

口鼻臭臨床研究会第2回学術集会(平成19年6月24日)

体臭の発現と治療－魚臭症候群を事例として

昭和薬科大学 薬物動態学研究室 山崎 浩史

194-8543
東京都町田市東玉川学園3-3165
hyamazak@ac.shoyaku.ac.jp

職歴：

岐阜薬科大学
大阪府立公衆衛生研究所
金沢大学薬学部
北海道大学薬学部
昭和薬科大学



本日の講演内容

- 種々の臭い
- 魚臭症候群(トリメチルアミン尿症)のなりたち
- トリメチルアミン無臭化酵素の個人差
 - － 遺伝子の変異
 - － 肝機能低下に伴う一時的な機能抑制
 - － 女性の月経周期と連動する変動
- 取りうる対策
- まとめ

日本口腔・咽頭科学会による口臭の原因(抜粋)



http://www.kokuinto.ne.jp/qa_7.html

<p>口腔内疾患 (齲歯や歯周病の治療, 口腔内の十分な清掃)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● 口腔内細菌により含硫アミノ酸に脱アミノ反応がおこり、硫化水素、メチルメルカプタン、ジメチルサルファイドなどが発生 ● 舌苔も、歯石歯垢と同様に細菌の固まりで揮発性硫化物を生成する。
<p>鼻腔疾患</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● 慢性副鼻腔炎による後鼻漏による口臭
<p>代謝性疾患</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● 肝硬変(アミノ酸)、糖尿病(アセトン臭) ● 魚臭症候群 : 肝臓におけるトリメチルアミンの酸化能の欠除によって、呼気時に魚の臭い
<p>その他</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● 生理的口臭(起床時、緊張時、加齢的老年性) ● 飲酒によるアルコール臭 ● ニンニクなど食物による口臭

魚臭症候群(トリメチルアミン尿症)

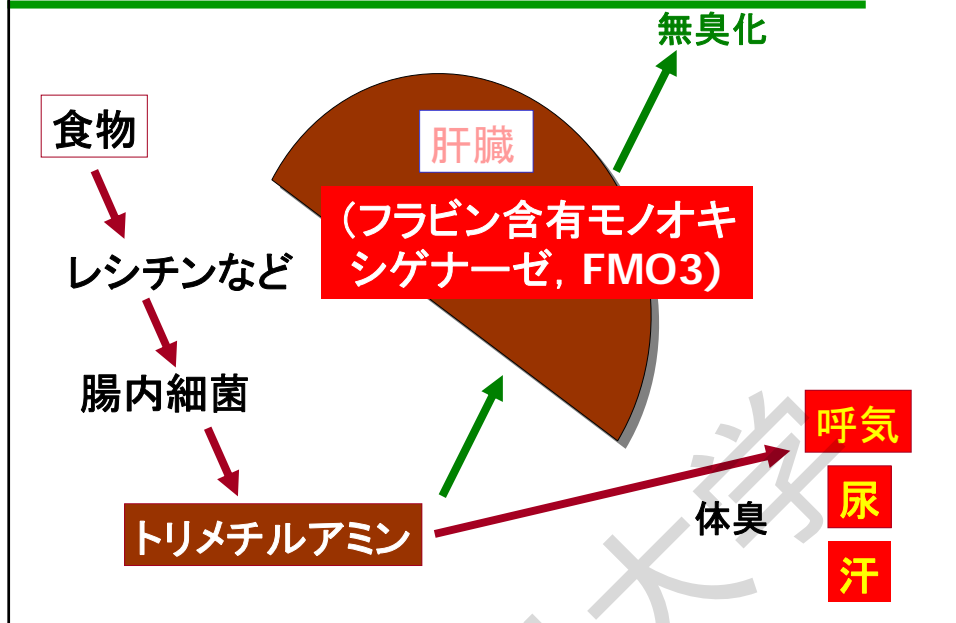


- シェイクスピア作品: 魚の臭いがする男(1611年)
- 科学研究論文には1970年にはじめて報告された。
- 2001年での国別患者数の海外文献 Mitchell & Smith, 2001.

国	患者数	男	女
アメリカ	102	33	69
イギリス	50	22	38
カナダ	20		
オーストラリア	20		
タイ	5	1	4
イスラエル	2	0	2
イタリア	1	1	0

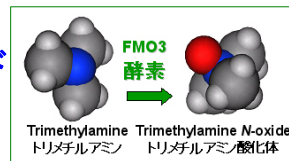
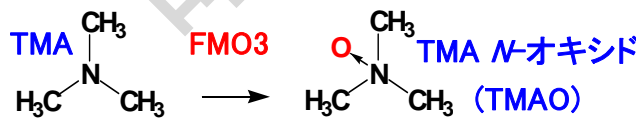
- **魚臭症候群は稀少疾患ではない (2003年BBCニュース)**
<http://news.bbc.co.uk/1/hi/health/2847041.stm>

肝フラビン含有モノオキシゲナーゼによるトリメチルアミンのN-酸化(無臭化)



トリメチルアミン尿症(別名, 魚臭症候群)

- レシチン等に由来するトリメチルアミン (TMA) が, 汗, 呼気および尿などに多量に未変化体のまま排泄され, 悪臭を伴う疾患である。



- 患者さんは, その体臭から電車等に乗れず, 学校や職場に行けず, 社会的な「死」の状態にある. 日本には患者がいないとされてきた.
- ➡ 北海道大学大学院薬学研究科生命倫理委員会、昭和薬科大学研究倫理委員会による研究の承認を取得.
- ➡ ホームページを開設し, ボランティアから同意書を得て研究開始.

◆当研究室における尿中トリメチルアミン測定の実際について◆ 

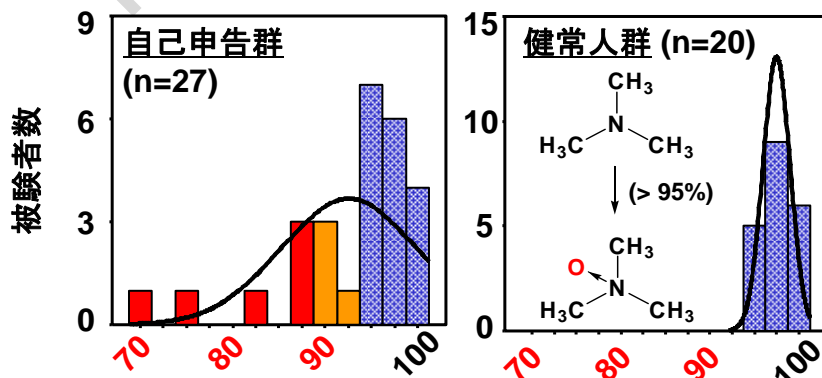
http://homepage2.nifty.com/hiroshi_yamazaki/urine3.htm

- はじめての検査の場合は、二日分の尿を別々に取って下さい。原則として**朝一番の尿**を紙コップに採る。送付用の容器には指示された匿名化コードと日付をしっかりと書いて下さい。
- 青いフタの容器に30 mL 程度を目安に尿を移す。
- **薄めた塩酸**(一緒に送るチューブ1本すべて)を入れる。
- しっかりフタをする。テープ(ここではパラフィルム)をひっぱって、
- 一周巻き付け、クール便(冷蔵)を準備するまで冷所に保管する。始めての場合は**同意書**も必ず送付する。二日分の尿を、一週間以内を目安に送って下さい。



トリメチルアミン尿症(別名, 魚臭症候群) 

- レシチン等に由来する**トリメチルアミン (TMA)** が、酸化代謝を受けず、汗、呼気および尿などに未変化体のまま多量に排泄され、悪臭を伴う疾患である。日本には患者がいないとされてきた。



TMAの酸化代謝率 (% , 総TMA中のTMAO, $\frac{\text{TMAO}}{\text{TMA} + \text{TMAO}}$)

●両群の分布は、有意に異なった (p = 0.002)。

Yamazaki et al., Life Sci, 2004.

日本人トリメチルアミン尿症

- **症例1:** 29歳男性. 東京都在住. 会社員. 周囲の人から, 刺激臭がする, 咳き込み, 鼻すすりを引き起こすと批判された. 人と接触しないバイク便配送係へ転職. 不規則生活により体調を崩し, 肝機能悪化により入院.
- **症例2:** 18歳女性. 宮城県在住. 学生. 平塚市内の大学に合格し, 上京. 同級生から「魚くさい」といじめにあい, 一ヶ月もせずに大学を退学し, 実家にこもる. 銅クロロフィリン(後述)を使って症状が改善され, 再受験成功.
- **その他の症例:** 日経トレンディ 2003年4月号に, 体臭で悩む日本人男女の記事が掲載された.

日本のトリメチルアミン尿症は、 遺伝子の変異による病気か？

- 諸外国では遺伝子の変異と考えられ、事実トリメチルアミン無臭化酵素であるFMO3の活性を低下させる変異が見いだされている。
- もし遺伝子の変異ならば、幼少期から発症するはず。
- しかし、我が国では青年期から体臭を訴える方が多い。
- 生まれつきではない、無臭化酵素の機能低下とは？
 遺伝子の後世的修飾？ 肝機能低下の影響？ ホルモンバランスの変動？ ストレス？ 過労？ 寝不足？
 処理能力を超えたトリメチルアミンの過剰摂取？

体臭の原因

- 体臭の原因が分からない場合：
 - ✓ 先ず、魚臭症候群かどうか明確にする必要がある。
 - ✓ 魚臭症候群ならば、症状を軽くする食生活の工夫をする。
 - ✓ 食生活 → 尿中トリメチルアミンのモニターなど（我々が協力できること）
 - ✓ 欧米のように、無臭化酵素遺伝子変異が原因か？
それはごく一部のヒトに限られ、白人とは異なる。
- 病気の原因が分かっており、副次的体臭である場合：
 - 原因を取り除くための努力（専門の医師、歯科医師などと相談する）

イギリス人における様々な食品による尿中総トリメチルアミン排泄量

食品 (227 g)	総トリメチルアミン (μmol)	食品 (227 g)	総トリメチルアミン (μmol)
【コントロール】	151	【日常品】	
【果物・野菜】		卵	140
りんご	39	牛乳	71
ばなな	22	チーズ	118
にんじん	129	【魚介類】	
ピーナッツ	113	二枚貝	377
じゃがいも	140	カニ	1562
大豆	88	エビ	3648
トマト	86	タコ	1787
お米	48	イカ	5648
小麦(パン)	133	ニシン	4345
【肉類】		サバ	2614
牛	77	カレイ	805
鶏	72	タラ	5135
豚	94	イワシ	1424
羊	63	ツナ	302
レバー	203	ニジマス	495

Take-home Message

- 銅クロロフィリンナトリウムあるいは活性炭を経口摂取すると、いずれもトリメチルアミン濃度を低下させ、トリメチルアミン代謝効率の改善に有効であることが明らかとなった。
- 体臭を訴える日本人集団のうち、トリメチルアミン酸化酵素活性が低い被験者においては、肝機能改善により、尿中トリメチルアミンによる悪臭の改善が期待できる可能性が示唆された。
- 患者を受け入れる日本社会の実現へ向け、諸分野での本疾患への理解とさらなる研究が望まれる。

昭和薬科大学