反応物質濃度の上昇を認めたことを報告しているが、同時に血漿中のTBA 反応物質濃度は大腸菌投与前と実験終了後とで差を認めなかったと報告している。Ward ら<sup>54</sup>が、細胞膜の脂質過酸化により産生されるMDAが血中に豊富に存在するアルデヒド酸化酵素により速やかに分解されると報告していることから、粉塵作業員においてもシリカの暴露を受けた急性期や肺組織線維化の初期の段階においては、産生された過酸化脂質が血中から速やかに分解され低値を示していたものが、粉塵暴露後、組織の線維化の進行に伴って過酸化脂質が増産されたものと推察された。この点、石綿症、炭坑夫塵肺症、珪肺症患者で、かつ、非喫煙者の気管支肺胞洗浄液を分析したRom ら<sup>55</sup>によれば、肺胞マクロファージの活性酸素、過酸化水素の産生が亢進し、線維芽細胞増殖因子も増産されていること、また、Wallaert ら<sup>56</sup>が、非喫煙者炭坑夫の単純塵肺症と進行性塊状線維性塵肺症の患者では、肺胞マクロファージの活性酸素産生量がコントロール群の数倍であることを報告していることから上述の推察が裏付けられると思われる。以上のごとく、塵肺X線病型分類別に軽度から重症に向かって過酸化脂質値の上昇がみられ、さらに、年齢、喫煙習慣、血清中のTCHO 値を調整した後でも、同様の上昇がみられた。

このことは、血清中の過酸化脂質値が年齢、喫煙習慣や血清脂質と関係なく珪肺症の重症度を示す指標の一つとなりうる可能性を示している。したがって、血清中の過酸化脂質は珪肺症患者における重症化や発癌への進展を予見する上で、また、労働衛生的なスクリーニング実施の上でも有用な指標となることを示唆しているものと考えられる。

## 結 論

血清中の過酸化脂質が珪肺症における重症度の指標として有用であるか否かを検討することを目的に本研究を行った。血清中過酸化脂質として、MDA とアルケナルを選び珪肺症患者96人と健常者34人において測定した。そして、珪肺症の重症度との関連性を年齢、喫煙習慣、血清脂質等の因子の影響を考慮しつつ検討し、以下の結果を得た。

1. 血清MDA 値は各アルケナル値との間で珪肺症群、対照群ともに有意な正の相関関係を示した。
2. 血清過酸化脂質値と年齢、BMI、血清TCHO 値との間には珪肺症群、対照群ともに相関関係はみられなかった。
3. 血清MDA 値、各アルケナル値は、X線病型の進展とともに高値を示した。
4. 年齢、喫煙習慣、血清TCHO 値を調整した後でも、血清MDA、各アルケナルの平均値は、X線病型の進展とともに高値を示した。

以上の結果から、血清中の過酸化脂質が年齢、喫煙習慣、血清脂質と関係なく珪肺症の重症度を示す指標の一つとなりうる事が認められた。このことは、珪肺症患者における発癌への進展を予見する上で、また、労働衛生的なスクリーニング実

施の上でも有用な指標となるものと考えられる。

## 謝 辞

稿を終えるに臨み、終始御指導と御校閲を賜りました恩師岡田 晃金沢大学長に深甚なる謝意を表します。また、懇切なる御校閲を賜りました金沢大学医学部衛生学教室西條清史教授、御指導を賜りました金沢医科大学医学部公衆衛生学教室中川秀昭教授に深謝いたします。さらに、直接御教示いただきました石川県小松保健所検査課大西孝司博士、金沢医科大学医学部公衆衛生学教室田畑正司講師、由田克士学士、金沢大学医学部公衆衛生学教室中村裕之助教授をはじめ、両大学公衆衛生学教室員各位に心から感謝申し上げます。

本論文の要旨の一部は、ICCEF'94 (6TH INTERNATIONAL CONFERENCE ON THE COMBINED EFFECTS OF ENVIRONMENTAL FACTORS, TOYAMA, 1994) において発表した。

## 文 献

- 1) Goldstein, B. D., Lodi, C., Collinson, C. & Balchum, O. J.: Ozone and lipid peroxidation. Arch. Environ. Health, 18, 631-635 (1969).
- 2) Goldstein, B. D., Buckley, R. D., Cardenas, R. & Balchum, O. J.: Ozone and vitamin E. Science, 169, 605-606 (1970).
- 3) Mustafa, M. G. & Tierney, D. F.: Biochemical and metabolic changes in the lung with oxygen, ozone, and nitrogen dioxide toxicity. Am. Rev. Respir. Dis., 118, 1061-1090 (1978).
- 4) Menzel, D. B., Slaughter, R. J., Bryant, A. M. & Jauregui, H. O.: Heinz bodies formed in erythrocytes by fatty acid ozonides and ozone. Arch. Environ. Health, 30, 296-301 (1975).
- 5) Thomas, H. V., Mueller, P. K. & Lyman, R. L.: Lipoperoxidation of lung lipids in rats exposed to nitrogen dioxide. Science, 159, 532-534 (1968).
- 6) Sagai, M., Ichinose, T., Oda, H. & Kubota, K.: Studies on biochemical effects of nitrogen dioxide. II. Changes of the protective systems in rat lungs and of lipid peroxidation by acute exposure. J. Toxicol. Environ. Health, 9, 153-164 (1982).
- 7) Sagai, M., Ichinose, T. & Kubota, K.: Studies on the biochemical effects of nitrogen dioxide. IV. Relation between the change of lipid peroxidation and the antioxidative protective system in rat lungs upon life span exposure to low levels of NO<sub>2</sub>. Toxicol. Appl. Pharmacol., 73, 444-456 (1984).
- 8) Buckley, R. D., Hackney, J. D., Clark, K. & Posin, C.: Ozone and human blood. Arch. Environ. Health, 30, 40-43 (1975).
- 9) Kamal, A. M., Gomaa, A., Khafif, M. E. & Hammad, A. S.: Plasma lipid peroxides among workers exposed to silica or asbestos dusts. Environ. Res., 49, 173-180 (1989).
- 10) Lyons, J. P. & Campbell, H.: Evolution of disability in coalworkers' pneumoconiosis. Thorax, 31, 527-533 (1976).
- 11) Morgan, W. K. C. & Lapp, N. L.: Respiratory disease in coal miners. Am. Rev. Respir. Dis., 113, 531-559 (1976).
- 12) Forastiere, F., Lagorio, S., Michelozzi, P., Cavariani, F., Arca, M., Borgia, P., Perucci, C. & Axelson, O.:

- Silica, Silicosis and lung cancer among ceramic workers: A casereferent study. *Am. J. Ind. Med.*, **10**, 363-370 (1986).
- 13) Simonato, L. & Saracci, R.: Epidemiological aspects of the relationship between exposure to silica dust and lung cancer. In L. Simonato, A. C. Fletcher, R. Saracci & T. L. Thomas (eds.), *Occupational Exposure to Silica and Cancer Risk*, 1st ed., p1-5, International Agency for Research on Cancer Scientific Publications, Lyon, 1990.
- 14) Nakayama, T., Kaneko, M. & Kodama, M.: Detection of DNA damage in cultured human fibroblasts induced by methyl linoleate hydroperoxide. *Agric. Biol. Chem.*, **50**, 261-262 (1986).
- 15) Park, J. W. & Floyd, R. A.: Lipid peroxidation products mediate the formation of 8-hydroxydeoxyguanosine in DNA. *Free Radical Biol. Med.*, **12**, 245-250 (1992).
- 16) Esterbauer, H., Eckl, P. & Ortner, A.: Possible mutagens derived from lipids and lipid precursors. *Mutat. Res.*, **238**, 223-233 (1990).
- 17) Yagi, K.: A simple fluorometric assay for lipoperoxide in blood plasma. *Biochem. Med.*, **15**, 212-216 (1976).
- 18) Aoyama, S. & Iwakami, M.: On the role of fatty acid peroxides in atherogenesis. *Jpn. Heart J.*, **6**, 128-143 (1965).
- 19) Sato, Y., Hotta, N., Sakamoto, N., Matsuoka, S., Ohishi, N. & Yagi, K.: Lipid peroxide level in plasma of diabetic patients. *Biochem. Med.*, **21**, 104-107 (1979).
- 20) Yoshikawa, T., Yamaguchi, K., Kondo, M., Mizukawa, N., Ohta, T. & Hirakawa, K.: Thiobarbituric acid reactive substances and vitamin E in serum and cerebrospinal fluid from patients with cerebral apoplexy. *Arch. Gerontol. Geriatr.*, **1**, 209-218 (1982).
- 21) Yagi, K.: Lipid peroxides and human diseases. *Chem. Phys. Lipids*, **45**, 337-351 (1987).
- 22) 松下雪郎: 過酸化脂質測定のための TBA テストの有用性と其の限界. *栄養と食糧*, **34**, 523-529 (1981).
- 23) Shimizu, T., Kondo, K. & Hayaishi, O.: Role of prostaglandin endoperoxides in the serum thiobarbituric acid reaction. *Arch. Biochem. Biophys.*, **206**, 271-276 (1981).
- 24) 五十嵐脩, 金田尚志, 福場博保, 美濃 真: 過酸化脂質と栄養, 第1版, 33-47 頁, 光生館, 東京, 1986.
- 25) 労働省労働基準局: じん肺と労災補償, 第1版, 204-242 頁, 日本労働総合研究所, 東京, 1989.
- 26) Yoshino, K., Matsuura, T., Sano, M., Saito, S. & Tomita, I.: Fluorometric liquid chromatographic determination of aliphatic aldehydes arising from lipid peroxides. *Chem. Pharm. Bull.*, **34**, 1694-1700 (1986).
- 27) 金井 泉, 金井正光: 臨床検査法提要, 第29版, 金原出版, 東京, 1983.
- 28) Folch, J., Lees, M. & Sloane Stanley, G. H.: A simple method for the isolation and purification of total lipides from animal tissues. *J. Biol. Chem.*, **226**, 497-509 (1957).
- 29) 下村吉治, 谷口清昭, 杉江利治, 村上雅之, 角田信三, 杉山 理, 小沢高将: 高速液体クロマトグラフィーによる血清遊離脂肪酸の同定と定量. *臨床検査*, **27**, 561-564 (1983).
- 30) Bozelka, B. E., Jones, R. N. & deShazo, R. D.: Is the immune system a contributing factor to the pathogenesis of asbestosis? An evaluation. *Semin. Respir. Med.*, **5**, 289-299 (1984).
- 31) Adamson, I. Y. R. & Bowden, D. H.: Role of polymorphonuclear leukocytes in silica-induced pulmonary fibrosis. *Am. J. Pathol.*, **117**, 37-43 (1984).
- 32) Vlandimirov, Y. A., Olenev, V. I., Suslova, T. B. & Cheremisina, Z. P.: Lipid peroxidation in mitochondrial membrane. *Adv. Lipid Res.*, **17**, 173-249 (1980).
- 33) 細井みち子, 木畑正義: 過酸化脂質. *日本臨床*, **48**, 2687-2693 (1990).
- 34) 五十嵐脩, 金田尚志, 福場博保, 美濃 真: 過酸化脂質と栄養, 第1版, 33-47 頁, 光生館, 東京, 1986.
- 35) 内山 充, 松尾光芳, 嵯峨井勝: 過酸化脂質と生体, 第1版, 6-9 頁, 学会出版センター, 東京, 1988.
- 36) Miyazawa, T., Yasuda, K., Fujimoto, K. & Kaneda, T.: Presence of phosphatidylcholine hydroperoxide in human plasma. *J. Biochem.*, **103**, 744-746 (1988).
- 37) Yamamoto, Y., Brodsky, M., Baker, J. C. & Ames, B. N.: Detection and characterization of lipid hydroperoxides at picomole level by high performance liquid chromatography. *Anal. Biochem.*, **160**, 7-13 (1987).
- 38) Terao, S., Shibata, S. & Matsushita, S.: Selective quantification of arachidonic acid hydroperoxides and their hydroxy derivatives in reverse-phase high performance liquid chromatography. *Anal. Biochem.*, **169**, 415-423 (1988).
- 39) Yamada, K., Terao, J. & Matsushita, S.: Electrochemical detection of phospholipid hydroperoxides in reverse-phase high performance liquid chromatography. *Lipids*, **22**, 125-128 (1987).
- 40) Tovar, L. R. & Kaneda, T.: Studies on the toxicity of the autoxidized oils. IV. Comparative toxicity of secondary oxidation products in autoxidized methyl linoleate. *Yukagaku*, **26**, 169-172 (1977).
- 41) 林 宏一, 大西孝司, 田畑正司, 由田克士, 中川秀昭, 河野俊一, 長瀬博文, 岡沢孝雄, 吉田雅美, 中村裕之: 血清中アルケナル値測定法の検討と出稼ぎ粉塵作業における血清中過酸化脂質値について. *北陸公衛誌*, **20**, 29-36 (1993).
- 42) Craven, P. A. & DeRubertis, F. R.: Fatty acid induced drug and carcinogen metabolism in rat and human colonic mucosa: A possible link to the association of high dietary fat intake and colonic carcinogenesis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **94**, 1044-1051 (1980).
- 43) Hagihara, M., Nishigaki, I., Maseki, M. & Yagi, K.: Age-dependent changes in lipid peroxide levels in lipoprotein fraction of human serum. *J. Gerontol.*, **39**, 269-272 (1984).
- 44) 秦 葭哉, 相原和男, 宮崎和枝: 動脈硬化と過酸化脂質に関する研究-I. 血清過酸化脂質の臨床的指標としての検討. *日老医誌*, **15**, 193-200 (1978).
- 45) 荒木万嘉, 深瀬 治, 山本昭夫, 藤原月美, 村山ヒサ子, 山口英明, 稲垣裕子, 大河内卓士: 人間ドック受診者でみられた血清過酸化脂質(血清 TBA 値)と喫煙, 飲酒, 食品摂取頻

- 度, 血清ビタミンCおよびEとの関係について. 日本公衛誌, 41, 311-322 (1994).
- 46) 石原陽子, 北村 諭, 千治松洋一, 本間日臣: 喫煙と肺の代謝—健常者の血中 6-keto PGF<sub>1α</sub>, thromboxane B<sub>2</sub>, 過酸化脂質におよぼす喫煙の影響. 日胸疾会誌, 22, 1122-1126 (1984).
- 47) Tappel, A. L.: Lipid peroxidation and fluorescent molecular damage to membranes. In B. F. Trump & A. U. Arstila (eds.), In Pathophysiology of Cell Membranes 1, 1st ed., p145-170, Academic Press, New York, 1975.
- 48) 小島義樹, 斎藤衛郎, 黒田圭一, 小林修平, 印南 敏: 中高年者の血清脂質と過酸化脂質の濃度におよぼす魚食の影響. 日本栄養・食糧学会誌, 40, 103-110 (1987).
- 49) 梅村詩子, 小池和子, 磯 博康, 山海知子, 嶋本 喬, 佐藤眞一, 飯田 稔, 飯田恭子, 小町喜男: 食習慣と血清中脂肪酸構成に関する地域比較研究. 日衛誌, 48, 939-954 (1993).
- 50) 秦 葭哉, 山本 実, 宮崎和枝: 動脈硬化と過酸化脂質に関する研究—Ⅲ. 血清脂質と過酸化脂質の関係. 慶應医学, 57, 597-603 (1980).
- 51) Heffner, J. E. & Repine, J. E.: Pulmonary strategies of antioxidant defense. Am. Rev. Respir. Dis., 140, 531-554 (1989).

- 52) Fridovich, I. & Freemann, B.: Antioxidant defenses in the lung. Annu. Rev. Physiol., 48, 693-702 (1986).
- 53) 長谷川直樹, 石坂彰敏, 金沢 実, 浦野哲哉, 佐山宏一, 鈴木幸男, 仲村秀俊, 坂巻文雄, 田坂定智, 川城丈夫: 大腸菌敗血症急性肺損傷におけるミエロペルオキシダーゼ活性と過酸化脂質測定の意義. 日胸疾会誌, 31, 924-931 (1993).
- 54) Ward, P. A., Till, G. O., Hatherill, J. R., Annesley, T. M. & Kunkel, R. G.: Systemic complement activation, lung injury, and products of lipid peroxidation. J. Clin. Invest., 76, 517-527 (1985).
- 55) Rom, W. N., Bitterman, P. B., Rennard, S. I., Cantin, A. & Crystal, R. G.: Characterization of the lower respiratory tract inflammation of nonsmoking individuals with interstitial lung disease associated with chronic inhalation of inorganic dusts. Am. Rev. Respir. Dis., 136, 1429-1434 (1987).
- 56) Wallaert, B., Lassalle, P., Fortin, F., Aerts, C., Bart, F., Fournier, E. & Voisin, C.: Superoxide anion generation by alveolar inflammatory cells in simple pneumoconiosis and in progressive massive fibrosis of nonsmoking coal workers. Am. Rev. Respir. Dis., 141, 129-133 (1990).

**A Study on the Significance of Serum Lipid Peroxides Level Measurement as an Indicator of the Severity of Silicosis** Kouichi Hayashi, Department of Public Health, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920—J. Juzen Med Soc., 103, 972—980 (1994)

**Key words** silicosis, lipid peroxidation, malondialdehyde (MDA), alkenal, smoking habit

#### Abstract

The purpose of the present study was to examine the significance of serum lipid peroxides level measurement as an indicator of the severity of silicosis. The levels of malondialdehyde (MDA, a serum lipid peroxide) and alkenals, such as propanal, butanal, pentanal and hexanal, were measured in 96 workers with silicosis and 34 healthy workers as a control. The mean period of the exposure to silica in the silicotic workers was 17.9 years. The author evaluated a correlation coefficient between the level of MDA and each alkenal, after adjusting for age, body mass index and serum total cholesterol level, which potentially influenced levels of MDA and the alkenals. There was no significant correlation among them either in the workers with silicosis or in the control group. In addition, to clarify the involvement of lipid peroxides in silicosis, the difference in the mean values of serum lipid peroxides between the groups was examined according to the classification which uses radiological findings of pneumoconiosis. In the result, the levels of MDA and all alkenals significantly increased in parallel with the severity of pneumoconiosis radiological findings. Even after adjusting for age, cigarette consumption and serum total cholesterol level, the levels still increased proportionately to the severity. No significant contribution of age, cigarette consumption or serum total cholesterol was observed in the levels of MDA and each alkenal. These results suggest that serum lipid peroxides, MDA and alkenals are available as indicators for evaluating the severity of silicosis, independent of the age, cigarette consumption and serum total cholesterol level.