

平成24年度 総括・分担研究報告書

食品を介したダイオキシン類等の人体への影響の把握と  
その治療法の開発等に関する研究

## 平成24年度研究班構成員氏名

### 研究代表者

古江 増隆 (九州大学大学院医学研究院皮膚科学分野 教授)

### 研究分担者

赤羽 学 (奈良県立医科大学健康政策医学講座 准教授)

赤峰 昭文 (九州大学大学院歯学研究院口腔機能修復学講座歯科保存学研究分野 教授)

石橋 達朗 (九州大学大学院医学研究院眼科学分野 教授)

岩本 幸英 (九州大学大学院医学研究院整形外科学分野 教授)

上松 聖典 (長崎大学病院眼科 講師)

宇谷 厚志 (長崎大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚病態学 教授)

内 博史 (九州大学病院油症ダイオキシン研究診療センター 准教授)

古賀 信幸 (中村学園大学栄養科学部 教授)

月森 清巳 (福岡市立こども病院 産科科長)

辻 博 (北九州津屋崎病院内科 部長)

徳永 章二 (九州大学病院メディカル・インフォメーションセンター 講師)

中西 洋一 (九州大学大学院医学研究院呼吸器内科学分野 教授)

中山 樹一郎 (福岡大学医学部皮膚科 教授)

長山 淳哉 (福岡工業大学環境科学研究所 客員研究員)

林 信太郎 (九州大学大学院医学研究院神経内科 助教)

平田 輝昭 (福岡県保健環境研究所 所長)

松本 主之 (九州大学大学院病態機能内科学 准教授)

山田 英之 (九州大学大学院薬学研究院分子衛生薬学分野 教授)

吉富 泉 (長崎大学大学院医歯薬学総合研究科口腔腫瘍治療学分野 助教)

吉村 健清 (福岡女子大学国際文理学部 教授)

吉村 俊朗 (長崎大学医歯薬学総合研究科保健学専攻 教授)

吉村 恵 (熊本保健科学大学大学院保健科学研究科 教授)

(五十音順)

## 研究協力者

- 東 晃一 (九州大学大学院病態機能内科学)  
飯田 隆雄 ((財)北九州生活科学センター 理事)  
石井 祐次 (九州大学大学院薬学研究院分子衛生薬学分野 准教授)  
今村 知明 (奈良県立医科大学健康政策医学講座 教授)  
太田 千穂 (中村学園大学栄養科学部 講師)  
大八木 保政 (九州大学大学院医学研究院神経内科 准教授)  
岡元 冬樹 (福岡県保健環境研究所 生活化学課 技師)  
梶原 淳睦 (福岡県保健環境研究所 生活化学課 課長)  
片岡 恭一郎 (福岡県保健環境研究所 企画情報管理課 研究員)  
神奈川 芳行 (東京大学大学院医学系研究科社会医学専攻 客員研究員)  
川崎 五郎 (長崎大学大学院医歯薬学総合研究科口腔腫瘍治療学分野 准教授)  
川崎 涼子 (長崎大学医歯薬学総合研究科保健学専攻 助教)  
北岡 隆 (長崎大学大学院医歯薬学総合研究科眼科・視覚科学分野 教授)  
吉良 潤一 (九州大学大学院医学研究院神経内科 教授)  
久保 達彦 (産業医科大学公衆衛生学教室 講師)  
小池 雄太 (九州大学病院油症ダイオキシン研究診療センター 助教)  
古賀 沙緒里 (九州大学大学院医学研究院皮膚科学分野 学術研究員)  
櫻井 利彦 (福岡県保健環境研究所 企画情報管理課 課長)  
里村 暁子 (九州大学病院油症ダイオキシン研究診療センター 助教)  
清水 和宏 (長崎大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚病態学 准教授)  
鈴木 邦裕 (九州大学大学院医学研究院呼吸器内科学分野)  
高尾 佳子 (福岡県保健環境研究所 企画情報管理課 主任技師)  
高橋 浩司 (福岡県保健環境研究所 生活化学課 研究員)  
武田 知起 (九州大学大学院薬学研究院分子衛生薬学分野 助教)  
竹中 重幸 (福岡県保健環境研究所 計測技術課 課長)  
千々和 勝己 (福岡県保健環境研究所 保健科学部 部長)  
塚谷 裕子 (福岡県保健環境研究所 計測技術課 研究員)  
戸高 尊 (九州大学医学部 学術研究員)  
飛石 和大 (福岡県保健環境研究所 計測技術課 研究員)  
中川 礼子 (福岡県保健環境研究所 生活化学課 研究員)  
橋口 勇 (九州大学大学院歯学研究院口腔機能修復学講座歯科保存学研究分野 准助教)  
濱田 直樹 (九州大学大学院医学研究院呼吸器内科学分野 助教)  
平川 博仙 (福岡県保健環境研究所 生活化学課 専門研究員)  
福士 純一 (九州大学病院整形外科 助教)  
藤野 善久 (産業医科大学公衆衛生学教室 准教授)  
堀川 和美 (福岡県保健環境研究所 病理細菌課 課長)  
堀 就英 (福岡県保健環境研究所 生活化学課 専門研究員)  
松本 伸哉 (東京大学大学院医学系研究科社会医学専攻 客員研究員)  
宮脇 崇 (福岡県保健環境研究所 計測技術課 主任技師)  
横山 哲也 (九州大学大学院医学研究院呼吸器内科学分野)

(五十音順)

## 目 次

### I. 平成24年度総括研究報告書

- 食品を介したダイオキシン類等の人体への影響の把握と  
その治療法の開発等に関する研究…………… 0 1  
研究代表者 古江 増隆

### II. 平成24年度分担研究報告書

01. 油症の健康影響に関する疫学的研究…………… 1 0  
研究分担者 平田輝昭  
研究協力者 櫻井利彦, 片岡恭一郎, 高尾佳子, 梶原淳睦
02. 油症認定患者追跡調査…………… 1 6  
研究分担者 吉村健清  
研究協力者 藤野善久, 久保達彦
03. 食品を介したダイオキシン類等の人体への影響の把握と  
その治療法の開発等に関する研究…………… 2 3  
研究分担者 赤峰昭文  
研究協力者 橋口 勇
04. 食品を介したダイオキシン類等の人体への影響の把握と  
その治療法の開発等に関する研究…………… 3 1  
研究分担者 吉富 泉  
研究協力者 川崎五郎
05. 食品を介したダイオキシン類等の人体への影響の把握と  
その治療法の開発等に関する研究…………… 3 4  
研究分担者 石橋達朗
06. 油症検診受診者における白内障手術既往に血中 PeCDF 濃度が及ぼす影響…………… 3 5  
研究分担者 上松聖典  
研究協力者 北岡 隆
07. 油症患者における骨密度の解析…………… 3 8  
研究分担者 岩本幸英  
研究協力者 福土純一
08. カネミ油症検診者の体重減少と成長ホルモン・骨密度の関係、及び  
CK・アルドラーゼの経年変化について…………… 4 2  
研究分担者 吉村俊朗  
研究協力者 川崎涼子

09. 油症における免疫機能の検討	5 1
研究分担者 辻 博	
10. 油症認定患者における抑制性サイトカイン IL-35 の検討	5 6
研究分担者 宇谷厚志	
研究協力者 小池雄太	
11. 油症患者血中 Heat shock protein 27 の検討	6 0
研究分担者 宇谷厚志	
研究協力者 清水和宏, 小池雄太	
12. 油症患者における血清アディポカイン濃度に関する研究	6 3
研究分担者 内 博史, 中山樹一郎	
研究協力者 里村暁子, 古賀沙緒里	
13. 油症曝露による継世代健康影響に関する研究	
-油症患者より出生した次世代、次々世代の男児出生比率について-	6 6
研究分担者 月森清巳	
14. 油症患者血液中の PCDF 類実態調査	7 0
研究分担者 平田輝昭	
研究協力者 梶原淳睦, 平川博仙, 堀 就英, 中川礼子	
高橋浩司, 岡元冬樹, 竹中重幸, 飛石和大	
塚谷裕子, 宮脇 崇, 櫻井利彦, 片岡恭一郎	
高尾佳子, 堀川和美, 千々和勝己, 戸高 尊, 飯田隆雄	
15. カネミ油症患者のダイオキシン類の	
体内負荷量変化率の変化に関する研究	8 1
研究分担者 赤羽 学	
研究協力者 松本伸哉, 今村知明, 神奈川芳行	
16. 油症についての疫学・統計学的研究	
-ロジスティック回帰による一般成人を対象とした健康実態調査と	
カネミ油症患者実態調査との比較、その1-	8 8
研究分担者 徳永章二	
研究協力者 赤羽 学, 今村知明	
17. ダイオキシンが大腸上皮細胞に与える影響	1 2 6
研究分担者 松本主之	
研究協力者 東 晃一	
18. ダイオキシンの末梢神経伝達機能および	
脊髄後角シナプス応答に対する作用機序の解析	1 2 8
研究分担者 吉村 恵	

19.	大脳認知機能の客観的評価法の開発……………	1 3 0
	研究分担者 林信太郎	
	研究協力者 吉良潤一, 大八木保政	
20.	ダイオキシン類によるマウス肺傷害モデルの作成とその解析……………	1 3 5
	研究分担者 中西洋一	
	研究協力者 濱田直樹, 横山哲也, 鈴木邦裕	
21.	ダイオキシンによる肝臓ロイコトリエン B4 増加の機構解析……………	1 3 9
	研究分担者 山田英之	
	研究協力者 石井祐次, 武田知起	
22.	油症原因物質 2, 3, 4, 7, 8-pentachlorodibenzofuran の in vivo 毒性再評価……………	1 4 6
	研究分担者 山田英之	
	研究協力者 石井祐次, 武田知起	
23.	油症患者血液中 PCB 等追跡調査における分析法の改良および その評価に関する研究……………	1 5 3
	研究分担者 平田輝昭	
	研究協力者 梶原淳睦, 平川博仙, 堀 就英, 飛石和大 宮脇 崇, 戸高 尊, 飯田隆雄	
24.	PCB149 代謝に関与する新たなチトクロム P450 分子種の解明……………	1 5 9
	研究分担者 古賀信幸	
	研究協力者 太田千穂	
III.	研究成果の刊行に関する一覧表……………	1 6 4
	分担研究報告書 追加	
25.	クロレラによるカネミ油症患者の治療研究	
	研究分担者 長山淳哉	



## 総括研究報告書

食品を介したダイオキシン類等の人体への影響の把握と  
その治療法の開発等に関する研究

研究代表者 古江増隆 九州大学大学院医学研究院皮膚科学分野 教授

**研究要旨** 油症は polychlorinated biphenyl (PCB) と polychlorinated dibenzofuran (PCDF) の混合中毒である。2002 年度の全国検診時より PCDF を含めた血液中ダイオキシン類濃度検査が始まり、2004 年、2, 3, 4, 7, 8-PCDF に関する項目を追加した新しい診断基準を作成した。2011 年度に新たに認定された 11 名を含めると、2012 年 12 月末における全認定患者数は 1, 972 名であった。油症患者の症状を把握し、その症状とダイオキシン類濃度や各種検査項目との関連性について解析し、ダイオキシン類が生体へ及ぼす慢性の影響を検討した。また、体内に残存するダイオキシン類の改良測定方法・排泄方法や、様々な症状を緩和する方法を開発するために基礎的研究を行った。油症の諸症状を軽減する目的でクロレラの内服試験を実施した。歯科検診・皮膚科検診・眼科検診で、油症に特徴的な所見について検討した。骨密度・自己抗体検査・血清アディポカイン濃度・IL-35・Hsp27 などについてもダイオキシン類濃度との相関を検討した。ダイオキシン類の継世代影響を検討するために、次世代、次次世代の性差を検討した。基礎的研究では、1) ダイオキシン類による肺傷害モデルの研究、2) ダイオキシン曝露によるメタボローム変動の解析、3) ダイオキシン類の末梢神経機能への影響の解析などを行った。

最後に研究を通じて明らかになった様々な事実については患者への広報のため、パンフレットや油症新聞とし、発行している。また論文化したものは、日本語、英語でホームページに掲載している。

**A. 研究目的**

PCB と PCDF の混合中毒である油症が発生して 43 年が経過した。油症は人類が PCB とダイオキシン類を直接摂取した、人類史上きわめてまれな事例である。ダイオキシン類が人体にこれほど長期間にわたって及ぼす影響については明確になっていない。2002 年度の全国一斉検診にて生体内に微量に存在する PCDF の測定が始まり 10 年が経過した。蓄積したデータを解析し、生体内でのダイオキシン類濃度の推移、油症患者の症状、検診検査項目との関連性について解析・検討を行い、これらの化学物質が油症の症状形成にいかに関与したかを確認する。

また、体内に残存するダイオキシン類の

改良測定方法・排泄方法や、様々な症状を緩和する方法について開発するために、ダイオキシン類の患者生体内での半減期、代謝動態に対する解析や、基礎的研究も継続する。

(倫理面に対する配慮)

研究によって知りえた事実については患者のプライバシーに十分配慮しながら、公表可能なものは極力公表する。

**B. 研究方法****I. 班長が担当する研究**

1. 班長は、九州大学病院油症ダイオキシン診療研究センター（以下 油症センター）センター長を兼任する。



2. 班の総括と研究班会議開催
3. 油症検診の実施（各自治体に委託）と検診結果の全国集計
4. 油症相談員制度

健康の問題を含め、様々な不安を抱く患者の相談を行う。また、患者に対して既往歴、症状、生活習慣の聞き取りまたは文書による調査を行う。

5. 台湾油症との情報交換

これまでの研究を通じて得た知識を相補的に交換し、互いの患者の健康増進につとめる。また、これからの研究の方向性を議論し、よりよい研究を目指す。

6. 情報の提供

本研究を通じて得られた知識で、情報公開可能なものについては極力情報公開につとめる。パンフレット、ホームページ、油症新聞の発行、あるいは直接書面で情報を患者に伝達した。また、患者集会で説明をする。

7. 検診体制の見直し

患者の症状の変遷と高齢化にあわせて検診科目、検診項目を見直す。

8. 臨床試験の解析

油症患者の様々な症状を軽減するために臨床試験を施行したが、現在その結果を解析中である。

## II. 九州大学油症治療研究班と長崎油症研究班が行う調査、治療および研究

1. 検診を実施し、油症患者の皮膚科、眼科、内科、歯科症状について詳細な診察を行い、年次的な推移を検討する。血液検査、尿検査、骨密度検査、神経学的検査を行う。検査結果は他覚的統計手法などを用いて、統計学的に解析し、経年変化の傾向について調査する。

2. 油症患者体内に残存する PCBs, PCQ や PCDF を含めたダイオキシン類を把握するために、血中濃度分析を行う。患者の症状、検査結果と血中ダイオキシン類濃度との相関について分析、検討する。

3. 油症の次世代に及ぼす影響に関する検

討を行う。

4. 油症原因物質などの体外排泄促進に関する研究を行う。

5. 油症発症機構に関する基礎的研究を行う。

## **C. 結果および考察**

### 1. 油症相談員制度

高齢化や社会的偏見により検診を受診していない患者の健康状態や近況を把握し、高齢化に伴い健康に対する不安を抱く認定患者の健康相談を行うために、2002 年に油症相談員事業を開始し、継続している。

### 2. 情報の提示

パンフレットの更新作成、ホームページ、あるいは直接書面にて研究内容を患者に伝達した。さらに患者への情報提供のために、油症新聞を定期的に発行した。また、これまでの研究内容をひろく知らしめることを目的として、油症の検診と治療の手引きは、

<http://www.kyudai-derm.org/yusho/index.html>に、

油症研究 - 30 年の歩み - は

[http://www.kyudai-derm.org/yusho\\_kenkyu/index.html](http://www.kyudai-derm.org/yusho_kenkyu/index.html) に

油症研究 II 治療と研究の最前線は、

[http://www.kyudai-derm.org/yusho\\_kenkyu/index02.html](http://www.kyudai-derm.org/yusho_kenkyu/index02.html) に、

1 年おきに福岡医学雑誌の特集号として発行している油症研究報告集は

[http://www.kyudai-derm.org/fukuoka\\_acta\\_medica/index.html](http://www.kyudai-derm.org/fukuoka_acta_medica/index.html) に

厚生労働省科学研究費補助金による研究結果は

<http://www.kyudai-derm.org/kakenhouku/index.html> にそれぞれ掲載している。

### 3. 油症認定患者追跡調査およびデータベースの構築

人体におけるダイオキシン類の健康影響を明らかにし、患者の予後改善に資する

ために、台湾油症、日本油症それぞれにおける死因追跡調査を継続して行った。油症一斉検診受診者の検診電子データの維持管理及び「全国油症検診集計結果」報告を継続的に実施している。2012 年度データベースには認定患者、1986 年度から 2011 年度検診までの検診受診者ならびに油症外来での検診情報を含めた 2,596 名が登録されている。

## 5. 油症患者検診結果

2011 年度に新たに認定された 11 名を含めると、2012 年 12 月末現在における全認定患者数は 1,972 名であった。2011 年度の油症検診は、559 名が受診し、認定者 357 名 (63.9%)、未認定者 202 名 (36.1%) であった。各科の検診においては、問診での症状の訴えは多いが、医師の診察により症状が認められたものの割合は低い項目が多く、近年の傾向と同様であった。平成 24 年度の福岡県における油症一斉検診時に歯科を受診した油症認定患者を対象に、辺縁性歯周炎罹患率ならびに口腔内色素沈着発現率を調べた結果、いずれも健常者に対して高い割合を示した。辺縁性歯周炎罹患率ならびに口腔内色素沈

着発現率とも、女性に比べて男性で、また、高齢者より若い世代で高い値を示した。油症地区における顎関節症の発症について検討するために、2012 年度長崎県地区における検診とその結果について検討した。油症検診を受診した 187 名中 9 名に顎関節症の症状が認められた。顎関節の症状として、疼痛、開口障害および顎関節雑音が認められた。発生率は 4.8% で、一般の顎関節症の発症と比較しほぼ同程度の発生率であった。皮膚科検診では油症特有の症状が残存している受診者が確認された。また、症状が軽微となってきた現状に即した皮膚の評価方法について検討を行った。眼科検診では、自覚症状では眼脂過多を訴えるものが多かったが、その程度は軽く、油症の影響とは考えにくかった。他覚所見として慢性期の油症患者において診断的価値が高い眼症状である眼瞼結膜色素沈着と瞼板腺チーズ様分泌物は観察できなかった。油症検診受診者における網膜血管の高血圧性変化及び動脈硬化性変化を評価したところ、年齢が上がると有意に網膜細動脈硬化性変化が進むという結果が得られた。また認定患者において血清中性脂肪濃度が、未認定患者において高血圧症の有無が有意に関連した。また、2011 年度の一斉検診と油症外来での検診情報を含めた集計結果を示した。

患者の高齢化とともに、油症特有の症状に、加齢に伴う症状が加わる傾向にある。今後、注意深く観察を続ける必要がある。

## 6. 油症患者における骨密度の解析

2010 年度全国油症一斉検診の受診者 448 名において骨密度を測定し、ダイオキシン類濃度との関連について検討した。女性の 32.3%、男性の 4.1%に YAM%70 未満の骨密度低下を認め、骨粗鬆症と判定された。末梢血ダイオキシン類濃度と骨密度との関連を解析すると、複数の異性体においてダイオキシン類濃度と骨密度との間に正の関連を認めた。

### 7. カネミ油症患者のダイオキシン類の体内負荷量変化率の変化に関する研究

平成 23 年度の研究において、油症患者の症状と血中ダイオキシン類の半減期の関係とともに、体重および血中脂質濃度の即時的な影響を明らかにした。即時的な影響を取り除かれた半減期は、濃度に対する半減期ではなく、体内負荷量に対する半減期であった。本年度は、高濃度患者の一方向的な減少だけでなく、低濃度患者の増加を含め、体内負荷量の変化量の変化を調査することとした。2, 3, 4, 7, 8-PeCDF が 50pg/g lipid 以上の患者では、平衡状態に高濃度側から接近していると考えられた。50pg/g lipid 未満の患者では、どちら側から接近しているのか判別がつかなかった。OCDD の変化量の変化に関しては、すべての濃度において、平衡状態に低濃度側から接近していると考えられた。そして、その平衡状態そのものが低下し続けていると考えられた。

### 8. カネミ油症検診者の体重減少と成長ホルモン・骨密度の関係、及び

CK・アルドラーゼの経年変化について  
血清クレアチン・キナーゼ値や血清アルドラーゼ値の異常率は年々低下している。2009 年から 2011 年の長崎県カネミ油症検診者で検討した。身長、体重、橈骨遠位端の骨密度と踵の骨密度を測定し、骨型酒石酸抵抗性酸性フォスファターゼ、血清骨型アルカリフォスファターゼ、尿中血清 I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチドと血液 PCB 濃度、血液 PCQ 濃度との関係を検討した。カネミ油症検診者において、男性では低身長、低体重を認めた。骨の種類により PCB の骨への影響が異なっていた。PCB は踵骨強度を低下させる可能性があるが、ソマトメジン C や成長ホルモンの関与は明らかではなかった。その影響に関しては、今後検討が必要である。

### 9. 油症認定患者追跡調査の基盤情報の

### 構築

油症検診データ、油症患者実態調査データを研究班申請手順に従い、許可を得て入手した。現在、追跡調査の情報収集に向けて、データファイルの照合、現地調査を実施し、生死確認、死因調査のための調査体制の構築を進めている。

### 10. 台湾油症追跡研究の最新の知見と台南プロジェクトについて

日本油症、台湾油症それぞれ事件発生から 44 年、33 年経過し、死因追跡調査が進んできた。今年度、台湾油症 30 年後の死亡調査結果が報告された。その結果、両油症事例は、ほぼ同じ食用油にダイオキシン類が混入して患者発生を見たにもかかわらず、悪性新生物死亡など、両事例の死因追跡調査の結果は必ずしも同じでないことが観察された。油症患者の健康管理、予後改善に資するためにも、両国の油症患者について注意深い追跡調査が不可欠である。

### 11. 油症についての疫学・統計学的研究

カネミ油症患者健康実態調査と一般成人を対象とした健康実態調査が平成 20 年度に実施され、これらの結果をもとに油症由来の疾病や症状の特性が赤羽ら(2011)により解析された。本研究ではロジスティック回帰を適用し、赤羽らの解析を発展させた統計解析を行った。ロジスティック回帰による解析ではオッズ比とその信頼区間という値で、関連の程度を定量的に評価する事ができる。さらに、年齢やライフスタイルといった交絡要因である可能性を持つ因子について統計学的に調整する事も可能である。男女別に解析したところ、一部の疾病において男女間で関連の程度と強さ(統計学的有意性)に異なった結果が得られた。今回解析の対象とした対照の集団は油症患者集団と年齢分布が全体としてはほぼ一致しているが、粗オッズ比と調整オッズ比を比較

したところ、一部の疾病では交絡要因を統計学的に調整する事の重要性が示唆された。今後、さらに詳細な解析を行う。

### 1 2. 油症における免疫機能の検討

2012 年度福岡県油症一斉検診を受診し、免疫機能検査に同意が得られた 251 例について抗核抗体を構成する特異自己抗体である抗 Sm 抗体、抗 RNP 抗体、抗セントロメア抗体および抗 DNA 抗体を測定し、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検討した。抗セントロメア抗体を油症患者 3 例、観察者 1 例の計 4 例と最も多く認め、次いで抗 DNA 抗体を油症患者 2 例に認めた。抗セントロメア抗体と血中 PCB 濃度あるいは血中 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF 濃度との関連については、血中 PCB 低濃度群に比べ高濃度群において抗セントロメア抗体の出現を有意に高頻度に認めた。

### 1 3. 油症患者における血清アディポカイン濃度に関する研究

油症患者 232 名および健常者 96 名を対象に、アディポカインである RBP4, resistin, PAI-1, IGF-1, IL-6, TNF- $\alpha$  の血清濃度を ELISA 法で測定した。油症患者の血清 RBP4 濃度は、健常者に比べ有意に上昇していた。一方他のアディポカイン濃度は油症患者と健常人とに差はなかった。ダイオキシン類によってアディポカインの産生バランスが障害され、油症患者の耐糖能異常に関与している可能性があると考えられ、今後さらに検討を行う予定である。

### 1 4. 油症認定患者における抑制性サイトカイン IL-35 の検討

新規のヘルパー T 細胞サブセットのひとつである Th17 細胞表面に、ダイオキシン類の受容体である AhR が発現していることが報告され、その機能が注目されている。以前我々は、長崎県玉之浦地区油症認定患者において、血清中 IL-17 値の

上昇を見出した。今回我々は、AhR を発現する、もう一つの T 細胞サブセットである Treg 細胞から産生され、抑制性サイトカインとして機能している IL-35 に関して検討を行った。その結果、油症認定患者 26 名、健常人 26 名において血清中 IL-35 はそれぞれ  $76.0 \pm 15.7$  pg/ml、 $51.0 \pm 16.2$  pg/ml と、有意差 ( $p < 0.01$ ) をもって油症患者で高値をしめした。

### 1 5. 油症患者血中 Heat shock protein 27 の検討

高 PCB 血症を示すカネミ油症患者は PCB による酸化ストレスの影響を受けているが、酸化ストレスは Heat shock protein (Hsp) に誘導をかけると考えられている。今回、Hsp の中で Hsp27 に注目し、油症認定患者と正常健常人血清を用いて Hsp27 を測定した。油症認定患者 39 名、健常人 39 名において血清 Hsp27 値は油症認定患者で  $2.58 \pm 0.91$  ng/ml、対照群では  $6.49 \pm 2.14$  ng/ml の値を示し有意差を認めなかった。

### 1 6. 油症曝露による継世代健康影響に関する研究

カネミ油症発生後に油症患者より出生した次世代、次々世代の男児の占める割合(男児出生比率)について検討した。対象は油症発生後に児を得た油症患者 437 例(次世代 572 例、次々世代 344 例)とした。油症患者、なかでも 20 歳未満で油症に曝露した患者が母親となった場合には、出生した児(次世代)の男児出生比率(男児数を男児数と女児数の和で除したもの)は 0.450 と低い傾向 ( $p = 0.06$ ) を示し、さらにこの次世代が母親となった場合の児(次々世代)の男児出生比率は 0.348 と一般集団の値 (0.514) と比較して有意に低値 ( $p = 0.02$ ) を示した。一方、油症に曝露した患者が父親となった場合には、次世代、次々世代の男児出生比率は一般集団と比較して差異はなかった。これらの成績から、カネミ油症患者、なかでも女系

の次世代、次々世代では男児出生が減少する継代的な健康影響がある可能性が示された。今後、このカネミ油症曝露による男児出生が減少する機序を明らかにするとともに、カネミ油症発症後に油症患者から出生した次世代のみならず、その次々世代においても健康状態を注意深く見守ることが重要であると考えられた。

#### 17. 油症患者血液中 PCB 等追跡調査における分析法の改良およびその評価に関する研究

油症認定患者は体内のダイオキシン、PCB 濃度が高いため PCB 代謝活性が変化していると推察されている。PCB の代謝物である水酸化 (OH) PCB を測定するため血液中ダイオキシン及び PCB 類一斉分析法の精製工程を検討し、OH-PCB 類を同時に測定できる分析法を開発した。本分析法を用い平成 22 年度油症一斉検診の油症認定患者 (総数 230 名) の一部 (180 名) の血液中 OH-PCB 濃度を測定した結果、油症認定患者の血液中総 OH-PCB 濃度は一般人の約 4 倍であり、最も濃度の高い OH-PCB 異性体は 4-OH-CB187 であることが明らかになった。油症認定患者の血液中 OH-PCB 濃度と臨床症状との関係の解明並びにダイオキシン、PCB 類との関連を解析する予定である。

18. 油症患者血液中の PCDF 類実態調査油症診定および治療の基礎資料作成のため、油症一斉検診受診者の中で血液中ダイオキシン類検査希望者の血液中ダイオキシン類濃度を明らかにした。平成 23 年度 (2011 年) は、未認定者 202 名と油症認定患者のうち初回及び過去 3 年以内に測定歴の無い認定患者 76 名の血液中ダイオキシン類濃度を測定した。平成 23 年度に血液中ダイオキシン類濃度を測定した油症認定患者の平均 Total TEQ (WH02005) は 73pg/g lipid、2, 3, 4, 7, 8-PeCDF 濃度の平均は 110pg/g lipid であった。平成 13 年から 23 年の 11 年間に血液中ダイオキシ

ン類検査を実施した油症認定患者の実数は 703 名で、油症認定患者 (1972 名) の約 36% の血液中ダイオキシン類濃度を測定した。内訳は男性 337 名、女性 366 名、平均年齢は 68.1 歳、血液中 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF 濃度の平均は 140pg/g lipid であった。受診認定患者の血液中 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF 濃度の分布は 2.7~1800pg/g lipid と広範囲であるが、約 50% の患者は 50pg/g lipid 以下であった。また、男性より女性の方が血液中 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF 濃度が高い傾向にあった。

#### 19. ダイオキシンの末梢神経伝達機能および脊髄後角シナプス応答に対する作用機序の解析

ダイオキシンの慢性投与によってラット末梢神経のなかで触などの情報を伝える Ab 線維の伝導速度を減弱させたが、脊髄内膠様質でのシナプス応答には顕著な変化が見られないことが明らかになった。

#### 20. 油症発症機構と PCB/ダイオキシン類に関する基礎的検討

##### 1) ダイオキシン類によるマウス肺傷害モデルの作成とその解析

マウスに Benzo[a]pyrene を経気管的に投与することにより、気道分泌物が増加するマウスモデルを作成した。ダイオキシン類による肺傷害の動物実験モデルとして有用と考えられるが、常に一定した病変を作成できるレベルまでには到達しておらず、安定したモデルの作成を目指して検討を進めている。また、麦門冬湯により油症患者の呼吸器症状が改善した報告を受けて、同モデルにおける麦門冬湯の効果を検討したが、気管支肺胞洗浄液中の総細胞数の低下を認めたものの、効果は限定的であり、更なる検討が必要と考えられた。

##### 2) ダイオキシンによる肝臓ロイコトリエン B4 増加の機構解析

昨年度の研究により、ラットへの

2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD; 60 mg/kg) の経口投与が、尿・糞および組織中のメタボロームプロフィールを大きく変動させることを見出した。本研究では、それらの中で肝臓のロイコトリエン B4 (LTB4) 増加に着目し、その発現機構ならびに毒性との関連性を検討した。LTB4 の合成および代謝酵素の発現に及ぼす TCDD の影響を解析した結果、アラキドン酸を LTA4 に変換する 5-lipoxygenase (5-LOX) の誘導と、LTA4 を LTC4 に変換する LTC4 synthase の減少が観察され、これらは代表的な急性毒性である肝肥大の発現とほぼ相関した。一方、LTB4 代謝酵素である cytochrome P450 4F1 には有意な変化は観察されなかった。肝と同様な変動は肺においては観察されず、TCDD による影響は肝臓に特異性が高いことが示唆された。リガンド親和性が異なるダイオキシン受容体 (AhR) を有する二系統のマウス (C57BL/6J: 高親和性、DBA/2J: 低親和性) への TCDD 曝露による 5-LOX 発現変動を解析したところ、C57BL/6J マウスでより低用量より誘導が観察された。以上の成果から、TCDD は肝臓において AhR 依存的な 5-lipoxygenase の誘導、ならびに LTC4 synthase の減少を介して LTB4 を蓄積させ、これが肝障害の発現あるいは増悪に寄与する可能性が見出された。

### 3) 油症原因物質

#### 2, 3, 4, 7, 8-pentachlorodibenzofuran の in vivo 毒性再評価

我々は、妊娠ラットへの

2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) 曝露により、周産期児の脳下垂体 luteinizing hormone (LH) が低下し、これを起点として精巣の性ホルモン合成系低下ならびに成長後の交尾行動障害が惹起されることを実証している。本研究では、油症原因物質である PenCDF が TCDD と同様に LH 低下を起点として交尾行動障害を惹起しうるかを検証すると共に、

上記の胎児障害や急性毒性に対する 50% 効果量 (ED<sub>50</sub>) および TCDD に対する相対毒性強度 (RelE-P/T) を算出し、両種の毒性強度を正確に評価した。PenCDF (1-1,000 mg/kg) または TCDD (0.05-60 mg/kg) 母体曝露により、胎児脳下垂体 LH および精巣・性ホルモン合成系の用量依存的な低下が観察され、この低下と合致して出生雄児の交尾行動障害が惹起された。このことから、PenCDF も TCDD と同様に胎児脳下垂体 LH 低下を起点として児の性成熟を障害することが示唆された。両ダイオキシンによる障害の ED<sub>50</sub> を基に RelE-P/T を算出したところ、RelE-P/T=0.016-0.06 となり、ダイオキシン毒性の評価に汎用されている毒性等価係数での PenCDF 毒性 (TEF=0.3) よりもかなり低いことが判明した。一方、急性毒性である消耗症に対しても、TCDD および PenCDF 間で予想以上の毒性差が認められたものの

(RelE-P/T=0.058-0.145)、胎児毒性に比較すると TEF に近い傾向を示した。以上の成果から、今回の指標で見ると、PenCDF も TCDD と共通した in vivo 毒性を示すが、毒性によっては TEF との乖離が大きいことが明らかになった。

#### 4) PCB149代謝に関与する新たなチトクロムP450分子種の解明

PCBの代謝(水酸化反応)には、チトクロムP450のCYP1A、CYP2BおよびCYP2A酵素が関与することが知られている。本年度は、新たにCYP3A酵素の関与を明らかにするため、CYP3A酵素の誘導剤(DEX)および阻害剤(KCZ)を用いてPCB149の代謝に及ぼす影響を調べた。DEX前処理ラット肝ミクロゾーム(Ms)を用いて、PCB149代謝を調べたところ、未処理Msに比べ、5-OH体の顕著な増加と4,5-diOH体の新たな生成が観察された。さらに、これら代謝物の増加は、CYP3A1タンパクの顕著な増加とよく一致した。また、阻害剤KCZを添加したところ、5-OH体と4,5-diOH体の生成

が強く阻害された。これらの結果から、ラットにおけるPCB149代謝には、CYP2B1とともに、CYP3A1が関与することが示唆された。

### 2 1. ダイオキシンが大腸上皮細胞に与える影響

ダイオキシンが大腸上皮細胞に与える影響を研究するための基礎実験として、ヒト結腸癌由来細胞株 HCT-116 を用いた実験を開始した。大腸癌の化学予防効果を有するスリンドクは、ヒト結腸癌由来細胞株 HCT-116 の増殖を抑制すること、細胞周期の G0/G1 期へ拘束されること、さらにこれらの作用が Wnt/ $\beta$  カテニン系への影響を介することが確認できた。今後、同細胞培養系を用いて、ダイオキシンの影響を検討する予定である。

### 2 2. 大脳認知機能の客観的評価法の開発

PCB, PCDF, dioxin による神経障害は感覚神経障害が主であり、末梢神経障害によるものと考えられている。油症患者では、末梢神経障害の客観的指標であるアキレス腱反射の低下を認める人数は経時的に減少する一方、自覚的感覚異常は発症時には 39.1 %であったものが、33 年後には 59.4 %と増加しており客観的感覚障害と自覚的感覚障害に乖離がある。この一因として大脳レベルの感覚認知機能の変化が考えられる。今回、手触り(テクスチャー)弁別課題を用いて得られた脳磁界反応を記録することにより、大脳レベルの感覚認知機能に関わる脳活動を客観的に評価する方法を試みた。方法：対象は健常成人 11 名。テクスチャーを実験的に再現した刺激を用いて右母指を刺激し、テクスチャー弁別課題に伴う刺激誘発脳磁界を計測。得られた脳磁波形について解析し、電流源を推定して脳 MRI 上に重畳した。結果：両大脳半球に低周波 (5 Hz 以下) の刺激誘発脳磁界を認めた。刺激の弁別をしている時は、していない時に

比べて、右頭頂部に強い脳活動を認め、これがテクスチャー弁別に関与している脳活動であると考えられた。電流源は右大脳半球の二次体性感覚野 (SII)、側頭頭頂接合部 (TPJ) に同定された。結論：脳磁図によって、テクスチャー弁別に関わる脳活動を同定することができた。今後、定量的マーカーを確立することで、皮膚受容器～末梢神経～大脳感覚認知機構という油症患者の異常感覚に関与する経路を、網羅的に評価できると期待される。

### 2 3. 油症検診受診者における白内障手術既往に血中 PeCDF 濃度が及ぼす影響

油症検診受診者 181 名について、白内障手術既往の有無に対して以下の 4 要因、すなわち (1) 性別、(2) 年齢、(3) 認定区分、(4) 血中 PeCDF 濃度が影響するかを知るために、それぞれの因子において単変量解析を行った。その結果、年齢が白内障手術既往の要因となることがわかった。性別、認定区分、血中 PeCDF 濃度は白内障手術施行に影響しなかった。

## D. 結論

検診結果では、全科とも患者の高齢化に伴い、油症特有の症状に加齢による影響が伴っていた。血中ダイオキシン類濃度測定が開始してから 10 年経過し、結果の蓄積、解析が進んでいる。2012 年度は、ダイオキシン類濃度と骨密度・膠原病に関する自己抗体検査・血清アディポカイン濃度・IL-35・Hsp27 などの相関について検討を行った。

次世代、次次世代への影響を調べるために、カネミ油症患者から出生した児、あるいはその次の世代の性差を検討した。油症患者の PeCDF 血中レベルの時間的変化の解析、2008 年度に実施された油症患者実態調査の結果と PeCDF 濃度の測定結果を用いた調査項目や症状と PeCDF 濃度の関係の解析も進めている。

基礎的実験では、ダイオキシンが及ぼす呼吸器症状の病態解明・ダイオキシンに

よるメタボローム変動・ダイオキシン類の末梢神経への影響などについて、知見が集積してきている。

このように、継続的に油症患者の臨床症状を把握しダイオキシン濃度との関連を分析・評価、また基礎実験でダイオキシンが生体に及ぼす影響・作用機序を研究することにより、総合的にダイオキシン類（短期・長期）暴露による影響の解明、また新しい治療薬の発見・開発につながると考える。

#### **E. 健康危険情報**

なし。



## 分担研究報告書

### 油症の健康影響に関する疫学的研究

研究分担者 平 田 輝 昭 福岡県保健環境研究所 所長  
研究協力者 櫻 井 利 彦 福岡県保健環境研究所 企画情報管理課 課長  
片 岡 恭一郎 福岡県保健環境研究所 企画情報管理課 研究員  
高 尾 佳 子 福岡県保健環境研究所 企画情報管理課 主任技師  
梶 原 淳 睦 福岡県保健環境研究所 生活化学課 課長

**研究要旨** 2011 年度の油症検診は、559 名が受診し、認定者 357 名 (63.9%)、未認定者 202 名 (36.1%) であった。各科の検診においては、問診での症状の訴えは多いが、医師の診察により症状が認められたものの割合は低い項目が多く、近年の傾向と同様であった。

#### A. 研究目的

油症に関する検診情報は、1985 年度に全国油症治療研究班 (当時中村学園大学長倉恒匡徳班長) により、統一検診票を用いた一斉検診 (以下、検診とする) が実施されて以降、当研究所にて一元管理することになった。

本研究では、検診情報の管理を行い、受診者の臨床所見や血液データの傾向を明らかにすることを目的とする。

#### B. 研究方法

検診は、全国で統一された検診票を用い、全国 11 (関東以北、千葉県、愛知県、大阪府、島根県、広島県、山口県、高知県、福岡県、長崎県、鹿児島県) の追跡調査班において、年 1 回もしくは複数回行われている。検診終了後、全追跡調査班から福岡県追跡調査班へ検診票の写しが送付され、集められた検診票はデータ入力業者により電子データ化された後、当研究所へ搬入される。搬入後、個人照合及びデータチェックを行い、データを確定する。確定したデータは、1986 年以降の検診情報を蓄積

したデータベースへ登録し、次年度、各追跡調査班へ送付する。送付した検診データベースは、検診現場において、過去の症状の確認等に用いられる。また、匿名化した検診情報は、研究班内の他研究者に用いられている。

全国での検診に加え、油症外来での検診も行われており、この情報も一元管理している。今回報告する集計結果は、油症外来で行われた検診情報も含めたものである。

(倫理面への配慮)

本研究は「福岡県保健環境研究所疫学研究倫理審査委員会要綱」に基づき、審査を受け承認されたものである (受付番号第 21-3 号 (1) 平成 22 年 5 月 10 日承認)。

#### C. 研究結果及び考察

受診者の内訳を表 1 に示す。2011 年度は、559 名が受診し (油症外来での受診者 8 名を含む)、認定者は 357 名 (63.9%)、未認定者は 202 名 (36.1%)、男性は 262 名 (46.9%)、女性は 297 名 (53.1%) であった。年齢階級別では、70~79 歳が一番多

く、次いで、60～69 歳、50～59 歳の順で多く、50 歳以上は全体の 8 割以上 (80.1%) を占めていた。

表 2 に内科検診の集計結果を示す。自覚症状については、+、++ を所見有、他覚所見では、正常、純 (心音)、- 以外を所見有とし、全体に占める所見有の割合を有所見率として集計した。自覚症状は、全身倦怠感 (71.9%)、関節痛 (68.0%)、その他 (67.3%) で、7 割近くの受診者が訴えていた。他覚所見では、肝・胆・脾エコー (66.7%)、胸部レ線 (30.9%)、心電図 (29.2%) が高かった。

表 3 に皮膚科検診の集計結果を示す。皮膚科所見は、問診項目においては、有を、他覚所見においては、+、++、+++ を所見有とし、黒色面皰、ざ瘡様皮疹、瘢痕化、色素沈着の項目については、いずれかの部位に所見が認められれば、所見有として集計を行った。問診項目では、かつてのざ瘡様皮疹 (51.7%) は半数以上が訴えており、次いで、かつての色素沈着 (31.1%) の訴えが多かった。他覚所見は、黒色面皰の有所見率が最も高く (16.3%)、その他の項目の有所見率は 1 割未満であった。

表 4 に眼科検診の集計結果を示す。+、++、+++ を所見有とすると、主訴である眼脂過多の訴えは 10.7% で、他覚所見の中で最も有所見率の高い、瞼板腺嚢胞形成は 2.8% で、症状を示す人の割合は少なかった。

表 5 に歯科検診の集計結果を示す。主訴、口腔所見については、有を、色素沈着所見は、+、++、+++ を所見有とし、色素沈着所見は、上歯肉、下歯肉を歯肉、右頬粘膜と左頬粘膜を頬粘膜、上口唇粘膜と下口唇粘膜を口唇粘膜として集計した。主訴は 32.4% が訴えており、その他、歯痛、歯肉出血の訴えが多かった。口腔所見の有所

見率は、辺縁性歯周炎 (42.0%)、歯肉炎 (26.4%) が高く、それら以外の項目は、4% 未満と低かった。色素沈着の有所見率は、歯肉の色素沈着 (30.4%) が高く、それ以外は、1 割未満であった。

## D. 結論

2011 年度の油症検診受診者は、50 歳以上で 8 割以上を占めており、発生から 40 年以上経過し、受診者の年齢が高くなっている事がうかがえた。各科の検診については、これまでの報告と同様、自覚症状や問診、主訴については、訴えが多いものの、他覚所見については、有所見率は低い項目が多かった。

## E. 研究発表

1. 論文発表  
なし

## F. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表 1 2011 年度検診受診者内訳

	総数						認定						未認定					
	総数		男性		女性		総数		男性		女性		総数		男性		女性	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
総数	559	100.0	262	100.0	297	100.0	357	100.0	173	100.0	184	100.0	202	100.0	89	100.0	113	100.0
0-9 歳	4	0.7	3	1.1	1	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	4	2.0	3	3.4	1	0.9
10-19 歳	11	2.0	5	1.9	6	2.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	11	5.4	5	5.6	6	5.3
20-29 歳	2	0.4	0	0.0	2	0.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	1.0	0	0.0	2	1.8
30-39 歳	18	3.2	9	3.4	9	3.0	3	0.8	3	1.7	0	0.0	15	7.4	6	6.7	9	8.0
40-49 歳	76	13.6	42	16.0	34	11.4	41	11.5	23	13.3	18	9.8	35	17.3	19	21.3	16	14.2
50-59 歳	112	20.0	45	17.2	67	22.6	68	19.0	28	16.2	40	21.7	44	21.8	17	19.1	27	23.9
60-69 歳	115	20.6	57	21.8	58	19.5	82	23.0	42	24.3	40	21.7	33	16.3	15	16.9	18	15.9
70-79 歳	149	26.7	64	24.4	85	28.6	110	30.8	50	28.9	60	32.6	39	19.3	14	15.7	25	22.1
80-89 歳	71	12.7	36	13.7	35	11.8	52	14.6	26	15.0	26	14.1	19	9.4	10	11.2	9	8.0
90 歳以上	1	0.2	1	0.4	0	0.0	1	0.3	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0





表 5 2011 年度歯科検診集計結果

所見		総数						認定						未認定						
		総数		男性		女性		総数		男性		女性		総数		男性		女性		
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
主訴	総数	525	100.0	246	100.0	279	100.0	328	100.0	161	100.0	167	100.0	197	100.0	85	100.0	112	100.0	
	無	355	67.6	174	70.7	181	64.9	216	65.9	110	68.3	106	63.5	139	70.6	64	75.3	75	67.0	
	有	170	32.4	72	29.3	98	35.1	112	34.1	51	31.7	61	36.5	58	29.4	21	24.7	37	33.0	
歯肉炎	総数	527	100.0	250	100.0	277	100.0	331	100.0	164	100.0	167	100.0	196	100.0	86	100.0	110	100.0	
	無	388	73.6	178	71.2	210	75.8	246	74.3	127	77.4	119	71.3	142	72.4	51	59.3	91	82.7	
	有	139	26.4	72	28.8	67	24.2	85	25.7	37	22.6	48	28.7	54	27.6	35	40.7	19	17.3	
辺縁性 歯周炎	総数	528	100.0	251	100.0	277	100.0	331	100.0	164	100.0	167	100.0	197	100.0	87	100.0	110	100.0	
	無	306	58.0	122	48.6	184	66.4	185	55.9	76	46.3	109	65.3	121	61.4	46	52.9	75	68.2	
	有	222	42.0	129	51.4	93	33.6	146	44.1	88	53.7	58	34.7	76	38.6	41	47.1	35	31.8	
歯牙萌出 異常	総数	525	100.0	250	100.0	275	100.0	331	100.0	164	100.0	167	100.0	194	100.0	86	100.0	108	100.0	
	無	523	99.6	249	99.6	274	99.6	329	99.4	163	99.4	166	99.4	194	100.0	86	100.0	108	100.0	
	有	2	0.4	1	0.4	1	0.4	2	0.6	1	0.6	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	
口腔所見 歯牙着色	総数	525	100.0	250	100.0	275	100.0	331	100.0	164	100.0	167	100.0	194	100.0	86	100.0	108	100.0	
	無	524	99.8	250	100.0	274	99.6	330	99.7	164	100.0	166	99.4	194	100.0	86	100.0	108	100.0	
	有	1	0.2	0	0.0	1	0.4	1	0.3	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	
歯牙形成 不全	総数	525	100.0	250	100.0	275	100.0	331	100.0	164	100.0	167	100.0	194	100.0	86	100.0	108	100.0	
	無	524	99.8	250	100.0	274	99.6	330	99.7	164	100.0	166	99.4	194	100.0	86	100.0	108	100.0	
	有	1	0.2	0	0.0	1	0.4	1	0.3	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	
咬合異常	総数	524	100.0	250	100.0	274	100.0	329	100.0	164	100.0	165	100.0	195	100.0	86	100.0	109	100.0	
	無	518	98.9	249	99.6	269	98.2	325	98.8	163	99.4	162	98.2	193	99.0	86	100.0	107	98.2	
	有	6	1.1	1	0.4	5	1.8	4	1.2	1	0.6	3	1.8	2	1.0	0	0.0	2	1.8	
その他	総数	524	100.0	250	100.0	274	100.0	329	100.0	164	100.0	165	100.0	195	100.0	86	100.0	109	100.0	
	無	503	96.0	243	97.2	260	94.9	315	95.7	159	97.0	156	94.5	188	96.4	84	97.7	104	95.4	
	有	21	4.0	7	2.8	14	5.1	14	4.3	5	3.0	9	5.5	7	3.6	2	2.3	5	4.6	
色素沈着所見	歯肉	総数	530	100.0	250	100.0	280	100.0	331	100.0	163	100.0	168	100.0	199	100.0	87	100.0	112	100.0
		無	369	69.6	173	69.2	196	70.0	221	66.8	109	66.9	112	66.7	148	74.4	64	73.6	84	75.0
		有	161	30.4	77	30.8	84	30.0	110	33.2	54	33.1	56	33.3	51	25.6	23	26.4	28	25.0
	頬粘膜	総数	527	100.0	249	100.0	278	100.0	329	100.0	162	100.0	167	100.0	198	100.0	87	100.0	111	100.0
		無	491	93.2	224	90.0	267	96.0	301	91.5	142	87.7	159	95.2	190	96.0	82	94.3	108	97.3
		有	36	6.8	25	10.0	11	4.0	28	8.5	20	12.3	8	4.8	8	4.0	5	5.7	3	2.7
	口蓋粘膜	総数	526	100.0	249	100.0	277	100.0	329	100.0	162	100.0	167	100.0	197	100.0	87	100.0	110	100.0
		無	515	97.9	242	97.2	273	98.6	321	97.6	158	97.5	163	97.6	194	98.5	84	96.6	110	100.0
		有	11	2.1	7	2.8	4	1.4	8	2.4	4	2.5	4	2.4	3	1.5	3	3.4	0	0.0
	口唇粘膜	総数	528	100.0	250	100.0	278	100.0	330	100.0	163	100.0	167	100.0	198	100.0	87	100.0	111	100.0
		無	509	96.4	243	97.2	266	95.7	321	97.3	160	98.2	161	96.4	188	94.9	83	95.4	105	94.6
		有	19	3.6	7	2.8	12	4.3	9	2.7	3	1.8	6	3.6	10	5.1	4	4.6	6	5.4

## 分担研究報告書

### 油症認定患者追跡調査

研究分担者	吉村 健清	福岡女子大学国際文理学部	教授
研究協力者	藤野 善久	産業医科大学公衆衛生学教室	准教授
研究協力者	久保 達彦	産業医科大学公衆衛生学教室	講師

#### 研究要旨：

##### 1. 油症認定患者追跡調査の基盤情報の構築

油症検診データ、油症患者実態調査データを研究班申請手順に従い、許可を得て入手した。現在、追跡調査の情報収集に向けて、データファイルの照合、現地調査を実施し、生死確認、死因調査のための調査体制の構築を進めている。

##### 2. 台湾油症追跡研究の最新の知見と台南プロジェクトについて

日本油症、台湾油症それぞれ事件発生から 44 年、33 年経過し、死因追跡調査が進んできた。今年度、台湾油症 30 年後の死亡調査結果が報告された。その結果、両油症事例は、ほぼ同じ食用油にダイオキシン類が混入して患者発生を見たにもかかわらず、悪性新生物死亡など、両事例の死因追跡調査の結果は必ずしも同じでないことが観察された。油症患者の健康管理、予後改善に資するためにも、両国の油症患者について注意深い追跡調査が不可欠である。

#### A. 研究目的

人体におけるダイオキシン類の健康影響を明らかにし、患者の健康管理、予後改善に資するために、認定患者追跡調査の継続、実施のための基盤整備ならびに台湾油症追跡研究の最新の知見を得て、日本油症の死亡調査と比較することを目的とした。

(倫理面への配慮)

現在、追跡調査のための情報収集について、個人情報保護法、疫学倫理指針など調査対象者への倫理面の十分な配慮をしつつ、必要な手続きを進める準備を行い、調査情報の構築ならびに調査体制の整備を進めている。

#### B. 研究方法

##### 1. 油症認定患者追跡調査の基盤情報の構築

本年度は、油症検診データ、油症患者実

態調査データを研究班申請手順に従い、許可を得て入手した。現在、追跡調査のための情報収集について、個人情報保護法、疫学倫理指針など調査対象者への倫理面の十分な配慮をしつつ必要な手続きを進め、基盤情報の構築ならびに調査体制の整備を進めている。昨年度油症研究班データ取扱規約に基づき、九大油症研究班の患者情報ファイル、福岡県保健環境研究所の検診・受診者ファイルの使用申請を行い、許可を得てそれぞれのファイルを手入した。

今年度は、これらの情報ファイルと、産業医科大学在任当時の情報ファイル等を氏名に基づいて、ファイル専門家の支援を得て一元化した。ついで、一元化したファイルをもとに、長崎五島地区在住患者について、現時点(平成 24 年 5 月)の住所、生死情報が確認できるか否か、油症相談員に調査を依頼した。

長崎五島地区患者について、住所、生死情報の概要が調査できることが判明した

ので、油症患者の認定地情報に基づき、全油症認定患者を、福岡県内を認定地とするもの、長崎県内を認定地とするもの、広島等その他の府県を認定地とするもの、さらに、認定地不明分の 4 群にファイルを分割し、油症相談員の実地調査資料とした。

- Jenq-Renn Chen, PhD,  
Distinguished Professor,
- Der-Jen Hsu, PhD,  
Professor,
- Ping-Chi Hsu, PhD,  
Professor

## 2. 台湾油症追跡研究の最新の知見と台南プロジェクトについて

### (1) 調査時期

平成 24 年 11 月 21 日－24 日

### (2) 調査対象と方法

下記大学において、それぞれ情報交換を行った。

National Taiwan University (国立台湾大学), Institute of Occupational Medicine & Industrial Hygiene, Department of Environmental and Occupational Medicine

- Yue-liang Leon Guo, MD, MPH, PhD,  
Professor
- Mr. Shi-Zhe Hsu,
- Dr. Iris C-Y Yang, PhD

National Cheng Kung University (国立成功大学), Department of Environmental and Occupational Health

- Ching Chang Lee, PhD,  
Professor and Director,
- Jung-Wei Chang, PhD,  
Assistant Research Fellow,
- Chung-Yu Chen

National Kaohsiung First University of Science and Technology (国立高雄第一科技大学), Department of Safety, Health and Health and Environmental Engineering

国立台湾大学においては、日本側から「New Yusho Relief Law (2012) in force」と題して平成 24 年 9 月 5 日に公布施行された「カネミ油症患者に関する施策の総合的な推進に関する法律」の背景と概要、その後の展望を紹介した。さらに研究協力者が「Sharing the experiences - Medical and Occupational Health Supports at the Fukushima Nuclear Power Plants - What we faced and found during our ongoing activities」と題して平成 23 年東日本大震災における協力者の体験をもとに、油症対応の場合、① stigmatizing を避けること、また ② 医学的対応だけでなく、社会的対応が不可欠なことを述べた。台湾例から「Mortality after exposure to polychlorinated biphenyls and dibenzofurans: 30 years after the “Yucheng Accident”」と題して、投稿中の論文の概要について報告があった。

国立成功大学では台南プロジェクトの責任者である李俊璋教授に面会し、台南プロジェクトの進行状況を聴取した。

国立高雄第一科技大学との会合では、ダイオキシン問題、環境化学物質汚染問題等に関して、情報交換等今後の協力について要請があった。

## C. 研究結果および考察

### 1. 油症認定患者追跡調査の調査情報の構築

油症検診データ、油症患者実態調査データ、分担研究者調査データ等のファイルを



氏名により照合し、認定地別に 4 つに分類したところ、福岡県分 2502 件、長崎県分 2678 件、広島県その他分 940 件、認定地情報がないもの 1007 件得られた。

この全データ統合ファイルをもとに油症認定患者について、現時点（平成 25 年 1 月）での生死状況、現住所情報を確認、調査するため、各油症相談員担当地区および認定地情報未記載分をそれぞれ印刷ファイルとし、3 人の油症相談員に研究班長の許可を得て調査を依頼した。

平成 25 年 1 月末に各相談員の調査が終了し、現時点での住所、生死情報が入手できたので、この情報をもとに、油症認定患者 1 人 1 人の住所、生死情報の更新をする作業を実施する。

#### 今後の予定

患者の最新情報を入れたファイルを作成し、まず九大患者情報ファイルとの 1 人 1 人の照合作業を行う。

そのファイルをもとに、住民票情報を各自治体から入手するための準備（申請方法等の検討）を行う。住民票情報により、生年月日、生死情報、死亡年月日、住所が確認できた死亡者について死因調査を実施する。方法は、油症認定患者全死亡者 1 人 1 人についての原死因を得るために、新統計法（平成 21 年 4 月から施行）の「統計法第 33 条の運用に関するガイドライン」に従い人口動態統計死亡ファイル（昭和 48 年から－最新）の利用許可申請を厚労省担当部局に行う。

照合項目（各認定死亡患者の生年月日、死亡年月日、性、住所地）に基づいて、厚労省死亡ファイルと照合し、照合できた原死亡を当該油症患者の死亡原因とする。

そして、コホート分析により、標準化死亡比（SMR）を用いて全国の死亡状況を比較する。

## 2. 台湾油症追跡研究の最新の知見と台南プロジェクトについて

これまでの人における PCB 暴露や PCDD/PCDF 暴露集団（多くは職業暴露、事故暴露）において多くの部位の悪性新生物の増加が報告されている。例えば、咽頭、肝臓・胆嚢・胆管、直腸などの消化器系、肺などの呼吸器系、脳腫瘍、悪性リンパ腫、造血器、軟部組織などが報告されている。しかし、これらの人の集団から得られた結果は油症と暴露物質の組成、暴露量、曝露形態等が異なり、また調査手法、比較集団設定等の問題で単純に比較することはできない。

そこで油症患者の死亡が一般住民とどのように異なるかを明らかにするためには、1968 年日本で発生した油症事例、1979 年台湾で発生した油症事例の結果を検討する以外に方法はない。

日本油症の追跡調査結果は、本研究班の成果として 2009 年小野塚らによって報告された（Onozuka ら、2009）。その後、2007 年末現在の認定患者 1918 名を分析対象として、追跡調査を実施し、平成 19 年末時点までの 502 人の死亡から、死因照合の結果を解析した。その結果、男の全がん、肺がんの SMR はそれぞれ 1.26 (1.03 - 1.53)、1.56 (1.03 - 2.27) と日本全国の死亡に比べ高くなっていましたが、これまで高かった肝がん死亡は 1.67 (0.99 - 2.63) と下がり、有意な差は得られなかった。女については、大きな差は見られなかった（Yoshimura et al 2008, Dioxin 2008, Birmingham, UK.）。

一方、台湾油症については、郭育良教授の研究グループが油症患者 1823 人を 24 年間追跡し 215 名の死亡データに基づいて 2007 年に報告した（Tsai, P.C. ら 2007）。この報告では全国一般住民の死亡率と比較した。本調査結果では、男の慢性肝疾患・肝硬変の死亡が上昇（SMR2.2 (1.2 -

3.6) していること、女の SLE が上昇 (SMR14.7(4.7 - 34.4)) していることが報告された。しかし、男女とも悪性新生物のリスク (それぞれ SMR 0.9、0.7) の上昇は認められていない。

今回、30 年間の追跡調査の結果が報告された。特筆すべき点は、油症患者の死亡を近隣住民の死亡と比較した点である。結果は平成 25 年 1 月に公表された (M. C. Li et al, 2013) <sup>注)</sup>。

2007 年解析に用いた一般集団の比較と異なり、住民対照群の死亡と比較しても、2007 年と同様な結果が見られた点に加えて、男の胃がんと造血器腫瘍の SMR がそれぞれ 3.5, 3.0 とリスクの上昇がみられていた。ここで、参考のために日本油症と台湾油症の追跡調査の結果を表に示した。台湾油症の患者数は日本とほぼ同じであるが、日本油症に比べて 11 年後に発生していることから観察年数が短く、死亡数が死因分析に十分でないために、死亡のリスクを検出しにくい可能性も考えられる。

注) Ming-Chieh Li, Pei-Chien Tsai, Pau-Chung Chen, Chia-Jung Hsieh, Yue-Liang Leon Guo, Walter J. Rogan. Mortality after exposure to polychlorinated biphenyls and dibenzofurans: 30 years after the “Yucheng Accident”. Environmental Research. (2013) 120, 71-75.

#### 台南プロジェクトについて

台南市の旧農薬工場跡地のダイオキシン環境汚染問題は、住民の血中 PCDF 濃度が日本油症患者の血中濃度に匹敵することから、その健康影響、予後について注目すべき問題である。現在、台湾政府、台南市、国立成功大学などの関係者によって調査が進められている。

台南市では「第 4 年中石化期末報告書」として、2009 年までに得られた結果を HP 上で公表している。台南市は、ダイオキシン汚染地区全住民の 85%にあたる 3199 名の血中ダイオキシン濃度を 4 年間かけて測定した。その結果、平均は約 20 pg (最高 951 pg, 最低 3.5 pg) であった。全測定者 3199 名のうち 361 名 (全測定者の 11.3%) が今回、医学的検査を必要とするとして定めたスクリーニングレベル 64 pg WHO<sub>98</sub>-TEQ<sub>DF</sub>/g lipid を越えていた。また、台湾政府は 2000 年に全国の一般住民 1712 名を対象にダイオキシン濃度を測定した。その結果、平均のダイオキシン濃度が最も高い地区は、29.2 pg で、最も低い地区は、14.2 pg であり、全地区の平均は約 20 pg WHO<sub>98</sub>-TEQ<sub>DF</sub>/g lipid (測定値の最高値 197.7 pg、測定値の最低値 3.4 pg) であったことが報告されている。なお、汚染地域住民は一般住民に比べて、糖尿病、CVD 等が若干高くなっていることが述べられた。詳細については現在論文投稿中とのことであった。

## D. 結論

### 1. 油症認定患者追跡調査基盤情報の構築

本年度は、油症検診データ、油症患者実態調査データを研究班申請手順に従い、許可を得て入手した。現在、追跡調査のための情報収集について、個人情報保護法、疫学倫理指針など調査対象者への倫理面の十分な配慮をしつつ必要な手続きを進め、調査情報の実地調査と調査体制の構築を進めている。

### 2. 台湾油症追跡研究の最新の知見と台南プロジェクトについて

日本油症、台湾油症それぞれ事件発生から 44 年、33 年経過し、前述のように、死

因追跡調査が進んできた。その結果、両油症事例は、ほぼ同じ食用油にダイオキシン類が混入して患者発生を見たにもかかわらず、両事例の死因追跡調査の結果は必ずしも同じでない。油症患者の健康管理、予後改善に資するためにも、両国の油症患者について注意深い観察が不可欠である。

## E. 研究発表

### 1. 論文発表

Onozuka D, Yoshimura T, Kaneko S, Furue M.

Mortality after exposure to polychlorinated biphenyls and polychlorinated dibenzofurans: a 40-year follow-up study of Yusho patients.

Am J Epidemiol. 2009 Jan 1;169(1):86-95.

Todaka T, Hori T, Yasutake D, Yoshitomi H, Hirakawa H, Onozuka D, Kajiwara J, Iida T, Yoshimura T, Furue M.

Concentrations of polychlorinated biphenyls in blood collected from Yusho patients during medical check-ups performed from 2004 to 2007.

Fukuoka Igaku Zasshi. 2009 May;100(5):156-65

Kanagawa Y, Matsumoto S, Akahane M, Koike S, Yoshimura T, Uchi H, Furue M, Imamura T.

Differential correlation of medical/laboratory examinations with blood levels of polychlorinated biphenyls, polychlorinated quarterphenyls and 2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofuran in Yusho patients from 2001 to 2004.

Fukuoka Igaku Zasshi. 2009 May;100(5):166-71. Japanese.

Kajiwara J, Todaka T, Hirakawa H, Hori T, Yasutake D, Nakagawa R, Iida T, Nagayama J, Yoshimura T, Furue M.

Dioxin concentration in the preserved umbilical cord from Yusho patients.

Fukuoka Igaku Zasshi. 2009 May;100(5):179-82. Japanese.

Matsumoto S, Akahane M, Kanagawa Y, Koike S, Yoshimura T, Mitoma C, Shibata S, Uchi H, Furue M, Imamura T.

Variation in half-life of penta-chlorodibenzofuran (PeCDF) blood level among Yusho patients.

Chemosphere. 2009 Oct; 77(5):658-62. Epub 2009 Sep 11

Uchi H, Tokunaga S, Mitoma C, Shibata S, Hamada N, Nakanishi Y, Kajiwara J, Yoshimura T, Furue M.

A Clinical Trial of Kampo Formulae for the Treatment of Symptoms of Yusho, a Poisoning Caused by Dioxins and Related Organochlorine Compounds.

Evid Based Complement Alternat Med. 2009 Dec 8. [Epub ahead of print]

吉村健清.

化学物質の健康リスクをどのように調査するか.

化学物質と環境. No. 100 (2010.3):19.

Nagayama J, Todaka T, Hirakawa H, Hori T, Kajiwara J, Yoshimura T, Furue M.

Polychlorinated dibenzofurans as a causal agent of fetal Yusho.

Chemosphere. 2010 Jul;80(5):513-8. Epub 2010 May 21.

Nagayama J, Todaka T, Hirakawa H, Hori T, Kajiwara J, Yoshimura T. Time serial changes in the concentrations of the related agents to fetal Yusho--dioxin-like PCBs and PCBs. Fukuoka Igaku Zasshi. 2011 Apr;102(4):116-22. Japanese.

Tsukimori K, Uchi H, Mitoma C, Yasukawa F, Fukushima K, Todaka T, Kajiwara J, Yoshimura T, Hirata T, Wake N, Furue M. Comparison of the concentrations of polychlorinated biphenyls and dioxins in mothers affected by the Yusho incident and their children. Chemosphere. 2011 Aug;84(7):928-35. Epub 2011 Jul 1.

Tsukimori, T., Uchi, H., Mitoma, C., Yasukawa, F., Chiba, T., Todaka, T., Kajiwara, J., Yoshimura, T., Hirata, T., Fukushima, K., Wake, N., Furue, M. Maternal exposure to high levels of dioxins in relation to birth weight in women affected by Yusho disease. Environmental International 2012, 38;79-86.

吉村健清.  
EBM と臨床研究—疫学の役割—.  
JOHNS, 2012 Feb;28(2):156-158.

Pham TM, Ozasa K, Kubo T, Fujino Y, Sakata R, Grant EJ, Matsuda S, Yoshimura T. Age-Period-Cohort Analysis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Mortality in Japan, 1950-2004. J Epidemiol. 2012;22(4):302-7. Epub 2012 Mar 10.

Takesumi Yoshimura.

Yusho: 43 years later. Kaohsiung Journal of Medical Sciences (2012) 28, (2), S49-S52.

二塚信, 吉村健清.  
食品汚染による中毒の認定をめぐる最近の動向—水俣病・カネミ油症.  
医学のあゆみ, 244 (10) (2013. 3月)

## 著書

古江増隆, 赤峰昭文, 佐藤伸一, 山田英之, 吉村健清 (2010) 油症研究Ⅱ—治療と研究の最前線. 九州大学出版会, 福岡

## 2. 学会発表

Takesumi YOSHIMURA, Yusho-After 43 years Present and Future, ( ' 2011 International Conference on Food and Drug Safety Assessment' ) Kaohsiung Medical Univ. Taiwan, 2011. Apr.15-16

Takesumi YOSHIMURA, Fumiko YASUKAWA, Hiroshi UCHI, and Masutaka FURUE, The First Fact Finding Survey of All the Yusho Patients in Japan - after 40 years of the accident -, Dioxin 2011, Aug.21-25, Brussels

吉村健清, 疫学から行動変容へ—ヘルスコミュニケーションの役割と課題—, 第4回日本ヘルスコミュニケーション学会 特別講演(2012.09.07), 慶應大学藤沢キャンパス

## F. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## Mortality in Male (Yusho &amp; Yucheng)

死因	Yusho (2009)		Yucheng Nbrhd (2013)		Yucheng Gen. Pop. (2007)	
	死亡数	SMR	死亡数	SMR	死亡数	SMR
全死因	269	<b>1.1*</b>	178	<b>1.2*</b>	129	<b>1.0</b>
悪性新生物	100	<b>1.4*</b>	46 <sup>a)</sup>	<b>1.3</b>	29	<b>0.9</b>
胃がん	20	<b>1.2</b>	7	<b>3.5*</b>	—	—
肝がん	17	<b>1.8*</b>	4	<b>0.4</b>	4	<b>0.5</b>
肺がん	26	<b>1.8*</b>	10	<b>1.5</b>	7	<b>1.1</b>
造血器腫瘍	2 <sup>b)</sup>	<b>1.2</b>	5	<b>3.0*</b>	4	<b>2.3</b>
糖尿病	1	<b>0.4</b>	3	<b>0.3*</b>	1	<b>0.2</b>
循環器疾患	38 <sup>c)</sup>	<b>1.1</b>	38	<b>1.2</b>	28	<b>0.9</b>
脳血管疾患	34	<b>0.9</b>	3 <sup>d)</sup>	<b>1.7</b>	—	—
肝疾患	11	<b>1.6</b>	16	<b>2.5*</b>	15	<b>2.2*</b>
SLE	—	—	1	—	0	—

\*: P &lt; 0.05 a): benign neoplasm included b): Leukemia only c): Heart disease only d): Late effect of CVD only

## Mortality in Female (Yusho &amp; Yucheng)

死因	Yusho (2009)		Yucheng Nbrhd (2013)		Yucheng Gen. Pop. (2007)	
	死亡数	SMR	死亡数	SMR	死亡数	SMR
全死因	172	<b>1.0</b>	117	<b>1.1</b>	86	<b>1.0</b>
悪性新生物	33	<b>0.8</b>	21 <sup>a)</sup>	<b>0.8</b>	12	<b>0.7</b>
胃がん	2	<b>0.2*</b>	1	<b>0.5</b>	—	—
肝がん	7	<b>2.0</b>	6	<b>2.1</b>	4	<b>1.6</b>
肺がん	4	<b>0.8</b>	1	<b>0.4</b>	1	<b>0.3</b>
造血器腫瘍	0 <sup>b)</sup>	<b>0.0</b>	0	—	0	—
糖尿病	2	<b>0.8</b>	9	<b>1.0</b>	6	<b>0.9</b>
循環器疾患	34 <sup>c)</sup>	<b>1.1</b>	33	<b>1.5*</b>	26	<b>1.2</b>
脳血管疾患	32	<b>1.0</b>	4 <sup>d)</sup>	<b>5.4*</b>	—	—
肝疾患	4	<b>1.4</b>	3	<b>0.5</b>	2	<b>0.8</b>
SLE	—	—	5	—*	5	<b>14.7*</b>

\*: P &lt; 0.05 a): benign neoplasm included b): Leukemia only c): Heart disease only d): Late effect of CVD only

## 分担研究報告書

食品を介したダイオキシン類等の人体への影響の把握と  
その治療法の開発等に関する研究

研究分担者 赤峰昭文 九州大学大学院歯学研究院  
口腔機能修復学講座 歯科保存学研究分野 教授  
研究協力者 橋口 勇 // 准助教

**研究要旨** 平成 24 年度の福岡県における油症一斉検診時に歯科を受診した油症認定患者を対象に、辺縁性歯周炎罹患率ならびに口腔内色素沈着発現率を調べた結果、いずれも健常者に対して高い割合を示した。辺縁性歯周炎罹患率ならびに口腔内色素沈着発現率とも、女性に比べて男性で、また、高齢者より若い世代で高い値を示した。

### A. 研究目的

油症患者の口腔内色素沈着や辺縁性歯周炎の罹患状況を調べることで、歯周組織に及ぼす PCB や PCDF 等の影響を検索する。

### B. 研究方法

平成 24 年度の福岡県油症一斉検診時に歯科を受診した油症認定患者 170 名（表 1）を対象として、視診やエックス線診と同時に歯周ポケット診査を行った。歯周ポケット診査は Ramfjord が提唱している方法に準じて行った。

（倫理面への配慮）

本研究は疫学的調査であり、個人情報 を明らかにすることはしない。

### C. 研究結果

主訴としては、表 2 に示すように、歯痛が最も多く、次いで歯牙動揺や歯肉出血などの歯周炎に起因すると思われる所見が多かったが、色素沈着による審美障害の訴えはなかった。

3mm 以上のいわゆる病的歯周ポケットを 1 歯でも有している患者は、診査対象歯を 1 本以上有し診査を行った 139 名中 127 名（91.4%）と高い割合を示した。また、3mm 以上の歯周ポケットを有する歯牙は、666 の総被検歯のうち 395 歯（59.3%）であった。性別でみると男性で 68.8%、女性で 51.5%と過半数の歯牙が罹患していた（表 3）。年齢別の総被検歯に占める 3 mm以上の歯周ポケットの罹患率をみると、全体では全ての年代で 50%以上の値を示し、特に 50 歳未満の世代で高い値を示した。また、性別でみると、80 歳代を除く各年代において男性の方が罹患率は高かった。男性では、60 歳未満で最も罹患率が高く、60 歳から 80 歳未満の患者では罹患率が低下し、80 歳以上の世代で最も低い値を示した。一方、女性では 50 歳代で罹患率が最も低く、80 歳代の患者でピークに達した（図 1）。平成 23 年度と比較すると、歯牙の残存率はほとんど変化がない、あるいは軽度の増加がみとめられるのに、すべての世代で罹患率の低下が認められた（図 2）。歯種別の総被検

歯に占める 3 mm以上の歯周ポケットの罹患率をみると、下顎左側第一大臼歯、上顎左側第一小臼歯が 70%以上の高い値を示したが、前歯部では 50%未満であった（表 3、図 3）。

平成 23 年度と比較すると、下顎左側第一大臼を除き歯牙残存率は増加していたが、3 mm以上の歯周ポケット罹患率は歯種によって増減にばらつきがみられた。しかし、両年度とも前歯に比べて臼歯部で罹患率が高い傾向を示した（図 3）。

口腔粘膜に色素沈着を有する者の割合は 51.2%（男性 64.1%、女性 40.2%）で、以前の結果と同様に男性の発現率が高い傾向を示した。年齢別にみると、若い世代で発現率が高く、加齢とともに発現率は低下する傾向にあった（図 4）。平成 23 年度と比較すると、平成 24 年度はすべての年代で発現率は低下していたものの、いずれの年度でも比較的若い年代で発現率が高く、逆に高齢者では発現率が低い傾向が認められた（図 5）。口腔内色素沈着が認められる部位としては、各年代とも歯肉が最も多かった（図 6）。

#### D. 考察

過去の我々の報告と同様に、3 mm以上の歯周ポケット罹患率が高い値を示した。特に、70 歳以上の高齢者よりも 50 歳未満の比較的若い世代で高い罹患率を呈したことは興味深い。一般に歯周病は高齢者において罹患率が高い傾向にある。油症児童では骨の石灰化や発育の抑制がみられることや、PCB 投与ラットにおいて骨中のカルシウム濃度が低下することが報告されていることから、PCDF 等は歯槽骨の発育を抑制する可能性も考えられる。その結果、比較的若い世代の油症患者でも歯周炎に罹患しやすいのかもしれない。

しかし、歯周炎の発症には全身的因子よりもプラーク等の局所因子の関与が大きいとされていること、また、清掃しやすい前歯部より清掃が困難な臼歯部で罹患率が高いことから、食生活の変化が若い世代の歯周炎罹患率を高めているのかもしれない。若い世代では、線維性の食物よりも、柔らかく歯面に付着しやすい食物の摂取が多くなっており、その結果罹患率が増加した可能性が考えられる。以前の報告と同様に、今回の検診でも男性の罹患率が女性の罹患率より高かった。歯周炎は感染症であると同時に、口腔清掃はもとより喫煙やストレスなどの生活環境因子とも関連付けられる生活習慣病である。喫煙等の生活習慣の差が、このような男女間での罹患率の差となった可能性があるが、その詳細については不明である。

口腔内色素沈着の発現率は健常者に比して依然として高い値を示しており、PCB 等の作用によって色素沈着が発現すると考えられるものの、昨年発現率（全体 62.6%、男性 69.2%、女性 56.8%）に比べると低下していた。眼科や皮膚科領域では油症発症後経年的に色素沈着は減少しており、体内の PCB 等の減少に伴う減少とも考えられるが、検診年度によって増減がみられることから今後の観察が必要と思われる。色素沈着の好発部位は歯肉の唇（頬）側で、頬、口蓋や口唇粘膜はより低い発現率を示した。歯肉には脂肪組織がほとんどなく、歯肉色素沈着が多くみられる原因については、現時点では不明なままである。年代別では、歯肉の色素沈着は 70 歳以上の高齢者より 70 歳未満の世代で発現率は高かった。頬、口蓋や口唇粘膜の色素沈着は、歯肉の色素沈着とほぼ同様の傾向を示したが、50

歳未満では最も発現率が低かった。口腔内色素沈着の発現率が、血中 PCB 濃度の高い高齢者では比較的少なく、逆に 70 歳未満で高いことから、歯肉色素沈着の発現機序に及ぼす PCB 等の影響は間接的であることが示唆された。

#### **E. 結論**

平成 24 年度における福岡県油症一斉検診において、油症認定患者の 3mm 以上の歯周ポケット罹患率および口腔内色素沈着発現率はいずれも高い値を示した。

#### **F. 研究発表**

なし

#### **G. 知的財産権の出願・登録状況**

なし



表 1. 油症患者の年齢別受診者数

年齢 \ 性別	男性	女性	計
30 ~ 49	17 (15*)	10 ( 8)	27 (23)
50 ~ 59	14 (12)	15 (14)	29 (26)
60 ~ 69	14 (11)	26 (20)	40 (31)
70 ~ 79	21 (17)	28 (24)	49 (41)
80 ~ 99	12 (10)	13 ( 8)	25 (18)
計	78 (65)	92 (74)	170(139)

\*: 歯周ポケット診査を行った患者数

表2. 主訴の内訳

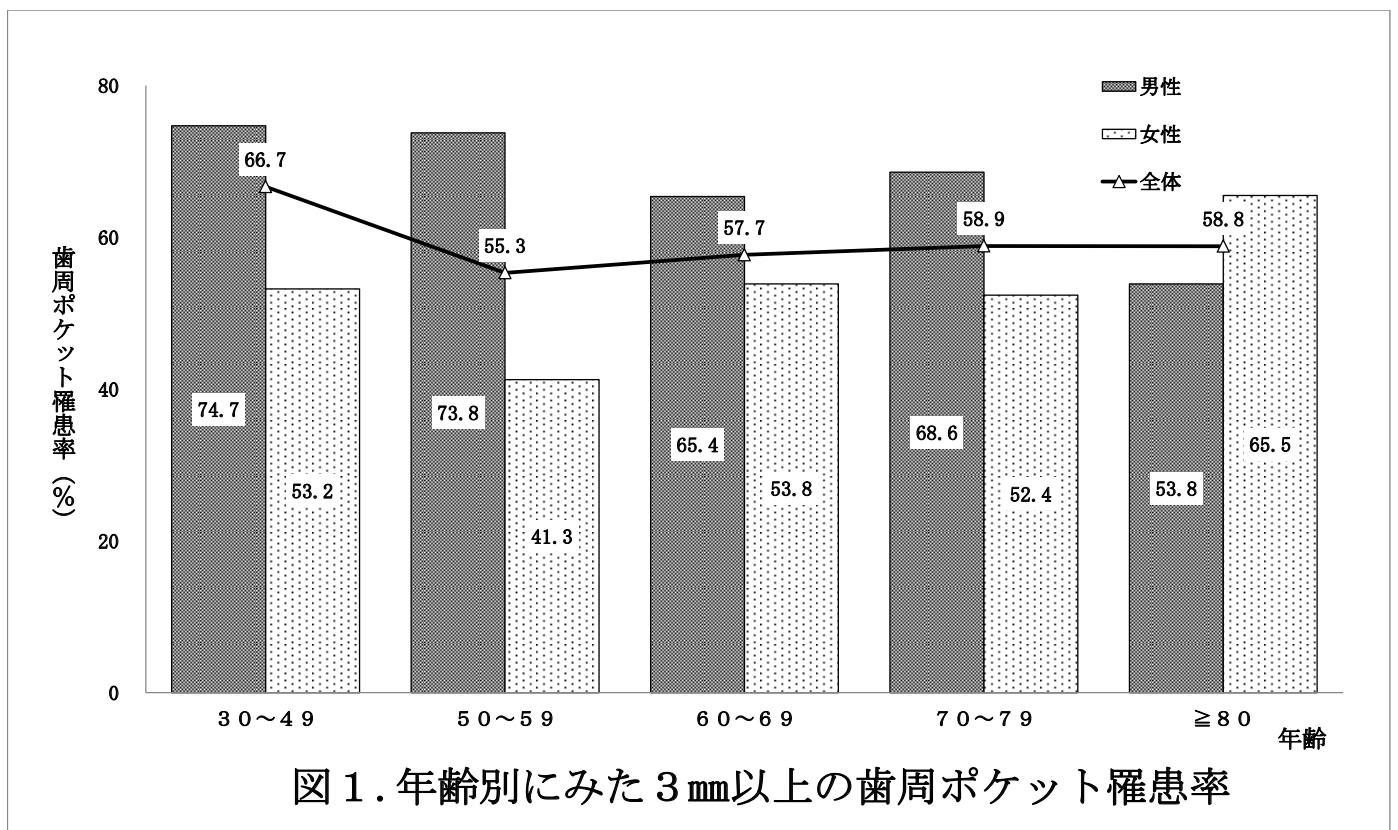
主訴*	男性 (名)	女性 (名)	計 (名)
歯痛	4	10	14
歯牙動揺	3	3	6
歯肉出血	2	2	4
補綴物脱離	3	1	4
食片圧入	0	3	3
歯肉退縮	1	2	3
口内炎	1	2	3
義歯不適合	0	3	3
その他	6	6	12

\* 重複回答有り。

表3. 歯種別の 3 mm以上の歯周ポケットを有する歯牙数

性別	歯種	<u>6</u>	<u>1</u>	<u>4</u>	<u>4</u>	<u>1</u>	<u>6</u>	計
男性	罹患歯数	28	32	41	36	32	38	207
	総被検歯数	42	48	53	55	59	44	301
	罹患率 (%)	66.7	66.7	77.4	65.5	54.2	86.4	68.8
女性	罹患歯数	25	20	45	43	22	33	188
	総被検歯数	55	66	61	67	66	50	365
	罹患率 (%)	45.5	30.3	73.8	64.2	33.3	66.0	51.5
計	罹患歯数	53	52	86	79	54	71	395
	総被検歯数	97	114	114	122	125	94	666
	罹患率 (%)	54.6	45.6	75.4	64.8	43.2	75.5	59.3

6 : 上顎右側第一大臼歯、1 : 上顎左側中切歯、4 : 上顎左側第一小臼歯  
4 : 下顎右側第一小臼歯、1 : 下顎右側中切歯、6 : 下顎左側第一大臼歯



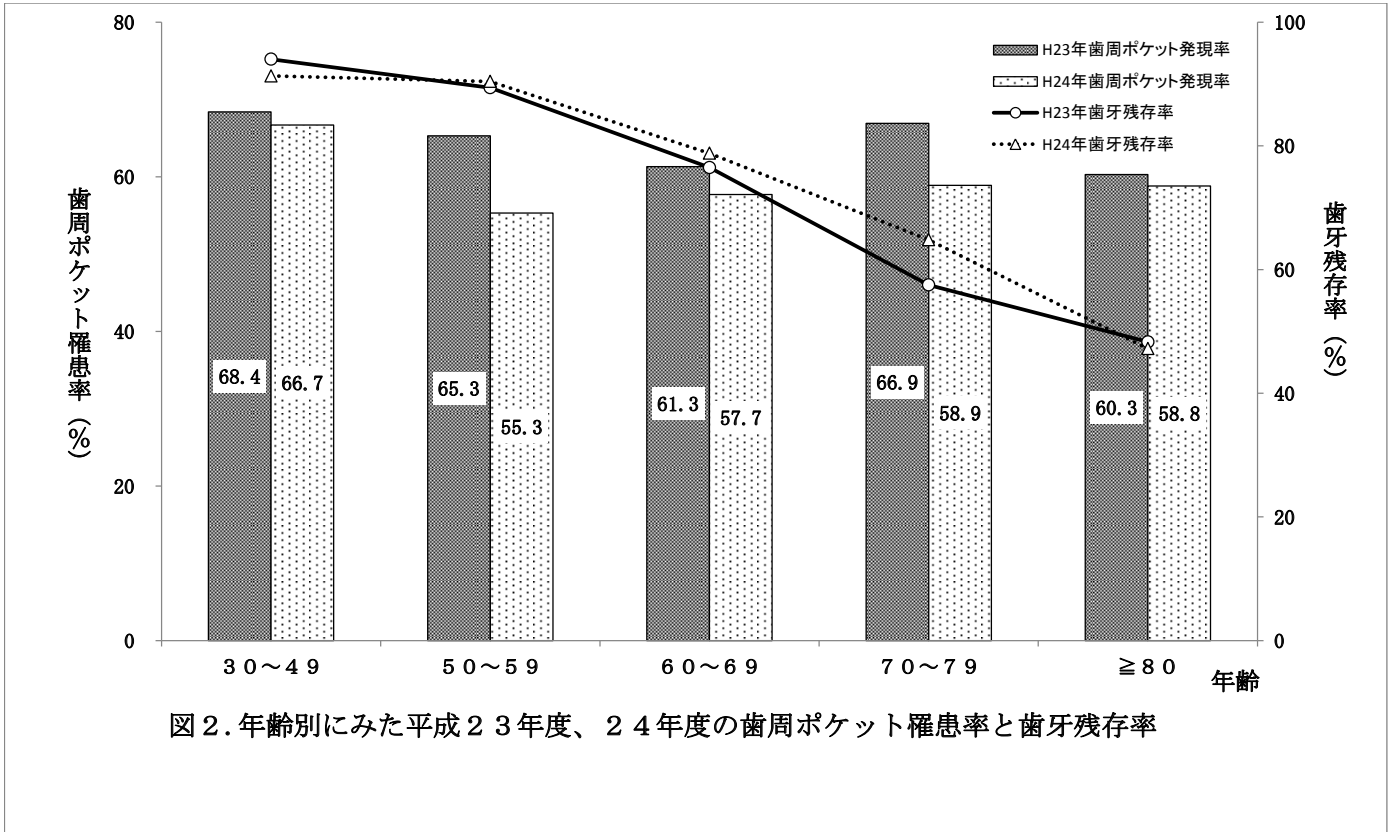


図 2. 年齢別にみた平成 23 年度、24 年度の歯周ポケット罹患率と歯牙残存率

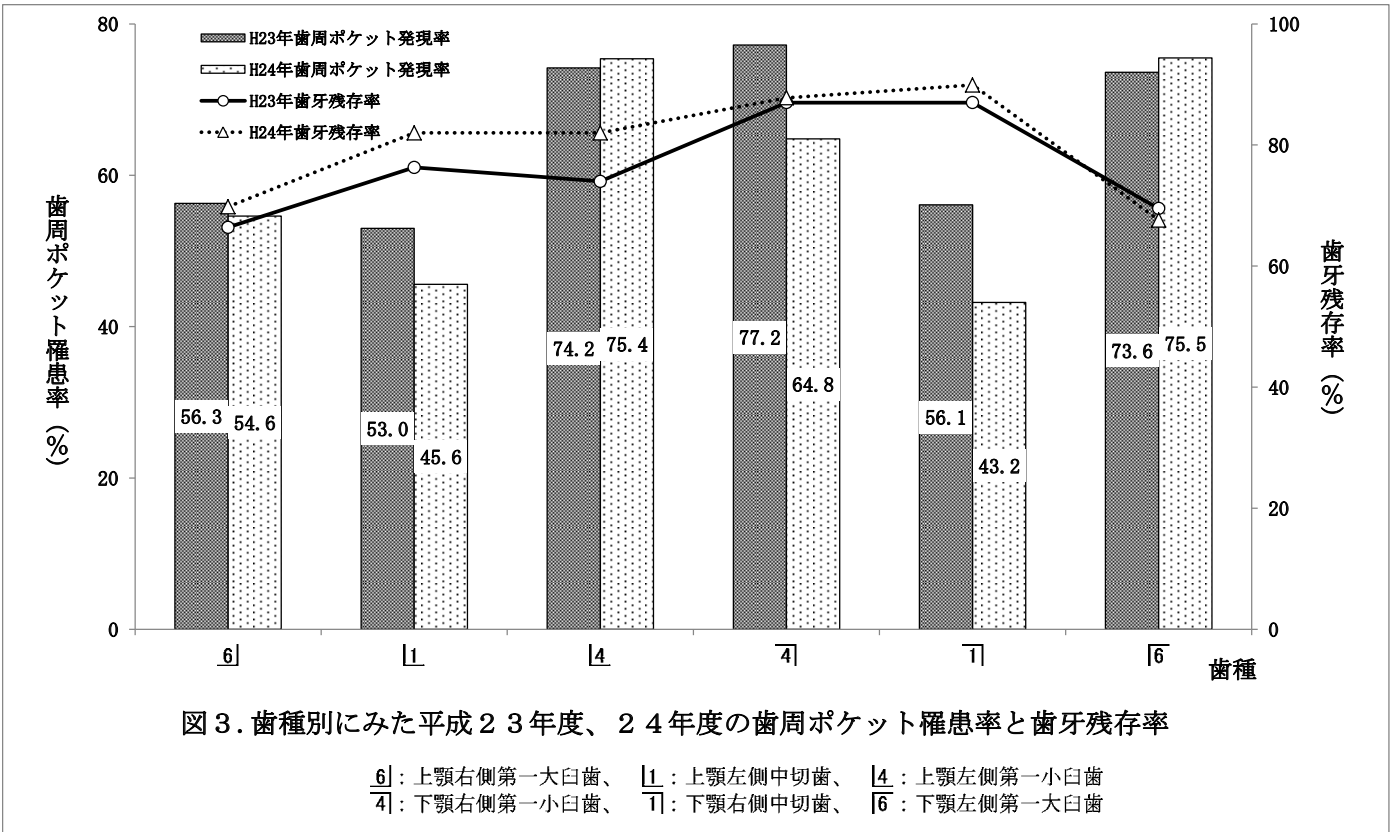


図 3. 歯種別にみた平成 23 年度、24 年度の歯周ポケット罹患率と歯牙残存率

6] : 上顎右側第一大臼歯、 1] : 上顎左側中切歯、 4] : 上顎左側第一小臼歯  
 4] : 下顎右側第一小臼歯、 7] : 下顎右側中切歯、 6] : 下顎左側第一大臼歯

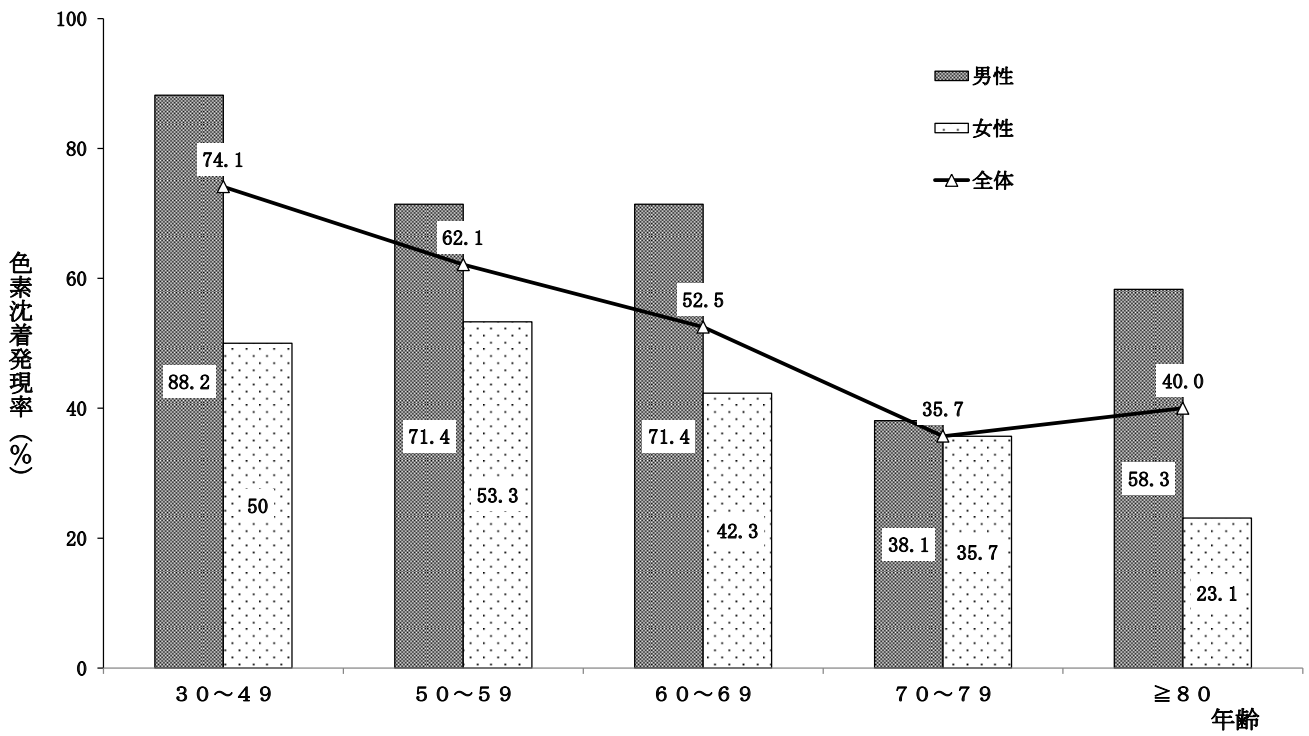


図 4. 男女別、年齢別にみた色素沈着発現率

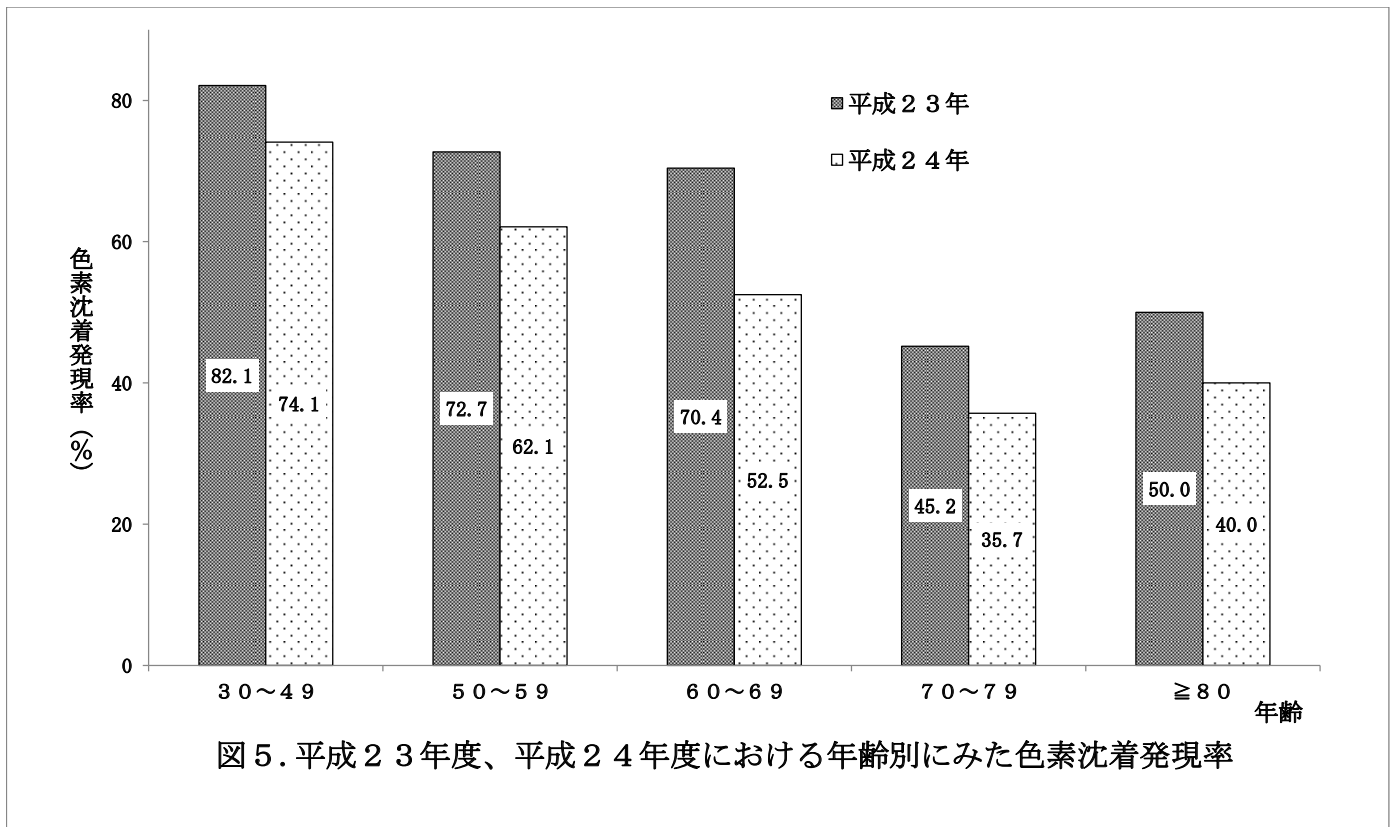


図 5. 平成 23 年度、平成 24 年度における年齢別にみた色素沈着発現率

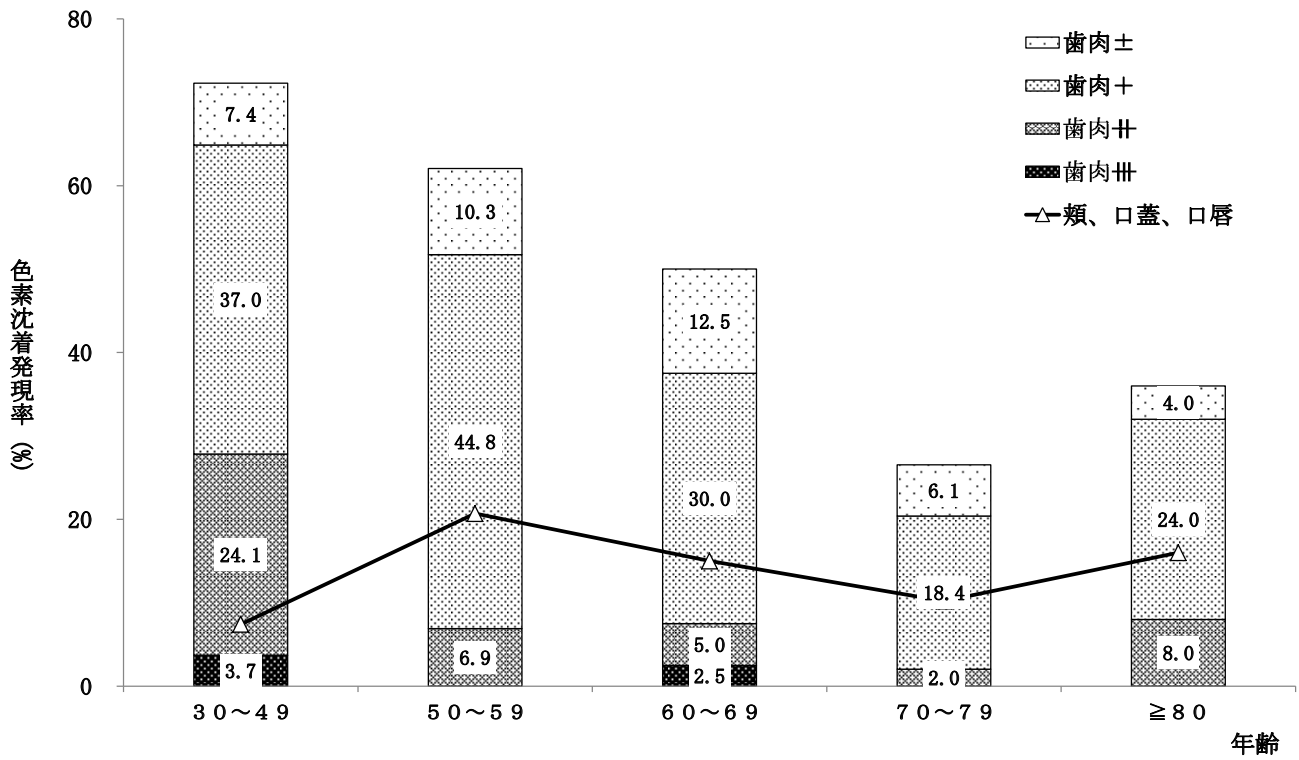


図 6. 部位別、年齢別にみた色素沈着発現率

## 分担研究報告書

**食品を介したダイオキシン類等の人体への影響の把握と  
その治療法の開発等に関する研究**

研究分担者 吉富 泉 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科

口腔腫瘍治療学分野 助教

研究協力者 川崎五郎 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科

口腔腫瘍治療学分野 准教授

**研究要旨** 油症地区における顎関節症の発症について検討するために、2012 年度長崎県地区における検診とその結果について検討した。油症検診を受診した 187 名中 9 名に顎関節症の症状が認められた。顎関節の症状として、疼痛、開口障害および顎関節雑音が認められた。発生率は 4.8%で、一般の顎関節症の発症と比較しほぼ同程度の発生率であった。

### A. 研究目的

油症患者における口腔領域の症状としては、油症発症直後より口腔粘膜色素沈着、口腔乾燥症、歯肉炎などの発症が認められている。油症発症直後にはあまり報告されていなかったが、近年顎関節症を訴える患者も増加しているとされている。これまでわれわれは油症歯科検診において、口腔粘膜色素沈着や一般歯科検診項目に重点をおいており、顎関節に関する症状等については十分検討してこなかった。今回、油症患者における顎関節症の発症について検討したので報告する。

### B. 研究方法

平成 24 年度長崎県油症検診（長崎市および五島市）において歯科検診を行った患者を対象とした。通常の歯科検診の際、顎関節部に関する症状の主訴を有する患者および歯科的問診の際に顎関節部に異常を訴えた患者を対象にアンケ

ート調査および診察を行った。アンケート調査項目として、1) 顎関節部の痛みの程度、2) 日常生活への支障の程度、3) 顎関節部の機能、4) 日常生活の活動および行動、について問診し検討を行った。1) に関しては、安静時、開閉口時および摂食時の痛みの程度について調査した。

3) については、小項目として、関節の疼痛、筋肉の疼痛、口の開けにくさ、顎が引っかかる感じ、関節の雑音について問診した。4) については小項目として、食事、開口、睡眠、嚥下、会話、仕事や勉強、について支障の有無を問診した。

診察に関しては、自力開口距離および強制開口距離を測定し、顎関節部の触診および咀嚼筋の触診にて疼痛の有無や部位を確認した。

（倫理面への配慮）

本研究のデータ解析においては、個人

が特定できるようなデータは存在しない。

### C.結果

検診を受診した 187 名中 9 名（男性 3 名女性 6 名）の患者に顎関節症の所見が認められた。問診における主症状は、疼痛が 3 例、顎関節部の雑音が 3 例および開口障害が 3 例であった。

顎の機能に関するアンケート（複数回答可）では、筋肉の痛みが 3 例、関節雑音が 6 例、開口しにくいのが 4 例であった。

疼痛の程度は、すべて中等度以下であった。

日常生活に関するアンケート（複数回答可）では、支障のみられる項目では、食事に関するものが 4 例、開口に関するものが 3 例であった。

診察結果では、自力開口量は 10mm から 48mm であった。また、強制開口距離は 25 mm から 48 mm であった。

開閉口時の顎関節部の触診所見では、関節痛が 1 例、筋痛が 3 例認められた。

### D.考察

顎関節症とは、顎関節や咀嚼筋の疼痛、関節雑音、開口障害または顎運動異常を主要症候とする慢性疾患の総括診断名であり、その病態には咀嚼筋障害、関節包・靭帯障害、関節円板障害、変形性関節症などが含まれる。

顎関節症と診断するためには、1) 顎関節や咀嚼筋等の疼痛、2) 関節雑音、3) 開口障害ないし顎運動異常の主要症候のうち、少なくとも一つ以上を有することが必要条件となる。今回の調査結果では、画像検査を施行することはできなかったものの、いずれの症例においても

上記の症状を一つ以上有しており、顎関節症と診断することが可能であると思われる。

今回の検診結果では、受診者 187 名中 9 名に顎関節の症状が認められ、発症率は 4.8% であった。顎関節症の疫学調査では、一般集団において、開口障害がみられるものは 5% 未満であり、関節雑音の発症率は変動性が大きいいため疫学的検討は困難であるとされている。顎関節痛に関する研究では、一般集団のなかで、臨床症状を訴えない 40-75% に運動制限や関節音の他覚症状がみられ、28-33% に疼痛を主体とする自覚症状を有するとする報告がある。また、別な報告では、顎関節痛の罹患率は 3-15% と比較的高いにもかかわらず顎関節痛の発生率は 2-4% と低く見積もられているとされている。顎関節部の疼痛に関しても疫学的調査を行うことは困難であると思われるが、上記の発症率 3-15% に比較した場合、今回のわれわれの調査結果では、疼痛を訴えたものが 3 名（1.6%）とやや低い傾向が認められた。油症患者には顎関節症の訴えが多いとの報告もあるが、今回のわれわれの結果からは、油症地区における顎関節症の発症率は、一般と有意な差はないものと思われる。しかしながら、顎関節の症状は変動することも多く、今後画像検査における顎関節部の形態変化を含めた検討や PCB の血中濃度との関連性等さらに検討を要するものと考えられた。

### E.結論

2012 年度長崎県油症検診における顎関節症の発生率は 4.8% で、疫学的に一般の発症率とほぼ同様の発症率であった。

**F.研究発表**

なし

**G.知的所有権の出願・登録状況**

なし



## 分担研究報告書

### 食品を介したダイオキシン類等の人体への影響の把握と その治療法の開発等に関する研究

研究分担者 石橋達朗 九州大学大学院医学研究院眼科学分野 教授

**研究要旨** 平成 24 年度油症患者の眼症状を追跡調査した。

#### A. 研究目的

研究の目的は、油症患者の眼所見の把握および治療法の確立である。したがって、患者の眼症状を把握し、その症状、苦痛を除くことに関する研究である。

#### B. 研究方法

平成 24 年度の油症検診が下記の通り行われた。

9 月 5 日久留米会場・受診者数 34 名（うち患者 18 名・未認定者 16 名）、9 月 8 日福岡会場・受診者 63 名（うち患者 47 名・未認定者 16 名）、9 月 13 日北九州会場・受診者 44 名（うち患者 33 名・未認定者 11 名）、9 月 26 日北九州会場・受診者 47 名（うち患者 34 名・未認定者 13 名）、9 月 29 日福岡会場・受診者 66 名（うち患者 37 名・未認定者 29 名）。受診者合計は 254 名（うち患者 169 名・未認定者 85 名）であった。

眼科的所見として、眼脂過多、眼瞼浮腫、眼瞼結膜色素沈着、瞼板腺嚢胞形成、瞼板腺チーズ様分泌物圧出の 5 項目を検討した。

#### C. 結果

今年を受診者は 254 名であり、過去 5 年間では最多であった。

自覚症状では眼脂過多を訴えるものが多かったが、その程度は軽く、油症の影響とは考えにくかった。他覚所見として慢性期の油症患者において診断的価値が高い眼症状である眼瞼結膜色素沈着と瞼板腺チーズ様分泌物は観察できなかった。

#### D・E. 考察・結論

受診者の高齢化が進み臨床所見は少なくなっている。また、油症患者の眼科領域における臨床所見は徐々に軽くなっているが、今後の慎重な経過観察が必要である。さらに油症との直接の関係はないが、白内障の手術を受けた受診者が多く見られた。これは受診者の高齢化が主な原因と思われる。

#### F. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

## 分担研究報告書

## 油症検診受診者における白内障手術既往に血中 PeCDF 濃度が及ぼす影響

研究分担者 上松聖典 長崎大学病院眼科 講師

研究協力者 北岡 隆 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科眼科・視覚科学分野 教授

**研究要旨：**油症検診受診者 181 名について、白内障手術既往の有無に対して以下の 4 要因、すなわち(1) 性別、(2) 年齢、(3) 認定区分、(4) 血中 PeCDF 濃度が影響するかを知るために、それぞれの因子において単変量解析を行った。その結果、年齢が白内障手術既往の要因となることがわかった。性別、認定区分、血中 PeCDF 濃度は白内障手術施行に影響しなかった。

### A. 研究目的

油症事件が発生して 40 年以上が経過し、慢性期の油症患者において診断価値が高い眼症状である眼瞼結膜色素沈着と瞼板腺チーズ様分泌物は、ほとんど観察されなくなった。平成 22 年 3 月の厚生労働省による報道発表資料「油症患者に係る健康実態調査結果の報告」によると油症患者の調査票における「眼の病気」の罹患状況は、眼脂過多（めやに）が 43.9%と最多であったが、近視などの屈折異常を除くと、その次に多かったのは白内障の 23.5%であった。白内障の罹患は男性では 18.9%、女性では 27.9%であった。1990 年の報告では油症患者における白内障の罹患は認定患者と非認定患者に有意差は認めていなかった<sup>1)</sup>が、白内障の成因として加齢や酸化ストレスがあり、ダイオキシンによる酸化ストレスが加齢とともに白内障に影響を及ぼす可能性もある。そこで、今回は油症検診受診者について、白内障手術の有無に対して以下の 4 要因、すなわち(1) 性別、(2) 年齢、(3) 認定区分、(4) 血中 PeCDF 濃度が影響するか単変量解析で検討した。

### B. 研究方法

長崎県油症検診の 3 地区すなわち、玉之浦、奈留、長崎地区において 2012 年度に油症検診の眼科部門を受診した認定患者のうち、白内障手術の有無と血中 PeCDF 濃度が得られた認定患者 89 名、未認定患者 92 名を研究対象とした。眼科検査は研究分担者一人によって行い、問診と眼所見より白内障手術の既往の有無を調査した。性別、年齢、認定の有無、白内障手術既往、血中 2, 3, 4, 7, 8PeCDF 濃度を検討要因とした。血中 PeCDF 濃度は 2012 年度には認定患者では測定されなかったため、2003 年度から 2011 年度における直近の測定値を用いた。

（倫理面への配慮）

本研究のデータ解析においては、個人が特定できるようなデータは存在しない。

### C. 研究結果

平均年齢は認定患者で 67.7±11.9 歳、未認定患者では 62.9±15.1 歳であり、t-検定にて認定患者が有意に高齢であった。(P=0.029)。年齢によって 60 歳未満、60 歳以上 75 歳未満、75 歳以上の 3 つの年代

に分けた患者数を表 1 に示す。白内障手術が施行されていたのは 31 名 (17.1%) であり、白内障手術を施行されていなかったのは 150 名 (82.9%) であった。白内障手術の有無に対する各要因の単変量解析の結果を表 2 に示す。性別は白内障手術施行群では男性 12 名女性 19 名で白内障手術未施行群では男性 72 名女性 78 名であり、カイ 2 乗検定では  $P=0.35$  であった。年齢は白内障手術施行群では中央値 79 歳 (67~90 歳) 白内障手術未施行群中央値 71 歳 (39~88 歳) であり、対応のない t 検定では  $P<0.0001$  であった。認定区分は、白内障手術施行群では認定 16 名非認定 15 名で白内障手術未施行群では認定 76 名非認定 74 名であり、カイ 2 乗検定では  $P=0.92$  であった。血中 PeCDF 濃度は白内障手術施行群では中央値 38.6pg/g-lipid (12.6~361.2pg/g-lipid) 白内障手術未施行群では中央値 24.6pg/g-lipid (2.3~543.4pg/g-lipid) であり、対応のない t 検定では  $P=0.57$  であった。

#### D. 考察

以前の報告では、油症患者における白内障の調査では 23.5% が罹患しているという結果や、油症患者における白内障の罹患は認定患者と非認定患者に有意差はないという結果がでている。しかし白内障の成因として加齢とともに酸化ストレスがあることから、ダイオキシンによる酸化スト

レスなどの要因が加齢に伴って白内障進行に影響を及ぼす可能性もある。そこで、今回は油症検診受診者について、手術に至る程度の白内障の進行の要因を検討するため 2012 年度の油症検診患者において、白内障手術の有無に対して以下の 4 要因、すなわち (1) 性別、(2) 年齢、(3) 認定区分、(4) 血中 PeCDF 濃度が影響するかを、単変量解析で検討した。その結果年齢のみが白内障手術施行に関与する因子であることが分かった。しかし性別、認定区分、血中 PeCDF 濃度は白内障手術の施行に影響を及ぼさないことが分かった。このことは白内障の進行が加齢によるものであり、油症患者の白内障の罹患は認定患者と非認定患者に有意差はないとする 1990 年の結果を裏付けるものと考えられる。今回の研究では、油症患者における血中 PeCDF 濃度の白内障への関与は示唆されなかった。

#### E. 結論

油症患者における白内障手術既往には年齢が関与するが、性別、認定区分、血中 PeCDF 濃度は関与しなかった。

#### F. 参考文献

- 1) 吉岡 直美, 松園 哲行, 秋山 和人, . . . 長崎地方の油症患者の眼所見について. 眼科臨床医報 84(10): 1983-1986, 1990

表 1 年齢と性別の分布

年齢	認定者		非認定者	
	男性	女性	男性	女性
59歳以下	13	9	18	19
60-74歳	12	22	14	12
75歳以上	13	20	14	15
計	38	51	46	46

表 2 白内障手術既往に対する各要因の単変量解析結果

		白内障手術あり	白内障手術なし	P値
		(n=31)	(n=150)	
性別	男性 / 女性	12 / 19	72 / 78	0.35 <sup>1)</sup>
年齢	中央値 (範囲)	79 (67-90)	71 (39-88)	<0.0001 <sup>2)</sup>
認定区分	認定 / 非認定	16 / 15	76 / 74	0.92 <sup>1)</sup>
PeCDF (pg/g-lipid)	中央値 (範囲)	38.6 (12.6-361.2)	24.6 (2.3-543.4)	0.57 <sup>2)</sup>

1) カイ 2 乗検定      2) 対応のない t-検定

## 分担研究報告書

### 油症患者における骨密度の解析

研究分担者 岩本幸英 九州大学大学院医学研究院整形外科学分野 教授

研究協力者 福士純一 九州大学病院整形外科 助教

**研究要旨** 2010 年度全国油症一斉検診の受診者 448 名において骨密度を測定し、ダイオキシン類濃度との関連について検討した。女性の 32.3%、男性の 4.1%に YAM%70 未満の骨密度低下を認め、骨粗鬆症と判定された。末梢血ダイオキシン類濃度と骨密度との関連を解析すると、複数の異性体においてダイオキシン類濃度と骨密度との間に正の関連を認めた。

#### A. 研究目的

油症患者へのアンケート結果から、血中ダイオキシン類濃度の増加と、身長縮みとの間に正の関連があることが判明し、2007 年度より福岡県および長崎県の油症検診において、2009 年度からは全国の検診会場にて骨密度測定が施行されている。骨密度とダイオキシン類濃度との関連について評価検討することが本研究の目的である。

#### B. 研究方法

2010 年度に油症一斉検診に参加し、二重 X 線吸収法 (DXA) にて骨密度測定を行った受診者 448 名を対象とした。

骨密度は非利き腕の橈骨遠位端を DXA 法にて測定した。機材は ALOKA DCS-600EX (福岡県、大阪府、山口県、高知県、鹿児島県)、AOS-100 (千葉県)、東洋メディック Discovery Wi (広島県、島根県)、DTX-200 (長崎県)、ホロジック Delphi A (埼玉県) を用いた。若年成人 (20-44 才) の平均骨密度 (YAM) に対する評価として T スコアを、同一年齢の平均骨密度に対する評価として Z スコアを用いた。

$T \text{ スコア} = (\text{骨密度} / \text{YAM}) \times 100$

$Z \text{ スコア} = (\text{骨密度} - \text{同一年齢の平均骨密度}) / \text{同一年齢の平均骨密度の標準偏差}$

ダイオキシン類濃度については、2006 年度以降にて測定された結果を用いて、骨密度との関連を検討した。

(倫理面への配慮)

データ解析は、匿名化された結果を用いて行われ、個人情報の保護について厳重な配慮がなされた。

#### C. 研究結果

解析対象者は男性 197 名、女性 251 名で、福岡県 166 名 (男性 66 名、女性 100 名)、長崎県 202 名 (男性 90 名、女性 112 名)、その他の県 80 名 (男性 41 名、女性 39 名) であった。平均年齢は男性 63.6 才、女性 64.3 才であった。このうち未認定者は男性 70 名、女性 98 名で計 168 名であった。

YAM70-80% の骨量低下を、男性 17 名 (8.6%)、女性 49 名 (19.5%) に、YAM 70% 未満の低下を男性 8 名 (4.1%)、女性では 81 名 (32.3%) に認めた。認定者と未認定者の間で、骨密度に有意な差はなかった。

骨粗鬆症と判定された女性 81 名のうち、

骨粗鬆症の治療を受けたことがあるのは 23 名 (28.3%) で、55 名 (67.9%) は骨粗鬆症の治療歴がなかった。男性では 8 名すべてが骨粗鬆症の治療を受けていなかった。

解析対象者の年齢と T スコア、Z スコアの散布図を図 1 に示す。男女ともに年齢が高いほど T スコアは減少し、強い負の関連を認めた。Z スコアの平均値 (SD) は男性 0.63 (1.74)、女性 0.48 (1.54) であった。

骨密度とダイオキシン類濃度との関連を検討した結果を、表 1 に示す。Z スコアは男性において 9 種の異性体と負に関連した。女性においては 3 種の異性体と正に関連していた。

#### D. 考察

生体内で検出されるレベルのダイオキシン類濃度が骨密度にどのように影響するのかは、不明な点が多い。動物における検討では、動物種や異性体の種類、性差などによって、骨密度への影響が異なることが示唆されている。

我々は以前に福岡県と長崎県の検診結果を解析し、複数のダイオキシン類異性体と骨密度との間に正の関連があることを報告している。今回、福岡・長崎以外の 80 名を対象に加えて解析したが、これまでと同様の結果であることが示された。しかしながら糖尿病などのように、骨密度が高くとも脆弱性骨折を生じやすい病態も存在する。油症患者における脆弱性骨折の発生について、今後検討していく予定である。

骨粗鬆症の内服歴については、依然として約 2/3 が骨粗鬆症の治療を受けていないことが明らかとなった。骨密度の検診結果をフィードバックし、治療を推奨する必要があると考える。

#### E. 結論

全国の油症検診受診者において骨密度を測定し、複数のダイオキシン類異性体と骨密度の間に、正の関連を認めた。

#### F. 研究発表

なし

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

図1：年齢とTスコア、Zスコアの散布図

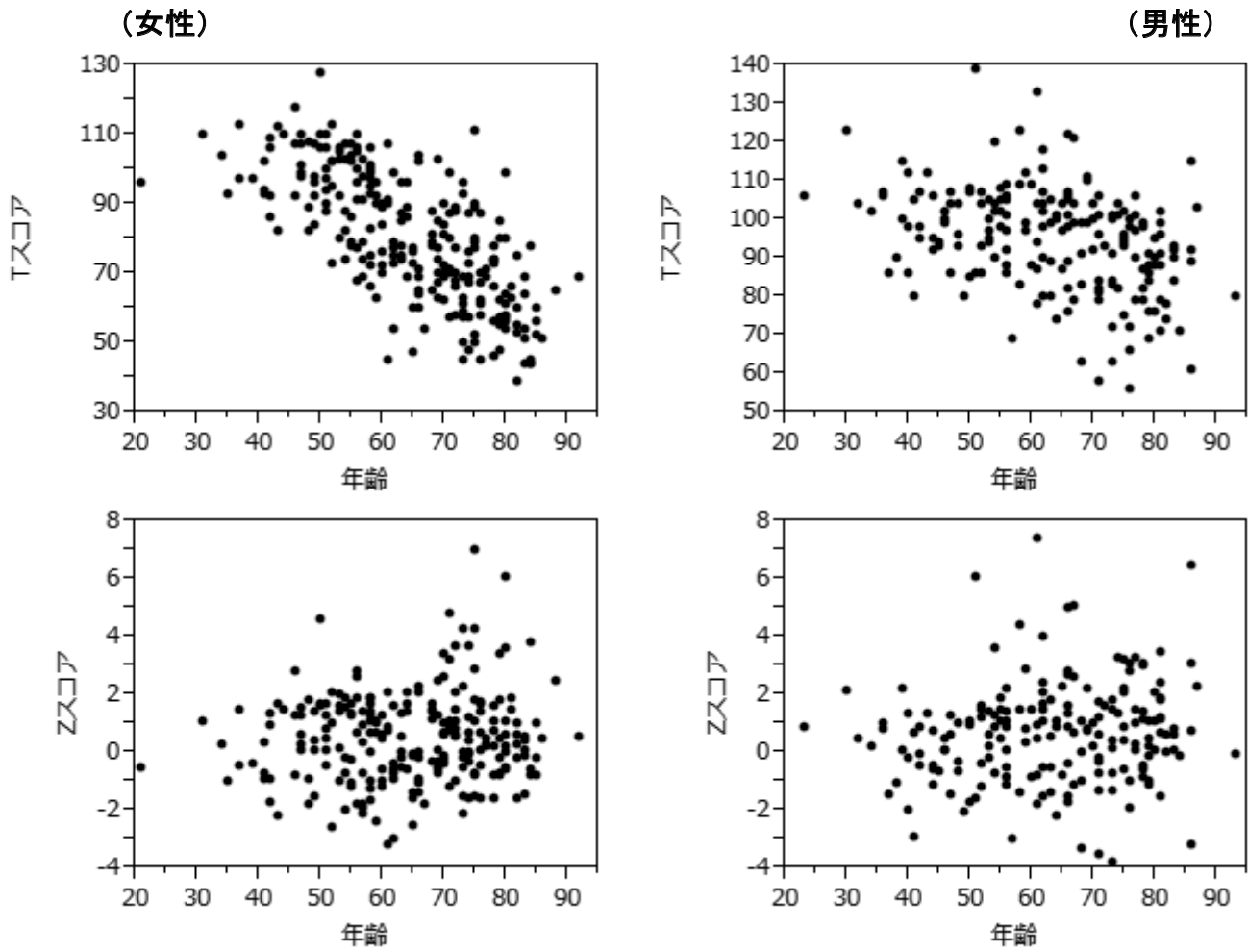


表1:末梢血ダイオキシン類濃度と骨密度との関連

vs. 変数	男性		女性	
	相関	有意確率	相関	有意確率
2,3,7,8-TCDD	0.2524	<b>0.0024</b>	0.0985	0.229
1,2,3,4,7,8-HxCDD	0.2062	<b>0.0135</b>	-0.0619	0.4501
1,2,3,7,8,9-HxCDD	0.1751	<b>0.0365</b>	0.0283	0.73
1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	0.1888	<b>0.0239</b>	-0.0417	0.611
2,3,7,8-TCDF	0.17	<b>0.0423</b>	0.1041	0.2032
1,2,3,7,8-PeCDF	0.2239	<b>0.0072</b>	0.284	<b>0.0004</b>
2,3,4,6,7,8-HxCDF	0.2211	<b>0.008</b>	0.1586	0.0518
3,3',4,4'-TCB(#77)	0.2257	<b>0.0067</b>	0.1656	<b>0.0421</b>
3,3',4,4',5-PeCB(#126)	0.2569	<b>0.002</b>	0.2344	<b>0.0038</b>



## 分担研究報告書

### カネミ油症検診者の体重減少と成長ホルモン・骨密度の関係、及び CK・アルドラーゼの経年変化について

研究分担者 吉村 俊朗 長崎大学医歯薬学総合研究科保健学専攻 教授  
研究協力者 川崎 涼子 長崎大学医歯薬学総合研究科保健学専攻 助教

**研究要旨** 血清クレアチン・キナーゼ値や血清アルドラーゼ値の異常率は年々低下している。2009年から2011年の長崎県カネミ油症検診者で検討した。身長、体重、橈骨遠位端の骨密度と踵の骨密度を測定し、骨型酒石酸抵抗性酸性フォスファターゼ、血清骨型アルカリフォスファターゼ、尿中血清 I 型コラーゲン架橋N-テロペプチドと血液PCB濃度、血液PCQ濃度との関係を検討した。カネミ油症検診者において、男性では低身長、低体重を認めた。骨の種類によりPCBの骨への影響が異なっていた。PCBは踵骨強度を低下させる可能性があるが、ソマトメジンCや成長ホルモンの関与は明らかではなかった。その影響に関しては、今後検討が必要である。

#### はじめに

これまで、カネミ油症検診者では血清クレアチン・キナーゼ値（以下、血清 CK）の上昇や血清アルドラーゼ値（以下、血清 ALD）の低下が認められることに着目し、年次変化を追跡してきた。2012年の検査結果を加えて報告する。

PCBやダイオキシンは骨代謝に影響を及ぼしうることが報告されており、カネミ油症検診者においても骨粗鬆症の合併の可能性が指摘されている。しかしながら、その見解は一定ではないため、さらに検討を加えてカネミ油症における骨粗鬆症とPCB等の因果関係を明らかにしていく必要がある。

長崎県のカネミ油症検診者を対象とした検討では、検診者の30%に骨粗鬆症が認められ、骨量減少群は25%に認められた<sup>4)</sup>。そこで、今年度も過去のPCB血液濃度を求め、骨密度と骨代謝の影響を検討した。さらに、骨密度に影響を及ぼすソマトメジン（IGF-1）と成長ホルモンの血中濃度を測定し、骨密度への影響を検討した。

#### 対象と方法

##### 1, 血清ALDと血清CK異常率の年次推移

1995年～20012年までのカネミ油症検診者データ全てを使用し、血清CKが上昇した率と血清アルドラーゼ（ALD）低値（血清ALDのデータは1997年以降）を示した率を各年ごとに算出した。

##### 2, 骨密度と骨代謝マーカー

##### 血中PCBs、PCQ濃度と骨代謝マーカーの関係

2009年から2011年の長崎県カネミ油症検診者で、1969年以前に生まれた男性129名、55歳以上の女性105名を対象にした。この対象群をPCQ濃度が0.02未満（**対照群**）と0.05以上（**PCB群**）の2群に分け、下記にあげる骨密度・代謝に関連する項目が測定できた172名（男性：67人、年齢中央値64歳（34歳から89歳）；女性：105人、年齢中央値73歳（55歳から97歳））を対象とした。血中PCB、PCQ濃度は、過去の測定値のなかで最も高い値を採用した。検診者の測定項目は下記について行った。骨密度は男性群、女性群の2群に分けて検討した。骨密度はPCB群と対照群で比較した。対応のないt検定で比較した。有意差は危険率0.05以下とした。採血は通常の検診にて採血する血清を使用し、採血項目の説明は文書にて行った。血中成長ホルモン、ソマトメジン

(IGF-1) は平成24年検診者で測定し、平成24年度の橈骨遠位端の骨密度と踵骨の骨強度との関係を検討した。

### 測定項目

1. 身長および体重の測定
2. 骨密度 (BMD) DPX (dual energy X-ray absorptiometry) を用いて、橈骨遠位端にて測定。
3. 踵骨の骨強度 (QUS 法) を超音波測定器で測定した。
4. 血中の骨型アルカリフォスファターゼ (BAP)
5. 骨型酒石酸抵抗性酸性フォスファターゼ (TRACP-5b)
6. 尿中 I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド (NTX)
7. 血清カルシウム (Ca)
8. 血清リン (P)
9. 血液 PCB 濃度
10. 血中成長ホルモン, ソマトメジン (IGF-1)

### 結果

#### 血清 CK と血清 ALD 異常率の年次推移

長崎県の油症検診では、五島地区(玉之浦、奈留)においては午前中の空腹時に検診を行い、長崎地区は午後より行われている。図 1 に示すように、1995 年には受診者の 21.4%に血清 CK 上昇が認められたが、2012 年には 8.0%まで減少したが、2010 年には、総受診者の 15.9%に CK の上昇が認められた。男女ともに合わせた血清アルドラーゼ異常率は、測定を開始した 2000 年は、61.2%に異常が認められたが、2009 年には、2.6%に減少、2012 年では 2.0%に認められた。

#### 身長と体重

男性で PCB 群の身長、体重、BMI は有意に対照群より低下していた。しかし、女性では、差を認めていない。(表 2, 3)。

### 骨代謝マーカー

血中 TRACP-5b は女性において、PCB 群で有意に低下していた。男女ともに血中 BAP と尿中 NTX に差を認めていない。

### 骨密度と PCB

男性の前腕骨による骨密度において、PCB 群において有意な正の相関を認めた(表 3)。男性、女性ともに踵骨の骨密度において、PCB 群において有意な負の相関を認めた(表 3, 4)。

### 成長ホルモンとソマトメジン C

成長ホルモンの値、ソマトメジン C の値と骨密度には相関を認めなかったが、成長ホルモンは検診群において高値を示す群が男女ともに多かった。また、ソマトメジン C は、検診者群において低下している割合が多かった。(図 4, 5)

### 考察

カネミ油症検診者群における血清CKの異常率、アルドラーゼの低下率は年々減少してきている。検診受診者の平均血液PCB濃度とその年のCKの異常率に相関を認めることを報告した。また、検診前日の仕事量との関係も認めていて、検診者の平均血中PCBs濃度の低下と関係している可能性もあり、今後も経過観察が必要である。

踵骨では、男女ともにPCB血液濃度と負の相関を認めた。男性でのみ前腕骨骨密度が正の相関関係を示した。PCBの影響が、皮質骨と骨梁骨とで異なる可能性が示唆される。PCB類の暴露を受けたヤギ、羊では高い骨密度を呈し、骨断面積の減少、髓腔の減少、骨強度の低下が報告され、エストロゲン類似の作用が関与していると報告されている。

今回、骨代謝マーカーでは女性のTRACP-5bの低下が認められている。PCBやダイオキシン類が骨代謝に及ぼす影響が前腕骨や踵骨、椎骨で異なる可能性を示唆する。一般に高齢者の骨粗鬆症は骨代謝回転が亢進しているものが6割程度に認

められ、骨吸収<sup>7)</sup>と骨形成<sup>8)</sup>の骨代謝マーカーも上昇している。カネミ油症検診者における代謝マーカーの動態を明らかにすることはできなかった。

男性において前腕骨の骨密度は高く、踵骨骨密度はPCBの影響を受けて、男女ともに低下している可能性がある。しかし、ソマトメジンCや成長ホルモンとの相関は認められていない。しかし、カネミ油症検診者でソマトメジンCが低下しているデータとなっていて、その影響に関して今後検討する必要がある。

### 結論

カネミ油症検診者において、男性では低身長、低体重を認めた。骨の種類によりPCB等の骨への影響が異なる可能性がある。PCBは踵強度を低下させる可能性があるが、ソマトメジンCや成長ホルモンの関与は明らかではなかった。その影響に関しては、今後検討が必要である。

### 文献

- 1) Chaki O, Yoshikata I, Kikuchi R, et al : The predictive value of biochemical markers of bone turnover for bone mineral density in postmenopausal Japanese women. *J Bone Miner Res* 15 I 1398-1404, 2000.
- 2) Eriksen EF, Colvard DS, Berg NJ, Graham ML, Mann KG, Spelsberg TC, Riggs BL : Evidence of estrogen receptors in normal human osteoblast-like cells. *Science*, 241 : 84 - 86, 1988.
- 3) Komm BS, Terpening CM, Beuz DJ, Graellne KA, Gallegos A, Korc M, Greene GL, O'IValley BW, Haussler MR: Estrogen binding, receptor mRNA, and biologic response in osteoblast-like osteosarcoma cells. *Science*, 241:81 -84, 1988.
- 4) Oursler MJ, Osdoby P, Pyfferoen J, Riggs BL, Spelsberg TC : Avian osteoclasts as estrogen target cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 88:6613-6617, 1991.
- 5) Shimada T, Kakitani M, Yamazaki Y et al: Targeted ablation of Fgf23 demonstrates an essential physiological role of FGF23 in phosphate and vitamin D metabolism. *J Clin Invest* 113:561-568, 2004.
- 6) 田中郁子、大島久二：骨粗鬆症診療における骨代謝マーカー測定の意義 1—ステロイド性骨粗鬆症への骨代謝マーカーの利用。 *Osteoporosis Jpn* 14 (2) : p51-54, 2006.
- 7) 吉村俊朗, 沖田実, 東登志夫, 上山裕文, 伊藤 聖: カネミ油症検診者におけるクレアチンキナーゼ上昇の意義、福岡医誌 88: 216-219, 1997.
- 8) 吉村俊朗, 沖田実, 川副巧成, 中野治郎, 中尾洋子: カネミ油症検診者における血清クレアチンキナーゼ上昇の要因に関する検討, 福岡医誌 90 : 246-250, 1999.
- 9) 吉村俊朗, 沖田実, 福田卓, 藤本武士, 中尾洋子: カネミ油症検診者における血清CK上昇の意義—ラット筋細胞膜のfreeze fracture法による変化—, 福岡医誌 92:123-234, 2001.
- 10) 吉村俊朗, 沖田実, 中野治郎、白石裕一、岩永洋、友利幸之介、岡本眞須美: カネミ油症検診者に見られる血清クレアチンキナーゼとアルドラーゼの異常, 福岡医誌 94:97-102, 2003.
- 11) 吉村俊朗, 中野治郎、片岡英樹: カネミ油症検診者の血清アルドラーゼ, 福岡医誌 98:143-148, 2007.
- 12) Lundberg R. Perinatal exposure to PCB 153, but not PCB 126, alters bone tissue composition in female goat offspring. *Toxicology*, 10; 228(1): 33-40, 2006.
- 13) Arno C. Gutleb . A schematic cross-section of femur bone (diaphyseal measure point 50% from control fetuses and fetuses exposed

- to PCB 153). Toxicology Letters, 192(2): 126–133, 2010.
- 14)Arno C. Gutleb . A schematic cross-section of femur bone (diaphyseal measure point 50% from control foetuses and foetuses exposed to PCB 153). Toxicology Letters, 192(2): 126–133, 2010.
- 15)Ramajayam G. Effects of Aroclor 1254 on femoral bone metabolism in adult male Wistar rats. Toxicology. 30; 241(3): 99–105, 2007.

図1CKの異常率

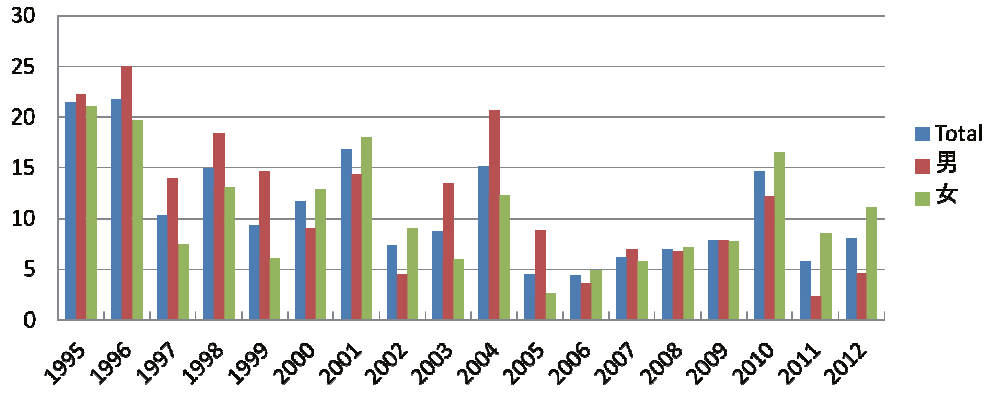


図2, アルドラーゼ低下者の率の経年変化

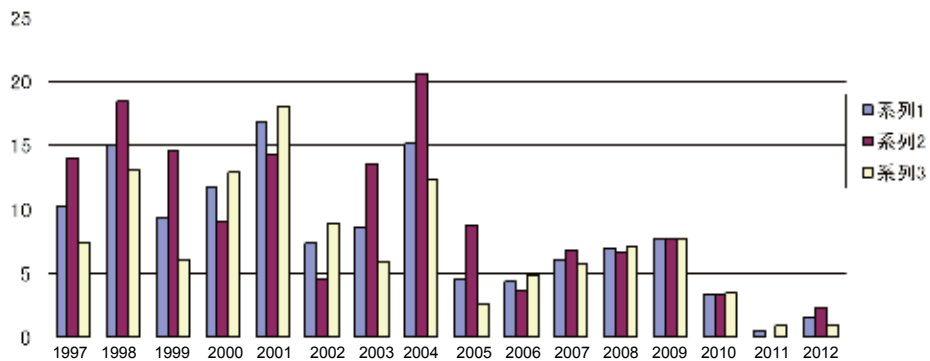


表1 男性

	PCQ $\geq$ 0.05ppb n=67		PCQ<0.02ppb n=62		P値
	Mean(SD)	Median (range)	Mean(SD)	Median (range)	
年齢(years)	65.1 (12.4)		63.4 (13.8)		0.384
身長(cm)	162.3 (6.4)		165.9 (8.0)		0.006
体重(kg)	58.9 (8.1)		61.9 (10.6)		0.001
BMI	22.4 (2.3)		23.4 (3.1)		0.037
PCB(ppb) <sup>a</sup>		5.6 (0.0-24.9)		2.0 (0.0-11.3)	<0.001

Unpaired t-test (a: Mann-Whitney U-test)

表2 女性

	PCQ $\geq$ 0.05ppb n=72		PCQ<0.02ppb n=33		P値
	Mean(SD)	Median (range)	Mean(SD)	Median (range)	
年齢(years)	72.3 (8.9)		69.4 (9.8)		0.134
身長(cm)	150.0 (5.4)		150.3 (7.0)		0.810
体重(kg)	52.9 (10.3)		54.4 (9.3)		0.490
BMI	23.6 (4.3)		24.0 (3.3)		0.591
PCB(ppb) <sup>a</sup>		4.5 (0.7-11.8)		3.0 (0.0-13.0)	<0.001

Unpaired t-test (a: Mann-Whitney U-test)

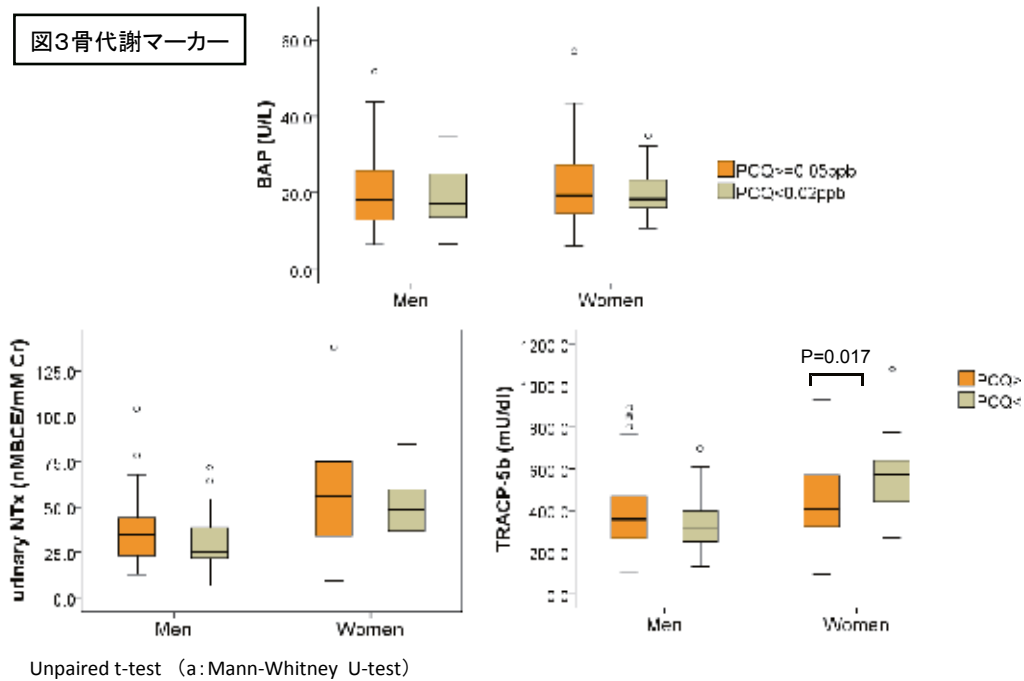


表3 Correlation coefficient between blood PCB concentration levels and bone measurements

	Men					
	PCQ levels ≥0.05ppb			PCQ levels <0.02ppb		
	n	r	P	n	r	P
age (years)	67	.587	<.001	62	.235	.066
Height (cm)	67	-.146	.239	60	-.106	.419
Weight (kg)	67	-.217	.077	60	-.280	.031
BMI (weight kg/height m <sup>2</sup> )	67	-.164	.184	60	-.257	.048
<b>Calcaneus</b>						
SOS (m/second)	61	-.260	.043	54	-.264	.053
BUA (dB/MHz)	61	-.198	.127	54	-.228	.098
Stiffness Index	65	-.246	.049	57	-.294	.027
Tscore	65	-.249	.045	57	-.291	.028
Zcore	65	-.157	.212	57	-.243	.068
<b>Radius BMD (g/cm<sup>2</sup>)</b>						
Zscore	66	-.016	.901	61	-.138	.291
BAP (U/L)	67	.155	.211	62	-.057	.659
TRACP-5b (mU/dl)	45	.069	.654	47	.194	.191
Urinary NTX/Cr (nmolBCE/mmol·Cr)	49	-.188	.196	39	.258	.113

Pearson product-moment correlation coefficient and Spearman's rank correlation coefficient was presented.

表4 Correlation coefficient between blood PCB concentration levels and bone measurements

	Women					
	PCQ levels $\geq 0.05$ ppb			PCQ levels $< 0.02$ ppb		
	n	r	P	n	r	P
Height (cm)	71	-.195	.108	33	-.253	.162
Weight (kg)	72	-.087	.472	33	.127	.490
BMI (weight kg/height m <sup>2</sup> )	71	-.051	.678	33	.310	.084
<b>Calcaneus</b>						
SOS (m/second)	64	-.317	.011	32	-.197	.287
BUA (dB/MHz)	64	-.134	.295	32	.006	.976
Stiffness Index	66	-.276	.026	33	-.053	.775
Tscore	66	-.278	.025	33	-.042	.821
Zscore	66	-.059	.642	33	.085	.643
<b>Radius BMD (g/cm2)</b>						
Zscore	71	-.245	.043	33	.139	.448
BAP (U/L)	71	.107	.380	33	.088	.632
TRACP-5b (mU/dl)	55	-.056	.685	25	-.203	.342
Urinary NTX/Cr (nmolBCE/mmol·Cr)	41	-.022	.891	20	.006	.980

Pearson product-moment correlation coefficient and Spearman's rank correlation coefficient was presented.

図4 成長ホルモン

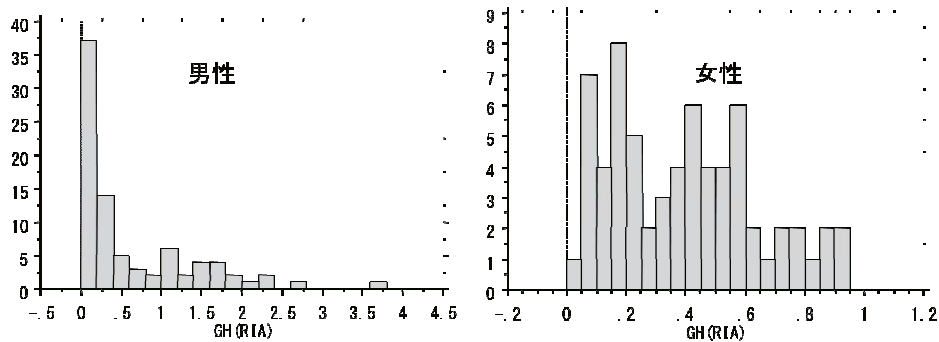
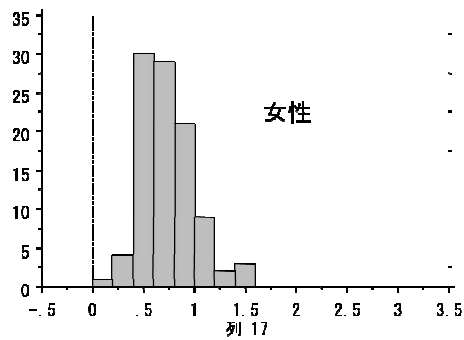
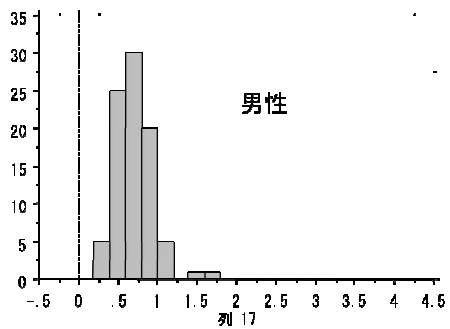




図5 ソマトメジンC



## 分担研究報告書

## 油症における免疫機能の検討

研究分担者 辻 博 北九州津屋崎病院内科 部長

**研究要旨** 2012 年度福岡県油症一斉検診を受診し、免疫機能検査に同意が得られた 251 例について抗核抗体を構成する特異自己抗体である抗 Sm 抗体、抗 RNP 抗体、抗セントロメア抗体および抗 DNA 抗体を測定し、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検討した。抗セントロメア抗体を油症患者 3 例、観察者 1 例の計 4 例と最も多く認め、次いで抗 DNA 抗体を油症患者 2 例に認めた。抗セントロメア抗体と血中 PCB 濃度あるいは血中 2,3,4,7,8- PeCDF 濃度との関連については、血中 PCB 低濃度群に比べ高濃度群において抗セントロメア抗体の出現を有意に高頻度に認めた。

## A. 研究目的

本邦において 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<sup>1)</sup>。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<sup>2)</sup>。油症発生以来 40 年以上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<sup>3)</sup>。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<sup>4)</sup>。

最近、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。油症における免疫機能影響については 2007 年度福岡県油症一斉検診において血中 PCB 濃度と免疫グロブリン immunoglobulin (Ig) A およびリウマチ因子との間に有意の相関を認め、血中 PCB 高濃度群において低濃度群に比べ抗核抗体を有意に高頻度に認めた。そして、抗核抗体を血中 2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofuran (PeCDF) 低濃度群に比べ高濃度群に有意に高頻度に認め、油症における抗核抗体の出現に PCB および PeCDF の関与が示唆された。抗核抗体は細胞の核に対する自己抗体であり、抗核抗体を構成する特異自己抗体として抗 Sm 抗体、抗 RNP 抗体、抗セントロメア抗体および抗 DNA 抗体等が知られている。今回は、油症に認められる抗核抗体の性状を明らかにするために抗 Sm 抗体、抗 RNP 抗体、抗セントロメア抗体および抗 DNA 抗体の特異自己

抗体を測定し、油症原因物質である PCB および 2,3,4,7,8-PeCDF の慢性的影響について検討した。

## B. 研究方法

2012 年度福岡県油症一斉検診の受診者 255 例中、抗 Sm 抗体、抗 RNP 抗体、抗セントロメア抗体および抗 DNA 抗体等の抗核抗体を構成する特異自己抗体の測定に同意が得られた 251 例を対象者とした。抗 Sm 抗体、抗 RNP 抗体、抗セントロメア抗体は enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) 法 (MESACUP3 - テスト Sm、医学生物学研究所、抗 RNP 抗体(E)[S]、ティーエフビー、MESACUP2 - テスト CENP-B、医学生物学研究所) で、抗 DNA 抗体は radio immunoassay (RIA) 硫酸塩析法 (リコンビジェン抗 DNAII キット、三菱化学メディエンス) で測定した。

また、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、2,3,4,7,8-PeCDF の測定は福岡県保健環境研究所で行なった。血中 PCB 濃度は 2012 年度福岡県油症一斉検診において測定した 251 例の測定値を用い、血中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度は 2012 年度福岡県油症一斉検診に最も近い時期に測定した 2001 年度 1 例、2002 年度 1 例、2006 年度 6 例、2007 年度 12 例、2008 年度 19 例、2009 年度 16 例、2010 年度 76 例、2011 年度 67 例、の計 198 例の測定値を用い、抗核抗体を構成する特異自己抗体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、異常値の出現頻度の比較は  $\chi^2$  検定で行なった。

## C. 研究結果

2012 年度福岡県油症一斉検診を受診し、抗 Sm 抗体、抗 RNP 抗体、抗セントロメア抗体および抗 DNA 抗体の測定に同意が得られた 251 例の内訳は女性 141 例、男性 111 例で、平均年齢は  $61.7 \pm 16.2$  (11-95) 歳であり、油症患者 168 例、未認定患者 54 例、観察者 4 例、初回受診者 25 例であった。血中 PCB 濃度と年齢の間に有意の正の相関 ( $r=0.5736$ ,  $P<0.001$ ) を、血中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度と年齢の間に有意の正の相関 ( $r=0.3434$ ,  $P<0.001$ ) を認めた。

2012 年度福岡県油症一斉検診の受診者 251 例中、抗 Sm 抗体を 75 歳、男性の油症患者 1 例で測定範囲内であったが、9.1 U/ml と基準値 10.0 U/ml 以下であった。他の 250 例は測定下限値 7.0 U/ml 以下であった。抗 RNP 抗体は、受診者 251 例全例において測定下限値 7.0 U/ml 以下であった。抗セントロメア抗体は 6 例においてインデックス値 5.0 以上の測定範囲内であった。6 例の内訳は女性 4 例、男性 2 例であり、油症患者 4 例、観察者 1 例、初回受診者 1 例であった。そして、インデックス値が基準値 10.0 未満のものは 2 例、基準値を超えるものは 4 例であった。基準値を超える 4 例の内訳は女性 3 例、男性 1 例であり、油症患者 3 例、観察者 1 例であった。抗 DNA 抗体は 2.1 U/ml 以上の測定範囲内のものは 13 例であった。その内訳は、女性 6 例、男性 7 例であり、油症患者 11 例、初回受診者 2 例であった。そして、基準値 6.0U/ml 以下のものは 11 例、基準値を超えるものは 2 例であった。抗 Sm 抗体、抗セントロメア抗体および抗 DNA 抗体のいずれか 1 項目以上が測定範囲内のものは 19 例であり、その内訳は女性 9 例、男性 10 例であり、油症患者 15 例、

観察者 1 例、初回受診者 3 例と油症患者に多く認められた。そして、基準値を超えるものは抗セントロメア抗体を 4 例と最も多く認め、次いで抗 DNA 抗体を 2 例に認められた。抗セントロメア抗体を認めたものに膠原病、強皮症、CREST 症候群は認めなかった。

血中 PCB 濃度 1.2 ppb 未満の 161 例を血中 PCB 低濃度群、血中 PCB 濃度 1.2 ppb 以上の 90 例を血中 PCB 高濃度群として、両群間の抗セントロメア抗体および抗 DNA 抗体の出現頻度について検討を行なった。血中 PCB 低濃度群の平均血中 PCB 濃度は  $0.59 \pm 0.32$  ppb、血中 PCB 高濃度群の平均血中 PCB 濃度は  $1.96 \pm 0.92$  ppb であった。抗セントロメア抗体を血中 PCB 低濃度群 1 例 (0.6%) に対し血中 PCB 高濃度群 5 例 (5.6%) に認め、有意に高頻度であった ( $P < 0.05$ )。抗 DNA 抗体は血中 PCB 低濃度群に 9 例 (5.6%)、血中 PCB 高濃度群に 4 例 (4.4%) を認め、両群間に差をみなかった。

2012 年度福岡県油症一斉検診の受診者 251 例中、血中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度が測定された 198 例について血中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度 30 pg/g lipids 未満の 111 例を血中 2,3,4,7,8-PeCDF 低濃度群、30 pg/g lipids 以上の 87 例を高濃度群として両群間の抗セントロメア抗体および抗 DNA 抗体出現の頻度について検討を行なった。低濃度群の平均血中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度は  $12.9 \pm 7.3$  pg/g lipids、高濃度群の平均血中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度は  $232.2 \pm 242.1$  pg/g lipids であった。抗セントロメア抗体を血中 2,3,4,7,8-PeCDF 高濃度群 2 例 (2.3%) に認め、低濃度群に認めなかった。また、抗 DNA 抗体は 2,3,4,7,8-PeCDF 低濃度群に 6 例 (5.4%)、

高濃度群に 3 例 (3.4%) を認め、両群間に差をみなかった。

#### D. 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<sup>5)</sup>。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<sup>6)</sup>。さらに、2007 年度福岡県油症一斉検診において血中 PCB 濃度と免疫グロブリン IgA およびリウマチ因子との間に有意の相関を認め、血中 PCB 高濃度群において低濃度群に比べ抗核抗体を有意に高頻度に認めた。そして、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有意に高頻度に認め、油症における抗核抗体の出現に PCB および PeCDF の関与が示唆された。抗核抗体は細胞の核に対する自己抗体であり、抗核抗体を構成する特異自己抗体として核内リボ核蛋白を対応抗原とする抗 Sm 抗体および抗 RNP 抗体、セントロメア A、B、C 蛋白を対応抗原とする抗セントロメア抗体、DNA を対応抗原とする抗 DNA

抗体等が知られている。

油症において認められる抗核抗体の性状を明らかにするため抗核抗体を構成する特異自己抗体として抗 Sm 抗体、抗 RNP 抗体、抗セントロメア抗体および抗 DNA 抗体を検討した。2012 年度福岡県油症一斉検診の受診者 251 例中、抗 Sm 抗体を 1 例、抗セントロメア抗体を 6 例、抗 DNA 抗体を 13 例において上昇を認めた。抗 RNP 抗体は認められなかった。抗 Sm 抗体、抗セントロメア抗体および抗 DNA 抗体のいずれか 1 項目以上の上昇を認めたものは 19 例であり、油症患者 15 例、観察者 1 例、初回受診者 3 例と油症患者に多く認めた。また、基準値を超えるものは抗セントロメア抗体を 4 例と最も多く認めた。そして、血中 PCB 低濃度群および高濃度群の両群間における抗セントロメア抗体の出現頻度について検討を行ない、血中 PCB 低濃度群に比べ血中 PCB 高濃度群において有意に高頻度であった。油症において、抗セントロメア抗体の出現に PCB が関与している可能性が考えられる。抗セントロメア抗体は染色型が離散斑紋型を示す抗核抗体であり、セントロメア部分の DNA に結合した染色体の分離に関わるセントロメア A、B、C 蛋白質を対応抗原とする自己抗体である。抗セントロメア抗体は強皮症の軽症型である CREST 症候群に高率に出現することが知られているが、抗セントロメア抗体を認めた油症検診受診者に膠原病、強皮症、CREST 症候群は認められなかった。

今回の検討では、2012 年度福岡県油症一斉検診の受診者において抗 Sm 抗体、抗 RNP 抗体、抗セントロメア抗体および抗 DNA 抗体を検討し、上昇を認めるものに油症患者が多かった。また、基準値を超えるものは抗セントロメア抗体を

最も多く認め、その出現頻度は血中 PCB 低濃度群に比べ血中 PCB 高濃度群において高頻度であった。油症において抗セントロメア抗体の出現に PCB の慢性的影響が示唆される。抗核抗体について核内の多くの抗原に対応する特異自己抗体の中で抗 Sm 抗体、抗 RNP 抗体、抗セントロメア抗体および抗 DNA 抗体を検討したが、他の特異自己抗体についても検討が必要と考えられる。

## E. 結論

2012 年度福岡県油症一斉検診の受診者 251 例（油症患者 168 例、未認定患者 54 例、観察者 4 例、初回受診者 25 例）において抗 Sm 抗体、抗 RNP 抗体、抗セントロメア抗体および抗 DNA 抗体を測定した。抗 Sm 抗体を 1 例、抗セントロメア抗体を 6 例、抗 DNA 抗体を 13 例において上昇を認めた。抗 RNP 抗体は認められなかった。基準値を超えるものは抗セントロメア抗体を油症患者 3 例、観察者 1 例の計 4 例と最も多く認め、次いで抗 DNA 抗体を油症患者 2 例に認めた。さらに、抗セントロメア抗体の出現頻度について検討を行ない、血中 PCB 低濃度群に比べ血中 PCB 高濃度群において有意に高頻度であった。油症において抗セントロメア抗体の出現に PCB の慢性的影響が示唆された。

## F. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## G. 参考文献

1. Masuda Y , 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. Gonzalez FJ, Liu SY, Yano M :  
Regulation of cytochrome P450  
genes : molecular mechanism .  
Pharmacogenetics 3 : 51-57, 1993.
  3. 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  
化ビフェニール異性体. 福岡医学雑誌  
76 : 150-152, 1985.
  4. 飯田隆男, 戸高尊, 平川博仙, 飛石和  
大, 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  
学雑誌 94 : 126-135, 2003.
  5. 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.  
福岡医学雑誌 88 : 231-235, 1997.
  6. 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.

## 分担研究報告書

### 油症認定患者における抑制性サイトカイン IL-35 の検討

研究分担者 宇谷厚志 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚病態学 教授  
研究協力者 小池雄太 九州大学病院油症ダイオキシン研究診療センター 助教

**研究要旨** 新規のヘルパーT細胞サブセットのひとつである Th17 細胞表面に、ダイオキシン類の受容体である AhR が発現していることが報告され、その機能が注目されている。以前我々は、長崎県玉之浦地区油症認定患者において、血清中 IL-17 値の上昇を見出した。今回我々は、AhR を発現する、もう一つの T 細胞サブセットである Treg 細胞から産生され、抑制性サイトカインとして機能している IL-35 に関して検討を行った。その結果、油症認定患者 26 名、健常人 26 名において血清中 IL-35 はそれぞれ  $76.0 \pm 15.7$  pg/ml、 $51.0 \pm 16.2$  pg/ml と、有意差 ( $p < 0.01$ ) をもって油症患者で高値をしめした。

#### A. 研究目的

1968 年カネミ油症事件発生後 40 年以上経過し、初期に認められた激しい症状は消退傾向にあるが、今でもご瘡様の皮膚症状、咳や痰などの呼吸器症状、しびれや頭重などの神経症状、全身倦怠感などの全身症状など多彩な症状が残存している。油症の原因であるカネミオイルには Polychlorinated biphenyls (PCB) , Polychlorinated quarterphenyls (PCQ) 及び Polychlorinated dibenzofurans (PCDF) を含む dioxin 類が混在している事がわかっている<sup>1)</sup>。しかし、これらのダイオキシン類は自己代謝が進まず、また代謝経路が不明であることより治療薬の開発が遅れ、油症患者では依然として高濃度のダイオキシン類が検出されている。Aryl hydrocarbon receptor (AhR) は 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) や PCB などのダイオキシン類のレセプターとして、肺や肝臓をはじめとして幅広く発現が報告され<sup>2)</sup>、遺伝子の転写を誘導し、ダイオキシン類の代謝経路を知る上で重要視されている。最近の研究により AhR は、T 細胞の中では helper T (Th) 17 細胞と regulatory T (Treg) 細胞で強い発現が見られるが、Th1 細胞、Th2 細胞にはほとんど発現が見られないことが明らかにされた<sup>3,4)</sup>。以前我々は油症認定患者において interleukin (IL) -17 値が

上昇していることを示し、油症認定患者と Th17 細胞との関連を示唆する結果を得た。油症認定患者の免疫異常について Th 細胞を中心に更に検討すべく、今回我々は Treg 細胞から産生され、免疫寛容誘導に重要な役割を果たすサイトカインである IL-35 に関して検討を行い、また、油症患者におけるダイオキシン値と、IL-35 値との相関を検討した。

#### B. 研究方法

①対象:2005 年から 2009 年に施行された長崎県油症検診受診者のうち、同意を得られかつ PCB, PCQ, PCDF の測定を行った油症認定患者 26 名および年齢を合わせた健常人 26 名を対象とした。検診時に採血を行い凍結保存し IL-35 測定用サンプルとした

②IL-35 の測定;ヒト IL-35 ELISA キット (Usn Life Science Inc 社製)を用いて測定を行った。

③検査値との相関;油症患者データベースを元に血清採取時の PCB, PCQ, PCDF と IL-10 値との相関を検討した。

④統計的処理:測定した IL-35 値の統計的処理に Mann-Whitney の U 検定、Spearman の順位相関係数の検定を使用した。

#### C. 研究結果

長崎県の油症患者 26 名、および健常人 26

名の平均年齢は各々71.4 ± 1.3 歳および70.3 ± 1.3 歳で有意差はなかった。検討した油症患者におけるダイオキシン濃度は PCB 2.90 ± 0.20 ppb、PCQ 0.36 ± 0.07 ppb、PCDF 244.2 ± 26.3 pg/g lipids であった。IL-35 値は油症患者 76.0 ± 15.7 pg/ml および健常人 51.0 ± 16.2 pg/ml であり、油症認定患者血清において有意な上昇 (p = 0.006) が認められた(図 1)。つづいて、油症認定患者血清中の IL-35 値と PCB, PCQ, PCDF 値に関し検討を行ったが相関は認められず、また、IL-10 値との相関もみられなかった(図 2)。

#### D. 考察

ダイオキシン類のレセプターである AhR は生体内の種々の細胞で発現している。T 細胞の中では Treg 細胞と Th17 細胞に発現し、またそれらへの分化を制御することが明らかにされた<sup>5,6)</sup>。Th17 細胞からは IL-17 が産生され、AhR を介した刺激は IL-17 産生を抑制する STAT 1 の機能を阻害することで、IL-17 の産生を亢進させることが報告されている<sup>3)</sup>。以前我々は油症認定患者において IL-17 値が上昇していることを示している。一方 TCDD をマウスに投与すると Treg 細胞が誘導され<sup>5)</sup>、これに対して、TCDD と同程度の強い親和性で AhR に結合する 6-formylindolo [3, 2-b] carbazole では Th17 細胞が誘導された<sup>5,7)</sup>。現在のところ AhR はリガンドの種類によって異なる免疫反応を誘導するという見解だが、その理由は明らかでない。

IL-35 は 2007 年に同定された抑制性サイトカインである。Treg 細胞から産生され、直接 T 細胞に作用して IL-10 産生を増強し自己免疫反応を制御するのみならず、Treg 細胞の分化・増殖も誘導する。近年発見されたサイトカインであるためヒトの臨床における検討はほぼないが、マウスにおける自己免疫性関節炎の病態緩和<sup>8)</sup>、炎症性腸疾患の発症抑制<sup>9)</sup>などが示されてきた。

今回の研究で、油症患者は健常人と比較し、血清 IL-35 値が有意に高値であった。油症患者においては Th17 細胞固有サイトカインである IL-17 が増加し、Treg より分泌される

IL-35 も増加しているという結果は、AhR に複数のダイオキシンがリガンドとして結合して Th17 細胞と Treg 細胞のいずれも分化誘導されていること、あるいはダイオキシンが AhR を介してそれぞれの細胞のサイトカインを転写している可能性を示唆する。油症患者の血清 IL-35 値と、PCB, PCQ, PCDF 値は相関が見られなかった。我々は以前、油症患者血清中の IL-10 は有意差を持たないが、健常人と比較して高い傾向(p = 0.06)にあったことを報告した。しかし、各油症患者血清中の IL-35 と IL-10 値を比較したが、有意な相関はなかった。今後も油症患者における Treg 細胞の分化メカニズムに関してさらなる検討が必要と考えられる。

#### E. 結論

油症患者は現在でもダイオキシン類の血中濃度が高く、様々な症状を有しているのが現状である。マウスでは TCDD が T 細胞の分化に関係することが分かっているため、油症患者におけるサイトカインの動きを解明し、Treg 細胞、Th17 細胞に関する更なる検討が、油症患者の QOL 向上、病態解明に繋がるよう役立てていきたい。

#### 謝辞

PCB, PCQ, PCDF のデータを提供して頂いた長崎県環境保健研究センターならびに福岡県保健環境研究所の方々はこの場をかりて御礼申し上げます。

#### 参考文献

- 1) Aoki Y: Polychlorinated biphenyls, polychlorinated dibenzo-p-dioxins, and polychlorinated dibenzofurans as endocrine disruptors --what we have learned from Yusho disease. *Environ Res.* 86(1): 2-11, 2001
- 2) Dolwick KM, Schmidt JV, Carver LA, Swanson HI, Bradfield CA: Cloning and expression of a human Ah receptor cDNA. *Mol Pharmacol.* 44(5): 911-917, 1993
- 3) Kimura A, Naka T, Nohara K,



Fujii-Kuriyama Y, Kishimoto T: Aryl hydrocarbon receptor regulates Stat1 activation and participates in the development of Th17 cells. Proc Natl Acad Sci U S A. 105(28): 9721-9726, 2008

**Meeting** (2012/9/19～2012/9/22, Palazzo del Casino (Venice, Italy))

- 4) Kramer JM, Gaffen SL: Interleukin-17: a new paradigm in inflammation, autoimmunity, and therapy. J Periodontol. 78(6): 1083-1093, 2007
- 5) Quintana FJ, Basso AS, Iglesias AH, Korn T, Farez MF, Bettelli E, et al.: Control of T(reg) and T(H)17 cell differentiation by the aryl hydrocarbon receptor. Nature. 453(7191): 65-71, 2008
- 6) Apetoh L. et al.: The aryl hydrocarbon receptor interacts with c-Maf to promote the differentiation of type 1 regulatory T cells induced by IL-27. Nat Immunol. 11: 854-861, 2010
- 7) Voldhoen M. et al.: The aryl hydrocarbon receptor links TH17-cell-mediated autoimmunity to environmental toxins. Nature. 453: 106-109, 2008
- 8) Kochetkova I. et al.: IL-35 stimulation of CD39+ regulatory T cells confers protection against collagen II-induced arthritis via the production of IL-10. J Immunol. 184: 7144-7153, 2010
- 9) Collison LW. et al.: The inhibitory cytokine IL-35 contributes to regulatory T-cell function. Nature. 450: 566-569, 2007

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

Kuwatsuka Y, Ogawa F, Shimizu K, Akiyama Y, Koike Y, Furue M, Utani A: Increased levels of serum IL-17, 23, 18, and TNF- $\alpha$  in patients with Yusho patients 44 years after accidental poisoning with polychlorinated biphenyls in Nagasaki, Japan. **42nd Annual ESDR**

図1 油症認定患者、健康人血清におけるIL-35値の比較

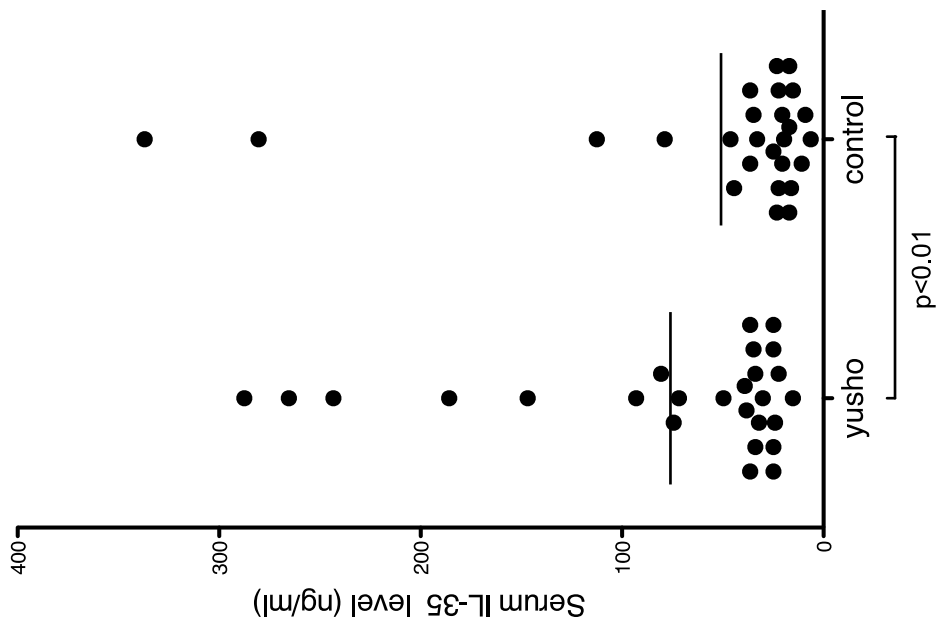
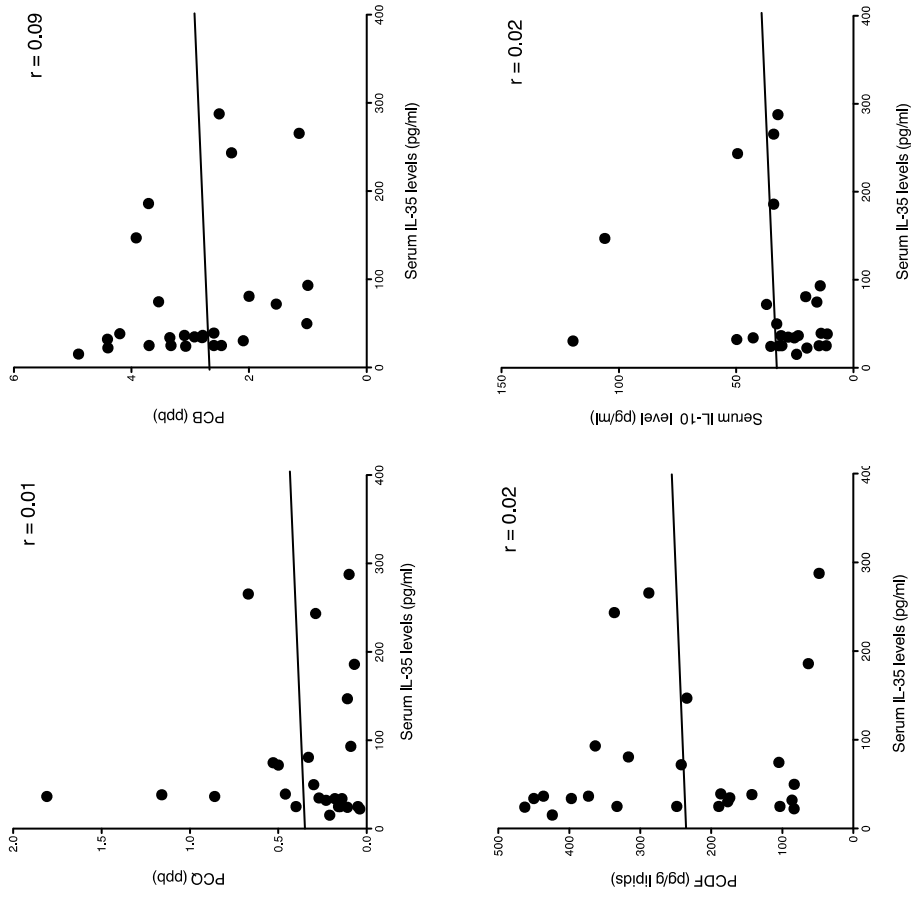


図2 油症患者血清におけるIL-35値とPCB、PCQ、PCDF、IL-10値の比較



## 分担研究報告書

### 油症患者血中Heat shock protein 27の検討

研究分担者 宇谷厚志 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚病態学 教授  
研究協力者 清水和宏 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚病態学 准教授  
小池雄太 九州大学病院油症ダイオキシン研究診療センター 助教

**研究要旨** 高PCB血症を示すカネミ油症患者はPCBによる酸化ストレスの影響を受けているが、酸化ストレスはHeat shock protein (Hsp)に誘導をかけると考えられている。今回、Hspの中でHsp27に注目し、油症認定患者と正常健常人血清を用いてHsp27を測定した。油症認定患者39名、健常人39名において血清Hsp27値は油症認定患者で $2.58 \pm 0.91$  ng/ml、対照群では $6.49 \pm 2.14$  ng/mlの値を示し有意差を認めなかった。

#### A. 研究目的

2012年8月「カネミ油症患者に関する施策の総合的な推進に関する法律案」が国会で可決成立した。1968年のカネミ油症事件発生後40年以上経過しているが、患者の高齢化と相まってカネミ油症は新たな段階へ進んだと考えられる。以前より油症の原因であるカネミオイルにはPolychlorinated biphenyls (PCB)、Polychlorinated quaterphenyls (PCQ) 及び Polychlorinated dibenzofurans (PCDF)を含むdioxin類の混在している事がわかっていた。血中dioxin類の微量濃度測定が可能になった事により油症患者認定の新たな認定基準として血中PCDF値が追加された<sup>1)</sup>。PCBはその代謝過程においてsuperoxideを産生する事が報告されており<sup>2)</sup>、血中のPCB高値を示す油症患者は酸化ストレスを長期間受け続けていることになる。我々はすでに脂質酸化ストレスのマーカーである8-Isoprostaneが油症患者尿中において有意に高値を示している事を報告している。更に新しい酸化ストレスのマーカーであるHexanoyl Lysine が油症患者血中で高値を示している事も報告しており油症自体が酸化ストレスである事に疑問はない。

一方温熱刺激によって誘導がかかるHeat shock protein (Hsp)は温熱ストレスだけでなく、酸化ストレスなど種々のストレスにより誘導がかかる事がわかっている<sup>4)</sup>。Hspの中でも分子量が15～30kDaと比較的小さい蛋白質群は生物界に普遍的に存在している。中でも

Hsp27はHsp beta(B)1として認識されているが、どの組織でも普遍的に遺伝子発現が認められ、その多くが蛋白変性を防ぐシャペロン様活性を有する事が知られている。<sup>5)</sup> また臨床研究において血清中Hsp27抗原の検討や、Hsp27に対する抗体の検討も行われている<sup>6)</sup>。更に心血管病とHsp27の関係よりHsp27は動脈硬化の過程に強く作用していると考えられ心筋壊死のバイオマーカーとしても登場してきている。<sup>6)</sup>今回我々は慢性酸化ストレスである油症患者血清を用いてHsp27抗原の検討を行った。

#### B. 研究方法

①対象：2005年から2008年に施行された長崎県油症検診受診者のうち同意が得られた油症認定患者39名を対象とした。検診時に採血を行い、凍結保存してHsp27測定用サンプルとした。また、年齢を合致させた健常人39名の血清を用いて正常対照とした。

②血清中Hsp27値測定：血清 Hsp27値はENZO Life Sciences社Hsp27 EIA kitを用いて測定した。

③統計的処理：測定したHsp27値はMann-Whitney's U testにて検討した。

#### C. 研究結果

長崎、玉之浦より油症患者39名、健常人39名を選択し、その平均年齢は有意差を認めなかった。また血中Hsp27の平均値は油症患者で $2.58 \pm 0.91$  ng/ml、対照群では $6.49 \pm$

2.14 ng/mlの値を示し両者間に有意差を認めなかった。(図)

#### D. 考察

我々はすでに脂質酸化のマーカーである 8-Isoprostaneの油症患者尿中における有意な高値を確認し、油症が酸化ストレスであることを証明しており、<sup>3)</sup> 酸化ストレスは温熱蛋白であるHspにも誘導をかけると報告されている。Hspの中で分子量の小さいグループを低分子Hspと分類するが、今回測ったHsp27もそこに入る。Hsp27はその活性酸素種を調整する作用や還元物質であるグルタチオンレベルを上昇させる能力から細胞保護に働いていると考えられている<sup>6)</sup>。今回血清におけるHsp27の検討を行ったが、年齢をあわせた健常人と油症患者の間に有意差を認めなかった。TNF- $\alpha$ はHsp-27を上昇させるとの報告がされているが<sup>7)</sup>、我々はすでに油症患者血清を用いてTNF- $\alpha$ の高値を報告している。しかしながら今回の検討ではHsp27とTNF- $\alpha$ との間に有意な相関は認めなかった。Hspの動態に関してはまだまだ報告も少なく詳しいメカニズムも不明であるため今後の検討に期待したい。

事件発症より40年以上油症患者は酸化ストレスにさらされてきた事になり、今後も血中PCBの高値が続くならば酸化ストレスにさらされ続ける事になる。体内蓄積dioxin類の排泄促進治療法の速やかな開発が望まれる事は言うまでもないが、酸化ストレスからの解放も重要な治療法の一つと考えている。今後とも酸化ストレスを油症研究における一つのキーワードとして検討していきたいと考えている。

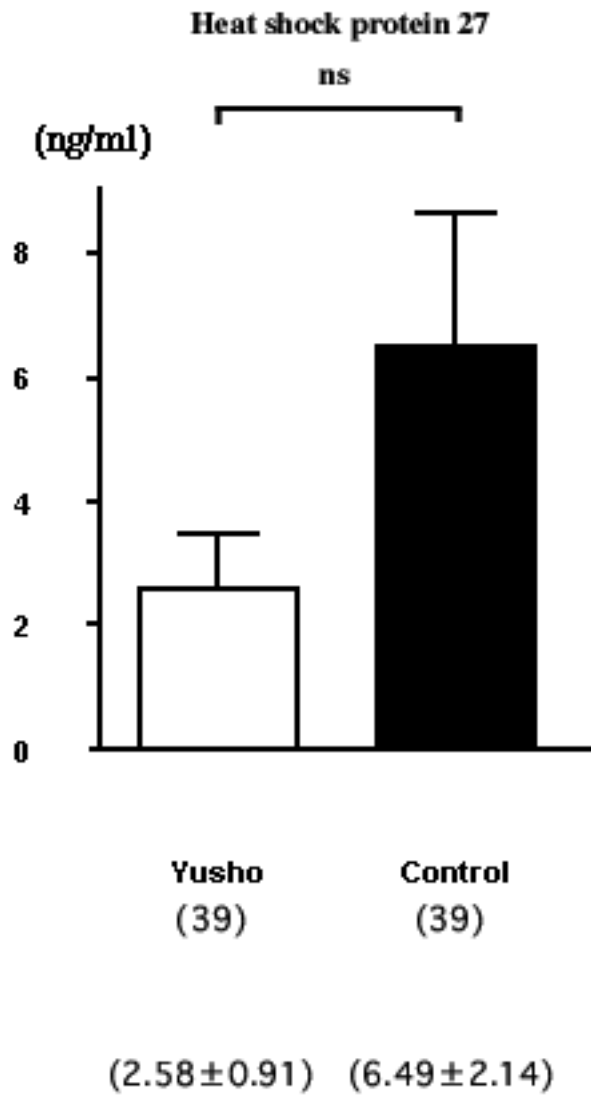
#### E. 文献

- 1) 油症の健診と治療の手引き 2004 全国油症治療研究班・追跡調査班
- 2) Oakley G et al, Oxidative DNA damage induced by activation of Polychlorinated Biphenyls (PCBs): Implications for PCB-induced oxidative stress in breast cancer. Chem. Res. Toxicol. 9, 1285-1292 (1996)
- 3) Shimizu K et al, Lipid peroxidation is

enhanced in Yusho victims 35 years after accidental poisoning of polychlorinated biphenyls in Nagasaki, Japan. J Appl. Toxicol. 27, 195-197 (2007)

- 4) 岩坂日出男 ストレス蛋白研究の現状と展望 ICUとCCU 30(5), 327-335 (2006)
- 5) 三部 篤 低分子ストレスタンパク質異常により発症する疾患の病態解明とその治療法の開発 日薬理誌 139, 256-259 (2012)
- 6) Ghayour-Mobarhan M et al, The potential role of heat shock protein 27 in cardiovascular disease. Clinica Chimica Acta 413, 15-24 (2012)
- 7) Wick G, The heat is on: heat-shock proteins and atherosclerosis. Circulation 114(9), 870-2 (2006)

(図)



## 分担研究報告書

## 油症患者における血清アディポカイン濃度に関する研究

研究分担者 内 博史 九州大学病院油症ダイオキシン研究診療センター 准教授  
 中山樹一郎 福岡大学医学部皮膚科 教授  
 研究協力者 里村暁子 九州大学病院油症ダイオキシン研究診療センター 助教  
 古賀沙緒里 九州大学大学院医学研究院皮膚科学分野 学術研究員

**研究要旨** 油症患者 232 名および健常者 96 名を対象に、アディポカインである RBP4, resistin, PAI-1, IGF-1, IL-6, TNF- $\alpha$  の血清濃度を ELISA 法で測定した。油症患者の血清 RBP4 濃度は、健常者に較べ有意に上昇していた。一方他のアディポカイン濃度は油症患者と健常人とに差はなかった。ダイオキシン類によってアディポカインの産生バランスが障害され、油症患者の耐糖能異常に関与している可能性があると考えられ、今後さらに検討を行う予定である。

**A. 研究目的**

ダイオキシン類は親油性であるため、脂肪組織は生体に取り込まれたダイオキシン類が分布する組織として重要である。アディポカインは脂肪細胞から産生される生理活性物質の総称であり、生活習慣病の病態に強く関与している。昨年度は代表的なアディポカインであるアディポネクチンおよびレプチンの血清濃度を測定し、油症患者でレプチン濃度が低下していることを示した。今年度はさらに他のアディポカインについて検討した。

**B. 研究方法**

平成 18 年度から 21 年度に福岡県油症検診を受診し、かつ 1967 年以前に出生した油症認定患者 232 名（女性 131 名、男性 101 名、平均年齢  $65.8 \pm 13.0$ ）、健常者 96 名（女性 65 名、男性 31 名、平均年齢  $63.9 \pm 11.3$ ）について RBP4, resistin, PAI-1, IGF-1, IL-6, TNF- $\alpha$  の血清濃度を ELISA 法で測定し、血中ダイオキシン類濃度（2, 3, 4, 7, 8-PCDF, Total-PCDFs-TEQ, Total-TEQ）との相関を検討した。解析に

は Mann-Whitney U test, Spearman's correlation test を行った。

（倫理面への配慮）

データの解析は個人情報特定されないよう、連結不可能な匿名化データとして行った。

**C. 研究結果**

油症患者の血中ダイオキシン類濃度 (pg/g lipid) は、健常者より有意に高値であった (23478PCDF  $169.1 \pm 16.4$  vs  $15.7 \pm 0.9$ , total PCDF TEQ  $91.9 \pm 8.9$  vs  $9.0 \pm 0.5$ , total TEQ  $119.2 \pm 9.7$  vs  $31.4 \pm 1.7$ )。油症患者と健常者との血清アディポカイン濃度の比較を表 1 に示す。血清 RBP4 のみ油症患者で有意に上昇していた。しかし血中ダイオキシン類濃度との有意な相関を認めなかった。

**D. 考察**

ダイオキシン類は生体内に長期にわたり残留するため慢性毒性が懸念されている。ダイオキシン中毒患者のコホート調査では、耐糖能異常や高血圧、高脂血症とい

ったいわゆる生活習慣病の有病率が高いことが知られている。RBP4 は以前からレチノール特異的な輸送蛋白として知られていたが、RBP4 ノックアウトマウスではインスリン感受性が亢進することから、RBP4 が 2 型糖尿病発病に重要な役割を果たしていることが明らかになった<sup>1)</sup>。また肥満や 2 型糖尿病患者において血清 RBP4 値が上昇していることや、インスリン抵抗性改善薬の投与により RBP4 値が正常化することが報告された<sup>2)</sup>。今回の RBP4 濃度上昇に加え、昨年報告したように油症患者ではレプチン濃度の低下も認めた。これまでの疫学調査で、油症患者では有意な糖尿病有病率の上昇は認められていないが、アディポカイン産生の調節がダイオキシン類によって障害され、耐糖能に影響を与えている可能性があり、今後さらに詳細な検討が必要と考えられる。

## E. 結論

油症患者で有意な血清 RBP4 濃度の上昇が認められた。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

Tsukimori K, Uchi H, Tokunaga S, Yasukawa F, Chiba T, Kajiwara J, Hirata T, Furue M. Blood levels of PCDDs, PCDFs, and coplanar PCBs in Yusho mothers and their descendants: Association with fetal Yusho disease. *Chemosphere* 2012 Sep 6. [Epub ahead of print]

Koga T, Ishida T, Takeda T, Ishii Y, Uchi H, Tsukimori K, Yamamoto M, Himeno M, Furue M, Yamada H. Restoration of dioxin-induced damage to fetal steroidogenesis and gonadotropin formation by maternal co-treatment with  $\alpha$ -lipoic acid. *PLoS One* 2012;7:e40322.

Uchi H, Yasukawa F, Kiryu H, Hashimoto K, Furue M. Infundibular cyst with seborrhoeic verruca-like cyst walls in a patient with Yusho disease exposed to dioxins. *Eur J Dermatol* 2012;22:687-8.

Tsukimori K, Yasukawa F, Uchi H, Furue M, Morokuma S. Sex ratio in two generations of the Yusho cohort. *Epidemiology* 2012;23:349-50.

## 文献

- 1) Yang Q, et al. *Nature* 2005;436:356-62.
- 2) Graham T, et al. *N Eng J Med* 2006;354:2552-63.

表 1 血清アディポカイン濃度の比較

	油症	健常者	p 値
RBP4 ( $\mu\text{g/ml}$ )	32.5 $\pm$ 44.9	39.4 $\pm$ 41.6	0.019
resistin (ng/ml)	14.5 $\pm$ 10.3	13.8 $\pm$ 9.6	0.59
PAI-1 (ng/ml)	6.1 $\pm$ 2.5	6.1 $\pm$ 2.4	0.91
IGF-1 (ng/ml)	104.5 $\pm$ 46.3	117.0 $\pm$ 55.9	0.062
IL-6 (pg/ml)	18.5 $\pm$ 60.6	105.6 $\pm$ 603.5	0.18
TNF- $\alpha$ (pg/ml)	6.9 $\pm$ 23.9	11.2 $\pm$ 44.0	0.19



## 分担研究報告書

### 油症曝露による継世代健康影響に関する研究 -油症患者より出生した次世代、次々世代の男児出生比率について-

研究分担者 月森 清巳 福岡市立こども病院 産科科長

**研究要旨** カネミ油症発生後に油症患者より出生した次世代、次々世代の男児の占める割合(男児出生比率)について検討した。対象は油症発生後に児を得た油症患者 437 例(次世代 572 例、次々世代 344 例)とした。油症患者、なかでも 20 歳未満で油症に曝露した患者が母親となった場合には、出生した児(次世代)の男児出生比率(男児数を男児数と女児数の和で除したもの)は 0.450 と低い傾向( $p=0.06$ )を示し、さらにこの次世代が母親となった場合の児(次々世代)の男児出生比率は 0.348 と一般集団の値(0.514)と比較して有意に低値( $p=0.02$ )を示した。一方、油症に曝露した患者が父親となった場合には、次世代、次々世代の男児出生比率は一般集団と比較して差異はなかった。これらの成績から、カネミ油症患者、なかでも女系の次世代、次々世代では男児出生が減少する継代的な健康影響がある可能性が示された。今後、このカネミ油症曝露による男児出生が減少する機序を明らかにするとともに、カネミ油症発症後に油症患者から出生した次世代のみならず、その次々世代においても健康状態を注意深く見守ることが重要であると考えられた。

#### A. 研究目的

ダイオキシン類曝露が次世代の健康にどのような影響をいかに及ぼすのかという継代的な健康影響について社会的関心が高まっている。

ヒトが高濃度のダイオキシン類に曝露したイタリアの Seveso での汚染事故<sup>1)</sup>や台湾で発生した Yu-cheng<sup>2)</sup>における検討では、ダイオキシン類に曝露した患者より出生した児のなかで男児の占める割合(男児出生比率)は低下することが報告されている。一方、カネミ油症における検討では、男児出生比率は一般集団と比較して差異はないことが報告されている<sup>3,4)</sup>。

ラットを用いた動物実験では、母獣にダイオキシン類を投与した場合には雄仔の出生比率が低下し、このダイオキシン類曝露による雄仔出生の減少効果は次世代より次々世代に強く認められると報告されている<sup>5)</sup>。このようにダイオキシン類曝露

が出生性比に及ぼす影響を明らかにするためには次世代のみならず、次々世代に亘る継代的な影響を観察することが重要である。

本研究では、カネミ油症発生後に油症患者より出生した次世代、次々世代の男児出生比率の観察を介して、油症患者における出生性比に及ぼす継代的な影響を明らかにすることを目的とした。

#### B. 研究方法

平成 20 年度に実施したカネミ油症患者に係る全国健康実態調査結果をもとに、油症発生後に児を得た油症曝露世代 437 例(女性 217 例、男性 220 例)を対象とした。対象とした油症患者より出生した次世代 572 例、次々世代 344 例における男児の占める割合(男児出生比率)、すなわち男児数(M)を男児数と女児数(F)の和で除したものの $[M/(M+F)]$ について検討した。また、20

歳未満でダイオキシン類に曝露した場合には男児出生比率が低下することが報告されているので<sup>1,2)</sup>、対象とした油症患者のうち 20 歳未満で油症に曝露したサブグループ(221 例；女性 115 例、男性 106 例)についても次世代、次々世代の男児出生比率について検討した。得られた男児出生比率と一般集団(*general population*)における男児出生比率(0.514)との差の検定には  $\chi^2$  検定を用いた。

本研究については、福岡市立こども病院倫理委員会(承認番号 62)および九州大学医系地区部局臨床研究倫理審査委員会(承認番号 20-58)の承認を得た後、実施した。本研究を開始する前に対象者全員よりインフォームドコンセントを得た。

### C. 研究結果

カネミ油症発生後に油症患者より出生した次世代、次々世代の男児出生比率を表 1 に示す。油症に曝露した患者が母親となった場合(母親油症曝露)および油症患者が父親となった場合(父親油症曝露)の児(次世代)の男児出生比率は各々 0.501、0.505 で一般集団の値(0.514)と比較して有意な差はなかった。母親油症曝露および父親油症曝露から出生した孫(次々世代)の男児出生比率は各々 0.470、0.489 で一般集団の値(0.514)より低値を示したが有意な差はなかった。

一方、20 歳未満で油症に曝露した患者が母親となった場合には、出生した児(次世代)の男児出生比率は 0.450 と低い傾向( $p=0.06$ )を示し、さらにこの次世代が母親となった場合の児(次々世代)の男児出生比率は 0.348 と一般集団の値(0.514)と比較して有意に低値( $p=0.02$ )を示した。他方、20 歳未満で油症に曝露した患者が父親となった場合には、次世代、次々世代の男児出生比率は一般集団の値と比較して差異はなかった。

### D. 考察

これまでヒトにおけるダイオキシン類曝露が出生性比に及ぼす影響を次世代、次々世代に亘って継代的に観察した報告はない。今回の成績から、20 歳未満でカネミ油症に曝露した患者が母親となった場合には、次世代および次々世代の男児出生比率は低下すること、この男児出生の減少は次世代より次々世代に強く認められることが明らかとなった。

ダイオキシン類曝露により男児の出生が減少する機序については解明されるに至っていない。ヒト性の決定には受精時の母体の性ホルモン状態が影響を及ぼすことが報告されている<sup>6)</sup>。すなわち、受精時に母体の高エストロゲン状態、高アンドロゲン状態では男児出生が増加し、逆にエストロゲンやアンドロゲンが抑制された状態では女児出生が増加する。ダイオキシン類は抗エストロゲン作用や抗アンドロゲン作用を有することが報告されている<sup>7)</sup>。カネミ油症患者では血中エストロゲン濃度が低下していることが報告されている<sup>8)</sup>。これらの成績から油症患者、なかでも女系の次世代で男児の出生が減少する機序としては受精時の母体エストロゲン濃度が関与する可能性が考えられた。

一方、次世代、次々世代に亘る継代的な影響の発現には染色体変異やエピジェネティックな変化が関与することが報告されている<sup>9)</sup>。ダイオキシン類は卵巣のエストロゲン受容体のエピジェネティックな変化をきたし、継代的にエストロゲン抑制などの生殖機能の障害をきたすことが報告されている<sup>10)</sup>。これらの成績から、カネミ油症患者で観察された次世代、次々世代における男児出生比率の低下には、ダイオキシン類の胎児期曝露によるエピジェネティックな遺伝子発現制御の破綻がひとつの要因となっている可能性が示唆された。

## E. 結論

カネミ油症発生後に油症患者より出生した次世代、次々世代では男児の出生が減少する継代的な健康影響がある可能性が示された。

今後、このカネミ油症曝露による男児出生が減少する機序を明らかにするとともに、カネミ油症発症後に油症患者から出生した次世代のみならず、その次々世代においても健康状態を注意深く見守ることが重要であると考えられた。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Tsukimori K, Yasukawa F, Uchi H, Furue M, Morokuma S. Sex ratio in two generations of the Yusho cohort. *Epidemiology*. 23(2):349-350, 2012.
- 2) Tsukimori K, Uchi H, Tokunaga S, Yasukawa F, Chiba T, Kajiwara J, Hirata T, Furue M. Blood levels of PCDDs, PCDFs, and coplanar PCBs in Yusho mothers and their descendants: Association with fetal Yusho disease. *Chemosphere*. 90(5):1581-1588, 2013.

### 2. 学会発表

なし

## G. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

## H. 参考文献

- 1) del Rio Gomez I et al. Number of boys born to men exposed to polychlorinated biphenyls. *Lancet*. 360(9327):143-144, 2002.
- 2) Mocarelli P et al. Paternal concentrations of dioxin and sex ratio of offspring. *Lancet*. 355(9218):1858-1863, 2000.
- 3) Yoshimura T et al. Sex ratio in offspring of those affected by dioxin and dioxin-like compounds: the Yusho, Seveso, and Yucheng incidents. *Occup Environ Med*. 58(8):540-541, 2001.
- 4) Uenotsuchi T et al. Sex ratio in the children of Yusho patients. *J Dermatol Sci*. 1(1):S81-S83, 2005.
- 5) Ikeda M et al. Repeated in utero and lactational 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin exposure affects male gonads in offspring, leading to sex ratio changes in F2 progeny. *Toxicol Appl Pharmacol*. 206(3):351-355, 2005.
- 6) James WH. Evidence that mammalian sex ratios at birth are partially controlled by parental hormone levels around the time of conception. *J Endocrinol*. 198(1):3-15, 2008.
- 7) Ulbrich B et al. Developmental toxicity of polychlorinated biphenyls (PCBs): a systematic review of experimental data. *Arch Toxicol*. 78:483-487, 2004.
- 8) 辻 博ら. 油症における性腺機能の検討. *福岡医学雑誌* 98(5):166-169, 2007.
- 9) Rakyan V et al. Trans generational epigenetic inheritance. *Curr Biol* 13:R6, 2003.
- 10) Zama AM et al. Epigenetic effects of endocrine-disrupting chemicals on female reproduction: an ovarian perspective. *Front Neuro endocrinol*. 31(4):420-439, 2010.

表 1 カネミ油症患者より出生した次世代、次々世代の男児出生比率

Exposure status	Generation (Parent)	No. children	sex ratio (95%CI)	p <sup>a</sup>
Exposed at any age				
Maternal exposure	F <sub>1</sub>	373	0.501 (0.451-0.552)	0.62
	F <sub>2</sub>	264	0.470 (0.409-0.530)	0.15
	F <sub>2</sub> (F <sub>1</sub> -mothers)	136	0.441 (0.358-0.525)	0.09
	F <sub>2</sub> (F <sub>1</sub> -fathers)	128	0.500 (0.413-0.587)	0.75
Paternal exposure	F <sub>1</sub>	313	0.505 (0.449-0.560)	0.74
	F <sub>2</sub>	270	0.489 (0.429-0.549)	0.41
	F <sub>2</sub> (F <sub>1</sub> -mothers)	146	0.473 (0.392-0.554)	0.32
	F <sub>2</sub> (F <sub>1</sub> -fathers)	124	0.508 (0.420-0.596)	0.89
Exposed at age < 20years				
Maternal exposure	<b>F<sub>1</sub></b>	<b>220</b>	<b>0.450 (0.384-0.516)</b>	<b>0.06</b>
	F <sub>2</sub>	70	0.443 (0.326-0.559)	0.23
	<b>F<sub>2</sub> (F<sub>1</sub>-mothers)</b>	<b>46</b>	<b>0.348 (0.210-0.485)</b>	<b>0.02</b>
	F <sub>2</sub> (F <sub>1</sub> -fathers)	24	0.625 (0.431-0.819)	0.28
Paternal exposure	F <sub>1</sub>	215	0.465 (0.398-0.532)	0.15
	F <sub>2</sub>	79	0.532 (0.422-0.642)	0.75
	F <sub>2</sub> (F <sub>1</sub> -mothers)	55	0.491 (0.359-0.623)	0.73
	F <sub>2</sub> (F <sub>1</sub> -fathers)	24	0.625 (0.431-0.819)	0.28

<sup>a</sup>  $\chi^2$  test against an expected sex ratio (proportion of male births) of 0.514.

F<sub>1</sub> indicates first generation, F<sub>2</sub>, second generation.

(Tsukimori K et al. Epidemiology 2012 より引用)

## 分担研究報告書

## 油症患者血液中の PCDF 類実態調査

研究分担者	平田輝昭	福岡県保健環境研究所	所長
研究協力者	梶原淳睦	福岡県保健環境研究所	生活化学課 課長
	平川博仙	福岡県保健環境研究所	生活化学課 専門研究員
	堀 就英	福岡県保健環境研究所	生活化学課 専門研究員
	中川礼子	福岡県保健環境研究所	生活化学課 研究員
	高橋浩司	福岡県保健環境研究所	生活化学課 研究員
	岡元冬樹	福岡県保健環境研究所	生活化学課 技師
	竹中重幸	福岡県保健環境研究所	計測技術課 課長
	飛石和大	福岡県保健環境研究所	計測技術課 研究員
	塚谷裕子	福岡県保健環境研究所	計測技術課 研究員
	宮脇 崇	福岡県保健環境研究所	計測技術課 主任技師
	櫻井利彦	福岡県保健環境研究所	企画情報管理課 課長
	片岡恭一郎	福岡県保健環境研究所	企画情報管理課 研究員
	高尾佳子	福岡県保健環境研究所	企画情報管理課 主任技師
	堀川和美	福岡県保健環境研究所	病理細菌課 課長
	千々和勝己	福岡県保健環境研究所	保健科学部 部長
	戸高 尊	九州大学医学部	学術研究員
	飯田隆雄	(財)北九州生活科学センター	理事

## 研究要旨

油症診定および治療の基礎資料作成のため、油症一斉検診受診者の中で血液中ダイオキシン類検査希望者の血液中ダイオキシン類濃度を明らかにした。平成 23 年度（2011 年）は、未認定者 202 名と油症認定患者のうち初回及び過去 3 年以内に測定歴の無い認定患者 76 名の血液中ダイオキシン類濃度を測定した。平成 23 年度に血液中ダイオキシン類濃度を測定した油症認定患者の平均 Total TEQ (WHO2005) は 73pg/g lipid、2, 3, 4, 7, 8-PeCDF 濃度の平均は 110pg/g lipid であった。平成 13 年から 23 年の 11 年間に血液中ダイオキシン類検査を実施した油症認定患者の実数は 703 名で、油症認定患者（1972 名）の約 36%の血液中ダイオキシン類濃度を測定した。内訳は男性 337 名、女性 366 名、平均年齢は 68.1 歳、血液中 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF 濃度の平均は 140pg/g lipid であった。受診認定患者の血液中 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF 濃度の分布は 2.7~1800pg/g lipid と広範囲であるが、約 50%の患者は 50pg/g lipid 以下であった。また、男性より女性の方が血液中 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF 濃度が高い傾向にあった。

## A. 研究目的

油症は昭和 43 年 (1968 年) に起こったダイオキシン類による日本で唯一の食中毒事件である。事件発生当時、約 14,000 人が被害を届け出た。このうち昭和 59 年 (1984 年) までに汚染油の摂食歴、臨床症状および血液中に残留する PCB 濃度の特徴、PCQ 濃度を基準に約 1,860 人が油症患者として認定された。その後、分析技術の進歩に伴い、油症原因物質がダイオキシン類であることが明らかになり、平成 16 年 (2004 年) に血液中 2,3,4,7,8-PeCDF 値が新たな診断基準に加えられ、事件発生から 38 年以上経過した平成 16-23 年に新たに 99 名の患者が認定されている。

全国油症追跡研究班では、油症認定患者には治療と追跡調査のために、また油症未認定者には油症患者診定委員会の資料作成のために毎年全国で油症一斉検診を行っている。我々も当所で開発した微量高感度のダイオキシン類分析法を用いて、油症一斉検診受診者の内、平成 13 年度は福岡県の受診者中の希望者、14-18 年度の 5 年間は全国の検診受診者中の全希望者、19 年度からは未認定者と油症認定患者のうち初回及び過去 3 年以内に測定歴の無い認定患者の血液中ダイオキシン濃度を測定した。未認定者の測定結果は油症診定委員会の判定資料に供し、油症認定患者に対しては血液中ダイオキシン類濃度の経年推移の解析と油症認定患者中のダイオキシン濃度分布の解明を目指した。また、平成 18 年度からは漢方薬等による治療研究、平成 19 年度からはコレステラミンによる治療研究、平成 22 年度からはクロレラによるダイオキシン類排泄の効果判定のため血液中ダイオキシン類濃度の測定も対象に加え、油症治療のための基礎資料作成を行っている。

本年度は、平成 23 年度油症一斉検診を受診した未認定者と検査対象の認定患者の血液中ダイオキシン類濃度を測定し、油症診定会議の判定資料の作成及び油症認定患者の血液中ダイオキシン類濃度の解析を行った。また、平成 13 年度から 23 年度までの 11 年間に測定した 703 名の油症認定患者の血液中ダイオキシン類濃度を、対照群 (福岡県内の 60 歳以上の 127 名の一般人、平成 16 年度に採取) と比較し、油症認定患者の血液中ダイオキシン類濃度の特徴を性別、年齢群別に解析した。

## B. 研究方法

### 1. ダイオキシン類分析法及び信頼性確保

血液中ダイオキシン類の測定は、平成 13 年度 (2001 年) に当所で開発した超高感度分析法で行った。油症一斉検診に対応できる分析体制を構築するため、抽出、精製及び検出測定の分析操作全般にわたって最新の機器と技術を導入し、様々な改善を行っている。一方、試料の少量化、検査の高感度化に伴って、分析結果の信頼性を確保するため分析試料 22 件につき操作ブランク試験 1 件、内部精度管理としてコントロール血清 1 件の分析を行い、分析データの信頼性を確保した。また、平成 19 年以降は国内分析機関に同一試料を配布し、クロスチェックを実施し信頼性の確保に努めている。

### 2. 血液中ダイオキシン類検査試料

平成 23 年度は、油症一斉検診受診者のうち未認定者 202 名と油症認定患者のうち初回及び過去 3 年以内に測定歴の無い認定患者で血液中ダイオキシン類検査の希望者 76 名から血液を採取した。平成 23 年度に初めて血液中ダイオキシン類検査を実施した油症認定患者は 22 名であった。

血液はヘパリン入り真空採血管を用いて採血し、検査まで 4℃以下で冷蔵保存した。平成 24 年度（2012 年）調査（408 名）については現在、分析中である。

### 3. 油症認定患者血液中ダイオキシン類濃度の解析

平成 13 年度から 23 年度までの 11 年間に、血液中ダイオキシン類濃度を分析した油症認定患者の検体総数は 1983 名分であるが、複数回受診した油症認定患者が存在するため、実数は 703 名であった。これら血液中ダイオキシン類濃度を測定した油症認定患者の血液中ダイオキシン類濃度を性別、年齢群別に集計し解析した。男女の内訳は男性 337 名、女性 366 名であった。患者の年齢は平成 23 年末時点での年齢を用い分類した。血液中ダイオキシン類濃度は、経年変化を解析したところ短期間ではほとんど変化しなかった<sup>1)</sup>ので、1 度しか分析していない場合はその濃度を、複数回測定している場合は最後に測定した濃度（最新の濃度）を、その認定患者の血液中ダイオキシン濃度として解析した。

#### （倫理面への配慮）

血液中ダイオキシン類の測定は、本人の同意が得られた者のみを対象とした。研究成果の発表に際しては統計的に処理された結果のみを使い、個人を特定できるような情報は存在しない。また、本研究は「福岡県保健環境研究所疫学研究倫理審査委員会要綱」に基づき、審査を受け承認されたものである（受付番号第 21-3 号(1)平成 22 年 5 月 10 日承認）。

## C. 研究結果・考察

### 1. ダイオキシン類分析の信頼性確保

#### 1-1. ブランク補正

平成 23 年度の油症ダイオキシン類検査では 14 ロットの分析を行い、そのつどブランク試験を行った。ブランク試験結果と血液中のダイオキシン類測定暫定マニュアルの定量下限値と比較すると、2, 3, 7, 8-TCDD、1, 2, 3, 7, 8-PeCDD、1, 2, 3, 4, 6, 7, 8-HpCDD、OCDD、2, 3, 7, 8-TCDF、1, 2, 3, 7, 8-PeCDF、2, 3, 4, 7, 8-PeCDF、PCB#77 はブランク値が定量下限値の 40% 以上となっており、分析ロットごとにブランク補正を行った。

#### 1-2. コントロール血清の分析

各分析ロットに対してコントロール血清（コンセーラ L）5g を分析した。表 1 にコントロール血清のダイオキシン類実測値を示した。2, 3, 7, 8-TCDD、1, 2, 3, 4, 7, 8-HxCDD、1, 2, 3, 7, 8, 9-HxCDD 等では CV 値が 10%以上であるが、その他の異性体濃度の CV 値は 10%以下と良好な結果であった。特に、油症診断基準に採用されている 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF の CV 値は 9.4%で、今年度も血液中ダイオキシン類濃度の各分析ロット間の分析精度のばらつきは非常に小さく抑えることができている。

### 2. 平成 23 年度油症一斉検診受診者の血液中ダイオキシン濃度分析

表 2 に平成 23 年度の油症一斉検診の油症認定患者及び未認定者の血液中ダイオキシン類濃度の分析結果及び 16 年度に福岡県で実施した一般住民の血液中ダイオキシン類濃度を示した。平成 19 年度以降、油症検診受診者のうち初回及び過去 3 年以内に測定歴の無い認定患者の血液中ダイオキシン類濃度を測定している。平成 23 年度の油症認定患者の血液中ダイオキシン類測定対象者は 76 名であり、前年の

ほぼ 1/3 であったが、未認定者は 202 名と 2 年連続で 200 名を超えている。油症認定患者、未認定者の平均 Total TEQ (WHO2005) はそれぞれ 73、31pg/g lipid であった。対照群の一般住民 127 名の Total TEQ (WHO2005) は 37 pg/g lipid であり、平成 23 年度の受診認定患者の血液中ダイオキシン類濃度は一般住民より約 2 倍高く、未認定者はほぼ同等であった。血液中ダイオキシン類化合物の種類別の構成を比較すると受診認定患者は一般住民と比べて、PCDF 類の濃度が高い。同属体別では 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF、1, 2, 3, 4, 7, 8-HxCDF、1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDF の 3 つの PCDF 同属体が特に高く、油症認定患者に特徴的な同属体パターンを示している。また、未認定者の中に 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF 濃度が 50pg/g lipid を超える受診者が 10 名存在した。

### 3. 油症一斉検診受診者の血液中ダイオキシン類濃度の解析

平成 13 年度から 23 年度までの 11 年間に血液中ダイオキシン類濃度を分析した油症認定患者 703 名の平成 23 年末現在の平均年齢は 68.1 歳 (33-99 歳) で、内訳は男性 337 名、女性 366 名であった。これは全認定患者 (1972 名) の約 36% であり、平成 18 年までに追跡調査で生存が確認された油症認定患者 1374 名の約 51.2% に相当する。従って、生存している油症認定患者の 50% 超の血液中ダイオキシン濃度を明らかにしたことになる。

表 3 に油症認定患者 703 名及び平成 16 年度に福岡県で実施した一般住民の男女別血液中ダイオキシン類濃度を示した。油症認定患者 (男性、女性) の平均 Total TEQ (WHO2005) はそれぞれ 55、100pg/g lipid であった。対照群の一般住民 (男性、女性) の Total TEQ (WHO2005) はそれぞれ 34、

36 pg/g lipid であり、油症認定患者の Total TEQ (WHO2005) は一般住民より男性で約 1.6 倍高く、女性では約 2.8 倍高かった。また、油症認定患者の男女間で比較すると女性は男性の約 2 倍高濃度であった。血液中ダイオキシン類化合物の種類別に見ると、一般住民と比べ油症認定患者の血液中濃度が 2 倍以上高い化合物は、2, 3, 4, 7, 8-PeCDF、1, 2, 3, 4, 7, 8-HxCDF、1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDF、3, 3', 4, 4', 5, 5'-HxCB (#169) の 4 化合物であった。この内、一般住民と比較して最も濃度が高い血液中 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF 濃度は油症診断基準に採用されている。図 1 に血液中 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF 濃度の濃度分布を示した。血液中 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF 濃度の分布は 2.7~1800pg/g lipid と広範囲であるが約 50% の認定患者は 50pg/g lipid 以下であった。

油症患者の血液中濃度が高かった 4 化合物 (2, 3, 4, 7, 8-PeCDF、1, 2, 3, 4, 7, 8-HxCDF、1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDF、3, 3', 4, 4', 5, 5'-HxCB (#169)) の男女間の血液中濃度を比較すると、女性は男性のそれぞれ 2.9、3.5、2.3 及び 1.2 倍高い濃度であった。一方、一般住民では男女間の血液中ダイオキシン類濃度の差は小さく、油症認定患者でも一般住民との濃度差の小さい化合物では男女間の濃度差も小さかった。従って、一般住民と比べ油症認定患者の血液中高濃度の 4 化合物は油症認定患者の男性より女性の血液中濃度が高い傾向にあることがわかった。

油症認定患者の血液中濃度が高かった 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF、1, 2, 3, 4, 7, 8-HxCDF、1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDF、3, 3', 4, 4', 5, 5'-HxCB (#169) の 4 化合物について、表 4 に男女別各年齢群の血液中濃度を示した。年齢群は油症事件が昭和 43 年 (1968 年) に



発生したので、事件後に生まれた子供は平成 23 年(2011 年)末に 43 歳以下であるため、43 歳以下と 44～49 歳、50～59 歳、60～69 歳、70～79 歳、80 歳以上の 6 区分とした。4 化合物とも 49 歳以下の血液中濃度の平均値は一般人とほぼ同程度であるが、50 歳以上の年齢群の血液中濃度の平均値は年齢群が高いほど濃度も高い値を示している。50 歳以上の年齢群は昭和 43 年の油症事件発生時に 8 歳以上で汚染食用油を多く摂取したと推定される。4 化合物とも男女別では女性の方が各年齢群とも血液中濃度の平均値、中央値及び最大値が高い。しかし、49 歳未満では男女間の濃度差は比較的小さく、50 歳以上の年齢群で血液中濃度が高くなると共に男女間の濃度差が大きくなり広がっている。従って、油症事件で汚染食用油を多く摂取したことで血液中ダイオキシン類濃度が高くなると共に、男女間の濃度差も広がったことが推察される。

油症認定患者の血液中ダイオキシン類の測定は平成 12 年以降であり、油症事件の発生から 32 年以上経過していた。事件発生時のダイオキシン類摂取量とその後の血液中ダイオキシン類濃度の推移が不明であるため、男女間の濃度差が大きい原因は不明である。汚染食用油の摂取状況や食品から人体への汚染物質の移行、さらに、人体内でのダイオキシン類の代謝や排泄に関し今後解析する必要がある。

#### D. 結論

血液 5 g からダイオキシン類を迅速かつ正確に測定できる分析方法を確立し、さらに、分析データの信頼性を確保するためブランク試験、コントロール試験を実施し、分析法の改良を続けている。また、国内の分析機関とクロスチェックを実施し分析

データの信頼性を確保した。その結果、多数の再現性の高いデータを必要とするヒト汚染実態調査である油症のデータベース構築に対応することができ、平成 16 年度の血液中ダイオキシン濃度を加えた改訂油症診断基準による未認定者の診断にも対応し、平成 16 年度から 23 年度に新たに 99 名の患者が認定されている。

本分析法を用いて、平成 13 年度から 23 年度までの 11 年間に血液中ダイオキシン類濃度を分析した油症認定患者は 703 名に達した。この 703 名の油症認定患者の血液中 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF 濃度は 2.7～1800pg/g lipid と広範囲であるが約 50% の患者は 50pg/g lipid 以下であった。油症認定患者の血液中ダイオキシン類濃度を性別、年齢群別に集計し解析した。一般住民と比べ油症認定患者の血液中濃度が 2 倍以上高い化合物は、2, 3, 4, 7, 8-PeCDF、1, 2, 3, 4, 7, 8-HxCDF、1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDF、3, 3', 4, 4', 5, 5' -HxCB(#169) の 4 化合物であった。この 4 化合物は男女とも高年齢者の方が血液中濃度が高い傾向を示し、女性の方が男性より高い血液中濃度を示した。

これまでの分析の結果、生存している油症認定患者の 5 割超の血液中ダイオキシン濃度を明らかにしたことになる。今後も、未受診者の検診を進め、油症認定患者全体のダイオキシン類汚染の実態を明らかにする必要がある。

#### E. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Tobiishi K, Todaka T, Hirakawa H, Hori T, kajiwara J, Hirata T, Sasaki

- S, Miyashita C, Yoshioka E, Yuasa M, Kishi R, Iida T, Uchi H, Furue M. Determination of hydroxylated polychlorinated biphenyls (OH-PCBs) in the blood of pregnant women by LC/MS/MS. Organohalogen Compounds. 74. 43-45. 2012.
2. Hori T, Takahashi K, Kajiwara J, Morokuma S, Otera Y, Yamamoto T, Kawamoto T, Hirata T, Furue M, Tsukimori K, et al. CHARACTERIZATION OF DIOXINS IN SETS OF PLACENTAL TISSUE, MATERNAL BLOOD AND UMBILICAL CORD BLOOD SAMPLES COLLECTED FROM JAPANESE PREGNANT WOMEN. Organohalogen Compounds. 74. 763-766. 2012.
3. Miyawaki T, Hori T, Todaka T, Hirakawa H, Kajiwara J, Hirata T, Uchi H, Furue M. CONCENTRATIONS OF POLYCHLORINATED BIPHENYLS IN BLOOD OF YUSHO PATIENTS COLLECTED FROM MEDICAL CHECK-UPS IN 2010. Organohalogen Compounds. 74. 885-887. 2012.
2. 学会発表
1. Tobiishi K, Todaka T, Hirakawa H, Hori T, kajiwara J, Hirata T, Sasaki S, Miyashita C, Yoshioka E, Yuasa M, Kishi R, Iida T, Uchi H, Furue M. Determination of hydroxylated polychlorinated biphenyls (OH-PCBs) in the blood of pregnant women by LC/MS/MS. 32TH INTERNATIONAL SYMPOSIUM HALOGENATED PERSISTENT ORGANIC POLLUTANTS, Cairns, Australia, (2012, August)
2. Hori T, Takahashi K, Kajiwara J, Morokuma S, Otera Y, Yamamoto T, Kawamoto T, Hirata T, Furue M, Tsukimori K, et al. CHARACTERIZATION OF DIOXINS IN SETS OF PLACENTAL TISSUE, MATERNAL BLOOD AND UMBILICAL CORD BLOOD SAMPLES COLLECTED FROM JAPANESE PREGNANT WOMEN. 32TH INTERNATIONAL SYMPOSIUM HALOGENATED PERSISTENT ORGANIC POLLUTANTS, Cairns, Australia, (2012, August)
3. Miyawaki T, Hori T, Todaka T, Hirakawa H, Kajiwara J, Hirata T, Uchi H, Furue M. CONCENTRATIONS OF POLYCHLORINATED BIPHENYLS IN BLOOD OF YUSHO PATIENTS COLLECTED FROM MEDICAL CHECK-UPS IN 2010. 32TH INTERNATIONAL SYMPOSIUM HALOGENATED PERSISTENT ORGANIC POLLUTANTS, Cairns, Australia, (2012, August)
4. 梶原淳睦、戸高尊、平川博仙、堀就英、宮脇崇、飛石和大、高尾佳子、平田輝明、岸玲子、古江増隆：血液中 PCB 類濃度のクロスチェック，第 21 回環境化学討論会（松山市）、2012 年 7 月 11-13 日
- G. 知的所有権取得**
1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

表1 コントロール血清中PCDD、PCDF及びノンオルソPCB分析値の再現性  
(2011年、SC1～SC14 )

	Mean	Median	SD	Min	Max	CV(%)
2,3,7,8-TCDD	1.58	1.63	0.19	1.22	1.83	11.8%
1,2,3,7,8-PeCDD	6.61	6.43	0.67	5.52	8.08	10.2%
1,2,3,4,7,8-HxCDD	5.38	5.29	0.64	4.11	6.90	11.9%
1,2,3,6,7,8-HxCDD	43.01	43.06	2.51	38.54	48.55	5.8%
1,2,3,7,8,9-HxCDD	8.31	8.46	0.62	6.98	9.26	7.5%
1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	102.51	101.55	6.50	94.76	116.86	6.3%
OCDD	1264.21	1254.94	110.02	1124.62	1491.93	8.7%
Total PCDDs	1431.61	1423.05	111.11	1282.21	1664.21	7.8%
2,3,7,8-TCDF	0.80	ND	0.53	ND	1.99	67.0%
1,2,3,7,8-PeCDF	0.54	ND	0.15	ND	1.07	28.3%
2,3,4,7,8-PeCDF	5.06	5.05	0.48	4.29	5.92	9.4%
1,2,3,4,7,8-HxCDF	5.62	5.67	0.57	4.55	6.49	10.2%
1,2,3,6,7,8-HxCDF	5.71	5.74	0.55	4.29	6.49	9.5%
2,3,4,6,7,8-HxCDF	ND	ND	-	-	-	-
1,2,3,7,8,9-HxCDF	ND	ND	-	-	-	-
1,2,3,4,6,7,8-HpCDF	13.26	13.45	1.03	11.38	14.56	7.8%
1,2,3,4,7,8,9-HpCDF	ND	ND	-	-	-	-
OCDF	ND	ND	-	-	-	-
Total PCDFs	35.98	36.36	1.72	33.38	38.23	4.8%
344'5-TCB(#81)	ND	-	-	-	-	-
33'4'4'-TCB(#77)	37.50	37.77	1.86	33.05	39.72	5.0%
33'44'5-PenCB(#126)	21.32	21.24	1.23	19.04	23.45	5.8%
33'44'55'-HxCB(169)	17.56	17.67	1.25	14.94	19.38	7.1%
Total Non-ortho PCBs	81.38	80.76	3.59	75.19	86.94	4.4%
Total	1548.97	1541.52	113.12	1399.90	1787.21	7.3%
◆【WHO-98】◆						
T PCDDs-TEQ	15.00	14.89	0.47	14.50	16.17	3.1%
T PCDFs-TEQ	4.11	4.06	0.24	3.74	4.49	5.8%
T Non-ortho PCBs-TEQ	2.31	2.30	0.13	2.06	2.53	5.7%
Total TEQ	21.43	21.42	0.30	20.93	21.96	1.4%
◆【WHO-05】◆						
T PCDDs-TEQ	15.26	15.16	0.46	14.74	16.40	3.0%
T PCDFs-TEQ	3.09	3.07	0.15	2.83	3.31	4.9%
T Non-ortho PCBs-TEQ	2.66	2.65	0.15	2.36	2.90	5.6%
Total TEQ	21.01	20.96	0.32	20.49	21.59	1.5%
脂肪含量 (%)	0.30	0.30	0.010	0.29	0.32	3.2%

CB: chlorinated biphenyl, CDD: chlorinated dibenzo-p-dioxins, CDF: chlorinated dibenzofurans, Hx: hexa, Hp: hepta, ND: less than the determination limit, OCDD: octachlorodibenzo-p-dioxin, OCDF: octachlorodibenzofurans, PCB: polychlorinated biphenyl, PCDD: polychlorinated dibenzo-p-dioxin, PCDF: polychlorinated dibenzofuran, Pe: penta, TCB: tetrachlorobiphenyl, TCDD: tetrachlorodibenzo-p-dioxin, TCDF: tetrachlorodibenzofuran, TEQ: toxic equivalent quantity.

表2 油症認定患者及び未認定者血液中PCDDs、PCDFs及びノンオルノPCB濃度測定結果(2011年)

Congeners	2011年検診結果										一般の人 (2004年)			
	油症認定患者(N=76)					未認定者(N=202)					Mean SD Min Max			
	Mean	SD	Min	Max	Max	Mean	SD	Min	Max	Max	Mean	SD	Min	Max
2,3,7,8-TCDD	1.7	1.04	ND	4.9	4.9	1.5	0.99	ND	4.9	4.9	1.9	0.84	ND	4.3
1,2,3,7,8-PeCDD	9	5.4	1.7	29	24	6.9	4.2	ND	24	24	9.0	3.4	3.2	20
1,2,3,4,7,8-HxCDD	2.2	1.5	ND	6	6	2.2	1.5	ND	8.1	13	3.6	1.9	ND	13
1,2,3,6,7,8-HxCDD	37	41	5.6	237	76	20	14	2.3	76	70	28	11	7.3	70
1,2,3,7,8,9-HxCDD	3.7	2.6	ND	15	13	3.3	2.4	ND	13	16	4.5	2.8	ND	16
1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	44	68	8.8	595	152	36	24	9.1	152	470	78	5.5	18	470
OCDD	780	502	186	3348	3735	645	496	129	3735	7600	1200	640	180	7600
Total PCDDs	878	566	206	4005	3954	714	529	149	3954	8200	1300	1000	210	8200
2,3,7,8-TCDF	1.9	1.9	ND	9	11	1.3	1.3	ND	11	11	1.0	0.72	ND	4.5
1,2,3,7,8-PeCDF	1.3	1.31	ND	6.1	10	0.91	1.1	ND	10	10	0.67	0.55	ND	4.6
2,3,4,7,8-PeCDF	114	170	2.7	792	406	21	35	1.6	406	63	17	7.7	6.0	63
1,2,3,4,7,8-HxCDF	29	76	ND	600	48	4.2	5.3	ND	48	20	5.0	2.7	ND	20
1,2,3,6,7,8-HxCDF	15	27	ND	202	21	4.6	3.6	ND	21	16	5.7	2.6	ND	16
2,3,4,6,7,8-HxCDF	1.2	0.86	ND	6.9	5.7	1.2	0.71	ND	5.7	5.2	1.2	0.8	ND	5.2
1,2,3,7,8,9-HxCDF	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
1,2,3,4,6,7,8-HpCDF	2.4	2.3	ND	16	13	2.0	1.9	ND	13	14	2.2	2.1	ND	14
1,2,3,4,7,8,9-HpCDF	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
OCDF	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	18	2.1	1.4	ND	18
Total PCDFs	168	262	12	1621	485	39	44	11	485	86	37	14	15	86
344'5-TCB(81)	6.0	4.1	ND	28	18	5.4	1.7	ND	18	24	5.6	2.3	ND	24
33'44'-TCB(77)	6.9	4.8	ND	31	27	7.3	4.9	ND	27	31	8.4	4.8	ND	31
33'44'5-PeCB(126)	116	106	11.5	578	672	92	95	ND	672	520	110	80	17	520
33'44'5'5'-HxCB(169)	207	190	16	947	445	87	73	ND	445	190	64	27	16	190
Total Non-ortho PCBs	336	257	39	1178	922	192	162	20	922	740	190	110	59	740
Total	1382	805	282	4155	4230	945	618	218	4230	8500	1600	1000	290	8500
◆【WHO-98】◆														
T PCDDs-TEQ	16	10	3.6	56	33	11	6.4	1.7	33	34	15	5.7	5.0	34
T PCDFs-TEQ	62	94	1.9	478	211	12	18	1.3	211	33	10	4.3	3.5	33
T Non-ortho PCBs-TEQ	14	11.5	1.4	61	69	10	10	0.6	69	54	12	8.2	2.0	54
Total-TEQ	91	106	6.9	556	239	33	27	3.6	239	100	37	16	12	100
◆【WHO-05】◆														
T PCDDs-TEQ	16	10	3.6	56	33	11	6.5	1.8	33	35	16	5.9	5.1	35
T PCDFs-TEQ	39	60	1.3	319	149	7.7	11	1.0	129	14	6.6	2.5	2.3	14
T Non-ortho PCBs-TEQ	18	14	1.8	72	73	12	11	0.7	73	58	13	8.6	2.6	58
Total-TEQ	73	76	6.7	413	160	31	23	3.4	160	100	37	16	12	100
Lipid(%)	0.28	0.05	0.17	0.39	0.51	0.29	0.05	0.18	0.51	0.5	0.33	0.05	0.2	0.5
Age(years)	63.3	13.9	35	89	89	57.8	17.8	6	89	86	68.1	5.4	60	86

CB: chlorinated biphenyl, CDD: chlorinated dibenzo-p-dioxins, CDF: chlorinated dibenzofurans, Hx: hexa, Hp: hepta, ND: less than the determination limit, OCDD: octachlorodibenzo-p-dioxin, OCDF: octachlorodibenzofuran, PCB: polychlorinated biphenyl, PCDD: polychlorinated dibenzo-p-dioxin, PCDF: polychlorinated dibenzofuran, Pe: penta, TCB: tetrachlorobiphenyl, TCDD: tetrachlorodibenzo-p-dioxin, TCDF: tetrachlorodibenzofuran, TEQ: toxic equivalent quantity.

表 3 油症認定患者及び一般住民の男女別血液中心濃度

Congeners	油症認定患者 (2001-2011年)						一般住民 (2004年)					
	男性 (N=337)			女性 (N=366)			男性 (N=51)			女性 (N=76)		
	Mean	SD	Max	Mean	SD	Max	Mean	SD	Max	Mean	SD	Max
2,3,7,8-TCDD	1.5	0.9	ND	1.8	1.1	ND	1.8	0.9	ND	2.0	0.8	ND
1,2,3,7,8-PeCDD	8.2	4.4	ND	11	6.6	48	8.4	3.4	3.2	9.3	3.3	20
1,2,3,4,7,8-HxCDD	2.5	1.8	ND	2.9	1.9	15	3.3	1.7	ND	3.7	2.1	13
1,2,3,6,7,8-HxCDD	32	25.7	173	53	45	314	26	10.1	7.3	29	11.4	70
1,2,3,7,8,9-HxCDD	3.7	2.7	ND	4.8	3.7	31	3.7	2.0	ND	5.1	3.1	16
1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	43	31.1	269	46	42	595	65	35.9	17.6	88	63.8	470
OCDD	666	420.2	3903	735	591.4	7905	1100	676.1	181.2	1300	1066.8	7600
Total PCDD	757	463	4271	856	636.6	8319	1200	724.3	214.4	1500	1139.4	8200
2,3,7,8-TCDF	1.9	3.3	ND	2.1	2.1	14	1.1	0.9	ND	0.8	0.6	ND
1,2,3,7,8-PeCDF	1.2	1.9	27	1.2	1.0	6.4	0.8	0.7	ND	0.6	0.4	ND
2,3,4,7,8-PeCDF	69	99.2	673	201	254.9	1792	16	6.5	6.0	18	6.5	37
1,2,3,4,7,8-HxCDF	14	23.2	187	52	83.9	600	4.7	2.3	ND	5.2	3.0	ND
1,2,3,6,7,8-HxCDF	8.7	9.3	77	20	26.5	202	5.6	2.6	ND	5.7	2.6	ND
2,3,4,6,7,8-HxCDF	1.3	0.9	8.0	1.2	0.9	9.8	1.4	0.9	ND	1.2	0.6	ND
1,2,3,7,8,9-HxCDF	ND			ND			ND			ND		
1,2,3,4,6,7,8-HpCDF	2.5	3.3	36	3.5	14.8	278	2.4	2.4	ND	2.0	1.8	14
1,2,3,4,7,8,9-HpCDF	1.0	0.1	2.7	1.0	0.2	3.7	ND			ND		
OCDF	ND			2.5	7.3	137	ND			2.2	1.8	18
Total PCDF	102	130.0	854	286	360.4	2558	36	13.8	1.5	38	13.3	82
3,4,4',5'-TCB(#81)	6.1	4.4	ND	5.3	1.6	ND	5.8	3.0	ND	5.4	1.7	ND
3,3',4,4'-TCB(#77)	9.0	18.0	293	7.9	9.9	150	8.6	5.4	ND	8.3	4.4	ND
3,3',4,4',5'-PeCB(#126)	109	104.0	684	95	64.8	428	120	83.6	17	110	78.9	26
3,3',4,4',5,5'-HxCB(#169)	161	119.1	839	196	167.5	1281	69	27.4	32	60	26.3	16
Total Non-ortho PCBs	284	208.8	1542	304	193.9	1524	200	108.4	59	190	104.5	64
Total	1144	634.5	4528	1445	852.1	8631	1400	796.1	290	1700	1175.6	8500
◆【WHO-98】◆												
T PCDDs-TEQ	14	7.6	48	20	11.7	79	14	5.6	5.0	16	5.7	6.0
T PCDFs-TEQ	37	52.6	354	108	137.6	971	9.5	3.8	3.5	10	3.7	4.7
T Non-ortho PCBs-TEQ	12	11.2	77	11	7.0	44	12	8.5	2.0	12	8.1	2.9
Total TEQ(WHO-98)	64	61.5	411	140	149.3	1068	36	16.5	12	38	15.5	15
◆【WHO-05】◆												
T PCDDs-05-TEQ	14	8.0	49	20	11.8	79	14	5.7	5.1	16	5.8	6.2
T PCDFs-05-TEQ	24	33.5	219	66	81.6	519	6.2	2.5	2.3	6.8	2.4	3.1
T Non-ortho PCBs-05-TEQ	16	14.0	94	15	9.2	61	14	8.9	2.6	13	8.5	3.5
Total -TEQ(WHO-05)	55	46.0	285	101	96.8	634	34	15.9	11	36	15.0	14
Lipid(%)	0.31	0.06	0.17	0.33	0.06	0.19	0.32	0.05	0.22	0.33	0.05	0.24
Age(years)	67.0	14.6	33	69.0	13.9	39	68.1	5.0	60	68.0	5.7	60

(pg/g lipid)

CB: chlorinated biphenyl, CDD: chlorinated dibenzo-p-dioxins, CDF: chlorinated dibenzofurans, Hx: hexa, Hp: hepta, ND: less than the determination limit, OCDD: octachlorodibenzo-p-dioxin, OCDF: octachlorodibenzofurans, PCB: polychlorinated biphenyl, PCDD: polychlorinated dibenzo-p-dioxin, PCDF: polychlorinated dibenzofuran, Pe: penta, TCB: tetrachlorodibenzo-p-dioxin, TCDF: tetrachlorodibenzofuran, TEQ: toxic equivalent quantity.

表4 油症認定患者の性別、年代別血液中2, 3, 4, 7, 8-PeCDF、1, 2, 3, 4, 7, 8-HxCDF、1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDF、3, 3', 4, 4', 5, 5'-HxCB(#169)濃度の分布

## 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF

	男性(n=337)						女性(n=366)					
	人数	Mean	Med	SD	Min	Max	人数	Mean	Med	SD	Min	Max
43歳以下	15	7.6	7.7	3.5	3.0	13.6	10	19	13	14.1	7.3	53
44~49歳	40	15	11	13.8	2.7	85	28	20	16	20.6	2.9	108
50歳代	61	35	24	44.6	3.4	283	71	85	54	103.3	6.1	707
60歳代	62	59	35	78.2	3.5	511	57	220	145	278.8	9.7	1494
70歳代	80	112	63	135.1	4.0	673	102	270	220	258.7	12.8	1792
80歳代	79	98	51	107.4	7.6	522	98	280	174	301.2	9.2	1260
全体	337	68.83	31.12	99.161	2.7	673.3	366	200.7	95	254.91	2.85	1792

(pg/g lipid)

## 1,2,3,4,7,8-HxCDF

	男性(n=337)						女性(n=366)					
	人数	Mean	Med	SD	Min	Max	人数	Mean	Med	SD	Min	Max
43歳以下	15	1.9	1.0	1.1	1.0	4.3	10	5.2	3.9	3.7	2.0	14
44~49歳	40	3.8	2.6	4.2	1.0	20	28	4.7	3.6	4.6	1.0	25
50歳代	61	7.8	4.2	12.9	1.0	93	71	18	10	26.6	1.0	173
60歳代	62	12.6	6.0	19.1	1.0	101	57	55	24	92.8	1.0	488
70歳代	80	21	10	29.0	1.0	157	102	71	37	95.5	2.5	600
80歳代	79	21	10	28.9	1.0	187	98	75	33	96.3	1.0	483
全体	337	14.23	5.833	23.229	1.0	186.8	366	51.94	17	83.909	1.0	600

(pg/g lipid)

## 2,3,6,7,8-HxCDF

	男性(n=337)						女性(n=366)					
	人数	Mean	Med	SD	Min	Max	人数	Mean	Med	SD	Min	Max
43歳以下	15	2.6	2.6	1.3	1.0	4.9	10	4.8	4.1	3.1	1.0	12
44~49歳	40	3.3	3.1	1.8	1.0	10	28	3.9	3.5	2.5	1.0	13
50歳代	61	6.2	4.6	6.6	1.0	48	71	9.2	6.7	9.0	1.0	59
60歳代	62	8.2	5.5	8.1	1.0	39	57	22.6	11.8	31.4	3.0	199
70歳代	80	11.8	8.1	10.8	1.0	58	102	26.6	16.1	29.9	2.7	202
80歳代	79	11.7	7.9	11.2	2.0	77	98	27.1	14.5	29.0	2.3	136
全体	337	8.667	5.539	9.3317	1.0	77.3	366	20.27	11	26.543	1.0	202

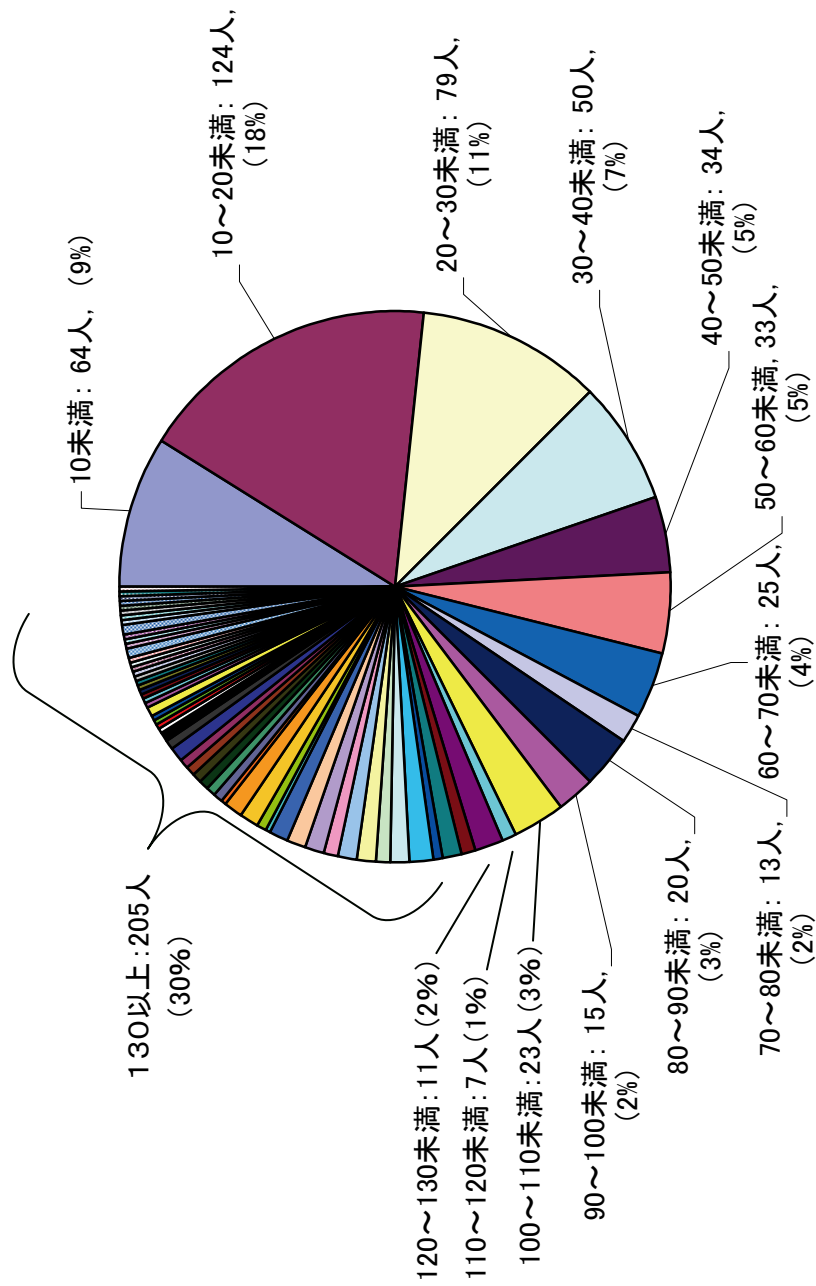
(pg/g lipid)

## 3,3',4,4',5,5'-HxCB(#169)

	男性(n=337)						女性(n=366)					
	人数	Mean	Med	SD	Min	Max	人数	Mean	Med	SD	Min	Max
43歳以下	15	31	28	12.9	10.4	54	10	44	37	16.9	23	73
44~49歳	40	57	52	27.3	16.2	127	28	48	38	25.5	12.1	116
50歳代	61	134	110	84.9	24.7	443	71	130	98	113.7	21	713
60歳代	62	172	135	131.2	37.9	839	57	202	144	141.3	36.2	636
70歳代	80	215	176	122.8	36.3	578	102	262	232	184.0	41.8	1149
80歳代	79	194	171	113.2	35.6	635	98	237	201	180.5	33	1281
全体	337	160.7	132.1	119.15	10.4	838.8	366	195.5	146	167.45	12.11	1281

(pg/g lipid)

図1 油症認定患者の血液中2.3.4.7.8.-PeCDF濃度分布 (n=703)  
(pg/g lipid)



## 分担研究報告書

## カネミ油症患者のダイオキシン類の体内負荷量変化率の変化に関する研究

研究分担者 赤羽 学 奈良県立医科大学 健康政策医学講座 准教授  
 研究協力者 松本 伸哉 東京大学大学院医学系研究科社会医学専攻 客員研究員  
 今村 知明 奈良県立医科大学 健康政策医学講座 教授  
 神奈川芳行 東京大学大学院医学系研究科社会医学専攻 客員研究員

**研究要旨** 平成 23 年度の研究において、油症患者の症状と血中ダイオキシン類の半減期の関係とともに、体重および血中脂質濃度の即時的な影響を明らかにした。即時的な影響を取り除かれた半減期は、濃度に対する半減期ではなく、体内負荷量に対する半減期であった。本年度は、高濃度患者の一方的な減少だけでなく、低濃度患者の増加を含め、体内負荷量の変化量の変化を調査することとした。2, 3, 4, 7, 8-PeCDF が 50pg/g lipid 以上の患者では、平衡状態に高濃度側から接近していると考えられた。50pg/g lipid 未満の患者では、どちら側から接近しているのか判別がつかなかった。OCDD の変化量の変化に関しては、すべての濃度において、平衡状態に低濃度側から接近していると考えられた。そして、その平衡状態そのものが低下し続けていると考えられた。

## A. 研究目的

これまで、平成 14 年度以降の油症検診の際にダイオキシン類濃度を計測している。測定されたダイオキシン類濃度データを用いて、ダイオキシン類の半減期に関する研究を行ってきた。平成 20 年度の研究により、各患者の半減期が異なることを示した[1]。平成 21 年度の研究により、半減期と症状の関係を明らかにした[2]。平成 23 年度の研究では、即時的な影響と体内負荷量の変動を分離した[3]。

本年度の研究では、患者の測定値から 2 階微分の状態を確認し、平衡状態とその状態を確認することを目的とした。

## B. 研究方法

## B. 1. 分析の考え方

ダイオキシン類の排泄量は、体内負荷量に比例していると考えられる。摂取がなく、体内負荷量に比例して変動しているならば、体内負荷量の対数をとって、時間変化を示すグラフを作成すると直線となる。ダイオキシン類の体内負荷量は、排泄の影響とともに、摂取の影響を受けており、直線とはならず曲線となる。グラフ上で曲線を

示す関数は、2 階微分を用いて、特徴づけることができる。図 1-(a)に、1 階微分が正で、2 階微分が 0 の場合のグラフを示す。直線的に増加を示す。図 1-(b)に、1 階微分が負で、2 階微分が 0 場合のグラフを示す。直線的に減少を示す。図 1-(c)に、2 階微分が正の場合のグラフを示す。曲線は減少率が徐々に低下し増加へと転じており、曲線の形状は下に凸な形状となる。図 1-(d)に 2 階微分が負の場合のグラフを示す。曲線は増加率が徐々に減少し、その後減少へと転じており、グラフの形状は上に凸になっている。このように、2 階微分を求めることにより、変化率の変化がどのようなになっているかを推測することができる。そして、体内負荷量の変化をモデル化し関数の 2 階微分と、測定値から得られた 2 階微分の状態を比較することにより、モデルと測定結果の状態を確認することができ、モデルの整合性を検証できる。

大量の暴露を受けた患者の体内負荷量は、摂取と排泄が均衡する平衡状態よりも多く、平衡状態に向かって高負荷量の側から接近していく。逆に、大量暴露を受けていない患者は、平衡状態に低負荷量側から



接近する。どちらであっても、理論的には平衡状態とはならない。つまり、体内負荷量の対数の時間変化を示すグラフで直線とはならない。グラフが直線とはならないということは、2階微分が何らかの値を持つ。

2階微分を有する単純な式である放物線をあてはめ、各患者の濃度の対数に対して個々人の濃度ベースと測定時の体重の血中脂質濃度の影響を含んだ2次の回帰式を作成する。

### B. 2. 対象および検討項目

対象は、平成 14 年から平成 22 年までに油症一斉検診を受け、ダイオキシン類の測定を行った患者を対象とした。これらの患者のうち、測定回数 3 回以上で、最初の計測から最後の計測まで 4 年以上の患者を対象とした。平均の 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF 濃度が、10 pg/g lipid 未満、10 以上 20pg/g lipid 未満、20 以上 50pg/g lipid 未満、50 以上 100pg/g lipid 未満、100pg/g lipid 以上の患者のグループに分け分析を実施した。表 1 に対象人数の分布を示す。

これまでの研究から、即時的影響を及ぼすと考えられる測定時の体重と血中脂質濃度を含めて分析を実施した。

### B. 3. 分析手法

各患者  $i$  の測定時  $t$  における、体内量負荷量を推定する式を次のように想定する。

$$\log Q_{it} = a_2 t^2 + a_1 t + b_i$$

$i$ : 患者番号

$b_i$ : 患者  $i$  の基準負荷量

$t$ : 測定時刻

測定時における濃度を体内負荷量から推定する式を次のように想定する。

$$\log C_{it} = \log Q_{it} + \sum_{j=1}^2 \gamma_{jt} \cdot \log S_{jit}$$

測定時の濃度に影響を与える測定項目として、これまでの研究より、体重と血中脂質濃度を用いた。これらの数式を用いて、回帰式を作成する。

## C. 研究結果

表 2 に、2, 3, 4, 7, 8-PeCDF の体内負荷量の変化の 1 次の係数と 2 次の係数を示す。2 次の係数は、50 pg/g lipid 以上の患者では、正の値となっており、下に凸な形状となっていた。50 pg/g lipid 未満では P 値が高く、上に凸でも、下に凸であるともいえないという結果となった。1 次の係数は、50 pg/g lipid 以上の患者では負となり、減少傾向を示していたが、50 pg/g lipid 未満の患者では P 値が大きく、どちらともいえないという結果であった。

表 3 に、OCDD の 1 次の係数と 2 次の係数を示す。2 次の係数は、すべて負となっており、上に凸の形状となっていることを示している。1 次の係数は、すべて負であり、減少傾向を示していた。

## D. 考察

体内負荷量の変化を、体内負荷量に比例した排泄と、一定量の摂取を前提としたモデル (図 2) の数式は、排泄と摂取による体内負荷量の時間変化であらわされる。つまり、微分方程式として表される。

$$\frac{dQ}{dt} = -\lambda \cdot Q + I$$

この式を時間で積分し、体内負荷量を表す関数を求める。

$$Q(t) = \left( \frac{e^{\lambda t} \cdot I}{\lambda} + Q_0 \right) \cdot e^{-\lambda t}$$

体内負荷量を表す関数の対数の 1 階微分を求めると、

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} \log Q(t) &= \frac{1}{Q(t)} \frac{d}{dt} Q(t) \\ &= -\frac{1}{Q(t)} (\lambda \cdot Q - I) \end{aligned}$$

となる。さらに、微分し 2 階微分を求める。

$$\begin{aligned} \frac{d^2}{dt^2} \log Q(t) &= -\frac{1}{Q^2} \cdot \left( \frac{dQ}{dt} \right)^2 + \frac{1}{Q} \cdot \frac{d^2 Q}{dt^2} \\ &= \frac{1}{Q^2} \cdot (\lambda \cdot Q - I) \end{aligned}$$

1 階微分と 2 階微分の関係を示すと、

$$\frac{d^2}{dt^2} \log Q(t) = -\frac{1}{Q} \cdot \frac{d}{dt} \log Q(t)$$

体内負荷量  $Q$  は正なので、1 階微分と 2

階微分の正負は逆である。

図 3 に、平衡状態・低濃度・高濃度の患者の濃度の変化をグラフとして示す。平衡状態の患者は一定値を示す。つまり、直線であり 1 階微分も 2 階微分も 0 である。高濃度の患者は、平衡状態に高濃度から近づいていく。つまり、濃度は減少していく。言い換えると 1 階微分は負となる。また、平衡状態に近づいていくため、2 階微分は正となり、下に凸な形状となる。逆に低濃度の患者は、低濃度から平衡状態に近づく。言い換えると、1 階微分は正である。2 階微分は負となり、上に凸な形状となる。

研究結果の 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF (表 2) では、濃度 50pg/g lipid 以上のグループは、2 階微分は正となり、1 階微分は負となっており、正負の関係は想定したモデルと一致する。50 pg/g lipid 未満のグループでは P 値は大きく、その正負を判定できなかった。これは、濃度が低く、摂取と排泄が拮抗しており、患者ごとの差異があるため、正負が判定できなかったものと考えられる。OCDD では、2 階微分、1 階微分ともに、負であった。これは、想定したモデルから導かれる 1 階微分と 2 階微分の関係と矛盾しており、一定量の摂取というモデル以外のモデルを想定する必要がある。

1970 年代に、ダイオキシン類の規制が始まり、環境中の濃度は、減少している。また、1990 年代には、規制が強化され、さらに減少している。このため、摂取量が一定ではなく、減少していることが想定される。摂取量が減少している前提で、モデルを組み立てる。次の式で摂取が減少していると仮定する。

$$I(t) = I_0 \cdot e^{-\lambda_0 \cdot t}$$

この式を、摂取と排泄のモデル式に組み込む。

$$\frac{dQ}{dt} = -\lambda \cdot Q + I_0 \cdot e^{-\lambda_0 \cdot t}$$

この式を時間で積分し、体内負荷量を表す関数を求める。

$$Q(t) = \left( \frac{I_0}{\lambda - \lambda_0} \cdot e^{(\lambda - \lambda_0) \cdot t} + Q_0 \right) \cdot e^{-\lambda \cdot t}$$

図 4 に、この式で示す低濃度・平衡・高

濃度の状態の患者が時間とともに体内負荷量がどのように変化するかを示す。平衡状態の患者は、一定の割合で減少している。高濃度の患者では、平衡状態に近づくため、体内負荷量は減少し続けるとともに、減少速度は平衡状態の患者に一致しようとするため、少しずつ減少速度は低下する。つまり、2 階微分は正となっており、下に凸な形状である。低濃度の患者は、平衡状態に近づいていくために、いったん上昇し、そのあと、平衡状態と同様に減少しつつ、平衡状態に近づいていく。言い換えると、1 階微分は、正から負に転じるのに対して、2 階微分は、負のままである。研究結果の OCDD (表 3) では、1 階微分、2 階微分ともに、負となっていた。OCDD は大量暴露を受けていないので、低濃度側から平衡状態に接近していると考えられる。そして、体内負荷量と平衡状態の差が縮まり、平衡状態の減少の影響が強くなり、すでに減少に転じている状態ならば、1 階微分、2 階微分ともに、負になると考えられる。

本研究で仮定した摂取量が減少するモデルでは、大量暴露をした場合には、2 階微分は正となり、大量暴露をしておらず、継続的な暴露だけの場合では、2 階微分は負となる。今回確認した 2 異性体において、想定したモデルの通りの状況であった。環境中の濃度は減少していることがすでに報告されている [4]。摂取量が一定であるモデルでは、不十分であり、摂取量が減少しているモデルが必要である。また、OCDD は、1 次の係数が負であり、摂取により増加している状態ではなく、すでに平衡状態へかなり近づいており、摂取量の減少の影響が強いことが示された。

## E. 参考文献

- 1) 今村知明、小池創一、松本伸哉、神奈川芳行、赤羽学：油症の各患者の血中 PeCDF 濃度の半減期のバリエーションに関する研究：食品を介したダイオキシン類等の人体への影響の把握とその治療法の開発等に関する研究：平成 20 年度総括・分担研究報告書：2009

年 3 月

- 2) 油症患者の血中 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF の半減期と症状の関係に関する研究: 食品を介したダイオキシン類等の人体への影響の把握とその治療法の開発等に関する研究: 平成 21 年度総括・分担研究報告書
- 3) カネミ油症患者の症状と 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF の半減期の関係に関する研究: 食品を介したダイオキシン類等の人体への影響の把握とその治療法の開発等に関する研究: 平成 23 年度総括・分担研究報告書
- 4) ダイオキシン類関係省庁共通パンフレット 2012 版: 環境省水・大気環境局総務課ダイオキシン対策室

表 1 対象患者人数

範囲	人数
10 pg/g lipid 未満	43
10 pg/g lipid – 20 pg/g lipid	78
20 pg/g lipid – 50 pg/g lipid	77
50 pg/g lipid – 100 pg/g lipid	34
100 pg/g lipid 以上	122

表 2 2,3,4,7,8-PeCDF 体内負荷量対数の変化の係数

濃度範囲	2 次		1 次	
	係数	P値	係数	P値
000-010	-0.000596	0.599665	-0.004032	0.165814
010-020	0.000464	0.463854	-0.000462	0.786707
020-050	0.000643	0.182574	0.001669	0.229181
050-100	0.002124	7.99E-05	-0.005452	0.000216
100-	0.001436	9.68E-07	-0.008294	<2e-16

表 3 OCDD 体内負荷量対数の変化の係数

濃度範囲	2 次		1 次	
	係数	P値	係数	P値
000-010	-0.006366	4.80E-07	-0.014329	7.87E-06
010-020	-0.003289	5.81E-05	-0.019541	< 2e-16
020-050	-0.001897	0.006100	-0.020541	< 2e-16
050-100	-0.002991	0.003593	-0.012243	2.04E-05
100-	-0.004341	< 2e-16	-0.009034	2.94E-09

図 1 -a 1 階微分が正で、2 階微分が 0 の場合の変化

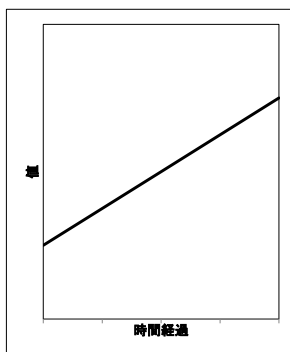


図 1 -b 1 階微分が負で、2 階微分が 0 の場合の変化

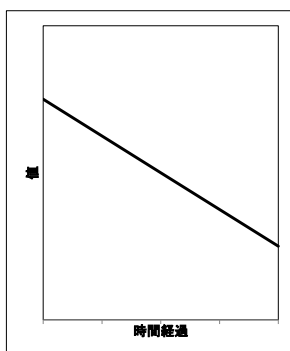


図 1 -c 2 階微分が正の場合の変化

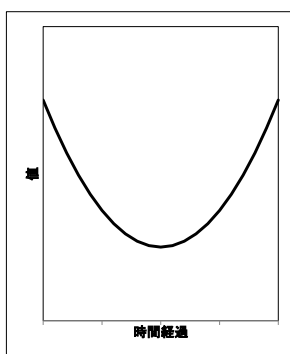


図 1 -d 2 階微分が負の場合の変化

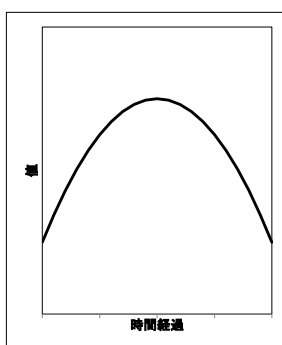


図 2

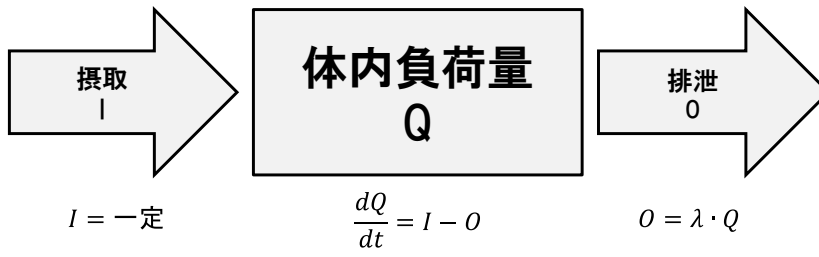


図 3 一定量摂取モデルでの患者の体内負荷量の時間変化例

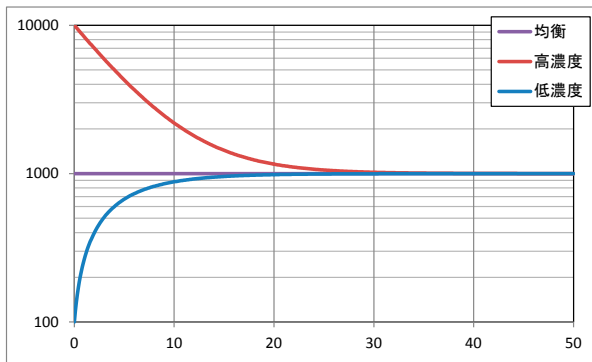
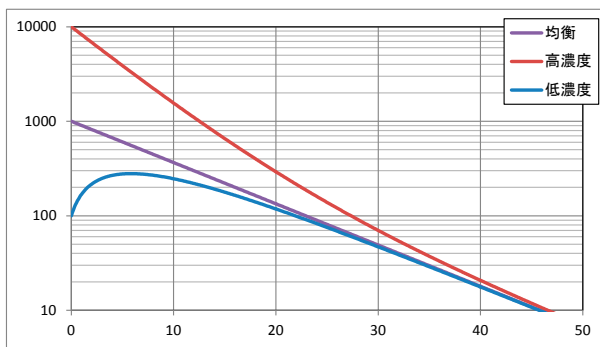


図 4 摂取減少モデルでの患者の体内負荷量の時間変化例



## 分担研究報告書

### 油症についての疫学・統計学的研究

#### -ロジスティック回帰による一般成人を対象とした健康実態調査とカネミ油症患者実態調査との比較、その1-

研究分担者 徳永章二 九州大学病院メディカル・インフォメーションセンター 講師  
研究協力者 赤羽 学 奈良県立医科大学 健康政策医学講座 准教授  
今村知明 奈良県立医科大学 健康政策医学講座 教授

**研究要旨** カネミ油症患者健康実態調査と一般成人を対象とした健康実態調査が平成 20 年度に実施され、これらの結果をもとに油症由来の疾病や症状の特性が赤羽ら(2011)により解析された。本研究ではロジスティック回帰を適用し、赤羽らの解析を発展させた統計解析を行った。ロジスティック回帰による解析ではオッズ比とその信頼区間という値で、関連の程度を定量的に評価する事ができる。さらに、年齢やライフスタイルといった交絡要因である可能性を持つ因子について統計学的に調整する事も可能である。男女別に解析したところ、一部の疾病において男女間で関連の程度と強さ(統計学的有意性)に異なった結果が得られた。今回解析の対象とした対照の集団は油症患者集団と年齢分布が全体としてはほぼ一致しているが、粗オッズ比と調整オッズ比を比較したところ、一部の疾病では交絡要因を統計学的に調整する事の重要性が示唆された。今後、さらに詳細な解析を行う。

#### A. 研究目的

赤羽ら(2011)は平成20年度に実施されたカネミ油症患者健康実態調査の調査結果と、一般成人(対照群)を対象とした健康実態調査の結果を比較することにより、油症由来の健康状態及び症状の特性を解析した。この研究は、それぞれ1000人以上の油症患者群と対照群を比較した大規模なものであった。

赤羽らの解析では疾病や症状の全項目について性、年齢別に集計し、男女合計の人数について油症と疾病/症状の関連について検定したものであった。彼らの解析は膨大で様々な新しい知見も得られたが、男女別の解析、オッズ比の推定、年齢やライフスタイルの統計学的調整など、詳しい解

析は後の課題となっていた。そこで、本研究においては赤羽らの解析を補完するものとしてロジスティック回帰による解析を行った。

#### B. 研究方法

##### 対象者

対象者については赤羽ら(2011)によりその詳細が述べられているので、以下に要約を記す。

患者群は、患者実態調査(平成19年4月24日時点で生存している認定患者および平成20年度に新たに認定された患者への調査)に回答した1131名(男550人、女581人)であった。

対照群は、油症患者が多い福岡県・長崎

県・大阪府などから患者群と同様の年齢分布となるよう抽出し、健康実態に関するアンケート調査に回答した1212人（男572人、女640人）であった。

### 統計学的方法

本解析で用いたロジスティック回帰モデルの従属変数は疾病（症状）の有無である。以下に示す説明変数の組み合わせにより、3種類のモデルを用いてオッズ比を推定した。第一のモデルは説明変数を患者/対照のダミー変数のみとした。これにより crude odds ratio（粗オッズ比）を推定した。第二のモデルではモデル1に説明変数として年齢（連続変量）とその2乗を加えた。2乗項は関連に曲線性があり得ることを想定したためである。これにより、年齢調整オッズ比を推定した。第三のモデルでは、第二の年齢調整のモデルに説明変数として、BMI、喫煙本数、飲酒量、歩行時間と、それぞれの2乗項を加えた。これにより、年齢・ライフスタイル調整オッズ比を推定した。

第一のモデルでは患者・対照×有病の状態の組み合わせによっては該当者がいない場合があった。その場合は Fisher の正確検定により検定した。

第二、第三のモデルについて有病者の人数が少ない場合や説明変数の分布の範囲が限られた場合に調整オッズ比の推定が出来ない場合があった。なお、最終解析の後でデータに問題が見つかった。このため、一部の疾病については年齢/ライフスタイルによる調整ができず、粗オッズ比のみを示した。

#### （倫理面への配慮）

本研究においては匿名情報のみを取り扱った。解析用コンピュータ、及び、バックアップ用機器内のデータは暗号化された。機器のアクセスにはパスワードを不可

欠とするなど、個人情報保護に厳重な配慮がなされた。本試験計画は倫理委員会の承認を得た。

### C. 結果

解析結果を表1から表2-1に示す。性に特有の疾病・症状を除き、男女別の表となっている。

脳精神・神経の病気についての解析結果を表1-1, 1-2に示す。男女ともに頭痛、頭重、神経痛、もの忘れ、かっとなりやすい、の5疾病でオッズ比は1.87から5.06と推定され、統計学的に有意な関連が見られた。女性ではこれらに加えて、躁鬱病、統合失調症、認知症について有意な関連を示した。ただし、統合失調症については対照群で1人のみ見られただけであった。このため、大きなオッズ比が得られたものの評価は慎重にすべきであろう。また、脳梗塞については粗オッズ比の有意性は境界域で、年齢調整を行った場合のみ統計学的に有意であった。今後の検討が必要である。

表2-1, 2-2に自律神経系の病気に関する解析結果を示す。男女ともに全項目で統計学的に有意な関連が見られた。特に、起立性低血圧の男女のオッズ比は、それぞれ、12.5, 5.92と大きかった。また、多汗症のオッズ比は、男性、女性、それぞれ、9.88, 8.07と大きかった。いずれも、年齢やライフスタイルにより調整してもオッズ比はほとんど変わらなかった。

眼の病気（表3-1, 3-2）については、男女共に眼脂過多、眼瞼腺からのチーズ状の分泌物、結膜の色素沈着、3項目はいずれもオッズ比10以上と高く、統計学的に有意であった。オッズ比はより低いものの、男女ともに弱視も統計学的に有意であった。白内障、近視については男性では粗オッズ比は統計学的に有意ではなかつ



たが、年齢、年齢＋ライフスタイルで調整すると有意になった。女性では、粗オッズ比、調整オッズ比ともに有意であった。また、男女ともに近視のオッズ比は1より小さかった。遠視は男性では有意でなかったが、女性では粗オッズ比、調整オッズ比ともに有意であった。男性の乱視は粗オッズ比、年齢＋ライフスタイルによる調整オッズ比は有意であったものの、年齢のみで調整すると有意性は無くなった。

口の中の病気についての解析結果を表 4-1, 4-2 に示す。受領したデータに問題点が見つかり、年齢、ライフスタイルで統計学的調整はできなかった。男女共に、歯牙形成不全、歯周病、味覚異常、歯肉の色素沈着、口内炎になりやすい、虫歯になりやすい、歯の知覚過敏で統計学的に有意であったが、歯肉炎は女性のみ、顎関節症は男性のみで有意であった。特に歯牙形成不全は男女ともにオッズ比が 10 以上と関連の強さは顕著であった。

耳・鼻の病気(表 5-1, 5-2)では、男女ともに、めまい、鼻炎を起こしやすい、難聴、鼻血がよく出る、鼻血が止まりにくい、の 5 項目が統計学的に有意であった。蓄膿症は男性のみ有意であった。これらの関連は年齢やライフスタイルで調整しても有意であった。

甲状腺の病気についての解析結果を表 6-1, 6-2 に示す。男性ではどの病気も罹患人数が少なく、統計学的に有意な項目は無かった。女性ではバセドウ病、甲状腺機能低下が統計学的に有意な関連(両者とも  $P < 0.01$ )を示し、性差が際立っていた。

のど・気管支・肺の病気(表 7-1, 7-2)では、男女共に、慢性気管支炎、嘔声、呼吸困難、息切れ、風邪を引きやすい、風邪が治りにくい、せき、たんが統計学的に有意であった。

心臓の病気についての解析結果を表 8-1, 8-2 に示す。男性では心肥大、不整脈、動悸の 3 項目が統計学的に有意であったが、女性ではそれらに加えて、心筋梗塞、狭心症、心不全、頻脈の 4 項目も有意な関連が示された。油症と心臓の病気との関連に性差が大きい事が示唆された。

高血圧や血管の病気に関する解析結果を表 9-1, 9-2 に示す。男性の粗オッズ比が統計学的に有意であったのは低血圧のみであった。高血圧は粗オッズ比は有意でなかったが、年齢、年齢＋ライフスタイルで調整すると統計学的に有意となった。年齢が交絡要因となって油症と高血圧の関連が覆い隠された可能性がある。粗および調整オッズ比そのものは 1.18 から 1.43 と小さかったが、今後の詳細な調査が期待される。

女性の高血圧や血管の病気では、高血圧、低血圧、動脈硬化、静脈瘤の 4 項目で統計学的に有意であり、男性での解析結果との違いが著しかった(表 9-2)。これらの疾病と油症との関連は年齢やライフスタイルで調整してもオッズ比はほとんど変化しなかった。

肝臓・胆嚢・脾臓の病気と油症の関連について表 10-1, 10-2 に示す。男性では肝機能障害と油症の間に統計学的に有意な関連が見られたが、B型肝炎との関連の統計学的有意性は境界領域にとどまった。女性ではB型肝炎、肝機能障害、胆石症と油症の間の関連が有意であった。

膵臓の病気と油症の関連を表 11-1, 11-2 に示す。男性ではいずれの疾病も統計学的に有意な関連を示さなかったが、女性では膵炎、糖尿病が有意な関連を示しており、男女で油症との関連が異なる事が示唆された。

腎臓・膀胱の病気と油症との関連は、男性では腎結石と血尿で統計学的に有意で

あった(表 1 2-1)。膀胱炎は粗オッズ比は有意でなかったが、調整オッズ比は有意であった。一方、女性では腎炎、血尿、蛋白尿で有意であり、血尿以外は男性と異なっていた(表 1 2-2)。

食道・胃・腸・肛門の病気と油症の関連について表 1 3-1, 1 3-2 に示す。男性では大腸ポリープ、慢性胃炎、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、便秘、腹部膨満感で統計学的に有意な関連が見られたが、女性では、大腸ポリープ、慢性胃炎、腸閉塞、便秘、腹部膨満感、痔疾で有意であった。男女で重複する疾病もあるが、一部の疾病では性差があった。

血液・リンパの病気についての解析結果を表 1 4-1, 1 4-2 に示す。男女ともに貧血は油症と統計学的に有意な関連を示した。男性のリンパ節の腫大は有意であった。高脂血症の粗オッズ比は有意でなかったが、性とライフスタイルで調整したオッズ比は有意であった。女性では前述の貧血に加え、高脂血症で有意な関連が見られた。

子宮・卵巣・婦人科系の病気と油症の関連を表 1 5 に示す。月経困難症、過多月経、過少月経と月経に関する項目が統計学的に有意であった。

前立腺・男性機能に関する病気はいずれも油症との関連は統計学的に有意でなかった(表 1 6)。インポテンツのみ年齢とライフスタイルで調整した場合のみ関連は有意となった。

骨・関節の病気では多くの項目で油症と統計学的に有意な正の関連が示された(表 1 7-1, 1 7-2)。男性では、椎間板ヘルニア、骨の変形、痛風、関節痛、骨痛、肩こり、腰痛で有意な関連が見られた。女性ではこれらに加え骨粗鬆症と痛風で有意であった。

皮膚・爪の病気についての油症との関連

を表 1 8-1, 1 8-2 に示す。受領したデータに問題点があり、粗オッズ比のみの解析となったが、調査したほとんどの項目で有意となった。男性では、ざ瘡、毛孔の開大・面皰、色素沈着、爪の変形、粉瘤、粘液嚢腫、湿疹ができやすい、皮膚の掻痒、乾燥肌、脱毛について油症と統計学的に有意な関連が見られた。特に、毛孔の開大・面皰、色素沈着、粉瘤、粘液嚢腫はオッズ比が 10 より大きかった(粘液嚢腫は対照集団で回答者は皆無)。

女性(表 1 8-2)では男性と同じく、ざ瘡、毛孔の開大・面皰、色素沈着、爪の変形、粉瘤、粘液嚢腫、湿疹ができやすい、皮膚の掻痒、乾燥肌、脱毛で有意であったが、以上に加えて、白斑、紫斑でも有意であった。

アレルギー疾患については男性では喘息と薬物アレルギーが有意であったが、女性ではそれらに加えて、アレルギー性鼻炎と食物アレルギーについて有意であった(表 1 9-1, 1 9-2)。

膠原病と油症との関連はほとんどの項目で統計学的に有意でなかったが、女性のみ関節リウマチで統計学的に有意であった点は注目される(表 2 0-1, 2 0-2)。なお、膠原病についてはデータセットの問題により、年齢などの調整ができなかった。

その他の病気と油症との関連を表 2 1-1, 2 1-2 に示す。男女ともに調査した全ての項目(全身倦怠感、手足のしびれ、体がつる、のどがつる、筋肉の痛み、体がむくむ)で統計学的に有意であった(ほとんどの場合、 $P < 0.0001$ )。特に、男性の全身倦怠感、体がむくむ、女性の全身倦怠感ではオッズ比が 10 以上となり関連の大きさも顕著であった。

#### D. 考察

今回の解析で油症との関連が統計学的

に有意となった項目のほとんどは赤羽らの解析で有意となった項目と重複する。しかし、男女別に解析したところ、一部の項目において男女間で関連の程度と強さ（統計学的有意性）に異なった結果が得られた。

また、一部の疾病では多重ロジスティック回帰により年齢やライフスタイルを統計学的に調整することで、関連の有意性が見られるようになったり、失われたりした。このような交絡要因の調整は、油症と疾病の関連を詳細に調べる上で必要となると思われる。

今回のライフスタイルの統計学的調整に用いたモデルは非常に単純であり、ダミー変数を使わず、連続変数とその 2 乗項を説明変数に採用した。これは、ダミー変数を採用すると症例数が少ない疾病や症状にはロジスティックモデルが適用できないという現実的な問題があったからである。また、年齢やライフスタイルと疾病の関連が解析の目的ではないため、関連に直線的が期待できなくても十分に交絡要因を調整した疾病・症状のオッズ比が推定できると考えた。

ライフスタイルについては食事について全く情報が得られなかったように、統計学的調整が行えたのは一部の因子のみであった。従って、今回の多重ロジスティック回帰ではライフスタイルについて十分な統計学的調整が出来なかった可能性がある。

今回の調査で採用された症状については、油症の症状として知られた項目が多く、これらについては情報バイアスや報告バイアスにより過大評価されている可能性もある。

以上の限界はあるものの、油症の典型的な疾病・症状として文献上で報告されていなかった項目でも統計学的に有意な関連が見られたものがあった。また、油症と疾

病・症状の関連の男女差についても知見が得られた。これらの結果は大きな対象者数により統計学的検出力が高まったために得られた可能性が高く、大規模全国調査が有効であった事を示唆するものである。

## E. 結論

赤羽ら(2011)による統計解析を進展させカネミ油症患者健康実態調査と一般成人を対象とした健康実態調査の結果をもとに油症由来の疾病や症状の特性が男女別にロジスティック回帰により解析された。多くの疾病・症状において男女間で関連の程度と強さに異なった結果が得られた。一部の疾病では粗オッズ比と調整オッズ比で統計学的有意性に異なった結果が得られた。オッズ比とその信頼区間を推定でき、交絡要因の調整も可能であるロジスティック回帰の有効性が示された。今後、さらに詳細な解析を行う。

## F. 研究発表

なし

## G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## H. 参考文献

赤羽 学, 松本 伸哉, 今村 知明, 神奈川 芳行, 吉村 健清, 古江 増隆, 内 博史, 安川 史子. 一般成人を対象とした健康実態調査とカネミ油症患者実態調査との比較に関する研究. 平成23 年度厚生労働科学研究費補助金分担報告書. 2011.

表 1-1. 脳・精神・神経の病気 (男性)

疾病等	油症患者		対照集団		OR (crude)	P*	OR (adjusted for age †)		OR (adjusted for age † and life style ‡)	
	罹患人数 (%)	罹患人数 (%)	罹患人数 (%)	罹患人数 (%)			P	P		
脳腫瘍	2 (0.4)	1 (0.2)	2.08 (0.19 to 23.05)	0.55	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)	
脳卒中	6 (1.1)	12 (2.1)	0.51 (0.19 to 1.38)	0.19	0.61 (0.23 to 1.66)	0.33	0.67 (0.24 to 1.86)	0.44	0.44	
脳梗塞	30 (5.5)	32 (5.6)	0.97 (0.58 to 1.63)	0.92	1.18 (0.69 to 2.01)	0.54	1.24 (0.69 to 2.21)	0.47	0.47	
頭痛	159 (28.9)	102 (17.8)	1.87 (1.41 to 2.49)	<0.0001	1.84 (1.38 to 2.44)	<0.0001	1.94 (1.42 to 2.64)	<0.0001	<0.0001	
頭重	66 (12.0)	15 (2.6)	5.06 (2.85 to 8.99)	<0.0001	5.04 (2.83 to 8.98)	<0.0001	5.75 (3.12 to 10.60)	<0.0001	<0.0001	
神経痛	81 (14.7)	31 (5.4)	3.01 (1.96 to 4.64)	<0.0001	3.26 (2.10 to 5.05)	<0.0001	3.27 (2.06 to 5.20)	<0.0001	<0.0001	
知的障害	2 (0.4)	2 (0.3)	1.04 (0.15 to 7.41)	0.97	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)	
躁鬱病	26 (4.7)	16 (2.8)	1.72 (0.91 to 3.25)	0.09	1.62 (0.86 to 3.07)	0.14	1.57 (0.77 to 3.21)	0.21	0.21	
総合失調症	7 (1.3)	4 (0.7)	1.83 (0.53 to 6.29)	0.34	1.77 (0.51 to 6.11)	0.37	1.17 (0.27 to 5.11)	0.83	0.83	
幻覚	11 (2.0)	4 (0.7)	2.90 (0.92 to 9.16)	0.07	3.36 (1.05 to 10.72)	0.04	1.81 (0.49 to 6.73)	0.37	0.37	
認知症	12 (2.2)	8 (1.4)	1.57 (0.64 to 3.88)	0.33	2.13 (0.84 to 5.39)	0.11	1.21 (0.40 to 3.63)	0.74	0.74	
もの忘れ	129 (23.5)	65 (11.4)	2.39 (1.73 to 3.31)	<0.0001	2.95 (2.09 to 4.18)	<0.0001	3.24 (2.23 to 4.71)	<0.0001	<0.0001	
かつとなりやすい・短気	96 (17.5)	66 (11.5)	1.62 (1.16 to 2.27)	<0.01	1.70 (1.21 to 2.39)	<0.01	2.04 (1.41 to 2.93)	<0.001	<0.001	

\* ロジスティック回帰が適用できない場合は Fisher 正確検定により検定。† 年齢、年齢の 2 乗項により調整。‡ 年齢、BMI、喫煙本数、飲酒量、歩行時間とそれらの 2 乗項により調整。

表 1-2. 脳・精神・神経の病気の病気 (女性)

疾病等	油症患者 罹患人数 (%)	対照集団 罹患人数 (%)	OR (crude)	P*	OR (adjusted for age †)	P	OR (adjusted for age and life style ‡)	P
脳腫瘍	5 (0.9)	2 (0.3)	2.77 (0.54 to 14.33)	0.22	3.14 (0.60 to 16.43)	0.17	- (-)	
脳卒中	1 (0.2)	3 (0.5)	0.37 (0.04 to 3.53)	0.38	- (-)		- (-)	
脳梗塞	29 (5.0)	18 (2.8)	1.82 (1.00 to 3.31)	0.05	2.06 (1.12 to 3.79)	0.02	1.32 (0.64 to 2.71)	0.46
頭痛	275 (47.3)	169 (26.4)	2.50 (1.97 to 3.18)	<0.0001	2.46 (1.93 to 3.13)	<0.0001	2.42 (1.85 to 3.16)	<0.0001
頭重	131 (22.5)	37 (5.8)	4.74 (3.23 to 6.97)	<0.0001	4.79 (3.25 to 7.06)	<0.0001	4.86 (3.21 to 7.37)	<0.0001
神経痛	122 (21.0)	52 (8.1)	3.01 (2.12 to 4.25)	<0.0001	3.28 (2.30 to 4.67)	<0.0001	3.08 (2.09 to 4.54)	<0.0001
知的障害	6 (1.0)	1 (0.2)	6.67 (0.80 to 55.55)	0.08	- (-)		- (-)	
躁鬱病	57 (9.8)	18 (2.8)	3.76 (2.19 to 6.47)	<0.0001	3.75 (2.17 to 6.47)	<0.0001	3.72 (2.04 to 6.81)	<0.0001
総合失調症	9 (1.5)	1 (0.2)	10.05 (1.27 to 79.60)	0.03	- (-)		- (-)	
幻覚	17 (2.9)	14 (2.2)	1.35 (0.66 to 2.76)	0.41	1.56 (0.75 to 3.23)	0.23	1.58 (0.69 to 3.64)	0.28
認知症	28 (4.8)	8 (1.3)	4.00 (1.81 to 8.85)	<0.001	5.53 (2.43 to 12.58)	<0.0001	5.82 (2.27 to 14.92)	<0.001
もの忘れ	185 (31.8)	94 (14.7)	2.71 (2.05 to 3.59)	<0.0001	3.05 (2.27 to 4.08)	<0.0001	2.70 (1.96 to 3.72)	<0.0001
かっとなりやすい・短 気	82 (14.1)	30 (4.7)	3.34 (2.16 to 5.16)	<0.0001	3.38 (2.19 to 5.24)	<0.0001	3.13 (1.95 to 5.03)	<0.0001

\* ロジステイック回帰が適用できない場合は Fisher 正確検定により検定。† 年齢、年齢の 2 乗項により調整。‡ 年齢、BMI、喫煙本数、飲酒量、歩行時間とそれらの 2 乗項により調整。

表 2-1. 自律神経系の病気の病気 (男性)

疾病等	油症患者		対照集団		OR (crude)	P*	OR (adjusted for age †)	P	OR (adjusted for age and life style ‡)	P
	罹患人数 (%)	罹患人数 (%)	罹患人数 (%)	罹患人数 (%)						
起立性低血圧	34 (6.2)	3 (0.5)	12.50 (3.82 to 40.93)	<0.0001	14.48 (4.39 to 47.81)	<0.0001	14.41 (4.25 to 48.82)	<0.0001		
過敏性腸症候群	32 (5.8)	13 (2.3)	2.66 (1.38 to 5.12)	<0.01	2.63 (1.36 to 5.08)	<0.01	3.05 (1.52 to 6.13)	<0.01		
多汗症	75 (13.6)	9 (1.6)	9.88 (4.89 to 19.93)	<0.0001	9.96 (4.92 to 20.17)	<0.0001	10.29 (5.02 to 21.11)	<0.0001		
汗が出にくい	24 (4.4)	4 (0.7)	6.48 (2.23 to 18.80)	<0.001	6.47 (2.22 to 18.83)	<0.001	5.32 (1.76 to 16.06)	<0.01		
不眠	104 (18.9)	54 (9.4)	2.24 (1.57 to 3.18)	<0.0001	2.35 (1.64 to 3.35)	<0.0001	2.24 (1.53 to 3.28)	<0.0001		
不安神経症	34 (6.2)	9 (1.6)	4.12 (1.96 to 8.68)	<0.001	4.14 (1.96 to 8.74)	<0.001	3.90 (1.79 to 8.51)	<0.001		
自律神経失調症	45 (8.2)	22 (3.8)	2.23 (1.32 to 3.76)	<0.01	2.27 (1.34 to 3.84)	<0.01	2.52 (1.45 to 4.37)	<0.001		

\* ロジスティック回帰が適用できない場合は Fisher 正確検定により検定。† 年齢、年齢の 2 乗項により調整。‡ 年齢、BMI、喫煙本数、飲酒量、歩行時間とそれらの 2 乗項により調整。

表 2-2. 自律神経系の病気の病気 (女性)

疾病等	油症患者		対照集団		OR (crude)	P*	OR (adjusted for age †)		OR (adjusted for age † and life style ‡)	
	罹患者数 (%)	罹患者数 (%)	罹患者数 (%)	罹患者数 (%)			P	P	P	
起立性低血圧	59 (10.2)	12 (1.9)	5.92 (3.15 to 11.12)	<0.0001	5.84 (3.10 to 10.99)	<0.0001	6.16 (3.21 to 11.83)	<0.0001		
過敏性腸症候群	38 (6.5)	23 (3.6)	1.88 (1.10 to 3.19)	0.02	1.87 (1.09 to 3.19)	0.02	2.02 (1.14 to 3.59)	0.02		
多汗症	110 (18.9)	18 (2.8)	8.07 (4.83 to 13.47)	<0.0001	8.20 (4.87 to 13.78)	<0.0001	7.75 (4.48 to 13.40)	<0.0001		
汗が出にくい	40 (6.9)	8 (1.3)	5.84 (2.71 to 12.59)	<0.0001	5.71 (2.64 to 12.33)	<0.0001	5.69 (2.57 to 12.61)	<0.0001		
不眠	190 (32.7)	75 (11.7)	3.66 (2.72 to 4.93)	<0.0001	3.77 (2.78 to 5.10)	<0.0001	3.66 (2.63 to 5.08)	<0.0001		
不安神経症	67 (11.5)	22 (3.4)	3.66 (2.23 to 6.01)	<0.0001	3.61 (2.19 to 5.95)	<0.0001	3.25 (1.90 to 5.56)	<0.0001		
自律神経失調症	137 (23.6)	69 (10.8)	2.55 (1.86 to 3.50)	<0.0001	2.55 (1.86 to 3.50)	<0.0001	2.57 (1.83 to 3.62)	<0.0001		

\* ロジスティック回帰が適用できない場合は Fisher 正確検定により検定。† 年齢、年齢の 2 乗項により調整。‡ 年齢、BMI、喫煙本数、飲酒量、歩行時間とそれらの 2 乗項により調整。

表 3-1. 眼の病気 (男性)

疾病等	油症患者 罹患人数 (%)	対照集団 罹患人数 (%)	OR (crude)	P*	OR (adjusted for age †)	P	OR (adjusted for age and life style ‡)	P
眼脂過多	237 (43.1)	20 (3.5)	20.90 (12.97 to 33.67)	<0.0001	22.14 (13.67 to 35.86)	<0.0001	24.33 (14.53 to 40.74)	<0.0001
眼瞼腺からのチーゾ 状の分泌物	58 (10.5)	1 (0.2)	67.31 (9.29 to 487.76)	<0.0001	- (-)	- (-)	- (-)	
結膜の色素沈着	25 (4.5)	2 (0.3)	13.57 (3.20 to 57.58)	<0.001	- (-)	- (-)	- (-)	
白内障	104 (18.9)	99 (17.3)	1.11 (0.82 to 1.51)	0.49	1.67 (1.15 to 2.41)	<0.01	1.99 (1.32 to 2.98)	<0.001
緑内障	17 (3.1)	19 (3.3)	0.93 (0.48 to 1.81)	0.83	1.11 (0.56 to 2.19)	0.76	1.29 (0.60 to 2.78)	0.51
近視	171 (31.1)	208 (36.4)	0.79 (0.62 to 1.01)	0.06	0.74 (0.57 to 0.95)	0.02	0.72 (0.55 to 0.96)	0.02
遠視	64 (11.6)	64 (11.2)	1.05 (0.72 to 1.51)	0.81	1.04 (0.71 to 1.50)	0.86	1.07 (0.71 to 1.59)	0.75
乱視	156 (28.4)	131 (22.9)	1.33 (1.02 to 1.74)	0.04	1.29 (0.98 to 1.69)	0.07	1.46 (1.09 to 1.95)	0.01
弱視	19 (3.5)	8 (1.4)	2.52 (1.10 to 5.81)	0.03	2.77 (1.20 to 6.43)	0.02	3.38 (1.36 to 8.39)	<0.01

\* ロジスティック回帰が適用できない場合は Fisher 正確検定により検定。† 年齢、年齢の 2 乗項により調整。‡ 年齢、BMI、喫煙本数、飲酒量、歩行時間とそれらの 2 乗項により調整。



表 3-2. 眼の病気 (女性)

疾病等	油症患者 罹患人数 (%)	対照集団 罹患人数 (%)	OR (crude)	P*	OR (adjusted for age †)	P	OR (adjusted for age and life style ‡)	P
眼脂過多	259 (44.6)	28 (4.4)	17.58 (11.64 to 26.56)	<0.0001	18.00 (11.88 to 27.28)	<0.0001	17.04 (11.05 to 26.27)	<0.0001
眼瞼腺からのチーズ 状の分泌物	83 (14.3)	0 (-)	- (-)	<0.0001	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)
結膜の色素沈着	37 (6.4)	1 (0.2)	43.46 (5.94 to 317.80)	<0.001	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)
白内障	161 (27.7)	135 (21.1)	1.43 (1.10 to 1.86)	<0.01	1.99 (1.46 to 2.71)	<0.0001	2.07 (1.46 to 2.93)	<0.0001
緑内障	27 (4.6)	27 (4.2)	1.11 (0.64 to 1.91)	0.72	1.22 (0.70 to 2.12)	0.49	1.17 (0.62 to 2.18)	0.63
近視	146 (25.1)	235 (36.7)	0.58 (0.45 to 0.74)	<0.0001	0.51 (0.39 to 0.66)	<0.0001	0.55 (0.41 to 0.74)	<0.0001
遠視	96 (16.5)	53 (8.3)	2.19 (1.54 to 3.13)	<0.0001	2.16 (1.51 to 3.09)	<0.0001	2.37 (1.61 to 3.48)	<0.0001
乱視	156 (26.9)	152 (23.8)	1.18 (0.91 to 1.53)	0.21	1.12 (0.86 to 1.46)	0.40	1.12 (0.84 to 1.51)	0.44
弱視	26 (4.5)	9 (1.4)	3.28 (1.53 to 7.07)	<0.01	3.38 (1.57 to 7.29)	<0.01	3.39 (1.42 to 8.08)	<0.01

\* ロジスティック回帰が適用できない場合は Fisher 正確検定により検定。† 年齢、年齢の 2 乗項により調整。‡ 年齢、BMI、喫煙本数、飲酒量、歩行時間とそれらの 2 乗項により調整。

表 4-1. 口の中の病気 (男性)

疾病等	油症患者		対照集団		OR (crude)	P*
	罹患人数 (%)	罹患人数 (%)	罹患人数 (%)	罹患人数 (%)		
舌がん	0 (0.0)	1 (0.2)	- (-)	- (-)		1.00
歯牙形成不全	15 (2.7)	1 (0.2)	16.01	(2.11 to 121.61)		<0.01
歯周病	224 (40.7)	152 (26.6)	1.90	(1.48 to 2.44)		<0.0001
歯肉炎	100 (18.2)	84 (14.7)	1.29	(0.94 to 1.77)		0.11
顎関節症	19 (3.5)	7 (1.2)	2.89	(1.20 to 6.93)		0.02
味覚異常	17 (3.1)	6 (1.0)	3.01	(1.18 to 7.69)		0.02
歯肉の色素沈着	99 (18.0)	7 (1.2)	17.72	(8.15 to 38.51)		<0.0001
口内炎になりやすい	170 (30.9)	79 (13.8)	2.79	(2.07 to 3.76)		<0.0001
虫歯になりやすい	234 (42.5)	122 (21.3)	2.73	(2.10 to 3.55)		<0.0001
歯の知覚過敏	163 (29.6)	85 (14.9)	2.41	(1.80 to 3.24)		<0.0001

\* ロジスティック回帰が適用できない場合は Fisher 正確検定により検定した。データセットの問題により、年齢などの調整ができなかった。

表 4-2. 口の中の病気 (女性)

疾病等	油症患者		対照集団		OR (crude)	P*
	罹患人数(%)	罹患人数(%)	罹患人数(%)	罹患人数(%)		
舌がん	0 (0.0)	1 (0.2)	- (-)	- (-)		1.00
歯牙形成不全	9 (1.5)	1 (0.2)	10.05 (1.27 to 79.60)	10.05 (1.27 to 79.60)		0.03
歯周病	210 (36.1)	133 (20.8)	2.16 (1.67 to 2.78)	2.16 (1.67 to 2.78)		<0.0001
歯肉炎	116 (20.0)	80 (12.5)	1.75 (1.28 to 2.38)	1.75 (1.28 to 2.38)		<0.001
顎関節症	40 (6.9)	34 (5.3)	1.32 (0.82 to 2.11)	1.32 (0.82 to 2.11)		0.25
味覚異常	29 (5.0)	4 (0.6)	8.35 (2.92 to 23.91)	8.35 (2.92 to 23.91)		<0.0001
歯肉の色素沈着	128 (22.0)	19 (3.0)	9.24 (5.62 to 15.18)	9.24 (5.62 to 15.18)		<0.0001
口内炎になりやすい	238 (41.0)	125 (19.5)	2.86 (2.21 to 3.69)	2.86 (2.21 to 3.69)		<0.0001
虫歯になりやすい	263 (45.3)	166 (25.9)	2.36 (1.86 to 3.00)	2.36 (1.86 to 3.00)		<0.0001
歯の知覚過敏	201 (34.6)	158 (24.7)	1.61 (1.26 to 2.07)	1.61 (1.26 to 2.07)		<0.001

\* ロジスティック回帰が適用できない場合は Fisher 正確検定により検定した。データセットの問題により、年齢などの調整ができなかった。

表 5-1. 耳・鼻の病気 (男性)

疾病等	油症患者 罹患人数 (%)	対照集団 罹患人数 (%)	OR (crude)	P*	OR (adjusted for age †)	P	OR (adjusted for age and life style ‡)	P
メニエール病	20 (3.6)	19 (3.3)	1.10 (0.58 to 2.08)	0.77	1.16 (0.61 to 2.20)	0.66	1.08 (0.54 to 2.19)	0.82
めまい	137 (24.9)	42 (7.3)	4.19 (2.89 to 6.05)	<0.0001	4.21 (2.90 to 6.10)	<0.0001	4.85 (3.25 to 7.22)	<0.0001
中耳炎	76 (13.8)	99 (17.3)	0.77 (0.55 to 1.06)	0.11	0.73 (0.52 to 1.02)	0.07	0.78 (0.54 to 1.12)	0.18
真珠腫性内耳炎	9 (1.6)	4 (0.7)	2.36 (0.72 to 7.72)	0.15	2.81 (0.83 to 9.43)	0.10	2.43 (0.67 to 8.74)	0.17
鼻炎を起こしやすい	122 (22.2)	89 (15.6)	1.55 (1.14 to 2.09)	<0.01	1.53 (1.13 to 2.07)	<0.01	1.82 (1.31 to 2.52)	<0.001
難聴	112 (20.4)	58 (10.1)	2.27 (1.61 to 3.19)	<0.0001	2.64 (1.85 to 3.77)	<0.0001	2.95 (2.02 to 4.31)	<0.0001
蓄膿症	73 (13.3)	51 (8.9)	1.56 (1.07 to 2.28)	0.02	1.50 (1.02 to 2.20)	0.04	1.65 (1.09 to 2.49)	0.02
鼻血がよく出る	76 (13.8)	16 (2.8)	5.57 (3.21 to 9.68)	<0.0001	5.65 (3.24 to 9.87)	<0.0001	5.65 (3.15 to 10.14)	<0.0001
鼻血が止まりにくい	20 (3.6)	5 (0.9)	4.28 (1.59 to 11.48)	<0.01	4.58 (1.69 to 12.40)	<0.01	6.81 (2.15 to 21.57)	<0.01

\* ロジスティック回帰が適用できない場合は Fisher 正確検定により検定。† 年齢、年齢の 2 乗項により調整。‡ 年齢、BMI、喫煙本数、飲酒量、歩行時間とそれらの 2 乗項により調整。

表 5-2. 耳・鼻の病気 (女性)

疾病等	油症患者		対照集団		OR (crude)	P*	OR (adjusted for age †)		OR (adjusted for age † and life style ‡)		P
	罹患者数 (%)	罹患者数 (%)	罹患者数 (%)	罹患者数 (%)			OR	P	OR	P	
メニエール病	66 (11.4)	69 (10.8)	1.06 (0.74 to 1.52)	1.06 (0.73 to 1.52)	1.06 (0.73 to 1.52)	0.75	1.06 (0.73 to 1.52)	0.77	1.14 (0.76 to 1.71)	0.77	0.52
めまい	229 (39.4)	136 (21.3)	2.41 (1.87 to 3.10)	2.41 (1.87 to 3.11)	2.41 (1.87 to 3.10)	<0.0001	2.41 (1.87 to 3.11)	<0.0001	2.34 (1.77 to 3.11)	<0.0001	<0.0001
中耳炎	92 (15.8)	118 (18.4)	0.83 (0.62 to 1.12)	0.82 (0.61 to 1.11)	0.83 (0.62 to 1.12)	0.23	0.82 (0.61 to 1.11)	0.20	0.91 (0.65 to 1.27)	0.20	0.57
真珠腫性内耳炎	4 (0.7)	7 (1.1)	0.63 (0.18 to 2.15)	0.63 (0.18 to 2.17)	0.63 (0.18 to 2.15)	0.46	0.63 (0.18 to 2.17)	0.46	- (-)	0.46	-
鼻炎を起こしやすい	151 (26.0)	78 (12.2)	2.53 (1.87 to 3.42)	2.58 (1.90 to 3.51)	2.53 (1.87 to 3.42)	<0.0001	2.58 (1.90 to 3.51)	<0.0001	2.69 (1.93 to 3.75)	<0.0001	<0.0001
難聴	110 (18.9)	38 (5.9)	3.70 (2.51 to 5.45)	4.10 (2.75 to 6.09)	3.70 (2.51 to 5.45)	<0.0001	4.10 (2.75 to 6.09)	<0.0001	4.13 (2.67 to 6.39)	<0.0001	<0.0001
蓄膿症	53 (9.1)	55 (8.6)	1.07 (0.72 to 1.59)	1.01 (0.68 to 1.51)	1.07 (0.72 to 1.59)	0.75	1.01 (0.68 to 1.51)	0.94	1.12 (0.72 to 1.72)	0.94	0.62
鼻血がよく出る	66 (11.4)	16 (2.5)	5.00 (2.86 to 8.74)	5.04 (2.87 to 8.84)	5.00 (2.86 to 8.74)	<0.0001	5.04 (2.87 to 8.84)	<0.0001	5.04 (2.82 to 9.03)	<0.0001	<0.0001
鼻血が止まりにくい	17 (2.9)	5 (0.8)	3.83 (1.40 to 10.44)	4.06 (1.48 to 11.12)	3.83 (1.40 to 10.44)	<0.01	4.06 (1.48 to 11.12)	<0.01	4.03 (1.41 to 11.56)	<0.01	<0.01

\* ロジスティック回帰が適用できない場合は Fisher 正確検定により検定。† 年齢、年齢の 2 乗項により調整。‡ 年齢、BMI、喫煙本数、飲酒量、歩行時間とそれらの 2 乗項により調整。

表 6-1. 甲状腺の病気 (男性)

疾病等	油症患者		対照集団		OR (crude)	P*	OR (adjusted for age †)		OR (adjusted for age † and life style ‡)	
	罹患人数 (%)	罹患人数 (%)	罹患人数 (%)	罹患人数 (%)			P	P		
甲状腺がん	2 (0.4)	3 (0.5)	0.69 (0.12 to 4.16)	0.69	- (-)	0.09	3.71 (0.70 to 19.68)	- (-)	0.12	
甲状腺腫	1 (0.2)	3 (0.5)	0.35 (0.04 to 3.33)	0.36	- (-)			- (-)		
慢性甲状腺炎	4 (0.7)	1 (0.2)	4.18 (0.47 to 37.54)	0.20	- (-)			- (-)		
バセドウ病	1 (0.2)	3 (0.5)	0.35 (0.04 to 3.33)	0.36	- (-)			- (-)		
甲状腺機能低下	7 (1.3)	2 (0.3)	3.67 (0.76 to 17.76)	0.11	3.96 (0.81 to 19.27)	0.09	3.71 (0.70 to 19.68)	- (-)	0.12	

\* ロジスティック回帰が適用できない場合は Fisher 正確検定により検定。† 年齢、年齢の 2 乗項により調整。‡ 年齢、BMI、喫煙本数、飲酒量、歩行時間とそれらの 2 乗項により調整。

表 6-2. 甲状腺の病気 (女性)

疾病等	油症患者		対照集団		OR (crude)	P*	OR (adjusted for age †)		OR (adjusted for age † and life style ‡)	
	罹患人数 (%)	罹患人数 (%)	罹患人数 (%)	罹患人数 (%)			P	P		
甲状腺がん	6 (1.0)	4 (0.6)	1.66 (0.47 to 5.91)	0.43	1.79 (0.50 to 6.41)	0.37	2.69 (0.69 to 10.53)	0.15	0.15	
甲状腺腫	13 (2.2)	8 (1.3)	1.81 (0.74 to 4.39)	0.19	1.84 (0.76 to 4.49)	0.18	1.45 (0.51 to 4.18)	0.49	0.49	
慢性甲状腺炎	6 (1.0)	1 (0.2)	6.67 (0.80 to 55.55)	0.08	- (-)			- (-)		
バセドウ病	21 (3.6)	4 (0.6)	5.96 (2.03 to 17.47)	<0.01	5.69 (1.94 to 16.71)	<0.01	6.44 (2.13 to 19.48)	<0.001	<0.001	
甲状腺機能低下	29 (5.0)	12 (1.9)	2.75 (1.39 to 5.44)	<0.01	2.73 (1.37 to 5.44)	<0.01	2.37 (1.12 to 5.00)	0.02	0.02	

\* ロジスティック回帰が適用できない場合は Fisher 正確検定により検定。† 年齢、年齢の 2 乗項により調整。‡ 年齢、BMI、喫煙本数、飲酒量、歩行時間とそれらの 2 乗項により調整。

表 7-1. のど・気管支・肺の病気 (男性)

疾病等	油症患者		対照集団		OR (crude)	P*	OR (adjusted for age †)	P	OR (adjusted for age and life style ‡)	P
	罹患人数 (%)	罹患人数 (%)	罹患人数 (%)	罹患人数 (%)						
肺がん	8 (1.5)	3 (0.5)	2.80 (0.74 to 10.61)	0.13	3.40 (0.89 to 13.00)	0.07	2.18 (0.45 to 10.42)	0.33		
肺線維症	0 (-)	1 (0.2)	- (-)	1.00	- (-)		- (-)			
無気肺	0 (-)	2 (0.3)	- (-)	0.50	- (-)		- (-)			
肺水腫	0 (-)	2 (0.3)	- (-)	0.50	- (-)		- (-)			
肺気腫	16 (2.9)	13 (2.3)	1.29 (0.61 to 2.70)	0.50	1.66 (0.77 to 3.55)	0.20	1.64 (0.70 to 3.84)	0.25		
肺炎	51 (9.3)	49 (8.6)	1.09 (0.72 to 1.65)	0.68	1.18 (0.78 to 1.79)	0.43	1.23 (0.77 to 1.94)	0.39		
慢性気管支炎	55 (10.0)	12 (2.1)	5.19 (2.74 to 9.80)	<0.0001	5.55 (2.92 to 10.54)	<0.0001	6.38 (3.29 to 12.38)	<0.0001		
嗄声	53 (9.6)	20 (3.5)	2.94 (1.74 to 4.99)	<0.0001	3.11 (1.82 to 5.30)	<0.0001	3.69 (2.09 to 6.54)	<0.0001		
呼吸困難	27 (4.9)	11 (1.9)	2.63 (1.29 to 5.36)	<0.01	2.92 (1.42 to 5.98)	<0.01	2.51 (1.16 to 5.42)	0.02		
息切れ	114 (20.7)	40 (7.0)	3.48 (2.37 to 5.09)	<0.0001	3.69 (2.50 to 5.44)	<0.0001	3.57 (2.38 to 5.37)	<0.0001		
風邪を引きやすい	201 (36.5)	93 (16.3)	2.97 (2.24 to 3.93)	<0.0001	3.02 (2.27 to 4.01)	<0.0001	3.20 (2.35 to 4.35)	<0.0001		
風邪が治りにくい	139 (25.3)	41 (7.2)	4.38 (3.02 to 6.35)	<0.0001	4.40 (3.03 to 6.40)	<0.0001	4.82 (3.23 to 7.18)	<0.0001		
せき	240 (43.6)	207 (36.2)	1.37 (1.07 to 1.73)	0.01						
たん	254 (46.2)	177 (30.9)	1.91 (1.50 to 2.44)	<0.0001						

\* ロジスティック回帰が適用できない場合は Fisher 正確検定により検定。† 年齢、年齢の 2 乗項により調整。‡ 年齢、BMI、喫煙本数、飲酒量、歩行時間とそれらの 2 乗項により調整。データセットの問題により、年齢などの調整ができなかった場合がある。

表 7-2. のど・気管支・肺の病気 (女性)

疾病等	油症患者		対照集団		OR (crude)	P*	OR (adjusted for age †)	P	OR (adjusted for age and life style ‡)	P
	罹患人数 (%)	罹患人数 (%)	罹患人数 (%)	罹患人数 (%)						
肺がん	5 (0.9)	2 (0.3)	2.77	(0.54 to 14.33)	0.22	2.98	(0.57 to 15.51)	0.19	-	(-)
肺線維症	1 (0.2)	0 (-)	-	(-)	0.48	-	(-)	-	(-)	(-)
無気肺	0 (-)	0 (-)	-	(-)	.	-	(-)	-	(-)	(-)
肺水腫	0 (-)	1 (0.2)	-	(-)	1.00	-	(-)	-	(-)	(-)
肺気腫	7 (1.2)	7 (1.1)	1.10	(0.38 to 3.16)	0.86	1.22	(0.42 to 3.52)	0.71	-	(-)
肺炎	57 (9.8)	49 (7.7)	1.31	(0.88 to 1.96)	0.18	1.32	(0.88 to 1.98)	0.17	1.37	(0.87 to 2.15)
慢性気管支炎	57 (9.8)	27 (4.2)	2.47	(1.54 to 3.96)	<0.001	2.44	(1.51 to 3.92)	<0.001	2.37	(1.42 to 3.97)
嚔声	73 (12.6)	23 (3.6)	3.85	(2.38 to 6.25)	<0.0001	3.93	(2.42 to 6.38)	<0.0001	3.36	(1.99 to 5.67)
呼吸困難	47 (8.1)	16 (2.5)	3.43	(1.92 to 6.12)	<0.0001	3.56	(1.99 to 6.36)	<0.0001	3.23	(1.71 to 6.10)
息切れ	116 (20.0)	52 (8.1)	2.82	(1.99 to 4.00)	<0.0001	3.01	(2.11 to 4.30)	<0.0001	2.75	(1.85 to 4.09)
風邪を引きやすい	245 (42.2)	99 (15.5)	3.98	(3.04 to 5.22)	<0.0001	3.97	(3.02 to 5.20)	<0.0001	3.60	(2.68 to 4.83)
風邪が治りにくい	193 (33.2)	71 (11.1)	3.99	(2.95 to 5.39)	<0.0001	3.86	(2.85 to 5.23)	<0.0001	3.72	(2.69 to 5.15)
せき	242 (41.7)	227 (35.5)	1.30	(1.03 to 1.64)	0.03					
たん	227 (39.1)	159 (24.8)	1.94	(1.52 to 2.48)	<0.0001					

\* ロジスティック回帰が適用できない場合は Fisher 正確検定により検定。† 年齢、年齢の 2 乗項により調整。‡ 年齢、BMI、喫煙本数、飲酒量、歩行時間とそれらの 2 乗項により調整。データセットの問題により、年齢などの調整ができなかった場合がある。



表 8-1. 心臓の病気 (男性)

疾病等	油症患者 罹患人数 (%)	対照集団 罹患人数 (%)	OR (crude)	P*	OR (adjusted for age †)	P	OR (adjusted for age and life style ‡)	P
心筋梗塞	11 (2.0)	18 (3.1)	0.63 (0.29 to 1.34)	0.23	0.71 (0.33 to 1.54)	0.39	0.71 (0.30 to 1.68)	0.44
狭心症	36 (6.5)	35 (6.1)	1.07 (0.66 to 1.74)	0.77	1.13 (0.69 to 1.84)	0.62	1.31 (0.78 to 2.20)	0.31
心不全	13 (2.4)	6 (1.0)	2.28 (0.86 to 6.05)	0.10	2.65 (0.99 to 7.10)	0.05	3.19 (1.07 to 9.52)	0.04
心肥大	29 (5.3)	12 (2.1)	2.60 (1.31 to 5.14)	<0.01	2.80 (1.40 to 5.58)	<0.01	2.68 (1.31 to 5.50)	<0.01
不整脈	117 (21.3)	77 (13.5)	1.74 (1.27 to 2.38)	<0.001	1.84 (1.34 to 2.54)	<0.001	2.22 (1.57 to 3.13)	<0.0001
頻脈	13 (2.4)	5 (0.9)	2.75 (0.97 to 7.75)	0.06	2.64 (0.92 to 7.59)	0.07	3.21 (1.00 to 10.29)	0.05
動悸	102 (18.5)	34 (5.9)	3.60 (2.40 to 5.42)	<0.0001	3.69 (2.44 to 5.58)	<0.0001	3.81 (2.48 to 5.86)	<0.0001

\* ロジスティック回帰が適用できない場合は Fisher 正確検定により検定。† 年齢、年齢の 2 乗項により調整。‡ 年齢、BMI、喫煙本数、飲酒量、歩行時間とそれらの 2 乗項により調整。

表 8-2. 心臓の病気 (女性)

疾病等	油症患者		対照集団		OR (crude)	P*	OR (adjusted for age †)		OR (adjusted for age and life style ‡)	
	罹患人数 (%)	罹患人数 (%)	罹患人数 (%)	罹患人数 (%)			P	P		
心筋梗塞	15 (2.6)	4 (0.6)	4.21 (1.39 to 12.77)	0.01	4.58 (1.48 to 14.11)	<0.01	4.07 (1.22 to 13.56)	0.02		
狭心症	40 (6.9)	22 (3.4)	2.08 (1.22 to 3.54)	<0.01	2.28 (1.32 to 3.93)	<0.01	2.49 (1.36 to 4.57)	<0.01		
心不全	13 (2.2)	4 (0.6)	3.64 (1.18 to 11.22)	0.02	4.28 (1.37 to 13.31)	0.01	6.35 (1.68 to 24.01)	<0.01		
心肥大	46 (7.9)	13 (2.0)	4.15 (2.22 to 7.76)	<0.0001	4.71 (2.50 to 8.89)	<0.0001	4.60 (2.35 to 9.04)	<0.0001		
不整脈	112 (19.3)	76 (11.9)	1.77 (1.29 to 2.43)	<0.001	1.84 (1.34 to 2.55)	<0.001	1.96 (1.38 to 2.79)	<0.001		
頻脈	30 (5.2)	11 (1.7)	3.11 (1.55 to 6.27)	<0.01	3.24 (1.60 to 6.55)	<0.01	3.76 (1.78 to 7.97)	<0.001		
動悸	160 (27.5)	60 (9.4)	3.67 (2.66 to 5.07)	<0.0001	3.75 (2.71 to 5.21)	<0.0001	3.51 (2.45 to 5.04)	<0.0001		

\* ロジスティック回帰が適用できない場合は Fisher 正確検定により検定。† 年齢、年齢の 2 乗項により調整。‡ 年齢、BMI、喫煙本数、飲酒量、歩行時間とそれらの 2 乗項により調整。

表 9-1. 高血圧や血管の病気の病気 (男性)

疾病等	油症患者 罹患人数 (%)	対照集団 罹患人数 (%)	OR (crude)	P*	OR (adjusted for age †)	P	OR (adjusted for age and life style ‡)	P
高血圧	187 (34.0)	174 (30.4)	1.18 (0.92 to 1.51)	0.20	1.34 (1.02 to 1.75)	0.03	1.43 (1.06 to 1.93)	0.02
低血圧	39 (7.1)	21 (3.7)	2.00 (1.16 to 3.45)	0.01	2.05 (1.18 to 3.55)	0.01	2.20 (1.25 to 3.88)	<0.01
動脈硬化	29 (5.3)	28 (4.9)	1.08 (0.63 to 1.84)	0.77	1.25 (0.72 to 2.16)	0.42	1.27 (0.70 to 2.31)	0.43
動脈瘤	14 (2.5)	12 (2.1)	1.22 (0.56 to 2.66)	0.62	1.46 (0.66 to 3.22)	0.35	- (-)	
静脈炎	0 (-)	0 (-)	- (-)	.	- (-)		- (-)	
静脈瘤	13 (2.4)	7 (1.2)	1.95 (0.77 to 4.93)	0.16	2.23 (0.87 to 5.68)	0.09	2.22 (0.83 to 5.91)	0.11

\* ロジステイック回帰が適用できない場合は Fisher 正確検定により検定。† 年齢、年齢の 2 乗項により調整。‡ 年齢、BMI、喫煙本数、飲酒量、歩行時間とそれらの 2 乗項により調整。

表 9-2. 高血圧や血管の病気の病気 (女性)

疾病等	油症患者 罹患人数 (%)	対照集団 罹患人数 (%)	OR (crude)	P*	OR (adjusted for age †)	P	OR (adjusted for age and life style ‡)	P
高血圧	198 (34.1)	178 (27.8)	1.34 (1.05 to 1.71)	0.02	1.57 (1.20 to 2.05)	<0.01	1.54 (1.14 to 2.09)	<0.01
低血圧	104 (17.9)	61 (9.5)	2.07 (1.48 to 2.90)	<0.0001	2.07 (1.47 to 2.92)	<0.0001	2.23 (1.53 to 3.26)	<0.0001
動脈硬化	35 (6.0)	8 (1.3)	5.06 (2.33 to 11.01)	<0.0001	5.62 (2.56 to 12.33)	<0.0001	- (-)	
動脈瘤	4 (0.7)	1 (0.2)	4.43 (0.49 to 39.75)	0.18	- (-)		- (-)	
静脈炎	3 (0.5)	0 (-)	- (-)	0.11	- (-)		- (-)	
静脈瘤	26 (4.5)	13 (2.0)	2.26 (1.15 to 4.44)	0.02	2.37 (1.20 to 4.68)	0.01	2.65 (1.26 to 5.59)	0.01

\* ロジステイック回帰が適用できない場合は Fisher 正確検定により検定。† 年齢、年齢の 2 乗項により調整。‡ 年齢、BMI、喫煙本数、飲酒量、歩行時間とそれらの 2 乗項により調整。

表 10-1. 肝臓・胆嚢・脾臓の病気の病気 (男性)

疾病等	油症患者		対照集団		OR (crude)	P*	OR (adjusted for age †)	P	OR (adjusted for age and life style ‡)	P
	罹患者数 (%)	罹患者数 (%)	罹患者数 (%)	罹患者数 (%)						
肝臓がん	7 (1.3)	5 (0.9)	1.46 (0.46 to 4.63)	0.52	1.72 (0.54 to 5.50)	0.36	- (-)			
胆嚢がん	2 (0.4)	1 (0.2)	2.08 (0.19 to 23.05)	0.55	- (-)		- (-)			
B型肝炎	15 (2.7)	6 (1.0)	2.64 (1.02 to 6.87)	0.05	2.59 (0.99 to 6.75)	0.05	2.97 (1.12 to 7.91)	0.03		
C型肝炎	8 (1.5)	8 (1.4)	1.04 (0.39 to 2.79)	0.94	1.09 (0.40 to 2.96)	0.86	0.96 (0.32 to 2.88)	0.94		
肝機能障害	71 (12.9)	20 (3.5)	4.09 (2.45 to 6.82)	<0.0001	4.11 (2.46 to 6.88)	<0.0001	4.19 (2.45 to 7.17)	<0.0001		
胆嚢炎	13 (2.4)	14 (2.4)	0.96 (0.45 to 2.07)	0.93	1.01 (0.47 to 2.17)	0.99	0.98 (0.42 to 2.30)	0.96		
胆石症	43 (7.8)	32 (5.6)	1.43 (0.89 to 2.30)	0.14	1.54 (0.95 to 2.48)	0.08	1.55 (0.93 to 2.60)	0.10		
黄疸	14 (2.5)	10 (1.7)	1.47 (0.65 to 3.33)	0.36	1.56 (0.68 to 3.56)	0.29	1.50 (0.62 to 3.61)	0.37		
脾腫	2 (0.4)	2 (0.3)	1.04 (0.15 to 7.41)	0.97	1.07 (0.15 to 7.72)	0.94	- (-)			

\* ロジスティック回帰が適用できない場合は Fisher 正確検定により検定。† 年齢、年齢の 2 乗項により調整。‡ 年齢、BMI、喫煙本数、飲酒量、歩行時間とそれらの 2 乗項により調整。

表 10-2. 肝臓・胆嚢・脾臓の病気の病気 (女性)

疾病等	油症患者 罹患人数 (%)	対照集団 罹患人数 (%)	OR (crude)	P*	OR (adjusted for age †)	P	OR (adjusted for age and life style ‡)	P
肝臓がん	3 (0.5)	5 (0.8)	0.66 (0.16 to 2.77)	0.57	0.71 (0.17 to 2.98)	0.64	- (-)	
胆嚢がん	0 (-)	3 (0.5)	- (-)	0.25	- (-)		- (-)	
B型肝炎	18 (3.1)	6 (0.9)	3.38 (1.33 to 8.57)	0.01	3.37 (1.33 to 8.58)	0.01	3.66 (1.40 to 9.60)	<0.01
C型肝炎	16 (2.8)	10 (1.6)	1.78 (0.80 to 3.96)	0.16	1.86 (0.83 to 4.14)	0.13	1.78 (0.75 to 4.18)	0.19
肝機能障害	61 (10.5)	15 (2.3)	4.89 (2.75 to 8.70)	<0.0001	5.04 (2.82 to 9.00)	<0.0001	4.86 (2.59 to 9.12)	<0.0001
胆嚢炎	15 (2.6)	11 (1.7)	1.52 (0.69 to 3.33)	0.30	1.38 (0.61 to 3.11)	0.44	1.41 (0.56 to 3.51)	0.46
胆石症	51 (8.8)	36 (5.6)	1.61 (1.04 to 2.51)	0.03	1.74 (1.11 to 2.73)	0.01	1.57 (0.96 to 2.56)	0.07
黄疸	16 (2.8)	9 (1.4)	1.99 (0.87 to 4.53)	0.10	2.05 (0.89 to 4.69)	0.09	2.03 (0.79 to 5.20)	0.14
脾腫	5 (0.9)	1 (0.2)	5.55 (0.65 to 47.62)	0.12	- (-)		- (-)	

\* ロジスティック回帰が適用できない場合は Fisher 正確検定により検定。† 年齢、年齢の 2 乗項により調整。‡ 年齢、BMI、喫煙本数、飲酒量、歩行時間とそれらの 2 乗項により調整。

表 1 1 - 1. 膵臓の病気 (男性)

疾病等	油症患者 罹患人数 (%)	対照集団 罹患人数 (%)	OR (crude)	P*	OR (adjusted for age †)	P	OR (adjusted for age and life style ‡)	P
膵臓がん	3 (0.5)	1 (0.2)	3.13 (0.32 to 30.20)	0.32	- (-)	-	- (-)	
膵炎	17 (3.1)	9 (1.6)	2.00 (0.88 to 4.51)	0.10	2.04 (0.90 to 4.63)	0.09	2.32 (0.99 to 5.45)	0.05
糖尿病	63 (11.5)	52 (9.1)	1.29 (0.88 to 1.91)	0.19	1.39 (0.93 to 2.07)	0.11	1.30 (0.85 to 1.99)	0.23

\* ロジステイック回帰が適用できない場合は Fisher 正確検定により検定。† 年齢、年齢の 2 乗項により調整。‡ 年齢、BMI、喫煙本数、飲酒量、歩行時間とそれらの 2 乗項により調整。

表 1 1 - 2. 膵臓の病気 (女性)

疾病等	油症患者 罹患人数 (%)	対照集団 罹患人数 (%)	OR (crude)	P*	OR (adjusted for age †)	P	OR (adjusted for age and life style ‡)	P
膵臓がん	2 (0.3)	1 (0.2)	2.21 (0.20 to 24.41)	0.52	- (-)	-	- (-)	
膵炎	27 (4.6)	11 (1.7)	2.79 (1.37 to 5.67)	<0.01	2.93 (1.43 to 5.98)	<0.01	3.66 (1.65 to 8.10)	<0.01
糖尿病	50 (8.6)	20 (3.1)	2.92 (1.72 to 4.97)	<0.0001	3.13 (1.83 to 5.36)	<0.0001	3.28 (1.78 to 6.04)	<0.001

\* ロジステイック回帰が適用できない場合は Fisher 正確検定により検定。† 年齢、年齢の 2 乗項により調整。‡ 年齢、BMI、喫煙本数、飲酒量、歩行時間とそれらの 2 乗項により調整。

表 1 2 - 1. 腎臓・膀胱の病気の病気 (男性)

疾病等	油症患者		対照集団		OR (crude)	P*	OR (adjusted for age †)	P	OR (adjusted for age and life style ‡)	P
	罹患人数 (%)	罹患人数 (%)	罹患人数 (%)	罹患人数 (%)						
腎がん	2 (0.4)	2 (0.3)	1.04 (0.15 to 7.41)	0.97	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)
膀胱がん	8 (1.5)	3 (0.5)	2.80 (0.74 to 10.61)	0.13	3.45 (0.90 to 13.25)	0.07	2.09 (0.48 to 9.02)	0.32	2.09 (0.48 to 9.02)	0.32
腎炎	21 (3.8)	12 (2.1)	1.85 (0.90 to 3.80)	0.09	1.89 (0.92 to 3.90)	0.08	2.01 (0.94 to 4.29)	0.07	2.01 (0.94 to 4.29)	0.07
膀胱炎	34 (6.2)	21 (3.7)	1.73 (0.99 to 3.02)	0.05	1.79 (1.02 to 3.13)	0.04	2.01 (1.11 to 3.61)	0.02	2.01 (1.11 to 3.61)	0.02
腎結石	29 (5.3)	12 (2.1)	2.60 (1.31 to 5.14)	<0.01	2.61 (1.31 to 5.19)	<0.01	3.13 (1.53 to 6.38)	<0.01	3.13 (1.53 to 6.38)	<0.01
尿管結石	45 (8.2)	54 (9.4)	0.85 (0.56 to 1.29)	0.46	0.83 (0.55 to 1.27)	0.39	0.87 (0.56 to 1.37)	0.55	0.87 (0.56 to 1.37)	0.55
膀胱結石	11 (2.0)	9 (1.6)	1.28 (0.52 to 3.11)	0.59	1.39 (0.57 to 3.40)	0.47	1.65 (0.63 to 4.30)	0.31	1.65 (0.63 to 4.30)	0.31
血尿	55 (10.0)	29 (5.1)	2.08 (1.31 to 3.32)	<0.01	2.13 (1.33 to 3.42)	<0.01	2.06 (1.24 to 3.41)	<0.01	2.06 (1.24 to 3.41)	<0.01
蛋白尿	39 (7.1)	25 (4.4)	1.67 (1.00 to 2.80)	0.05	1.60 (0.95 to 2.69)	0.08	1.62 (0.93 to 2.81)	0.09	1.62 (0.93 to 2.81)	0.09

\* ロジスティック回帰が適用できない場合は Fisher 正確検定により検定。† 年齢、年齢の 2 乗項により調整。‡ 年齢、BMI、喫煙本数、飲酒量、歩行時間とそれらの 2 乗項により調整。

表 1 2 - 2. 腎臓・膀胱の病気の病気 (女性)

疾病等	油症患者		対照集団		OR (crude)	P*	OR (adjusted for age †)	P	OR (adjusted for age and life style ‡)	P
	罹患人数 (%)	罹患人数 (%)	罹患人数 (%)	罹患人数 (%)						
腎がん	0 (-)	2 (0.3)	- (-)	- (-)	- (-)	0.50	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)
膀胱がん	1 (0.2)	0 (-)	- (-)	- (-)	- (-)	0.48	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)
腎炎	47 (8.1)	30 (4.7)	1.79 (1.12 to 2.87)	1.11 (0.86 to 1.42)	1.79 (1.12 to 2.87)	0.02	1.83 (1.14 to 2.94)	0.01	2.19 (1.30 to 3.69)	<0.01
膀胱炎	165 (28.4)	169 (26.4)	1.11 (0.86 to 1.42)	1.11 (0.86 to 1.42)	1.11 (0.86 to 1.42)	0.44	1.06 (0.82 to 1.37)	0.64	0.98 (0.74 to 1.30)	0.87
腎結石	9 (1.5)	11 (1.7)	0.90 (0.37 to 2.19)	0.90 (0.37 to 2.19)	0.90 (0.37 to 2.19)	0.82	0.89 (0.37 to 2.18)	0.80	0.97 (0.36 to 2.63)	0.95
尿管結石	13 (2.2)	18 (2.8)	0.79 (0.38 to 1.63)	0.79 (0.38 to 1.63)	0.79 (0.38 to 1.63)	0.52	0.78 (0.38 to 1.60)	0.49	0.67 (0.29 to 1.52)	0.34
膀胱結石	3 (0.5)	3 (0.5)	1.10 (0.22 to 5.48)	1.10 (0.22 to 5.48)	1.10 (0.22 to 5.48)	0.91	1.18 (0.24 to 5.89)	0.84	- (-)	- (-)
血尿	100 (17.2)	46 (7.2)	2.68 (1.86 to 3.88)	2.68 (1.86 to 3.88)	2.68 (1.86 to 3.88)	<0.0001	2.69 (1.85 to 3.90)	<0.0001	3.13 (2.10 to 4.69)	<0.0001
蛋白尿	49 (8.4)	31 (4.8)	1.81 (1.14 to 2.88)	1.81 (1.14 to 2.88)	1.81 (1.14 to 2.88)	0.01	1.85 (1.16 to 2.95)	<0.01	2.00 (1.20 to 3.33)	<0.01

\* ロジスティック回帰が適用できない場合は Fisher 正確検定により検定。† 年齢、年齢の 2 乗項により調整。‡ 年齢、BMI、喫煙本数、飲酒量、歩行時間とそれらの 2 乗項により調整。



表 1 3 - 1. 食道・胃・腸・肛門の病気 (男性)

疾病等	油症患者		対照集団		OR (crude)	P*	OR (adjusted for age †)		OR (adjusted for age and life style ‡)	
	罹患人数 (%)	罹患人数 (%)	罹患人数 (%)	罹患人数 (%)			P	P	P	P
食道がん	1 (0.2)	2 (0.3)	0.52 (0.05 to 5.74)	0.59	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)	
胃がん	14 (2.5)	10 (1.7)	1.47 (0.65 to 3.33)	0.36	1.78 (0.77 to 4.09)	0.18	1.40 (0.57 to 3.44)	0.46		
大腸がん	11 (2.0)	10 (1.7)	1.15 (0.48 to 2.72)	0.76	1.31 (0.55 to 3.14)	0.55	0.87 (0.33 to 2.30)	0.78		
大腸ポリープ	89 (16.2)	60 (10.5)	1.65 (1.16 to 2.34)	<0.01	1.83 (1.28 to 2.64)	<0.01	1.99 (1.35 to 2.95)	<0.001		
慢性胃炎	66 (12.0)	38 (6.6)	1.92 (1.26 to 2.91)	<0.01	1.99 (1.30 to 3.03)	<0.01	1.99 (1.27 to 3.14)	<0.01		
胃潰瘍	94 (17.1)	61 (10.7)	1.73 (1.22 to 2.44)	<0.01	1.71 (1.20 to 2.42)	<0.01	1.69 (1.16 to 2.46)	<0.01		
十二指腸潰瘍	82 (14.9)	47 (8.2)	1.96 (1.34 to 2.86)	<0.001	1.93 (1.32 to 2.84)	<0.001	2.02 (1.34 to 3.06)	<0.001		
腸閉塞	10 (1.8)	7 (1.2)	1.49 (0.56 to 3.96)	0.42	1.58 (0.59 to 4.21)	0.36	1.44 (0.50 to 4.13)	0.49		
下痢	203 (36.9)	215 (37.6)	0.97 (0.76 to 1.24)	0.81						
便秘	160 (29.1)	116 (20.3)	1.61 (1.23 to 2.12)	<0.001						
腹部膨満感	107 (19.5)	41 (7.2)	3.13 (2.14 to 4.58)	<0.0001						
痔疾	164 (29.8)	154 (26.9)	1.15 (0.89 to 1.50)	0.28						

\* ロジスティック回帰が適用できない場合は Fisher 正確検定により検定。† 年齢、年齢の 2 乗項により調整。‡ 年齢、BMI、喫煙本数、飲酒量、歩行時間とそれらの 2 乗項により調整。データセットの問題により、年齢などの調整ができなかった場合がある。

表 1 3 - 2. 食道・胃・腸・肛門の病気 (女性)

疾病等	油症患者		対照集団		OR (crude)	P*	OR (adjusted for age †)	P	OR (adjusted for age and life style ‡)	P
	罹患人数 (%)	罹患人数 (%)	罹患人数 (%)	罹患人数 (%)						
食道がん	0 (0)	0 (0)	- (-)	- (-)	- (-)	.	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)
胃がん	5 (0.9)	2 (0.3)	2.77 (0.54 to 14.33)	0.22	3.04 (0.58 to 15.81)	0.19	0.19	0.19	0.19	0.19
大腸がん	4 (0.7)	11 (1.7)	0.40 (0.13 to 1.25)	0.11	0.43 (0.13 to 1.35)	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15
大腸ポリープ	50 (8.6)	31 (4.8)	1.85 (1.16 to 2.94)	<0.01	1.97 (1.23 to 3.15)	<0.01	<0.01	2.28 (1.37 to 3.79)	<0.01	<0.01
慢性胃炎	62 (10.7)	43 (6.7)	1.66 (1.10 to 2.49)	0.01	1.65 (1.10 to 2.48)	0.02	0.02	1.58 (1.01 to 2.47)	0.04	0.04
胃潰瘍	53 (9.1)	42 (6.6)	1.43 (0.94 to 2.18)	0.10	1.43 (0.93 to 2.18)	0.10	0.10	1.56 (0.98 to 2.49)	0.06	0.06
十二指腸潰瘍	31 (5.3)	20 (3.1)	1.75 (0.98 to 3.10)	0.06	1.68 (0.94 to 3.01)	0.08	0.08	1.64 (0.87 to 3.12)	0.13	0.13
腸閉塞	16 (2.8)	3 (0.5)	6.01 (1.74 to 20.74)	<0.01	6.11 (1.77 to 21.12)	<0.01	<0.01	6.52 (1.81 to 23.42)	<0.01	<0.01
下痢	185 (31.8)	202 (31.6)	1.01 (0.80 to 1.29)	0.92						
便秘	296 (50.9)	271 (42.3)	1.41 (1.13 to 1.77)	<0.01						
腹部膨満感	171 (29.4)	85 (13.3)	2.72 (2.04 to 3.64)	<0.0001						
痔疾	147 (25.3)	123 (19.2)	1.42 (1.09 to 1.87)	0.01						

\* ロジスティック回帰が適用できない場合は Fisher 正確検定により検定。† 年齢、年齢の 2 乗項により調整。‡ 年齢、BMI、喫煙本数、飲酒量、歩行時間とそれらの 2 乗項により調整。データセットの問題により、年齢などの調整ができなかった場合がある。

表 1 4 - 1. 血液・リンパの病気の病気 (男性)

疾病等	油症患者 罹患人数 (%)	対照集団 罹患人数 (%)	OR (crude)	P*	OR (adjusted for age †)	P	OR (adjusted for age and life style ‡)	P
白血病	1 (0.2)	1 (0.2)	1.04 (0.06 to 16.67)	0.98	- (-)	- (-)	- (-)	
悪性リンパ腫	1 (0.2)	4 (0.7)	0.26 (0.03 to 2.32)	0.23	- (-)	- (-)	- (-)	
高脂血症	66 (12.0)	52 (9.1)	1.36 (0.93 to 2.00)	0.11	1.37 (0.93 to 2.02)	0.11	1.70 (1.13 to 2.58)	0.01
貧血	56 (10.2)	22 (3.8)	2.83 (1.71 to 4.71)	<0.0001	2.86 (1.72 to 4.78)	<0.0001	3.00 (1.74 to 5.17)	<0.0001
リンパ節の腫大	14 (2.5)	2 (0.3)	7.44 (1.68 to 32.91)	<0.01	7.35 (1.66 to 32.58)	<0.01	7.42 (1.64 to 33.66)	<0.01

\* ロジステイック回帰が適用できない場合は Fisher 正確検定により検定。† 年齢、年齢の 2 乗項により調整。‡ 年齢、BMI、喫煙本数、飲酒量、歩行時間とそれらの 2 乗項により調整。

表 1 4 - 2. 血液・リンパの病気の病気 (女性)

疾病等	油症患者 罹患人数 (%)	対照集団 罹患人数 (%)	OR (crude)	P*	OR (adjusted for age †)	P	OR (adjusted for age and life style ‡)	P
白血病	0 (-)	0 (-)	- (-)	.	- (-)	- (-)	- (-)	
悪性リンパ腫	1 (0.2)	7 (1.1)	0.16 (0.02 to 1.27)	0.08	- (-)	- (-)	- (-)	
高脂血症	87 (15.0)	50 (7.8)	2.08 (1.44 to 3.00)	<0.0001	2.18 (1.49 to 3.18)	<0.0001	2.36 (1.57 to 3.54)	<0.0001
貧血	153 (26.3)	128 (20.0)	1.43 (1.09 to 1.87)	<0.01	1.41 (1.07 to 1.86)	0.01	1.40 (1.03 to 1.90)	0.03
リンパ節の腫大	17 (2.9)	9 (1.4)	2.11 (0.93 to 4.78)	0.07	2.03 (0.90 to 4.61)	0.09	1.60 (0.65 to 3.93)	0.31

\* ロジステイック回帰が適用できない場合は Fisher 正確検定により検定。† 年齢、年齢の 2 乗項により調整。‡ 年齢、BMI、喫煙本数、飲酒量、歩行時間とそれらの 2 乗項により調整。

表 15. 子宮・卵巣・婦人科系の病気の病気 (女性)

疾病等	油症患者		対照集団		OR (crude)	P*	OR (adjusted for age †)	P	OR (adjusted for age and life style ‡)	P
	罹患人数 (%)	罹患人数 (%)	罹患人数 (%)	罹患人数 (%)						
子宮がん	9 (1.5)	12 (1.9)	0.82 (0.34 to 1.97)	0.66	0.81 (0.33 to 2.01)	0.65	- (-)			
卵巣がん	2 (0.3)	1 (0.2)	2.21 (0.20 to 24.41)	0.52	- (-)		- (-)			
乳がん	12 (2.1)	10 (1.6)	1.33 (0.57 to 3.10)	0.51	1.37 (0.58 to 3.20)	0.47	- (-)			
子宮内膜症	32 (5.5)	34 (5.3)	1.04 (0.63 to 1.71)	0.88	0.97 (0.58 to 1.59)	0.89	1.06 (0.62 to 1.81)		0.84	
子宮筋腫	86 (14.8)	102 (15.9)	0.92 (0.67 to 1.25)	0.58	0.89 (0.65 to 1.22)	0.48	0.99 (0.70 to 1.40)		0.97	
卵巣のう腫	22 (3.8)	21 (3.3)	1.16 (0.63 to 2.13)	0.63	1.05 (0.57 to 1.96)	0.87	0.97 (0.49 to 1.94)		0.94	
月経困難症	97 (16.7)	73 (11.4)	1.56 (1.12 to 2.16)	<0.01	1.49 (1.06 to 2.08)	0.02	1.47 (1.02 to 2.12)		0.04	
不正出血	52 (9.0)	44 (6.9)	1.33 (0.88 to 2.02)	0.18	1.31 (0.86 to 2.00)	0.21	1.23 (0.76 to 1.97)		0.40	
月経不順	81 (13.9)	82 (12.8)	1.10 (0.79 to 1.53)	0.56	1.06 (0.76 to 1.48)	0.74	1.02 (0.70 to 1.49)		0.91	
過多月経	82 (14.1)	35 (5.5)	2.84 (1.88 to 4.29)	<0.0001	2.70 (1.78 to 4.11)	<0.0001	2.48 (1.58 to 3.88)		<0.0001	
過少月経	28 (4.8)	7 (1.1)	4.58 (1.98 to 10.56)	<0.001	4.29 (1.85 to 9.97)	<0.001	3.39 (1.38 to 8.34)		<0.01	

\* ロジスティック回帰が適用できない場合は Fisher 正確検定により検定。† 年齢、年齢の 2 乗項により調整。‡ 年齢、BMI、喫煙本数、飲酒量、歩行時間とそれらの 2 乗項により調整。

表 16. 前立腺・男性機能に関する病気 (男性)

疾病等	油症患者		対照集団		OR (crude)	P*	OR (adjusted for age †)		OR (adjusted for age † and life style ‡)	
	罹患人数 (%)	罹患人数 (%)	罹患人数 (%)	罹患人数 (%)			P	P		
前立腺がん	10 (1.8)	17 (3.0)	0.60 (0.27 to 1.33)	0.21	0.76 (0.34 to 1.70)	0.50	0.71 (0.30 to 1.66)	0.42		
前立腺肥大	62 (11.3)	78 (13.6)	0.80 (0.56 to 1.15)	0.23	0.95 (0.65 to 1.40)	0.81	1.02 (0.67 to 1.54)	0.93		
男性不妊	6 (1.1)	1 (0.2)	6.30 (0.76 to 52.48)	0.09	- (-)	-	- (-)	-		
インポテンツ	24 (4.4)	14 (2.4)	1.82 (0.93 to 3.55)	0.08	1.91 (0.97 to 3.77)	0.06	2.15 (1.04 to 4.45)	0.04		

\* ロジスティック回帰が適用できない場合は Fisher 正確検定により検定。† 年齢、年齢の 2 乗項により調整。‡ 年齢、BMI、喫煙本数、飲酒量、歩行時間とそれらの 2 乗項により調整。

表 17-1. 骨・関節の病気の病気 (男性)

疾病等	油症患者		対照集団		OR (crude)	P*	OR (adjusted for age †)		OR (adjusted for age † and life style ‡)	
	罹患人数 (%)	罹患人数 (%)	罹患人数 (%)	罹患人数 (%)			OR	P	OR	P
椎間板ヘルニア	89 (16.2)	59 (10.3)	1.68 (1.18 to 2.39)	1.68 (1.18 to 2.39)	1.68 (1.18 to 2.39)	<0.01	1.68 (1.18 to 2.39)	<0.01	1.78 (1.22 to 2.61)	<0.01
骨粗鬆症	13 (2.4)	11 (1.9)	1.23 (0.55 to 2.78)	1.23 (0.55 to 2.78)	1.23 (0.55 to 2.78)	0.61	1.53 (0.67 to 3.51)	0.31	1.89 (0.79 to 4.53)	0.16
骨の変形	45 (8.2)	18 (3.1)	2.74 (1.57 to 4.80)	2.74 (1.57 to 4.80)	2.74 (1.57 to 4.80)	<0.001	3.10 (1.76 to 5.48)	<0.0001	3.20 (1.73 to 5.92)	<0.001
ガンダリオン	18 (3.3)	4 (0.7)	4.80 (1.62 to 14.29)	4.80 (1.62 to 14.29)	4.80 (1.62 to 14.29)	<0.01	4.84 (1.62 to 14.44)	<0.01	5.06 (1.65 to 15.47)	<0.01
痛風	49 (8.9)	47 (8.2)	1.09 (0.72 to 1.66)	1.09 (0.72 to 1.66)	1.09 (0.72 to 1.66)	0.68	1.08 (0.71 to 1.65)	0.71	1.24 (0.78 to 1.96)	0.36
関節痛	194 (35.3)	69 (12.1)	3.97 (2.92 to 5.40)	3.97 (2.92 to 5.40)	3.97 (2.92 to 5.40)	<0.0001				
骨痛	28 (5.1)	0 (0.0)	- (-)	- (-)	- (-)	<0.0001				
肩こり	274 (49.8)	212 (37.1)	1.69 (1.33 to 2.14)	1.69 (1.33 to 2.14)	1.69 (1.33 to 2.14)	<0.0001				
腰痛	374 (68.0)	277 (48.4)	2.26 (1.78 to 2.89)	2.26 (1.78 to 2.89)	2.26 (1.78 to 2.89)	<0.0001				

\* ロジスティック回帰が適用できない場合は Fisher 正確検定により検定。† 年齢、年齢の 2 乗項により調整。‡ 年齢、BMI、喫煙本数、飲酒量、歩行時間とそれらの 2 乗項により調整。データセットの問題により、年齢などの調整ができなかった場合がある。

表 17-2. 骨・関節の病気の病気 (女性)

疾病等	油症患者 罹患人数 (%)	対照集団 罹患人数 (%)	OR (crude)	P*	OR (adjusted for age †)	P	OR (adjusted for age and life style ‡)	P
椎間板ヘルニア	49 (8.4)	16 (2.5)	3.59 (2.02 to 6.39)	<0.0001	3.55 (1.99 to 6.34)	<0.0001	3.95 (2.09 to 7.49)	<0.0001
骨粗鬆症	115 (19.8)	59 (9.2)	2.43 (1.74 to 3.40)	<0.0001	3.11 (2.17 to 4.45)	<0.0001	2.94 (1.98 to 4.35)	<0.0001
骨の変形	110 (18.9)	42 (6.6)	3.33 (2.28 to 4.84)	<0.0001	3.75 (2.54 to 5.53)	<0.0001	3.44 (2.24 to 5.28)	<0.0001
ガンダリオン	30 (5.2)	26 (4.1)	1.29 (0.75 to 2.20)	0.36	1.29 (0.75 to 2.22)	0.36	1.35 (0.73 to 2.49)	0.34
痛風	16 (2.8)	3 (0.5)	6.01 (1.74 to 20.74)	<0.01	6.34 (1.81 to 22.13)	<0.01	5.19 (1.35 to 19.90)	0.02
関節痛	272 (46.8)	121 (18.9)	3.78 (2.92 to 4.88)	<0.0001				
骨痛	71 (12.2)	11 (1.7)	7.96 (4.17 to 15.18)	<0.0001				
肩こり	386 (66.4)	342 (53.4)	1.72 (1.37 to 2.17)	<0.0001				
腰痛	411 (70.7)	307 (48.0)	2.62 (2.07 to 3.32)	<0.0001				

\* ロジスティック回帰が適用できない場合は Fisher 正確検定により検定。† 年齢、年齢の 2 乗項により調整。‡ 年齢、BMI、喫煙本数、飲酒量、歩行時間とそれらの 2 乗項により調整。データセットの問題により、年齢などの調整ができなかった場合がある。

表 18-1. 皮膚・爪の病気 (男性)

疾病等	油症患者 罹患人数 (%)	対照集団 罹患人数 (%)	OR (crude)	P*
皮膚がん	1 (0.2)	0 (0.0)	- (-)	0.49
ざ瘡	189 (34.4)	69 (12.1)	3.82 (2.81 to 5.19)	<0.0001
毛孔の開大・面皰	134 (24.4)	14 (2.4)	12.84 (7.30 to 22.59)	<0.0001
色素沈着	158 (28.7)	3 (0.5)	76.45 (24.22 to 241.31)	<0.0001
爪の変形	208 (37.8)	64 (11.2)	4.83 (3.53 to 6.59)	<0.0001
粉瘤	110 (20.0)	11 (1.9)	12.75 (6.78 to 23.99)	<0.0001
粘液嚢腫	16 (2.9)	0 (0.0)	- (-)	<0.0001
裳蹠膿疱症	14 (2.5)	6 (1.0)	2.46 (0.94 to 6.46)	0.07
湿疹ができやすい	190 (34.5)	58 (10.1)	4.68 (3.38 to 6.46)	<0.0001
皮膚の掻痒	248 (45.1)	141 (24.7)	2.51 (1.95 to 3.24)	<0.0001
乾燥肌	90 (16.4)	36 (6.3)	2.91 (1.94 to 4.37)	<0.0001
脱毛	82 (14.9)	37 (6.5)	2.53 (1.69 to 3.81)	<0.0001
白斑	15 (2.7)	13 (2.3)	1.21 (0.57 to 2.56)	0.63
紫斑	49 (8.9)	32 (5.6)	1.65 (1.04 to 2.62)	0.03

\* ロジスティック回帰が適用できない場合は Fisher 正確検定により検定した。データセットの問題により、年齢などの調整ができなかった。



表 18-2. 皮膚・爪の病気 (女性)

疾病等	油症患者 罹患人数 (%)	対照集団 罹患人数 (%)	OR (crude)	P*
皮膚がん	7 (1.2)	2 (0.3)	3.89 (0.80 to 18.80)	0.09
ざ瘡	213 (36.7)	89 (13.9)	3.58 (2.71 to 4.74)	<0.0001
毛孔の開大・面皰	141 (24.3)	24 (3.8)	8.22 (5.25 to 12.90)	<0.0001
色素沈着	201 (34.6)	15 (2.3)	22.04 (12.85 to 37.82)	<0.0001
爪の変形	219 (37.7)	93 (14.5)	3.56 (2.70 to 4.69)	<0.0001
粉瘤	102 (17.6)	15 (2.3)	8.87 (5.09 to 15.45)	<0.0001
粘液嚢腫	18 (3.1)	2 (0.3)	10.20 (2.36 to 44.15)	<0.01
裳蹠膿疱症	14 (2.4)	6 (0.9)	2.61 (1.00 to 6.83)	0.05
湿疹がでやすい	256 (44.1)	73 (11.4)	6.12 (4.56 to 8.21)	<0.0001
皮膚の掻痒	293 (50.4)	141 (22.0)	3.60 (2.81 to 4.61)	<0.0001
乾燥肌	145 (25.0)	58 (9.1)	3.34 (2.40 to 4.64)	<0.0001
脱毛	78 (13.4)	14 (2.2)	6.93 (3.88 to 12.39)	<0.0001
白斑	30 (5.2)	14 (2.2)	2.43 (1.28 to 4.64)	<0.01
紫斑	86 (14.8)	60 (9.4)	1.68 (1.18 to 2.39)	<0.01

\* ロジスティック回帰が適用できない場合は Fisher 正確検定により検定した。データセットの問題により、年齢などの調整ができなかった。

表 19-1. アレルギー疾患 (男性)

疾病等	油症患者 罹患人数 (%)	対照集団 罹患人数 (%)	OR (crude)	P*
アトピー性皮膚炎	21 (3.8)	23 (4.0)	0.95 (0.52 to 1.73)	0.86
アレルギー性鼻炎	94 (17.1)	96 (16.8)	1.02 (0.75 to 1.40)	0.89
花粉症	108 (19.6)	122 (21.3)	0.90 (0.67 to 1.20)	0.48
喘息	55 (10.0)	37 (6.5)	1.61 (1.04 to 2.48)	0.03
蕁麻疹	66 (12.0)	60 (10.5)	1.16 (0.80 to 1.69)	0.42
食物アレルギー	27 (4.9)	25 (4.4)	1.13 (0.65 to 1.97)	0.67
薬物アレルギー	29 (5.3)	12 (2.1)	2.60 (1.31 to 5.14)	<0.01

\* ロジステイック回帰が適用できない場合は Fisher 正確検定により検定した。データセットの問題により、年齢などの調整ができなかった。

表 19-2. アレルギー疾患 (女性)

疾病等	油症患者 罹患人数 (%)	対照集団 罹患人数 (%)	OR (crude)	P*
アトピー性皮膚炎	42 (7.2)	27 (4.2)	1.77 (1.08 to 2.91)	0.02
アレルギー性鼻炎	144 (24.8)	114 (17.8)	1.52 (1.15 to 2.00)	<0.01
花粉症	132 (22.7)	147 (23.0)	0.99 (0.75 to 1.29)	0.92
喘息	67 (11.5)	33 (5.2)	2.40 (1.55 to 3.70)	<0.0001
蕁麻疹	125 (21.5)	121 (18.9)	1.18 (0.89 to 1.56)	0.26
食物アレルギー	62 (10.7)	41 (6.4)	1.75 (1.16 to 2.63)	<0.01
薬物アレルギー	68 (11.7)	42 (6.6)	1.89 (1.26 to 2.82)	<0.01

\* ロジステイック回帰が適用できない場合は Fisher 正確検定により検定した。データセットの問題により、年齢などの調整ができなかった。

表 20-1. 膠原病 (男性)

疾病等	油症患者 罹患人数 (%)	対照集団 罹患人数 (%)	OR (crude)	P*
関節リウマチ	9 (1.6)	5 (0.9)	1.89 (0.63 to 5.66)	0.26
全身エリテマトーデス	0 (0.0)	0 (0.0)	- (-)	.
強皮症	2 (0.4)	0 (0.0)	- (-)	0.24
皮膚筋症	2 (0.4)	1 (0.2)	2.08 (0.19 to 23.05)	0.55
シュノーグレン症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	- (-)	.
ベーチェット病	1 (0.2)	1 (0.2)	1.04 (0.06 to 16.67)	0.98

\* ロジスティック回帰が適用できない場合は Fisher 正確検定により検定した。データセットの問題により、年齢などの調整ができなかった。

表 20-2. 膠原病 (女性)

疾病等	油症患者 罹患人数 (%)	対照集団 罹患人数 (%)	OR (crude)	P*
関節リウマチ	35 (6.0)	14 (2.2)	2.87 (1.53 to 5.38)	<0.01
全身エリテマトーデス	2 (0.3)	2 (0.3)	1.10 (0.15 to 7.85)	0.92
強皮症	2 (0.3)	0 (0.0)	- (-)	0.23
皮膚筋症	2 (0.3)	1 (0.2)	2.21 (0.20 to 24.41)	0.52
シュノーグレン症候群	4 (0.7)	1 (0.2)	4.43 (0.49 to 39.75)	0.18
ベーチェット病	1 (0.2)	0 (0.0)	- (-)	0.48

\* ロジスティック回帰が適用できない場合は Fisher 正確検定により検定した。データセットの問題により、年齢などの調整ができなかった。

表 2 1 - 1. その他の病気 (男性)

疾病等	油症患者 罹患人数 (%)	対照集団 罹患人数 (%)	OR (crude)	P*
全身倦怠感	322 (58.5)	42 (7.3)	17.82 (12.47 to 25.47)	<0.0001
手足のしびれ	294 (53.5)	84 (14.7)	6.67 (5.01 to 8.88)	<0.0001
体がつる	172 (31.3)	48 (8.4)	4.97 (3.51 to 7.02)	<0.0001
のどがつる	14 (2.5)	4 (0.7)	3.71 (1.21 to 11.34)	0.02
筋肉の痛み	135 (24.5)	60 (10.5)	2.78 (1.99 to 3.86)	<0.0001
体がむくむ	122 (22.2)	15 (2.6)	10.58 (6.10 to 18.36)	<0.0001

\* ロジスティック回帰が適用できない場合は Fisher 正確検定により検定した。データセットの問題により、年齢などの調整ができなかった。

表 2 1 - 2. その他の病気 (女性)

疾病等	油症患者 罹患人数 (%)	対照集団 罹患人数 (%)	OR (crude)	P*
全身倦怠感	353 (60.8)	78 (12.2)	11.16 (8.35 to 14.90)	<0.0001
手足のしびれ	248 (42.7)	96 (15.0)	4.22 (3.21 to 5.54)	<0.0001
体がつる	232 (39.9)	51 (8.0)	7.68 (5.52 to 10.69)	<0.0001
のどがつる	34 (5.9)	5 (0.8)	7.89 (3.07 to 20.32)	<0.0001
筋肉の痛み	162 (27.9)	69 (10.8)	3.20 (2.35 to 4.36)	<0.0001
体がむくむ	215 (37.0)	45 (7.0)	7.77 (5.49 to 10.99)	<0.0001

\* ロジスティック回帰が適用できない場合は Fisher 正確検定により検定した。データセットの問題により、年齢などの調整ができなかった。

## 分担研究報告書

### ダイオキシシが大腸上皮細胞に与える影響

研究分担者 松本 主之 九州大学大学院病態機能内科学 准教授

研究協力者 東 晃一 九州大学大学院病態機能内科学

**研究要旨** ダイオキシシが大腸上皮細胞に与える影響を研究するための基礎実験として、ヒト結腸癌由来細胞株 HCT-116 を用いた実験を開始した。大腸癌の化学予防効果を有するスリダクは、ヒト結腸癌由来細胞株 HCT-116 の増殖を抑制すること、細胞周期の G0/G1 期へ拘束されること、さらにこれらの作用が Wnt/ $\beta$  カテニン系への影響を介することが確認できた。今後、同細胞培養系を用いて、ダイオキシシの影響を検討する予定である。

#### A. 研究目的

ダイオキシシが大腸癌発生のリスクか否かは未だ不明である。CA-AhR 受容体に影響を及ぼし、gain of function による腫瘍化の可能性が推測される。一方で、Wnt/ $\beta$  カテニンシグナル系に対して抑制的に作用し抗腫瘍効果を有する可能性もある。そこで、これらの疑問点を明らかにするための基礎実験を開始した。ダイオキシシが大腸癌細胞に与える影響を検証するための実験系として、ヒト結腸癌由来細胞株 HCT-116 を用いることが妥当か否かを、同細胞株に対するスリダク代謝物の影響をみることで検討した。スリダクは、大腸腺腫症患者に対して大腸腺腫増大抑制効果が証明されている非ステロイド性消炎鎮痛薬である。

#### B. 研究方法

ヒト結腸癌由来細胞株 HCT-116 を用いて、スリダク代謝物である sulfide 体および sulfone 体の影響を検討した。検討方法として、細胞増殖数、Flowcytometry を用いた細胞周期の確認、Wnt/ $\beta$  カテニンシグナル伝達経路の主要な転写因子である TCF7L2 の発現に及ぼす効果、および同シグナル伝達系の標的遺伝子である c-myc と cyclin D1 発現に及ぼす効果を検討した。

TCF7L2 の発現はヒト TCF7L2 遺伝子の 5' 上流領域-1306~-1bp(ベースペア)を含むルシフェラーゼレポーターベクターをトランスフェクションし、ルシフェラーゼ活性を測定した。その他の蛋白発現は western blotting を用いて測定した。

#### C. 研究結果

sulfide 体、sulfone 体それぞれ 100  $\mu$ M の濃度で投薬し、72 時間後までの増殖をみたところ、いずれも 48 時間後より有意に増殖を抑制し、時間依存性の効果がみられた。また、10  $\mu$ M、50  $\mu$ M、100  $\mu$ M の濃度で 72 時間後の細胞数を比較したところ、50  $\mu$ M から有意に増殖を抑制し、濃度依存性の効果を認めた。

細胞周期の解析結果では、sulfide 体により G0/G1 期の割合が有意に増加し、S 期・G2/M 期の割合が有意に減少していた。sulfone 体においても同様の傾向がみられたが、有意差はなかった。

一方、Wnt/ $\beta$  カテニンシグナル伝達経路の TCF7L2 の発現は、sulfide 体、sulfone 体の投与により有意に抑制されていた。そこで TCF7L2 のプロモーター活性への影響を検討したところ、コントロールでは時間依存性にプロモーター活性の上昇がみられたのに対し、sulfide 体および sulfone

体投与によるプロモーター活性への効果はみられなかった。

標的遺伝子のうち c-myc については、sulfide 体、sulfone 体ともに発現を抑制する傾向がみられた。cyclinD1 についても c-myc より弱いながら同様の傾向を示した。

#### D. 考察

本研究では、大腸癌由来の培養細胞を用いて、非ステロイド性消炎鎮痛薬であるスリンダクの代謝体の抗腫瘍効果を検討した。その結果、sulindac sulfide 体と sulfone 体は、いずれもヒト結腸癌由来細胞株 HCT-116 の増殖を抑制すること、および sulindac sulfide 体により、細胞周期の G0/G1 期へ拘束されることが確認できた。一般に sulfide 体はプロスタグランジン産生抑制作用を有しないと考えられており、非ステロイド性消炎鎮痛薬の抗腫瘍効果がプロスタグランジン非依存性に発現する可能性が示唆された。

一方、5. Wnt/ $\beta$ -カテニンシグナル伝達経路の標的遺伝子である c-myc や cyclin D1 の発現を抑制する傾向が認められた。また、これらの抑制は Wnt/ $\beta$ カテニンシグナル伝達経路の主要な転写因子である TCF7L2 の発現抑制を介すること、さらに興味深いことに、TCF7L2 の発現抑制は転写抑制によるものではなく、TCF7L2 の分解亢進に起因する可能性が示唆された。

本年度の研究結果から、ヒト結腸癌由来細胞株 HCT-116 を用いた培養系の実験により、ダイオキシシが大腸上皮細胞へ及ぼす影響を検討することが可能と考えられた。今後、ダイオキシシを用いた検討を行う予定である。

#### E. 結論

HCT-116 の細胞培養系を用いることで、ダイオキシシが大腸上皮細胞に与える影響を検討することが可能である。

#### F. 健康危険情報

現時点ではない。

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

##### 1. 特許取得

なし。

##### 2. 実用新案登録

なし。

## 分担研究報告書

### ダイオキシンの末梢神経伝達機能および脊髄後角シナプス応答に対する 作用機序の解析

研究分担者 吉村 恵 熊本保健科学大学大学院保健科学研究科 教授

**研究要旨** ダイオキシンの慢性投与によってラット末梢神経のなかで触などの情報を伝える A $\beta$ 線維の伝導速度を減弱させたが、脊髄内膠様質でのシナプス応答には顕著な変化が見られないことが明らかになった。

#### A. 研究目的

油症患者の症状の一つに手足の痺れや感覚鈍麻などの感覚神経の異常が報告され、その原因として末梢および脊髄後角における感覚情報処理の何らかの異常が考えられた。そこで、脊髄後角におけるシナプス伝達の可塑的变化を明らかにするため、ダイオキシン慢性投与ラットから脊髄スライスに後根を付した標本作製し、後根刺激によって誘起されるシナプス応答の変化を明らかにすることを目的とした。

#### B. 研究方法

ダイオキシン 30 mg/Kg を経口投与したラットから麻酔下に脊髄を摘出し、脊髄スライスに後根を付した標本作製した。脊髄後角の膠様質細胞からパッチクランプ記録を行い、後根の電気刺激によって誘起されるシナプス応答を解析した。

(倫理面への配慮)

ダイオキシンの経口投与は一度のみで、行

動学的には何ら異常を認めなかった。また、脊髄スライスの作製には麻酔薬を使用しておこない、ラットは殆どストレスを感じていないと考えられる。脊髄摘出後は心、大動脈を切断し出血死に至らしめた。

#### C. 研究結果

正常ラット膠様質細胞から記録を行い、膜電位 -70 mV で興奮性シナプス応答 (EPSC) の頻度と振幅をモデルラットのそれらと比較検討したが、有意な差は認められなかった。次に膜電位 0 mV で抑制性シナプス応答 (IPSC) の比較を行ったが、振幅および頻度には有意な差は見られなかった。自発性応答に加えて後根刺激によって誘起される興奮性および抑制性応答の変化を調べた。有髄の A $\delta$ 線維や無髄の C 線維刺激によって誘起される EPSC と IPSC を膠様質細胞から記録し、それぞれの振幅について検討した。A $\delta$ 線維刺激によって潜時の短い EPSC が、C 線維刺激によって線維の長い EPSC が記録さ

れた。それぞれの振幅を正常ラットのそれと比較検討したが有意な差は認められなかった。次いで、IPSC に付いても調べたがその振幅に関してはいずれも有意な差は見られなかった。

#### D. 考察

本年度は脊髄後角におけるシナプス応答の可塑的な変化について脊髄スライスに後根を付した標本を用いて検討した。しかし、EPSCおよびIPSCいずれも有意な変化を見いだすことは出来なかった。この原因の一つとして、今回記録を行った膠様質細胞は主にA $\delta$ とC線維の入力を受けており、A $\beta$ 線維からの入力は少ない。そのためA $\beta$ 線維の伝導速度の低下による影響が少なかったのかも知れない。A $\beta$ 線維は膠様質よりIII層以下の深部に入力しているため、深層の細胞からの記録が必要と考えられる。また、A $\beta$ 線維は細いA $\delta$ やC線維と比較して機械的な圧迫によって機能障害を容易に起こすことが知られている。例えば長く正座したときにみられる脚の痺れやジンジンする感じなどである。この症状は油症患者が訴えるしびれ感や感覚鈍麻と良く一致しており、それらは主に末梢神経の機能異常によって発生している可能性が高いが、今までの多くの研究から末梢神経の異常は容易に脊髄内での可塑的な変化を引き起こす事が知られている。そのため脊髄内でも何らかの変化が惹起されているものと考えられる。今後、膠様質のみでなく深層の細胞からも記録を行い、脊髄内においても異常が惹起されて

いるか否かを詳細に調べる必要がある。

#### E. 結論

正常とダイオキシン投与ラット脊髄スライス標本を用い、脊髄膠様質細胞から記録を行い、脊髄内での可塑的な変化を検討したが、少なくとも膠様質細胞では有意な変化は見られなかった。

#### F. 研究発表

なし。

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

なし。



## 分担研究報告書

## 大脳認知機能の客観的評価法の開発

研究分担者 林 信太郎 九州大学大学院医学研究院神経内科 助教  
 研究協力者 吉良 潤一 九州大学大学院医学研究院神経内科 教授  
 大八木 保政 九州大学大学院医学研究院神経内科 准教授

**研究要旨 目的：**PCB, PCDF, dioxin による神経障害は感覚神経障害が主であり、末梢神経障害によるものと考えられている。油症患者では、末梢神経障害の客観的指標であるアキレス腱反射の低下を認める人数は経時的に減少する一方、自覚的感覚異常は発症時には 39.1 %であったものが、33 年後には 59.4 %と増加しており客観的感覚障害と自覚的感覚障害に乖離がある。この一因として大脳レベルの感覚認知機能の変化が考えられる。今回、手触り(テクスチャー)弁別課題を用いて得られた脳磁界反応を記録することにより、大脳レベルの感覚認知機能に関わる脳活動を客観的に評価する方法を試みた。**方法：**対象は健常成人 11 名。テクスチャーを実験的に再現した刺激を用いて右母指を刺激し、テクスチャー弁別課題に伴う刺激誘発脳磁界を計測。得られた脳磁波形について解析し、電流源を推定して脳 MRI 上に重畳した。**結果：**両大脳半球に低周波 (5 Hz 以下) の刺激誘発脳磁界を認めた。刺激の弁別をしている時は、していない時に比べて、右頭頂部に強い脳活動を認め、これがテクスチャー弁別に関与している脳活動であると考えられた。電流源は右大脳半球の二次体性感覚野(SII)、側頭頭頂接合部(TPJ)に同定された。**結論：**脳磁図によって、テクスチャー弁別に関わる脳活動を同定することができた。今後、定量的マーカーを確立することで、皮膚受容器～末梢神経～大脳感覚認知機構という油症患者の異常感覚に関与する経路を、網羅的に評価できると期待される。

## A. 研究目的

PCB, PCDF, dioxin による神経障害は感覚神経障害が主であり、末梢神経障害によるものと考えられている。油症患者の神経診察において、末梢神経障害の客観的指標であるアキレス腱反射の低下を認める人数は発症時 34.8%、11 年後 34.6%、33 年後 17.4%と経時的に減少し、正常対照でのアキレス腱反射低下 14.6%に近くなっていた<sup>1-5)</sup>。一方、自覚的感覚異常は発症時には 39.1 %であったものが、11 年後には 46.2 %、33 年後には 59.4 %と増加している。即ち、客観的に評価される末梢神経障害は改善しているのに、自覚的感覚障害は経時的に増悪するという乖離が認められている。この乖離の原因として、皮膚受容器

の障害や大脳レベルの感覚認知機能の変化が考えられる。これまで、ダイオキシン中毒患者の感覚神経の電気生理学的評価には、末梢神経の電気刺激を用いた神経伝導検査が行われてきたが<sup>6-10)</sup>、この検査法では皮膚受容器の障害や大脳レベルの感覚認知機能の変化をとらえることができず、新たな検査方法の開発が必要である。そこで、昨年度は、電気刺激ではなく、触覚刺激で皮膚を刺激して得られた脳磁界反応を記録することにより、皮膚受容器を含めた末梢神経の伝導を客観的に評価する方法を開発した<sup>11)</sup>。今年度は、これに加えて、大脳レベルでの感覚認知機構の評価を行うため、脳磁図を用いて手触り(テクスチャー)の感覚認知に関与する脳活動を同定

することを試みた。

## B. 研究方法

対象は健常成人 11 名。テクスチャーの弁別に関わる脳活動を検出するため、ピエゾ型非磁性触覚刺激装置 (KGS 社製) にて、右母指を刺激し、306-ch 全頭型脳磁計 (Elekta, Neuromag) を用いて、脳活動を記録した。ピエゾ型非磁性触覚刺激装置は 2.4 mm の等間隔で配列され先端が丸みを帯びたプラスチック製 2×4 ピンから構成されており、各ピンの直径は 1.3 mm で点字様に配置されている (図 1)。1500 ms の間に、各ピンを 15 回連続で突出・後退させて皮膚を圧迫し、テクスチャーを実験的に再現した。今回の実験では、二種類の実験刺激を用いた。一つ目は、ピンが規則的な時間間隔 (100ms) で突出・後退する「規則的的刺激」で、これは滑らかな手触りを再現したものである。もう一つは、ピンが不規則な時間間隔 (40ms~160ms) で突出・後退する「不規則的的刺激」であり、これは粗い手触りを再現したものである。2 種類の刺激をランダムに 100 回施行し、被験者には、「規則的」か「不規則的」かの弁別を行ってもらった。脳磁図は、サンプリング周波数 1 kHz、周波数帯域 0.1-330 Hz で記録し、各刺激につき 100 回加算平均し、誘発される脳誘発磁界を記録した。記録をオフラインで解析し、得られた誘発磁界を脳 MRI に重畳し、脳活動の発生源を推定した。

(倫理面での配慮)

個人情報とは原則的に検証の対象としていないが、個人のプライバシーが侵害されぬよう配慮した。

## C. 研究結果

両大脳半球にテクスチャー認知に関連する考えられる低周波 (5 Hz 以下) の誘発磁界を認めた。刺激の弁別をしている時は、していない時に比べて、右頭頂部の脳磁図センサーにおいて、刺激開始後 1200ms~2000ms の時間

帯に強い脳活動を認め、これがテクスチャー弁別に関与している脳活動であると考えられた (図 2)。この脳活動を minimal norm estimation (MNE) 法<sup>12)</sup>を用いて、脳活動の発生源を解析し、脳 MRI に重畳したところ、右大脳半球の二次体性感覚野 (SII) から側頭頭頂接合部 (TPJ) に同定された (図 3)。

## D. 考察

テクスチャーを実験的に再現した皮膚刺激を用いて、テクスチャー弁別に関与する脳磁界活動を検出することが出来た。また、その発生源は、二次体性感覚野 (SII) と側頭頭頂接合部 (TPJ) に同定された。動物実験や、ヒトの機能的 MRI 研究によって、SII がテクスチャー弁別に関与することが報告されており<sup>13-14)</sup>、今回の結果の妥当性を示唆した。過去に TPJ とテクスチャー弁別との関連を示した研究報告はないが、刺激の時間的情報の認知に関与していることを示唆する報告があり<sup>15)</sup>、テクスチャー認知とは「物体表面に触れたとき、時間的間隔が変化する一連の触振動入力を認知すること」という観点から、関連性が示唆された。今回、時間的・空間的に解像度が高い、脳磁計を用いたことで、これまで明らかになっていなかった、テクスチャー認知に関わる TPJ の活動を同定できた可能性がある。近年、「急性疾患の通常の経過あるいは創傷の治癒に要する適切な時間を超えて持続する痛み」である、所謂「慢性疼痛」において、大脳レベルの認知機構の関与を示唆する研究報告が相次いでいる。機能的 MRI を用いた研究では、機械的侵害刺激を加えた場合、慢性疼痛患者群においては visual analog scale (VAS) において健常者群よりも強い痛みが観察されたにもかかわらず、末梢からの痛みの主な中枢である視床の活動性は検出されず、一次体性感覚野 (SI)、SII、帯状回、運動野、補足運動野の活動が出現する事が報告されている<sup>16)</sup>。即ち、慢性疼痛患者では、大脳レベルで疼痛認知機構が変化しており、こ

れが、通常の急性疼痛の治癒期間を超えて持続する痛みの一因となっていることが示唆されている。冒頭で述べたように、油症患者では、異常感覚の一次的な原因と考えられる末梢神経障害は、客観的には経時的に改善しているものの、主観的な異常感覚の割合はむしろ増加している。この現象は、慢性疼痛と類似している点があり、油症患者においても、大脳レベルの感覚認知機構が変容した結果、末梢神経障害の程度からは説明のつかない主観的異常感覚を生じている可能性がある。従って、今回から開発を試みている、脳磁図を用いた大脳感覚認知機構の評価方法は、油症患者における主観的異常感覚のメカニズムを探る上で有用であると考えられる。今回、テクスチャー弁別に関与する脳活動を抽出することができたが、定量的なマーカーとして確立するには至っていない。今後は、脳活動部位(SII, TPJ)の時系列的な信号強度を抽出し、定量化することを試みていく。また、大脳レベルでの感覚認知機構を評価する上で、テクスチャー弁別以外の高次感覚処理に関しても検討が必要であり、今回は実験装置の制約から、テクスチャー弁別を実験課題として用いたが、今後は新たに刺激装置を開発し、より多面的に大脳感覚認知機能を評価することを計画している。昨年開発した、触覚刺激を用いた sensory evoked magnetic fields(SEF)の検査と併用することで、皮膚受容器～末梢神経～大脳感覚認知機構という異常感覚に関与する経路を網羅的に評価することが可能になり、油症患者における異常感覚のメカニズムを解明することに貢献することが期待される。

## E. 結論

テクスチャー弁別刺激を用いて、大脳レベルの感覚認知機構を定量的に評価することを試みた。脳磁図によって、テクスチャー弁別に関わる脳活動を同定することができた。今後、定量的マーカーを確立することで、皮膚

受容器～末梢神経～大脳という油症患者の異常感覚に関与する経路を、非侵襲的かつ客観的に評価できると期待される。

## F. 文献

- 1) 黒岩ら：福岡医誌 60：462-463, 1969
- 2) 岩下ら：福岡医誌 68：139-144, 1977
- 3) 柴崎ら：福岡医誌 72：230-234, 1981
- 4) 古谷ら：福岡医誌 96：152-156, 2005
- 5) 重藤ら：食品を介したダイオキシン類等の人体への影響の把握とその治療法の開発等に関する研究, 平成 19 年度 総括・分担研究報告書, 2008
- 6) Michalek JE, et al: Neurotoxicology 22: 479-490, 2001
- 7) Thömke F, et al: Acta Neurol Scand 100: 1-5, 1999
- 8) Barbieri S, et al: Neuroepidemiology 7: 29-37, 1988
- 9) Chia LG, et al: J Neurol Neurosurg Psychiatry 48: 894-901, 1985
- 10) Murai Y, et al: Neurology 21: 1173-1176, 1971
- 11) 重藤ら：食品を介したダイオキシン類等の人体への影響の把握とその治療法の開発等に関する研究「感覚認知機能の客観的評価法の開発」, 平成 23 年度 分担研究報告書, 2012
- 12) Hämläinen MS & Ilmoniemi RJ: Medical & biological engineering & computing 32: 35-42, 1994
- 13) Romo R, et al: Neuron 38: 649-57, 2003
- 14) Simões-Franklin C, et al: Hum Brain Mapp 32:1067-80, 2011
- 15) Battelli L, et al: Trends Cogn Sci 11:204-10, 2007
- 16) Ikemoto T, et al : Pain Research 18 : 137-144, 2003

G. 研究発表

なし

H. 知的所有権の取得状況

なし



図 1 ピエゾ型非磁性触覚刺激装置

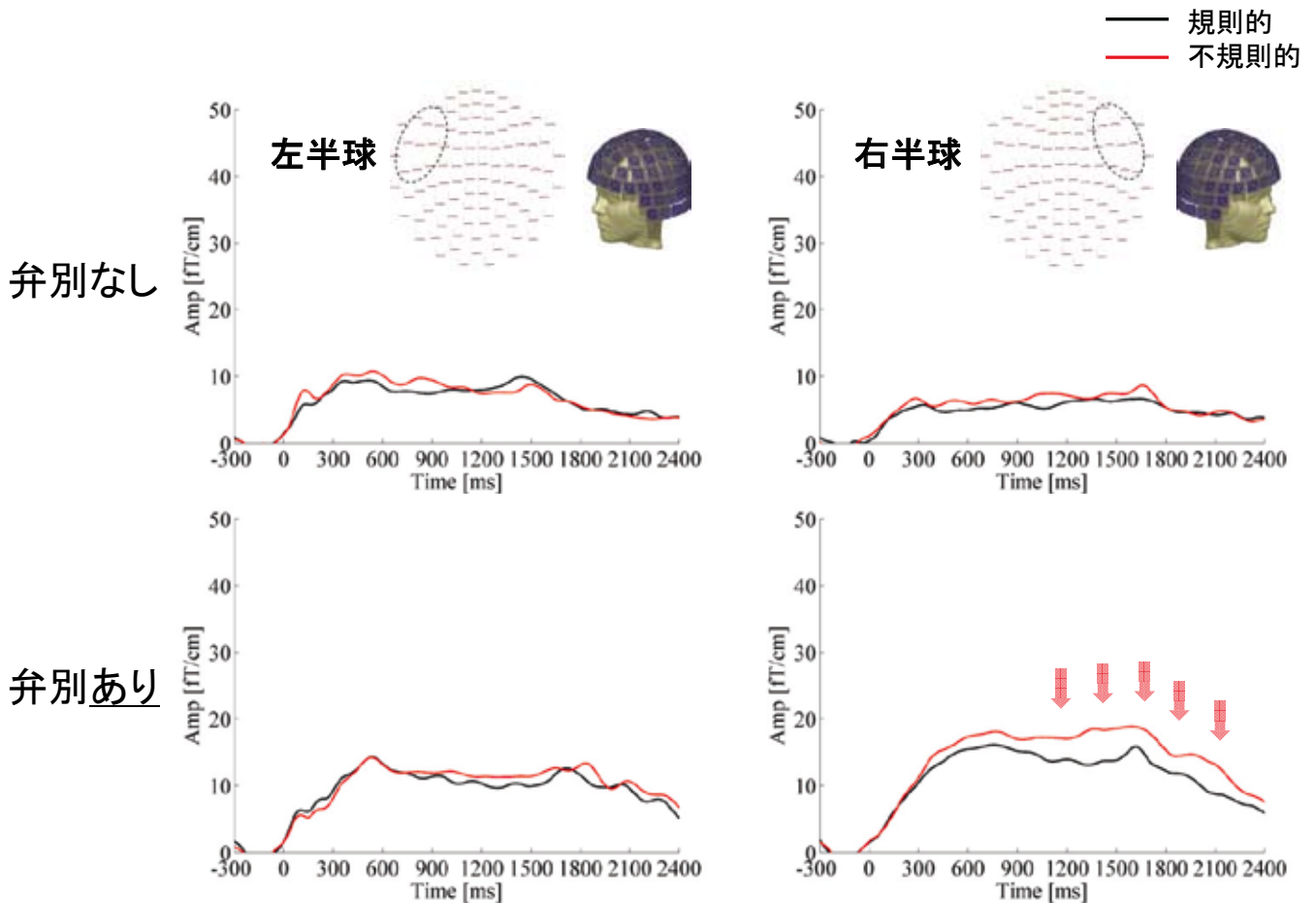


図 2 テクスチャー弁別課題時の誘発脳磁界  
弁別ありの時はなしの時に比べて、右大脳半球に強い脳活動を認めた(矢印)。

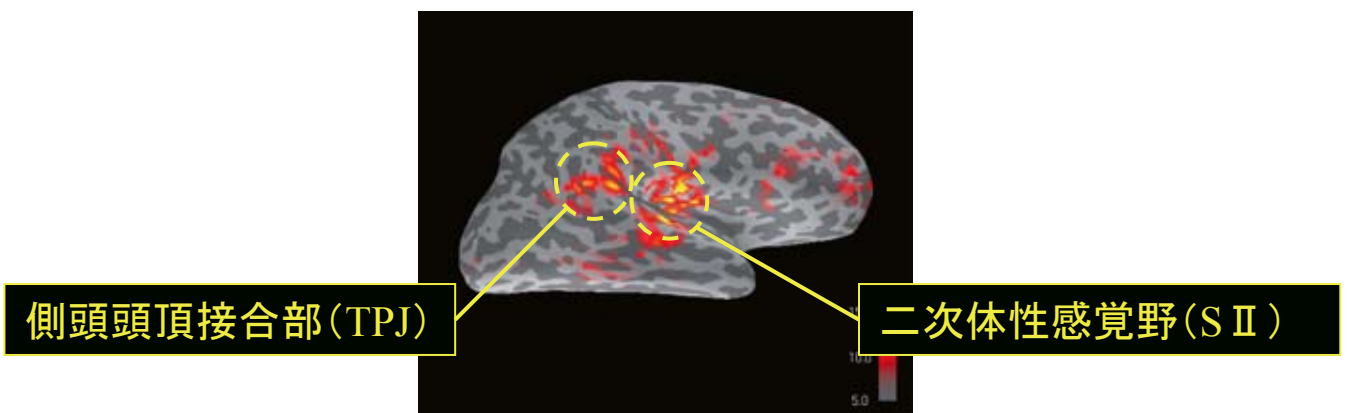


図 3 誘発脳磁界からの推定電流源  
テクスチャー弁別に関わる脳活動(図 2 矢印)はSIIとTPJに推定された。

## 分担研究報告書

## ダイオキシン類によるマウス肺傷害モデルの作成とその解析

研究分担者	中西 洋一	九州大学大学院医学研究院呼吸器内科学分野	教授
研究協力者	濱田 直樹	九州大学大学院医学研究院呼吸器内科学分野	助教
	横山 哲也	九州大学大学院医学研究院呼吸器内科学分野	
	鈴木 邦裕	九州大学大学院医学研究院呼吸器内科学分野	

**研究要旨** マウスに Benzo[a]pyrene を経気管的に投与することにより、気道分泌物が増加するマウスモデルを作成した。ダイオキシン類による肺傷害の動物実験モデルとして有用と考えられるが、常に一定した病変を作成できるレベルまでには到達しておらず、安定したモデルの作成を目指して検討を進めている。また、麦門冬湯により油症患者の呼吸器症状が改善した報告を受けて、同モデルにおける麦門冬湯の効果を検討したが、気管支肺胞洗浄液中の総細胞数の低下を認めたものの、効果は限定的であり、更なる検討が必要と考えられた。

**A. 研究目的**

油症発生から既に 44 年経過したが、油症患者には、未だに呼吸器症状が認められる。そのメカニズムには不明な点が多いが、油症の主な原因物質と考えられている PCDFs を投与した動物実験モデルでは、電子顕微鏡にてクララ細胞の壊死が認められており、病変の主座はクララ細胞を中心とした細気管支領域と考えられている。クララ細胞は Aryl hydrocarbon receptor (AhR) を発現しており、それを介してダイオキシン類が肺傷害を引き起こすと推測されるが、詳細は不明である。当科では、そのメカニズムを解明するために、まずは動物実験モデルの作成を目指して研究を進めてきた。最初にダイオキシン類をマウスに全身投与して肺傷害が引き起こされるかどうか検討したが、蛋白レベルで解析可能なモデルを作成することができなかった。次いで、直接マウスの肺に経気管的に投与することにより検討し、気道分泌物の増加等を示すモデルを作成することはできたが、個体差によるばらつきが大きく、再現性が高い動物実験モデルができたとはいえなかった。よって、病態解析に使用

可能なレベルの動物実験モデルを確立させることを目的とした。

また、油症患者の呼吸器症状が漢方薬の麦門冬湯で改善された報告<sup>1)</sup>を参考に、この動物実験モデルを使用して、麦門冬湯の効果についても検討した。

**B. 研究方法**

Benzo[a]pyrene (BaP) をマウスに経気管的に投与し、肺組織、気管支肺胞洗浄 (bronchoalveolar lavage: BAL) 液の解析を行った。また同モデルにおける麦門冬湯の抑制効果についても検討を行った。

C57BL/6 マウス、雄、8-10 週齢に、Tricaprylin で溶解した BaP を、1 匹あたり 400  $\mu$ g (50  $\mu$ l) 経気管的に投与した<sup>2)3)</sup>。対照群には Tricaprylin を 50  $\mu$ l 投与した。投与 24 時間後に肺を取り出して、HE 染色、Alcian blue-PAS (AB-PAS) 染色にて組織学的に評価した。また BAL を施行して BAL 液中の総細胞数、細胞分画、タンパク濃度、代表的なサイトカインやケモカイン

(TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , MCP-1) の濃度を ELISA 法にて測定した。またこれまでの研究において BaP 投与群の肺組織の免疫組織学的

検討にて、肺サーファクタントプロテインの高発現を認めたことから、BAL 液中のサーファクタントプロテイン (SP-A, SP-D) の濃度を ELISA 法にて測定した。

併せて、BaP 投与の 24 時間前と投与時に、麦門冬湯を 400mg/kg 経口投与して、BaP による肺傷害への効果を検討した。

(倫理面への配慮)

九州大学動物実験実施規則に従って実験を行った。

### C. 研究結果

組織学的には、HE 染色では明らかな差を認めなかったが、AB-PAS 染色では、BaP 投与群において、中枢側気管支の気道上皮細胞に陽性細胞を認めた(図 1)。

BAL 液の解析では、対照群と比較して、BaP 投与群では BAL 液中の総細胞数とマクロファージ数が有意に上昇しており、それは麦門冬湯投与により有意に抑制された(図 2a, b)。好中球数は、対照群と比較して BaP 投与群では上昇傾向であったが有意差は認めず、リンパ球も有意な差を認めなかった。BAL 液中の蛋白濃度は、対照群と比較して BaP 投与群では有意な差を認めなかったが、BaP+麦門冬湯投与群では、対照群と比較しても BaP 投与群と比較しても有意に上昇していた(図 2c)。

また BAL 液中の代表的なサイトカイン、ケモカイン濃度を測定したが、対照群、BaP 投与群、BaP+麦門冬湯投与群間の比較にて、TNF- $\alpha$ 、MCP-1 の濃度に有意な差は認めなかった(図 3)。なお、IL-1 $\beta$ 、SP-A、SP-D に関しては検出感度以下であったため解析不能であった。

### D. 考察

マウスに BaP を経気管的に投与することにより、AB-PAS 染色陽性の気道上皮細胞の増加を認めたが、これらはムチン類の増加、すなわち気道分泌物の増加を表していると考えられる<sup>4)</sup>。油症患者に喀痰の増

加が認められる点からも、このモデルは動物実験モデルとして有用と思われる。しかし、動物疾患モデルとして確立するためには、必要十分な BaP の投与量および確実な投与方法を設定することが重要である。これまで、経気管的に 1 日 1 回、3 日間連続で投与する方法や、1 日間のみ高容量で投与する方法などで検討してきたが、前者では病変はできたものの、個体によりばらつきが認められ、後者では病変の程度が弱かった。この理由として、Tricaprylin で溶解した BaP は粘度が高く、気道に投与する際に、気管内挿管し、多数のマウスに同じ量を投与するのは、手技的に難度が高いことが考えられた。3 回投与すると、投与量のばらつきが更に拡大するため、1 回投与にてばらつきを軽減するよう計画したが、十分な病変ができなかった。現在、麻酔薬を呼吸抑制が少ない薬剤に変更したり、投与経路を、経気管投与よりも簡便な経鼻投与に変更したりして、より有用な動物実験モデルを作成すべく検討を重ねている。同時に、経口投与や経腹腔内投与といった全身投与モデルについても、再度検討を開始したところである。

また、油症患者の呼吸器症状が漢方薬の麦門冬湯で改善された報告<sup>1)</sup>を参考に、麦門冬湯の効果に関しても、この動物実験モデルを使用して検討を開始した。今回施行した BaP の投与方法・用量では、軽微な病変しかできなかったため、あくまでも参考所見ではあるが、BAL 液の解析では、BaP 投与群で有意に増加した総細胞数やマクロファージ数が、麦門冬湯投与にて有意に抑制されていた。しかし気道分泌物を反映すると考えられる蛋白濃度は、BaP+麦門冬湯群では、予想と反して有意な上昇を認めるなど、判断に迷う結果が得られた。BAL 液中の蛋白はムチン以外にも存在するため、その点からの検討も加えていきたいと考えている。

また、近年、TCDD をマウスの腹腔内に

投与し、全肺を mRNA レベルで検討すると、CYP1A1、MUC5AC の上昇や、IL-1 $\beta$  等のサイトカインの上昇が認められ、かつそれらは AhR の発現を変異させたマウスでは抑制されていたという報告があった<sup>4)</sup>。また *in vitro* の検討では BaP は AhR を介して気道上皮細胞の MUC5AC 発現を増強させ、ムチンの産生を亢進するという報告もあった<sup>5)</sup>。炎症や活性酸素がダイオキシン類による肺傷害において重要であると考えられ、今回、BAL にて代表的なサイトカインやケモカインを評価してみたが、有意な結果を得ることができなかった。これはひとつには病変形成が乏しかったことが原因なのではないかと考えられ、安定した動物実験モデルの確立後、再度検討したいと考えている。

ダイオキシン類による肺傷害に関しては、そのメカニズムについて未だ不明な点が多く、今後も解析を進めていきたいと考えている。

## E. 結論

マウスに BaP を経気管的に投与することによって気道分泌物が増加するマウスモデルを作成した。ダイオキシン類による肺傷害の動物実験モデルとして有用と考えられたが、確立するためには、更なる検討が必要であると考えられた。

## F. 研究発表

1) 濱田直樹, 横山哲也, 鈴木邦裕, 緒方彩子, 三雲大功, 原田英治, 前山隆茂, 中西洋一. ダイオキシン類による肺傷害のメカニズムに関する研究- 動物モデルの作成-. 第 52 回日本呼吸器学会 学術講演会 平成 24 年 4 月 20- 22 日

## G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## H. 参考文献

- 1) Uchi H, et al. A clinical trial of Kampo Formulae for the treatment of symptoms of Yusho, a poisoning caused by dioxins and related organochlorine compounds. Evid Based Complement Alternat Med. Epub 2011 Jan 9.
- 2) Podechard N, et al. Interleukin-8 induction by the environmental contaminant benzo(a)pyrene is aryl hydrocarbon receptor-dependent and leads to lung inflammation. Toxicol Lett. 2008;177(2):130-7
- 3) N' Diaye M, et al. Aryl Hydrocarbon receptor-and calcium-dependent induction of the chemokine CCL1 by the environmental contaminant benzo(a)pyrene. J Biol Chem. 2006;281(29):19906-15.
- 4) Wong PS, et al. Arylhydrocarbon receptor activation in NCI-H441 cells and C57BL/6 mice: possible mechanisms for lung dysfunction. Am J Respir Cell Mol Biol. 2010;42(2):210-7.
- 5) Chiba T, et al. Arylhydrocarbon receptor activation in airway epithelial cell induces MUC5AC via reactive oxygen species production. Pulm Pharmacol Ther. 2011;24:133-40



図 1 AB-PAS 染色 BaP 投与群 a. x100 b. x200

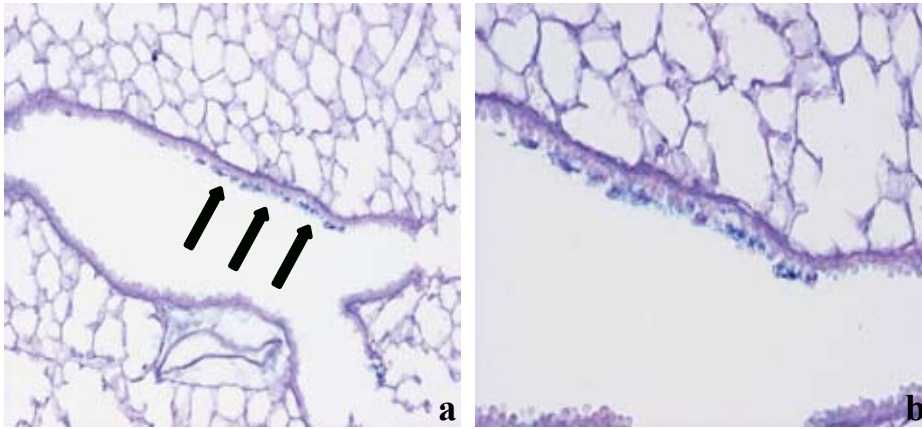


図 2 気管支肺胞洗浄液 細胞数・蛋白濃度

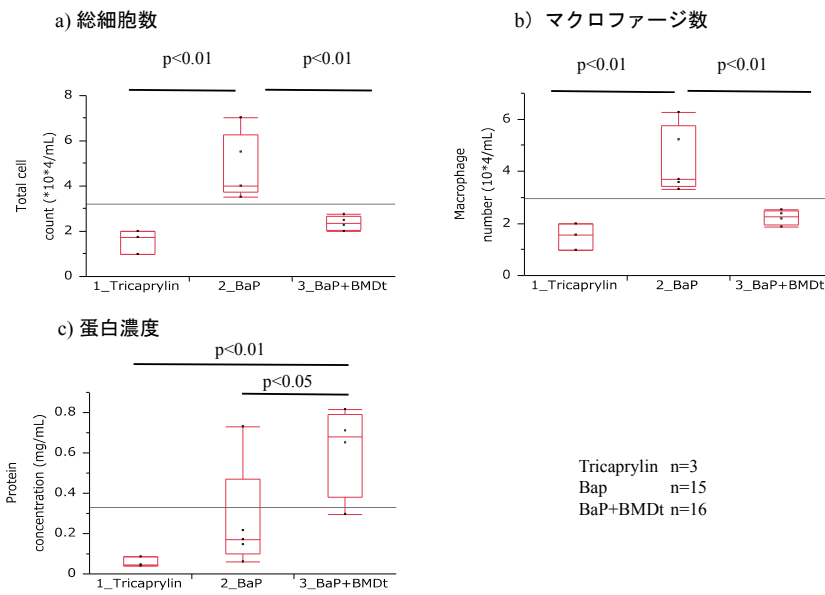
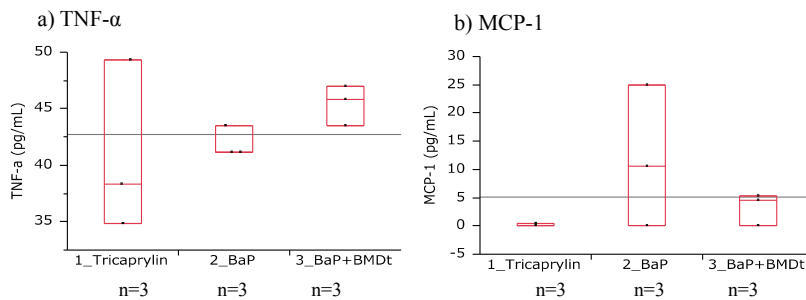


図 3 気管支肺胞洗浄液 サイトカイン・ケモカイン濃度



## 分担研究報告書

## ダイオキシンによる肝臓ロイコトリエン B4 増加の機構解析

研究分担者 山田 英之 九州大学大学院薬学研究院分子衛生薬学分野 教授  
 研究協力者 石井 祐次 九州大学大学院薬学研究院分子衛生薬学分野 准教授  
 研究協力者 武田 知起 九州大学大学院薬学研究院分子衛生薬学分野 助教

**研究要旨** 昨年度の研究により、ラットへの 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD; 60 µg/kg) の経口投与が、尿・糞および組織中のメタボロームプロファイルを大きく変動させることを見出した。本研究では、それらの中で肝臓のロイコトリエン B4 (LTB4) 増加に着目し、その発現機構ならびに毒性との関連性を検討した。LTB4 の合成および代謝酵素の発現に及ぼす TCDD の影響を解析した結果、アラキドン酸を LTA4 に変換する 5-lipoxygenase (5-LOX) の誘導と、LTA4 を LTC4 に変換する LTC4 synthase の減少が観察され、これらは代表的な急性毒性である肝肥大の発現とほぼ相関した。一方、LTB4 代謝酵素である cytochrome P450 4F1 には有意な変化は観察されなかった。肝と同様な変動は肺においては観察されず、TCDD による影響は肝臓に特異性が高いことが示唆された。リガンド親和性が異なるダイオキシン受容体 (AhR) を有する二系統のマウス (C57BL/6J: 高親和性、DBA/2J: 低親和性) への TCDD 曝露による 5-LOX 発現変動を解析したところ、C57BL/6J マウスでより低用量より誘導が観察された。以上の成果から、TCDD は肝臓において AhR 依存的な 5-lipoxygenase の誘導、ならびに LTC4 synthase の減少を介して LTB4 を蓄積させ、これが肝障害の発現あるいは増悪に寄与する可能性が見出された。

**A. 研究目的**

ダイオキシンは、消耗症および肝障害等の多岐にわたる毒性を惹起する。その毒性の多くは、細胞質に存在する aryl hydrocarbon receptor (AhR) の活性化を介する遺伝子発現変動を起点として生起すると考えられている (1, 2)。しかし、どの遺伝子変動が毒性発現に寄与するのかは十分には理解されていない。当研究室では、昨年度のラットを用いた研究により、最強毒性のダイオキシンである 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD; 60 µg/kg、経口) が、尿・糞および組織中のメタボロームプロファイルを顕著に変動させることを明らかにしている (H23 年度分担研究報告書)。それらの中で、肝臓においてはアラキドン酸の減少とロイ

コトリエン B4 (LTB4) の増加が確認された。LTB4 は強力な白血球遊走作用を有し、炎症応答に重要である (3)。従って、これの蓄積は肝障害の発現あるいは増悪に直結する重要因子である可能性が考えられる。本研究では、肝臓への LTB4 蓄積に着目し、その発現機構ならびに毒性との関連性を検討した。

**B. 研究方法****1) 動物処理**

5 週齢の Wistar 系雄性ラットに TCDD (1、5、10、20、30 および 60 µg/kg/2 mL コーン油) を単回経口投与した。対照群には、コーン油を経口投与した。投与 7 日後に体重を測定したのち臓器を採取した。一部の実験では、摂餌量を TCDD 群

と同じに制限した pair-fed 群を作成し、同様にコーン油を処理したのち投与後 7 日目に肝臓を摘出した。

ダイオキシン類に対して高親和性の AhR を発現するマウス (C57BL/6J 系統) と低親和性 AhR 発現マウス (DBA/2J 系統) に、それぞれ以下に示す用量で TCDD を経口投与し、投与 7 日後に肝臓を摘出した。C57BL/6J: 1、5、10、20、50 および 100  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ; DBA/2J: 20、100、500 および 1,000  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 。

## 2) イムノブロッティング

5-Lipoxygenase (5-LOX) タンパク質の発現変動は、イムノブロット法により以下の要領で解析した (4)。摘出した肝臓を、4 倍量の 50 mM Tris-HCl buffer [pH7.4、1.0 mM EDTA、1.0 mM EGTA、1×protease inhibitor cocktail (Roche Diagnostics 社)、1 mM NaF] にてホモジナイズした。これを 2,000 × g で 10 分間遠心分離し、上清をさらに 9,000 × g で 20 分間遠心分離した。得られた上清は、105,000 × g で 60 分間遠心分離してサイトゾル画分を得、これを電気泳動に付した。電気泳動に用いたタンパク質量は以下の通りである。5-LOX: 30  $\mu\text{g}$  および  $\beta$ -actin: 3  $\mu\text{g}$ 。検出用基質には、Clarity Western ECL substrate (バイオラッド社) を使用し、ChemiDoc™ MP system (バイオラッド社) を用いて解析した。各目的タンパク質の発現は、 $\beta$ -actin で補正したのち、対照群に対する割合として算出した。

## 3) リアルタイム RT-PCR

摘出臓器より total RNA を抽出し、PrimeScript RT reagent kit (タカラバイオ社) を用いて cDNA を合成した (5)。これを鋳型とし、Fast SYBR Green I Master Mix (Life Technologies 社) を用いて目的タンパク質の mRNA 発現変動を解析した。分析対象 mRNA の発現は、 $\beta$ -actin mRNA で補正して算出した。

(倫理面への配慮)

本研究における全ての動物実験は、「九州大学動物実験規則」第 12 条第 4 号に基づき、動物実験委員会による実験計画の承認を受けた上で、可及的に動物の苦痛を排除して実施した (動物実験承認番号: A23-163-0 および A23-163-1)。

## C. 研究結果

本研究において用いた TCDD 曝露条件により、典型的なダイオキシン毒性が惹起されることを確認するため、体重増加抑制および肝肥大を指標として検討を行った。その結果、TCDD 投与 7 日後における有意な体重増加抑制は 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、肝肥大は 5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  より用量依存的に観察された (Fig. 1)。

LTB4 の合成/代謝酵素の mRNA 発現変動を解析した結果、TCDD はアラキドン酸を LTB4 の直前の前駆物質である LTA4 に変換する 5-LOX を用量依存的に誘導し、10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  以上の用量では有意差が観察された (Fig. 2)。LTB4 の蓄積と符合して、LTA4 を LTC4 に変換する LTC4 synthase (LTC4S) は用量依存的に減少した (Fig. 2)。LTB4 の代謝酵素である cytochrome P450 (CYP) 4F1 と、LTA4 を LTB4 に変換する LTA4 hydrolase (LTA4H) は変動しなかった (Fig. 2)。肝臓における 5-LOX の誘導は、タンパク質レベルにおいても同様に確認された (Fig. 3)。一方、肝と同様な変動は肺においては観察されなかった (Fig. 4)。

5-LOX 誘導および LTC4S 減少の機構に、TCDD 依存的な摂餌量減少が寄与するか否かを検討するため、摂餌量を TCDD 群と同じに制限した pair-fed 群を作製して検討を行った。その結果、5-LOX の発現は pair-fed による影響は認められなかったものの、LTC4S は顕著な低下が認められ、TCDD 曝露群に近似する低値を示した (Fig. 5)。さらに、ダイオキシンに対する親和性の異なる AhR を有する

二系統のマウス (C57BL/6J および DBA/2J) を用いて、TCDD による 5-LOX 誘導性の違いを比較した。その結果、両系統ともに用量依存的な 5-LOX の誘導は観察されたものの、高親和性 AhR を有する C57BL/6J 系統でより低用量より誘導が惹起された (Fig. 6)。

#### D. 考察

TCDD による肝臓での LTB<sub>4</sub> 増加の機構を明らかにするため、LTB<sub>4</sub> 合成/代謝酵素の発現変動を解析した結果、TCDD はアラキドン酸を LTA<sub>4</sub> に変換する 5-LOX の誘導と、LTA<sub>4</sub> を LTC<sub>4</sub> に変換する LTC<sub>4</sub>S の減少を用量依存的に惹起した。このことから、TCDD は 5-LOX の誘導ならびに LTC<sub>4</sub>S の減少を介して、LTB<sub>4</sub> を蓄積させる機構が強く示唆された。LTB<sub>4</sub> は、肝障害の誘発ならびに増悪に関与することが報告されており (6)、これの肝臓への蓄積は TCDD による肝障害に直結する有力候補と考えられる。TCDD による肝肥大と 5-LOX 誘導および LTC<sub>4</sub>S 減少がほぼ相関した用量依存性を示すとこの本検討結果は、TCDD 依存的肝障害に両酵素変動を介する LTB<sub>4</sub> 増加が寄与する可能性を支持する。今後、LTB<sub>4</sub> 増加の毒性学的意義について、肝障害との関連性に着目した解析を行うことが重要である。

肺においては、5-LOX 等の変動は観察されず、これらの影響は肝臓に特異性が高いものと推定された。しかし、この解釈には注視すべき点もある。一般に、投与した TCDD はその大半が肝臓や脂肪組織に蓄積するため、投与数日後には肝臓とその他の臓器間での蓄積量の差は 20 倍以上のものぼる (7, 8)。従って、肝臓への影響が顕著である原因は、蓄積量の違いに基づく可能性も考えられる。ダイオキシンは、慢性的曝露により肺にも障害を起こすため (9, 10)、曝露方法や曝露後の時間によって

は肺にも LTB<sub>4</sub> が蓄積する可能性は否定できない。LTB<sub>4</sub> 蓄積の毒性学的意義付けとともに、この点も明らかにすべきである。

本研究では、TCDD による両酵素の変動機構を解析するため、第一に TCDD 依存的な摂餌量減少の寄与を調査した。その結果、TCDD 群に摂餌量を制限した pair-fed 群においても LTC<sub>4</sub>S の減少が確認され、本酵素の低下は摂餌量減少に伴って生起することが示唆された。第二に、5-LOX 誘導に AhR が関与するか否かを検討するため、リガンドに対する親和性が異なる AhR を有する二系統のマウスを用いて応答性の違いを比較した。その結果、高親和性 AhR を有する C57BL 系統において、より低用量より 5-LOX の発現誘導が観察され、5-LOX 誘導には AhR が関与することが強く示唆された。ダイオキシン-AhR 複合体が結合する DNA 応答配列 (5'-CACGC-3') は、5-LOX の 5'-遺伝子上流 10,000 bp までの間に複数ヶ所存在することから、AhR がこれらに直接的に作用する機構が想定される。一方、AhR を介して種々のサイトカイン・ケモカインの発現が変動し (11)、これらが 5-LOX の発現を誘導する可能性も考えられる。事実、サイトカインの中には LTB<sub>4</sub> 合成/代謝酵素発現に関わるものも報告されている (12, 13)。今後、これらの点に着目して AhR 依存的な 5-LOX 誘導機構を明らかにする必要がある。

#### E. 結論

TCDD は肝臓において AhR 依存的に 5-LOX を誘導すると共に、LTC<sub>4</sub> への変換を抑制することによって LTB<sub>4</sub> を増加させ、これらがダイオキシン依存的な肝障害の誘発あるいは増悪に関与する可能性が見出された。

#### F. 学会発表

1. フォーラム 2012: 衛生薬学・環境トキ

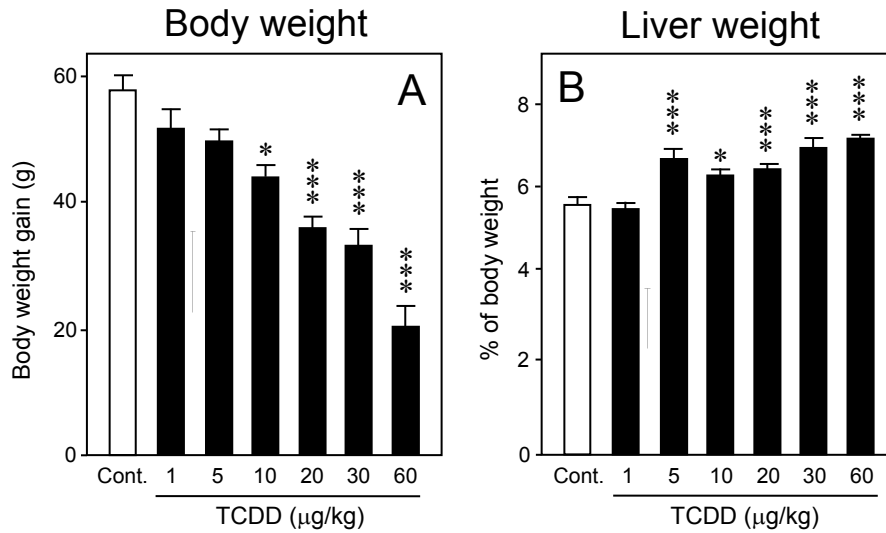
- シコロジー (名古屋、2012 年 10 月)  
2. 日本薬学会第 133 年会 (横浜、2013 年 3 月)

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

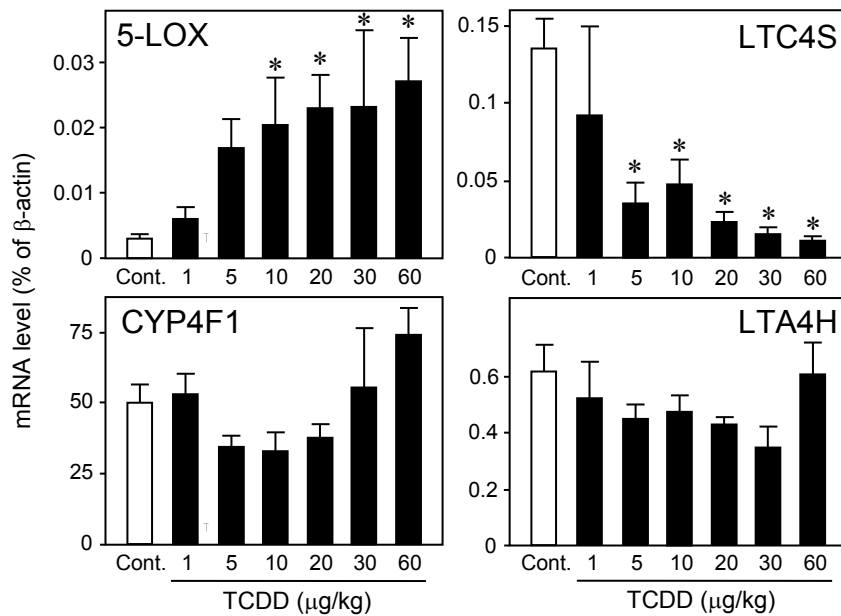
特になし。

#### H. 引用文献

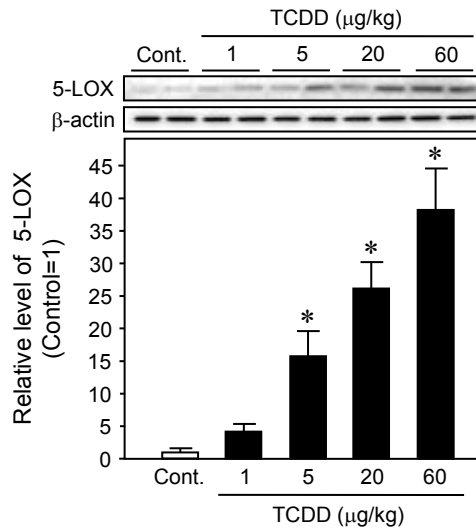
1. Fernandez-Salguero PM, Hilbert DM, Rudikoff S, Ward JM, Gonzalez FJ, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **140**: 173-179 (1996).
2. Mimura J, Yamashita K, Nakamura K, Morita M, Takagi TN, Nakao K, Ema M, Sogawa K, Yasuda M, Katsuki M, Fujii-Kuriyama Y, *Genes Cells*, **2**: 645-654 (1997).
3. Yokomizo T, *福岡医誌*, **97**: 183-191 (2006).
4. Takeda T, Matsumoto Y, Koga T, Mutoh J, Nishimura Y, Shimazoe T, Ishii Y, Ishida T, Yamada H, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **329**: 1091-1099 (2009).
5. Matsumoto Y, Ishida T, Takeda T, Koga T, Fujii M, Ishii Y, Fujimura Y, Miura D, Wariishi H, Yamada H, *J. Toxicol. Sci.*, **35**: 365-373 (2010).
6. 溝口靖紘, 阪上吉秀, 河田則文 *Ther. Res.*, **9**: 840-845 (1988).
7. Abraham K, Krowke K, Nenbert D, *Arch. Toxicol.*, **62**: 359-368 (1988).
8. Ishida T, Matsumoto Y, Takeda T, Koga T, Ishii Y, Yamada H, *J. Toxicol. Sci.*, **35**: 563-569 (2010).
9. Tritscher AM, Mahler J, Portier CJ, Lucier GW, Walker NJ, *Toxicol. Pathol.* **28**: 761-769 (2000).
10. Brix AE, Jokinen MP, Walker NJ, Sells DM, Nyska A, *Toxicol. Pathol.*, **32**: 333-337 (2004).
11. Esser C, Rannug A, Stockinger B, *Trends Immunol.*, **30**: 447-454 (2009).
12. Crooks SW, Stockley RA, *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, **30**: 173-178 (1998).
13. Kalsotra A, Anakk S, Brommer CL, Kikuta Y, Morgan ET, Strobel HW, *Arch. Biochem. Biophys.*, **461**: 104-112 (2007).



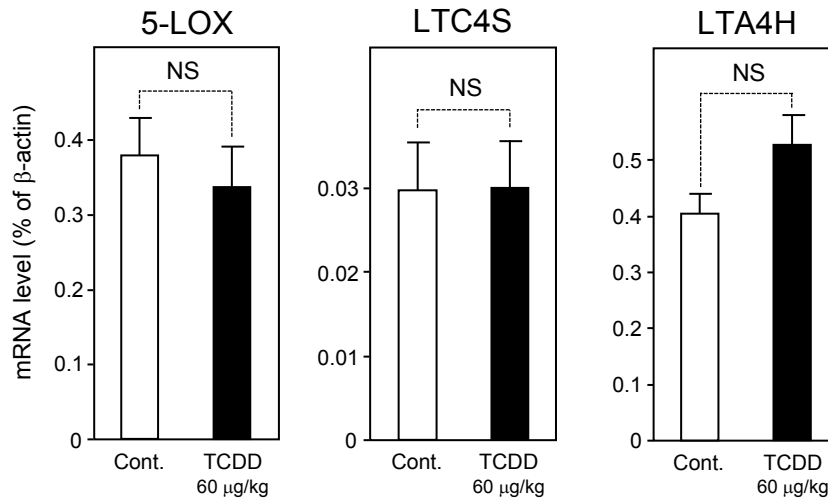
**Fig. 1.** Dose-dependent effect of TCDD on the weight of body (A) and liver (B) in male pubertal rats. Each bar represents the mean  $\pm$  S.E.M. of 5-16 rats. Significantly different from control: \* $p$ <0.05 and \*\*\* $p$ <0.001. The body weight at the beginning of treatment in the control was  $128 \pm 9$  g (mean  $\pm$  S.E.M.,  $N=9$ ).



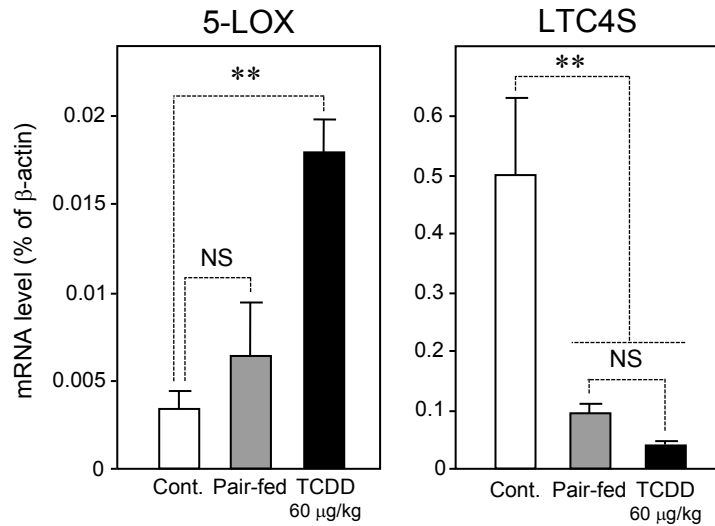
**Fig. 2.** Dose-dependent effect of TCDD on the expression of mRNAs coding for leukotriene synthesizing and metabolizing enzymes in the liver of male pubertal rats. Each bar represents the mean  $\pm$  S.E.M. of 5-6 rats. Significantly different from control: \* $p$ <0.05.



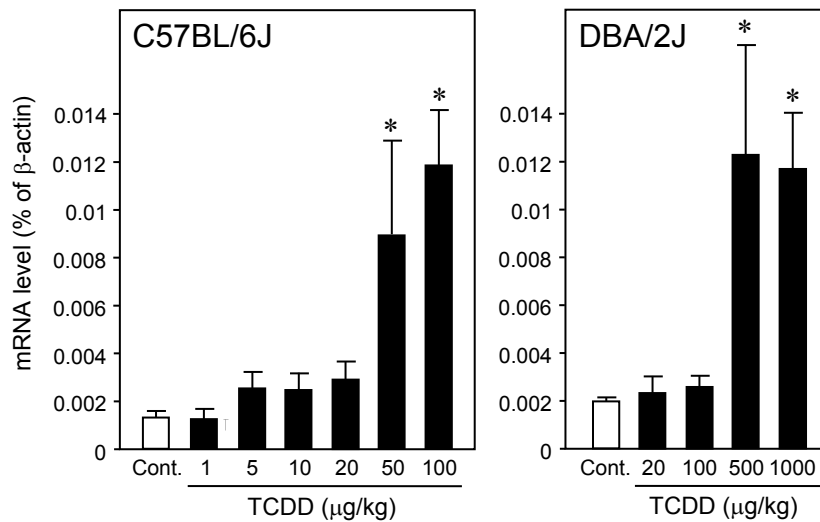
**Fig. 3. Dose-dependent effect of TCDD on the expression of 5-lipoxygenase protein in the liver of male pubertal rats.** Each bar represents the mean  $\pm$  S.E.M. of 4 rats. Relative value to the control (=1; 5-LOX/ $\beta$ -actin intensity) is shown. Significantly different from control: \* $p$ <0.05.



**Fig. 4. Absence of TCDD effect on the lung expression of mRNAs coding for leukotriene-synthesizing and -metabolizing enzymes in the lung of male pubertal rats.** Each bar represents the mean  $\pm$  S.E.M. of 5-6 rats. NS; not significant.



**Fig. 5. Effect of a TCDD-induced reduction in food intake on the expression of mRNAs coding for 5-lipoxygenase and LTC<sub>4</sub> synthase in the liver of male pubertal rats.** Each bar represents the mean ± S.E.M. of 5-6 rats. Significantly different between the pair indicated: \*\**p*<0.01. NS; not significant.



**Fig. 6. Dose-dependent effect of TCDD on the expression of 5-lipoxygenase mRNA in the liver of male C57BL/6J and DBA/2J mice.** Each bar represents the mean ± S.E.M. of 3-5 mice. Significantly different from control: \**p*<0.05.



## 分担研究報告書

油症原因物質 2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofuran の *in vivo* 毒性再評価

研究分担者 山田 英之 九州大学大学院薬学研究院分子衛生薬学分野 教授  
 研究協力者 石井 祐次 九州大学大学院薬学研究院分子衛生薬学分野 准教授  
 研究協力者 武田 知起 九州大学大学院薬学研究院分子衛生薬学分野 助教

**研究要旨** 我々は、妊娠ラットへの 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) 曝露により、周産期児の脳下垂体 luteinizing hormone (LH) が低下し、これを起点として精巣の性ホルモン合成系低下ならびに成長後の交尾行動障害が惹起されることを実証している。本研究では、油症原因物質である PenCDF が TCDD と同様に LH 低下を起点として交尾行動障害を惹起しうるかを検証すると共に、上記の胎児障害や急性毒性に対する 50% 効果量 (ED<sub>50</sub>) および TCDD に対する相対毒性強度 (RelE-P/T) を算出し、両種の毒性強度を正確に評価した。PenCDF (1-1,000 µg/kg) または TCDD (0.05-60 µg/kg) 母体曝露により、胎児脳下垂体 LH および精巣・性ホルモン合成系の用量依存的な低下が観察され、この低下と合致して出生雄児の交尾行動障害が惹起された。このことから、PenCDF も TCDD と同様に胎児脳下垂体 LH 低下を起点として児の性成熟を障害することが示唆された。両ダイオキシンによる障害の ED<sub>50</sub> を基に RelE-P/T を算出したところ、RelE-P/T=0.016-0.06 となり、ダイオキシン毒性の評価に汎用されている毒性等価係数での PenCDF 毒性 (TEF=0.3) よりもかなり低いことが判明した。一方、急性毒性である消耗症に対しても、TCDD および PenCDF 間で予想以上の毒性差が認められたものの (RelE-P/T=0.058-0.145)、胎児毒性に比較すると TEF に近い傾向を示した。以上の成果から、今回の指標で見ると、PenCDF も TCDD と共通した *in vivo* 毒性を示すが、毒性によっては TEF との乖離が大きいことが明らかになった。

## A. 研究目的

ダイオキシンによる性未成熟等の後世代毒性は、妊娠期の低用量曝露により児に発現する (1)。これはその感受性の高さや継世代影響の点から問題が大きい、発現機構が十分に解明されているとは言えない。当研究室では、最強毒性のダイオキシンである 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) の妊娠ラットへの投与により、周産期児の脳下垂体において luteinizing hormone (LH) が低下し、これを起点として精巣の steroidogenic acute-regulatory protein (StAR) や cytochrome P450 (CYP) 17 等

の性ホルモン合成系タンパク質の発現低下ならびに成長後の交尾行動障害が惹起されることを明らかにしている (2-5)。さらに、油症の主たる原因物質である 2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofuran (PenCDF) も、TCDD と同様に胎児 LH および StAR 等の発現低下を用量依存的に惹起するが、その効果発現には TCDD の少なくとも 20 倍以上の高用量を要することを見出している (H22 年度分担研究報告書)。

本研究では、PenCDF が TCDD と同様に胎児 LH 低下を起点として性未成熟を惹起するか否かを検証するとともに、

それらの障害に対する 50% 効果量 (ED<sub>50</sub>) ならびに TCDD に対する相対毒性強度 (Relative effect of PenCDF to TCDD; RelE-P/T) を算出し、TCDD との毒性強度の違いを正確に評価することを目的とした。さらに本検討では、後世代毒性との比較を行うため、いくつかの急性毒性を指標として同様に ED<sub>50</sub> および RelE-P/T を算出し、毒性強度の違いを評価した。

## B. 研究方法

### i) 動物処理

7-10 週齢の Wistar 系雌性ラットと成熟雄性ラットを一晩交配した。翌朝、膈内洗浄液を採取し、精子が確認された場合はその日を妊娠 0 日目 (GD0) としてその後は個別飼育した。GD15 の妊娠ラットに、PenCDF (1-1,000 µg/kg/2 mL コーン油) あるいは TCDD (0.05-30 µg/kg/2 mL コーン油) を単回経口投与した。対照群にはコーン油を経口投与した。GD20 に胎児より臓器および血液を採取した。交尾行動試験においては、GD15 の妊娠ラットに PenCDF (15 および 50 µg/kg) あるいは TCDD (1 µg/kg) を経口投与し、自然に出生させた。生後 21 日目に離乳し、10 週齢まで自然飼育したのち試験に用いた。

急性毒性試験は、5 週齢の Wistar 系雄性ラットに、PenCDF (1-2,000 µg/kg/2 mL コーン油) または TCDD (0.1-60 µg/kg/2 mL コーン油) を単回経口投与した。対照群にはコーン油を経口投与した。投与 7 日後に、体重を測定したのち、肝臓および胸腺を摘出し重量を測定した。

### ii) イムノブロッティング

StAR タンパク質の発現量はイムノブロット法により (4)、以下の要領で解析した。胎児精巣を 5 mM potassium phosphate buffer [pH7.4; 0.25 M sucrose、0.5 mM EDTA、1mM DTT、20% glycerol] にてホモジナイズした。これを、1,000 × g で 10

分間遠心分離し、上清をさらに 9,000 × g で 25 分間遠心分離し、沈渣をミトコンドリア画分として PBS 溶液 (1% Nonidet P-40、5 mM EDTA) に懸濁させた。これを SDS-PAGE に付し、StAR および標準タンパク質として β-actin の検出を行った。StAR 発現量は β-actin で補正したのち解析した。

### iii) リアルタイム RT-PCR

摘出臓器より total RNA を抽出し、PrimeScript RT reagent kit (タカラバイオ社) を用いて cDNA を合成した (6)。これを鋳型とし、Fast SYBR Green I Master Mix (Life Technologies 社) を用いて目的タンパク質の mRNA 発現変動を解析した。解析は、分析対象 mRNA の threshold cycle (Ct) 値を β-actin mRNA の Ct 値で補正したのち、対照群に対する割合として算出した。

### iv) 交尾行動試験

雄の交尾行動試験は、10 週齢の間に実施した。試験日の朝、被験雄ラットを試験用ケージに移し、夜間に強制発情させた雌ラットを同居させて 30 分間の行動を記録した。雌の強制発情は、あらかじめ卵巣摘出させた雌ラットに、β-estradiol 3-benzoate (20 µg/kg) および progesterone (1 mg) をそれぞれ試験開始の 48 時間前および 6 時間前に皮下投与することにより行った。雄特異的交尾行動の指標には、雌への乗駕 (mount) ならびに生殖器挿入 (intromission) の回数および最初に行動を行うまでの時間 (潜在性) を用いた。

### v) 統計処理 (ED<sub>50</sub> 算出)

ED<sub>50</sub> の算出には、統計解析ソフト GraphPad Prism 5.0 を用いた。得られたデータを非線形回帰の用量-反応曲線にあてはめ、EC<sub>50</sub> 値として得た。

(倫理面への配慮)

本研究における全ての動物実験は、「九州大学動物実験規則」第 12 条第 4 号に基づき、動物実験委員会による実験計画の

承認を受けた上で、可及的に動物の苦痛を排除して実施した（動物実験承認番号：A23-164-0 および A23-164-1）。

### C. 研究結果

PenCDF および TCDD が、胎児精巣の性ホルモン合成系に及ぼす影響を検討した結果、両ダイオキシンともに用量依存的な StAR および CYP17 の mRNA 発現低下を惹起した (Fig. 1A)。これと合致して、胎児精巣の StAR タンパク質の発現低下も観察された (Fig. 1B)。精巣の性ホルモン合成の上位制御因子である脳下垂体 LH (LH $\beta$  および  $\alpha$ -subunit) および血中 LH 濃度も、両ダイオキシンの用量依存的に低下した (Fig. 2)。PenCDF 母体曝露が、出生雄児の性未成熟を惹起するか否かを検討するため、交尾行動を指標として検証した。その結果、胎児 LH が低下する 50  $\mu\text{g}/\text{kg}$  PenCDF 曝露母体より生まれた児では、交尾行動の指標であるマウントおよび生殖器挿入の回数は減少し、潜在性は遅延した (Fig. 3)。これらの障害の程度は、1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  TCDD 曝露母体の出生児とほぼ同程度であった (Fig. 3)。一方、LH が低下しない 15  $\mu\text{g}/\text{kg}$  PenCDF 曝露母体群では、出生雄児の交尾行動には影響が認められなかった (Fig. 3)。さらに、ダイオキシンの急性毒性である体重増加抑制、胸腺萎縮、肝肥大ならびに肝 CYP1A1 発現誘導に関しても、両ダイオキシンの用量依存的に惹起された (Fig. 4)。

以上の毒性指標について、ED<sub>50</sub> および ReIE-P/T を算出し、両ダイオキシンの毒性強度を正確に評価した。その結果、LH 低下をはじめとする胎児障害の ED<sub>50</sub> は、PenCDF<sub>ED50</sub>=21.0-36.6 ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) および TCDD<sub>ED50</sub>=0.36-2.2 ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) であり、これを基に ReIE-P/T を算出すると 0.016-0.06 となった (Table 1A)。一方、急性毒性に関しては ReIE-P/T が 0.058-0.145 となり (Table 1B)、胎児障害に比して両ダイオキ

シン間での毒性差が小さい傾向を示した。

### D. 考察

PenCDF および TCDD 母体曝露が胎児脳下垂体および精巣の性ホルモン合成系に及ぼす影響を解析した結果、PenCDF も TCDD と同様に胎児脳下垂体 LH、ならびに精巣 StAR および CYP17 の発現を用量依的に低下させることが明らかになった。これらの低下は近似する用量で生じることから、PenCDF 母体曝露も胎児 LH 低下を介して精巣の性ホルモン合成系を障害すると考えられた。さらに、PenCDF および TCDD 処理母体の出生児を用いて交尾行動試験を行った結果、LH が低下しない 15  $\mu\text{g}/\text{kg}$  PenCDF 曝露母体群では雄児の交尾行動は正常であったのに対し、LH 低下が生じる 50  $\mu\text{g}/\text{kg}$  PenCDF 曝露母体より出生した雄児は交尾行動が障害され、その程度は 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  TCDD 母体曝露群とほぼ一致した。これらの事実から、ダイオキシンによる児の性未成熟は、TCDD に限定されず PenCDF 母体曝露でも同様に生じ、これらは胎児期の LH 低下によって規定されることが強く示唆された。

両ダイオキシンによる胎児の性ホルモン合成系障害の ED<sub>50</sub> および ReIE-P/T の算出結果によると、全ての ReIE-P/T は 0.02 前後であり、毒性等価係数 (TEF) の 0.3 とは明らかに乖離した。一方、急性毒性を指標とする ReIE-P/T は 0.1 前後であり、TEF より小さい傾向ではあるものの、TEF との差は胎児毒性での差よりも縮小した。これらの毒性差は、両ダイオキシンの胎児移行性の違いで説明できる可能性がある。すなわち、母体に曝露された PenCDF の胎児への移行率は TCDD の 1/10 程度と報告されている (7)。また、油症患者の母子ダイオキシン濃度や健常妊婦におけるダイオキシン類の胎盤透過率を検討した臨床データからも、PenCDF は

PCDD 類よりも胎児への移行率が低いと推定されている (8, 9)。さらに、両ダイオキシンの胎児移行率の差をもたらす要因として、肝臓に高発現する CYP1A2 が重要であることを示唆する知見も得られている (10-12)。すなわち、CYP1A2 は PenCDF と特異的かつ強固に結合し (10)、野生型マウスに TCDD あるいは PenCDF を投与した場合、PenCDF の肝臓集積性は TCDD に比較して高値を示すが、CYP1A2 欠損マウスにおいては、その肝臓集積性は消失するという (11, 12)。これらを総合すると、PenCDF は TCDD よりも母ラットの肝 CYP1A2 に強く捕捉されることで胎児への移行が制限され、結果として胎児への毒性が弱くなる可能性が考えられる。母体の CYP1A2 に着目し、胎児移行率と毒性発現への関与に関して詳細に検討を行うことが今後の課題である。

## E. 結論

PenCDF も、TCDD と同様に胎児脳下垂体および精巣の性ホルモン合成系を障害し、成長後に交尾行動障害を惹起するが、その毒性強度は TCDD の 1/40 以下であることが明らかになった。一方、PenCDF による急性毒性は、TCDD の 1/10 前後の強度であり、胎児障害に比較すると毒性差が TEF (0.3) に近似した。

## F. 引用文献

- 1) Peterson RE, Theobald HM, Kimmel GL, *Crit. Rev. Toxicol.*, **23**: 283-335 (1993).
- 2) Mutoh J, Taketoh J, Okamura K, Kagawa T, Ishida T, Ishii Y, Yamada H, *Endocrinology*, **147**: 927-936 (2006).
- 3) Taketoh J, Mutoh J, Takeda T, Ogishima T, Takeda S, Ishida T, Ishii Y, Yamada H, *Life Sci.*, **80**: 1259-1267 (2007).
- 4) Takeda T, Matsumoto Y, Koga T, Mutoh J, Nishimura Y, Shimazoe T, Ishii Y, Ishida T,

Yamada H, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **329**: 1091-1099 (2009).

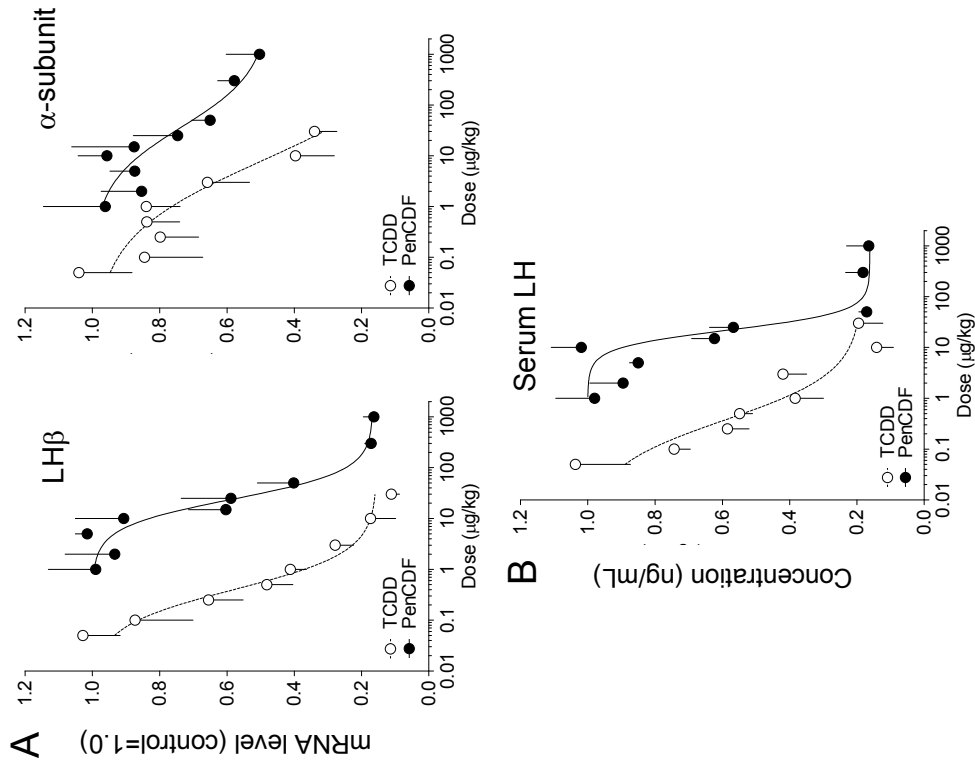
- 5) Takeda T, Fujii M, Taura J, Ishii Y, Yamada H, *J. Biol. Chem.*, **287**: 18440-18450 (2012).
- 6) Matsumoto Y, Ishida T, Takeda T, Koga T, Fujii M, Ishii Y, Fujimura Y, Miura D, Wariishi H, Yamada H, *J. Toxicol. Sci.*, **35**: 365-373 (2010).
- 7) Chen C, Hamm JT, Hass JR, Birnbaum LS, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **173**: 65-88 (2001).
- 8) Tsukimori K, Uchi H, Mitoma C, Yasukawa F, Fukushima K, Todaka T, Kajiwara J, Yoshimura T, Hirata T, Wake N, Furue M, *Chemosphere*, **84**: 928-935 (2011).
- 9) Tsukimori K, Morokuma S, Hori T, Takahashi K, Hirata T, Otera Y, Fukushima K, Kawamoto T, Wake N, *J. Obstet. Gynaecol. Res.*, **39**: 83-90 (2013).
- 10) Kuroki J, Koga N, Yoshimura H, *Chemosphere*, **15**: 731-738 (1986).
- 11) Diliberto JJ, Burgin DE, Birnbaum LS, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **159**: 52-64 (1999).
- 12) Dragin N, Dalton TP, Miller ML, Shertzer HG, Nebert DW, *J. Biol. Chem.*, **281**: 18591-18600 (2006).

## G. 学会発表

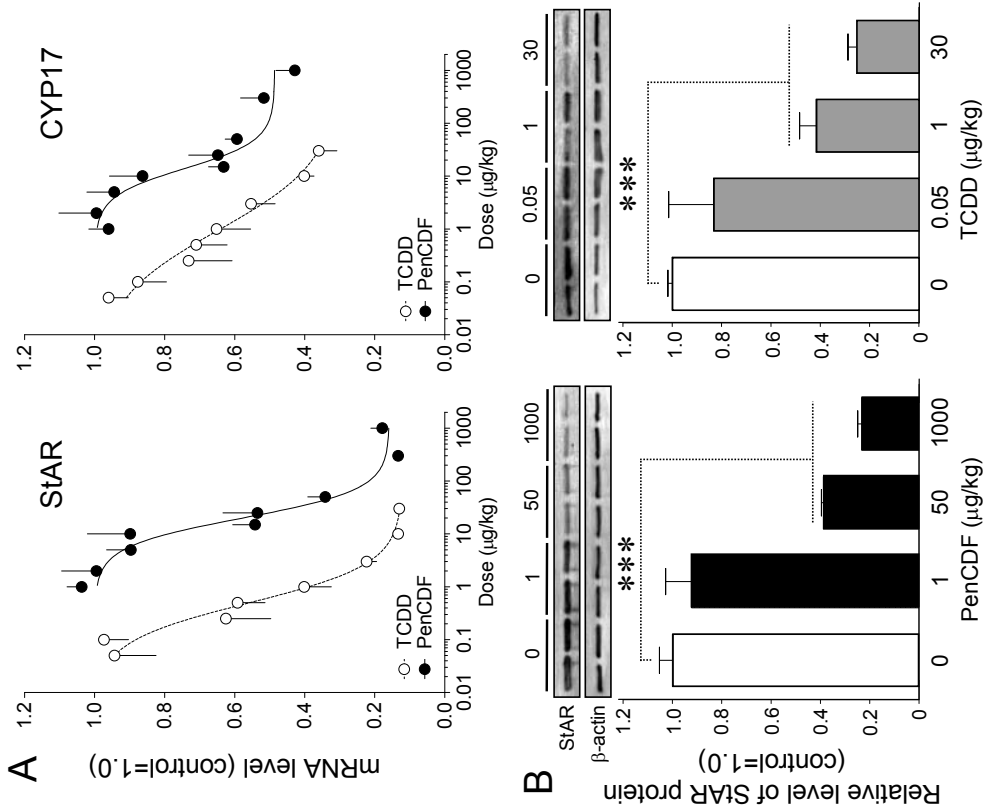
1. フォーラム 2012: 衛生薬学・環境トキシコロジー (2012 年 10 月、名古屋)
2. 第 11 回ファーマバイオフォーラム (2012 年 9 月、福岡)
3. 第 28 回日本薬学会九州支部大会 (2012 年 12 月、熊本)
4. 第 11 回環境予防医学研究会 (2013 年 2 月、筑波)

## H. 知的財産権の出願・登録状況

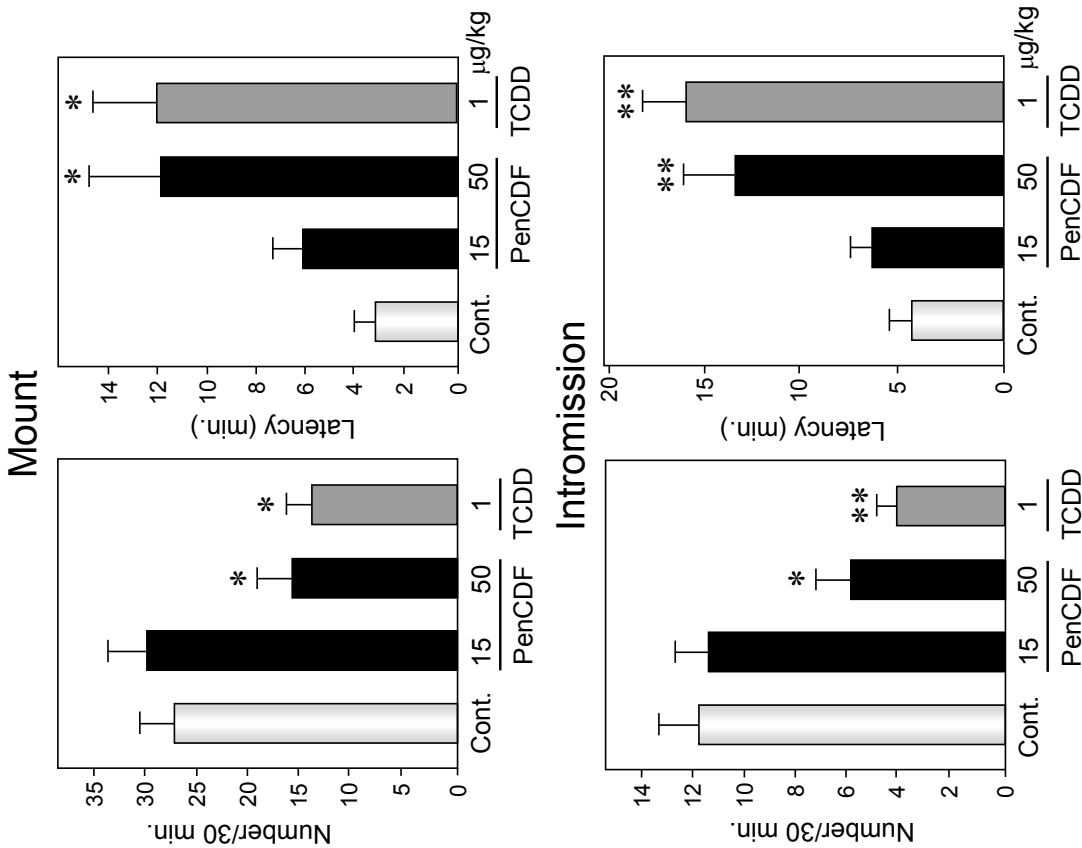
特になし



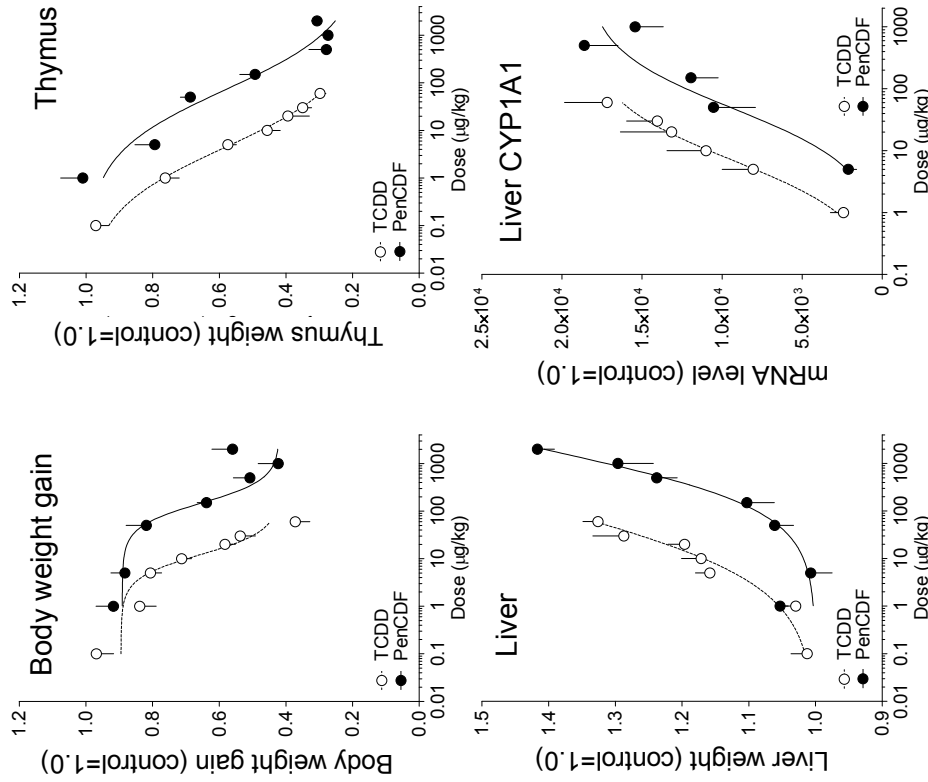
**Fig. 2. Effect of maternal exposure to PenCDF and TCDD on the pituitary expression of mRNAs coding for LHβ and its α-subunit (A), and serum concentration of LH (B) in male fetal rats.** Each plot represents the mean ± S.E.M. of 3-6 fetuses which were removed from different dams. The level of LHβ and its α-subunit mRNAs in control fetuses in vehicle-treated dams was  $4.93 \pm 0.35$  and  $60.7 \pm 2.2$ , respectively (% of β-actin; mean ± S.E.M., N=5-6). The level of serum LH (ng/mL, mean ± S.E.M.) in control fetuses in vehicle-treated dams was  $1.07 \pm 0.26$  (N=6).



**Fig. 1. Dose-dependent effect of maternal exposure to PenCDF and TCDD on the testicular expression of mRNAs coding for StAR and CYP17 (A) and StAR protein (B) in male fetal rats.** Each plot represents the mean ± S.E.M. of 3-6 fetuses which were removed from different dams. The level of StAR and CYP17 mRNAs in control fetuses in vehicle-treated dams was  $7.86 \pm 0.47$  and  $19.9 \pm 1.4$ , respectively (% of β-actin; mean ± S.E.M., N=4-6). Significantly different from the control; \*\*\* $p < 0.001$ .



**Fig. 3. Defects in masculine sexual behavior in adult male rats which were born from the dams exposed to PenCDF and TCDD.** Each bar represents the mean  $\pm$  S.E.M. of 8-18 male rats. Significantly different from the control; \* $p < 0.05$  and \*\* $p < 0.01$ .



**Fig. 4. Dose-effect relationship between PenCDF- and TCDD-induced change in the weight of body, thymus and liver, and hepatic expression of CYP1A1 mRNA in 5 weeks-old male rats.** Each plot represents the mean  $\pm$  S.E.M. of 5-14 rats. Body weight in the control rats (corn oil-treated rats) at the beginning of treatment was  $135 \pm 4$  g (mean  $\pm$  S.E.M.,  $N=25$ ). Body weight gain in the control rats was  $61.4 \pm 1.8$  (N=25). The weight of the liver and thymus at the day of operation was  $9.88 \pm 0.24$  g (N=25) and  $620 \pm 17$  mg (N=25), respectively. Control level of hepatic CYP1A1 mRNA (% of  $\beta$ -actin) was  $0.027 \pm 0.006$  (N=25).

Table 1. Effective dose 50% (ED<sub>50</sub>) and relative effect of PenCDF to TCDD (ReIE-P/T)

## A. Data for toxic effect on male fetuses

Index	ED <sub>50</sub> (μg/kg)		ReIE-P/T
	PenCDF	TCDD	
StAR mRNA	21.0 ± 3.6	0.46 ± 0.09	0.022
CYP17 mRNA	21.1 ± 8.0	0.51 ± 0.20	0.024
LHβ mRNA	24.9 ± 6.5	0.39 ± 0.11	0.016
α-subunit mRNA	36.6 ± 47.0	2.2 ± 1.0	0.060
Serum LH	21.5 ± 4.9	0.36 ± 0.08	0.017

## B. Data for toxic effect on male pubertal rats

Index	ED <sub>50</sub> (μg/kg)		ReIE-P/T
	PenCDF	TCDD	
Body weight loss	146 ± 46	12.2 ± 3.2	0.083
Thymic atrophy	71.9 ± 29.1	4.5 ± 1.7	0.062
Hepatomegaly	1,560 ± 2,480	90 ± 194	0.058
CYP1A1 induction	48.1 ± 29.3	7.0 ± 3.7	0.145

## 分担研究報告書

## 油症患者血液中 PCB 等追跡調査における分析法の改良およびその評価に関する研究

研究分担者	平田輝昭	福岡県保健環境研究所	所長
研究協力者	梶原淳睦	福岡県保健環境研究所	生活化学課 課長
	平川博仙	福岡県保健環境研究所	生活化学課 専門研究員
	堀 就英	福岡県保健環境研究所	生活化学課 専門研究員
	飛石和大	福岡県保健環境研究所	計測技術課 研究員
	宮脇 崇	福岡県保健環境研究所	計測技術課 主任技師
	戸高 尊	九州大学医学部	学術研究員
	飯田隆雄	(財)北九州生活科学センター	理事

**研究要旨** 油症認定患者は体内のダイオキシン、PCB 濃度が高いため PCB 代謝活性が変化していると推察されている。PCB の代謝物である水酸化 (OH) PCB を測定するため血液中ダイオキシン及び PCB 類一斉分析法の精製工程を検討し、OH-PCB 類を同時に測定できる分析法を開発した。本分析法を用い平成 22 年度油症一斉検診の油症認定患者(総数 230 名)の一部(180 名)の血液中 OH-PCB 濃度を測定した結果、油症認定患者の血液中総 OH-PCB 濃度は一般人の約 4 倍であり、最も濃度の高い OH-PCB 異性体は 4-OH-CB187 であることが明らかになった。油症認定患者の血液中 OH-PCB 濃度と臨床症状との関係の解明並びにダイオキシン、PCB 類との関連を解析する予定である。

**A. 研究目的**

「血中 PCB 濃度及び性状の異常」は油症診断基準の所見のひとつである。「血中 PCB 濃度」は一般人でも高い場合があるため「血中 PCB の性状」の異常が油症診断に採用されている。「PCB の性状」とは、PCB のパックドカラムガスクロマトグラムピークパターン (GC パターン) のことであり、その異常とは油症認定患者の PCB GC パターンが一般人とは異なる特有の GC パターンを示すことを指している。具体的には油症認定患者では血液中 PCB GC パターンの PCB #118 を主成分とするピーク 1 が相対的に低く、PCB#156 を主成分とするピーク 5 が相対的に高いことに基づいており、最も濃度の高い PCB#153 を主成分とするピーク 2 を基準として、これに対する比を取ることで、油症認定患者と一般人の違いを明確にすることができる。

生体内に取り込まれた PCB 類は、チトクローム P450 等の酵素により OH-PCB に代謝され排泄されると考えられており、

PCB#118 が相対的に低い原因は、油症認定患者は体内のダイオキシン、PCB 濃度が高いため代謝酵素が誘導されていると推察されている。一方、一部の OH-PCB 異性体は甲状腺ホルモンと類似した構造を持つため、レセプターと結合し生体内に残留することが報告され、PCB よりも強い内分泌かく乱作用があるのではないかと懸念されている。

本研究では血液中ダイオキシン、PCB 及び OH-PCB 類一斉分析法を用いて油症認定患者の血液中 OH-PCB 濃度を測定し、OH-PCB の生体影響解明の基礎資料を得ることを目的にした。

**B. 研究方法**

油症一斉検診で行っている血液中ダイオキシン、PCB 類一斉分析方法の精製工程を検討し、OH-PCB も同時に測定できる一斉分析法を開発した。図 1 に我々が開発した血液中ダイオキシン、PCB 及び OH-PCB 一斉分析法のフローを示した。OH-PCB は



500 種以上の異性体が存在するが、生体内で主に検出される 5 異性体 (4-OH-CB107、4-OH-CB146、3-OH-CB153、4-OH-CB172、4-OH-CB187) を測定対象とした。表 1 に使用した OH-PCB 標準物質、内部標準を示した。また、表 2 に LC/MS/MS の測定条件(装置)、表 3 に LC/MS/MS の測定条件(Mass)を示した。

分析対象は平成 22 年度油症一斉検診のダイオキシン類測定対象の油症認定患者 230 名の中から任意に抜き出した 180 名である。

#### (倫理面への配慮)

研究結果の発表に際しては統計的に処理された結果のみを使い、個人を特定できるような情報は存在しない。また、本研究は「福岡県保健環境研究所疫学研究倫理審査委員会要綱」に基づき、審査を受け承認されたものである(受付番号第 21-3 号(1)平成 22 年 5 月 10 日承認)。

### C. 研究結果・考察

OH-PCB の一部異性体は甲状腺ホルモンと類似した構造を持つため、生体内で甲状腺ホルモンレセプターと結合し、残留あるいはホルモン作用をかく乱する可能性があることが報告され、健康影響が危惧されている。OH-PCB 類の分析法は血液から抽出、精製後誘導体化し高分解能 GC/MS 等を用いて測定する方法が報告されている。しかし、①誘導体化の際に異性体により反応性が異なる可能性があること、②LC/MS/MS を用い分離測定が出来れば誘導体化を省略できること、③我々の血液中ダイオキシン、PCB 類一斉分析法で同時に OH-PCB も分析することができればより簡便に多種類の化学物質の測定が可能になるため、新たな分析法を開発した。従来の OH-PCB 分析法である誘導体化し高分解能 GC/MS を用いた測定を行っている国内の他機関と同一試料を用いたクロスチェックを実施したが分析結果はほぼ同等であった。

平成 22 年度油症一斉検診の油症認定患者の一部(180 名)の血液中 OH-PCB 濃度を

測定した結果を表 4 に示した。総 OH-PCB 濃度の平均値は 310pg/g (49-3295pg/g) で最も濃度の高い OH-PCB の異性体は 4-OH-CB187 であった。油症認定患者は PCB に汚染された食用油を摂取しているため血液中総 PCB 濃度の平均は約 5ppb と一般人の平均値より数倍高い。油症認定患者の血液中総 OH-PCB 濃度も、先行研究で報告されている一般人血液中総 OH-PCB 濃度 (16-92 pg/g) の 3.4-19 倍であった。OH-PCB 濃度は生体の代謝機能や体内の化学物質濃度・組成により異なることが推測され今後の解析が必要と考えている。今後、油症認定患者の血液中 OH-PCB 濃度と臨床症状との関係の解明並びにダイオキシン、PCB 類との関連を解析する予定である。

### D. 結論

少量の血液からダイオキシン、PCB、OH-PCB 類を同時に測定できる一斉分析法を開発し、平成 22 年度油症一斉検診の油症認定患者の一部(180 名)の血液中 OH-PCB 濃度を測定した。その結果、油症認定患者の血液中総 OH-PCB 濃度は一般人の 3.4-19 倍であることが明らかになった。今後、油症認定患者の血液中 OH-PCB 濃度と臨床症状との関係の解明並びにダイオキシン、PCB 類との関連を解析する予定である。

### E. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

1. Tobiishi K, Todaka T, Hirakawa H, Hori T, kajiwara J, Hirata T, Sasaki S, Miyashita C, Yoshioka E, Yuasa M, Kishi R, Iida T, Uchi H, Furue M. Determination of hydroxylated polychlorinated biphenyls (OH-PCBs) in the blood of pregnant women by LC/MS/MS. Organohalogen Compounds. 74. 43-45. 2012.

2. Hori T, Takahashi K, Kajiwara J, Morokuma S, Otera Y, Yamamoto T, Kawamoto T, Hirata T, Furue M, Tsukimori K, et al. CHARACTERIZATION OF DIOXINS IN SETS OF PLACENTAL TISSUE, MATERNAL BLOOD AND UMBILICAL CORD BLOOD SAMPLES COLLECTED FROM JAPANESE PREGNANT WOMEN. Organohalogen Compounds. 74. 763-766. 2012.
3. Miyawaki T, Hori T, Todaka T, Hirakawa H, Kajiwara J, Hirata T, Uchi H, Furue M. CONCENTRATIONS OF POLYCHLORINATED BIPHENYLS IN BLOOD OF YUSHO PATIENTS COLLECTED FROM MEDICAL CHECK-UPS IN 2010. 32TH INTERNATIONAL SYMPOSIUM HALOGENATED PERSISTENT ORGANIC POLLUTANTS, Cairns , Australia, (2012, August)
4. 梶原淳睦、戸高尊、平川博仙、堀就英、宮脇崇、飛石和大、高尾佳子、平田輝明、岸玲子、古江増隆：血液中 PCB 類濃度のクロスチェック，第 21 回環境化学討論会（松山市）、2012 年 7 月 11-13 日
2. 学会発表
1. Tobiishi K, Todaka T, Hirakawa H, Hori T, kajiwara J, Hirata T, Sasaki S, Miyashita C, Yoshioka E, Yuasa M, Kishi R, Iida T, Uchi H, Furue M. Determination of hydroxylated polychlorinated biphenyls (OH-PCBs) in the blood of pregnant women by LC/MS/MS . 32TH INTERNATIONAL SYMPOSIUM HALOGENATED PERSISTENT ORGANIC POLLUTANTS, Cairns , Australia, (2012, August)
2. Hori T, Takahashi K, Kajiwara J, Morokuma S, Otera Y, Yamamoto T, Kawamoto T, Hirata T, Furue M, Tsukimori K, et al. CHARACTERIZATION OF DIOXINS IN SETS OF PLACENTAL TISSUE, MATERNAL BLOOD AND UMBILICAL CORD BLOOD SAMPLES COLLECTED FROM JAPANESE PREGNANT WOMEN. 32TH INTERNATIONAL SYMPOSIUM HALOGENATED PERSISTENT ORGANIC POLLUTANTS, Cairns , Australia, (2012, August)
3. Miyawaki T, Hori T, Todaka T, Hirakawa H, Kajiwara J, Hirata T, Uchi H, Furue M. CONCENTRATIONS OF POLYCHLORINATED BIPHENYLS IN BLOOD OF YUSHO PATIENTS COLLECTED FROM MEDICAL CHECK-UPS IN 2010. 32TH INTERNATIONAL SYMPOSIUM HALOGENATED PERSISTENT ORGANIC POLLUTANTS, Cairns , Australia, (2012, August)
4. 梶原淳睦、戸高尊、平川博仙、堀就英、宮脇崇、飛石和大、高尾佳子、平田輝明、岸玲子、古江増隆：血液中 PCB 類濃度のクロスチェック，第 21 回環境化学討論会（松山市）、2012 年 7 月 11-13 日
- G. 知的所有権取得
1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

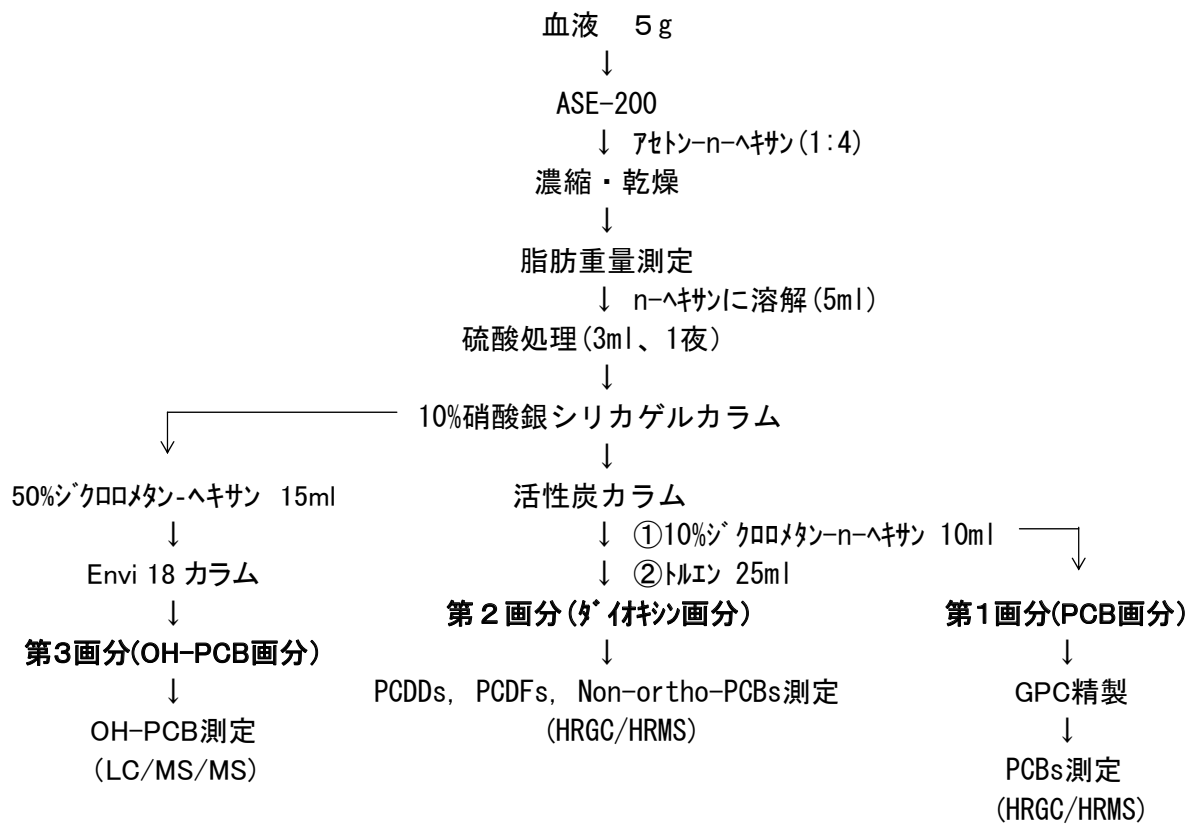


図1. 血液中PCDDs, PCDFs, PCBs及びOH-PCB一斉分析法

表 1. OH-PCBs standards

Compounds	Abbreviation	
4-OH-2,3,3',4',5-PeCB	4-OH-CB107	4H107
3-OH-2,2',3',4,4',5-HxCB	3'-OH-CB138	3H138
4-OH-2,2',3,4',5,5'-HxCB	4-OH-CB146	4H146
4-OH-2,2',3,3',4',5,5'-HpCB	4'-OH-CB172	4H172
4-OH-2,2',3,4',5,5',6-HpCB	4-OH-CB187	4H187

OH-[<sup>13</sup>C<sub>12</sub>]-PCBs for internal standards

Compounds	Abbreviation	
4-OH-2,3,3',4',5-PeCB	4-OH-CB107	M4H107
4-OH-2',3,4',5,5'-PeCB	4'-OH-CB120	M4H120
3-OH-2,2',3',4,4',5-HxCB	3'-OH-CB138	M3H138
4-OH-2,2',3,4',5,5'-HxCB	4-OH-CB146	M4H146
4-OH-2',3,3',4',5,5'-HxCB	4-OH-CB159	M4H159
4-OH-2,2',3,3',4',5,5'-HpCB	4'-OH-CB172	M4H172
4-OH-2,2',3,4',5,5',6-HpCB	4-OH-CB187	M4H187

表 2 LC/MS/MS による OH-PCB 測定条件(装置)

Instrument	LC: UPLC (Waters) MS/MS: XEVO (Waters)
Column	L-column2 ODS 2.1x100mm, 2 μm
Flow Rate	0.2 mL/min.
Injection Volume	20 μL
Column Temperature	50 °C
Mobile Phase	2mM Ammonium acetate : Methanol = 60 : 40 → 5 : 95 linear gradient
Temperature; Source	120 °C
Desolvation	350 °C
Gas Flow; Cone	Nitrogen, 50 L/hr
Desolvation	Nitrogen, 600 L/hr
Voltage; Cone	40 V
Capillary	2.0kV
Collision	Argon, 10kV
Ionization	ESI-Negative

表 3 LC/MS/MS による OH-PCB 測定条件(Mass)

Compounds		Precursor ion → product ion m/z
OH- PeCB	<sup>12</sup> C	340.87 → 34.97
	<sup>13</sup> C	352.91 → 34.97
OH- HxCB	<sup>12</sup> C	374.83 → 34.97
	<sup>13</sup> C	386.87 → 34.97
OH- HpCB	<sup>12</sup> C	408.79 → 34.97
	<sup>13</sup> C	420.83 → 34.97

表 4 油症認定患者の血液中 OH-PCB 濃度(2010 年、n=180)

	OH-PCB	Mean	Median	Min.	Max.	SD	CV
PeCB-OH	<b>4-OH-CB107</b>	67	48	ND	525	69.10	1.03
HxCB-OH	<b>4-OH-CB146</b> + 3-OH-CB153	95	69	8.4	1163	106.88	1.12
HpCB-OH	<b>4-OH-CB187</b>	115	77	10	1271	130.48	1.13
	4'-OH-CB172	29	20	ND	383	35.26	1.24
Total OH-PCB		311	233	41	3295	312.36	1.00

ND:Not detected, SD:Standard deviation,CV:Coefficient Variation (pg / g)

## 分担研究報告書

## PCB149代謝に関与する新たなチトクロムP450分子種の解明

研究分担者 古賀 信幸 中村学園大学栄養科学部 教授  
 研究協力者 太田 千穂 中村学園大学栄養科学部 講師

**研究要旨** PCBの代謝(水酸化反応)には、チトクロムP450のCYP1A、CYP2BおよびCYP2A酵素が関与することが知られている。本年度は、新たにCYP3A酵素の関与を明らかにするため、CYP3A酵素の誘導剤(DEX)および阻害剤(KCZ)を用いてPCB149の代謝に及ぼす影響を調べた。DEX前処理ラット肝マイクロゾーム(Ms)を用いて、PCB149代謝を調べたところ、未処理Msに比べ、5-OH体の顕著な増加と4,5-diOH体の新たな生成が観察された。さらに、これら代謝物の増加は、CYP3A1タンパクの顕著な増加とよく一致した。また、阻害剤KCZを添加したところ、5-OH体と4,5-diOH体の生成が強く阻害された。これらの結果から、ラットにおけるPCB149代謝には、CYP2B1とともに、CYP3A1が関与することが示唆された。

**A. 研究目的**

2,2',4,5,5'-pentachlorobiphenyl (PCB101) や2,2',3,4',5',6-hexachlorobiphenyl (PCB149)のようなmeta-para位に塩素が未置換のベンゼン環を有するPCB異性体は、塩素数が多いにもかかわらず、比較的容易に代謝される<sup>1-4)</sup>。最近、ヒト血中から4,5-dihydroxy (diOH)-2,2',3,4',5',6-hexachlorobiphenyl (PCB149)が新たに検出されたことから、当研究室ではラット肝マイクロゾーム(Ms)によるPCB149の代謝を調べたところ、主代謝物として5-OH体が、また微量代謝物として4-OH体および4,5-diOH体が生成されること、さらにphenobarbital (PB)前処理により、いずれの生成も著しく促進されることを明らかにした<sup>3)</sup>。これまでPCBの水酸化反応にはチトクロムP450のCYP1A、CYP2BおよびCYP2A酵素の関与が知られているが<sup>4)</sup>、一方、PBはCYP2B酵素以外にCYP3A酵素も誘導することから<sup>5)</sup>、PCB代謝におけるCYP3A酵素の関与に興味を持たれる。また、CYP3A酵素はヒト肝において最も含量が多いだけでなく、薬物代謝の約50%に関与する重要な代謝酵素である。そこで、本年度は、PCB149代謝におけるCYP3A酵素の関

与を明らかにするため、CYP3A酵素の特異的な誘導剤および阻害剤を用いてPCB149代謝に及ぼす影響を調べた。

**B. 研究方法**

- ① 実験動物および薬物処理: Wistar 系雄性ラット(体重約 250g)を用いた。肝 Ms の調製は未処理、PB および dexamethazone (DEX) 前処理ラットより肝を摘出し、常法により行った。PB は 80mg/kg (生理食塩水に溶解)の用量を、また MC は 20mg/kg (コーン油に溶解)の用量を毎日1回、3日間腹腔内に投与した。DEX は 100mg/kg (コーン油に溶解)の用量を毎日1回、3日間腹腔内に投与した。最終投与後翌日に屠殺し、直ちに肝を摘出した。
- ② PCB149代謝活性: PCB149、5-OH 体あるいは4-OH 体をNADPH存在下、好氣的にラット肝 Ms とともに HEPES 緩衝液(pH 7.4)中で、37°C、60分間インキュベート後、chloroform-methanol (2:1, v/v)および n-hexane で抽出し、diazomethane でメチル化後、GC-ECDにて測定した。代謝物の定量はPCB149の検量線を用いて行った。
- ③ 代謝阻害実験: PCB149 代謝の阻害は、C

YP3A 阻害剤の ketoconazole (KCZ)を用いて行った。

④肝 Ms の Western blotting:ラット肝 CYP2B1 および CYP3A1 に対する抗体を用いて、DEX および PB 前処理 Ms 中の CYP2B および CYP3A 酵素の免疫染色を行った。

(倫理面への配慮)

「中村学園大学における動物実験のための指針」に従い、ラットの屠殺に際しては、苦痛をできるだけ軽減するため、軽くエーテル麻酔後後頭部を強打して気絶させ、頸動脈からの脱血により死亡させた。

### C. 研究結果

未処理Msでは、5-OH体のみ(11 pmol/min /mg protein)が検出されたが、DEX前処理Msにより、5-OH体は未処理Msの22倍に増加した(Fig. 1および2)。さらに、微量であるが、4,5-diOH体および4-OH体も新たに生成された。また、5-OH体と4-OH体を基質として用い、DEX前処理Msによる4,5-diOH体の生成を調べた結果、5-OH体および4-OH体からの生成はいずれも、未処理Msの約2~3倍に増加した(データ未掲載)。

次に、KCZ添加によるPCB149代謝の阻害を試みた。その結果、25 μM添加により、DEX前処理Msによる5-OH体および4,5-diOH体の生成は、未添加時のそれぞれ約50%および20%までに阻害された(Fig. 3)。

さらに、ラットCYP2B1およびCYP3A1に対する抗体を用いて、未処理Ms、DEX前処理MsおよびPB前処理Ms中の両P450分子種の免疫染色を行った。その結果、Fig. 4に示すように、DEX前処理Msにおいて、CYP3A1タンパクの顕著な増加が認められた。また、PB前処理Msにおいては、CYP2B1タンパクの顕著な増加とともにごく微量であるがCYP3A1タンパクが観察された。

### D. 考察

今回、DEX 前処理の結果、PCB149 代謝において、5-OH 体の顕著な増加と 4,5-diOH 体の新たな生成が観察された。さらに、これらの活性の増加は、CYP3A1 タンパクの顕著な増加とよく一致していた。また、CYP3A 酵素の特異的な阻害剤 KCZ の添加により、5-OH 体と 4,5-diOH 体の生成が強く阻害された。これらの結果から、ラットにおける PCB149 代謝には、CYP2B1 とともに、CYP3A1 が関与することが示唆された。

### E. 結論

ラット肝において、CYP2BおよびCYP3A酵素が、PCB149の代謝に強く係わっていることが明らかになった

### F. 健康危険情報

特になし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

- 1) Y. Kato, S. Tamaki, K. Haraguchi, S. Ikushiro, M. Sekimoto, C. Ohta, T. Endo, N. Koga, S. Yamada and M. Degawa Comparative study on 2,2',4,5,5'- pentachlorobiphenyl-mediated decrease in serum tyroxine level between C57BL/6 and Its transthyretin- deficient mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **263**, 323-329 (2012)
- 2) K. Yamamoto, A. Yahada, K. Sasaki, K. Ogawa, N. Koga, and H. Ohta, Chemical markers of Shiikuwasha juice adulterated with Calamondin juice. *J. Agric. Food Chem.*, **59**, 13102-13109 (2012).
- 3) T. Endo, Y. Hisamichi, O. Kimura, H. Ogasawara, C. Ohta, N. Koga, Y. Kato, K. Haraguchi, Levels of mercury in muscle and liver of star-spotted dogfish (*Mustelus manazo*) from the northern region of

Japan: a comparison with spiny dogfish (*Squalus acanthias*). *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, in press (2013).

## 2. 学会発表

- 1) C. Ohta, K. Haraguchi, Y. Kato, T. Endo and N. Koga, Involvement of rat CYP3A enzymes in the metabolism of 2,2',3,4',5',6-hexachlorobiphenyl (CB149). *Organohalogen Compounds*, **74**, 1475-1478 (2012). 32th International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants (Cairns Convention Center, Cairns, Australia) 平成 24 年 8 月 26~31 日
- 2) Y. Kato, S. Tamaki, K. Haraguchi, S. Ikushiro, M. Sekimoto, C. Ohta, T. Endo, N. Koga, S. Yamada and M. Degawa, 2,2',4,5,5'-Pentachlorobiphenyl-mediated inhibition of a serum T<sub>4</sub>-transthyretin complex formation is one of cause for the PCB-induced changes in the serum and hepatic T<sub>4</sub> levels in mice. *Organohalogen Compounds*, **74**, 1377-1380 (2012). 32th International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants (Cairns Convention Center, Cairns, Australia) 平成 24 年 8 月 26~31 日
- 3) 太田千穂, 原口浩一, 遠藤哲也, 加藤善久, 松原 大, 古賀信幸, 海洋生物由来の 2,4,6-tribromoanisole の in vitro 代謝と抗酸化活性. フォーラム 2012: 衛生薬学・環境トキシコロジー (名古屋国際ホテル、名古屋) 平成 24 年 10 月 25, 26 日
- 4) 児玉良太, 太田千穂, 原口浩一, 加藤善久, 遠藤哲也, 古賀信幸, PCB138 の主代謝物 2'-OH-PCB157 のモルモットにおける分布と排泄経路におけるラット CYP3A 酵素の関与. フォーラム 2012: 衛生薬学・環境トキシコロジー (名古屋国際ホテル、名古屋) 平成 24 年 10 月 25, 26 日
- 5) 太田千穂, 原口浩一, 加藤善久, 遠藤哲

也, 古賀信幸, PCB99 の動物肝ミクロゾームによる代謝. 日本薬学会第 133 年会 (パシフィコ横浜、横浜市) 平成 25 年 3 月 27 ~30 日

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## I. 参考文献

1. N. Koga, C. Ohta, K. Haraguchi, M. Matsuoka, Y. Kato, T. Endo, The formation of a catechol metabolite of 2,2',4,5,5'-pentachlorobiphenyl (CB101) by liver microsomes from rats, hamsters, guinea pigs and humans. *Organohalogen Compounds*, **69**, 1757-1760 (2007).
2. 太田千穂, 森岡樹子, 原口浩一, 加藤善久, 遠藤哲也, 古賀信幸, 2,2',4,5,5'-五塩素化ビフェニル(CB101)のラット, ハムスターおよびモルモット肝ミクロゾームによる代謝. 福岡医誌, **98**, 236-244 (2007).
3. C. Ohta, K. Haraguchi, Y. Kato, T. Endo, N. Koga, Metabolism of 2,2',3,4',5',6-hexachlorobiphenyl (CB149) by liver microsomes from rats, hamsters, guinea pigs and humans. *Organohalogen Compounds*, **71**, 298-301 (2009).
4. 古賀信幸, 太田千穂, 油症研究 II - 治療と研究の最前線 - (古江増隆, 赤峰昭文, 佐藤伸一, 山田英之, 吉村健清編). 九州大学出版会, pp.200-218 (2010).
5. H. Kim, D.A. Putt, R.C. Zangar, C.R. Wolf, F.P. Guengerich, R.J. Edwards, P.F. Hollenberg, R.F. Novak, Differential induction of rat hepatic cytochromes P450 3A1, 3A2, 2B1, 2B2, and 2E1 in response to pyridine treatment. *Drug Metab. Dispos.*, **29**, 353-360 (2001).



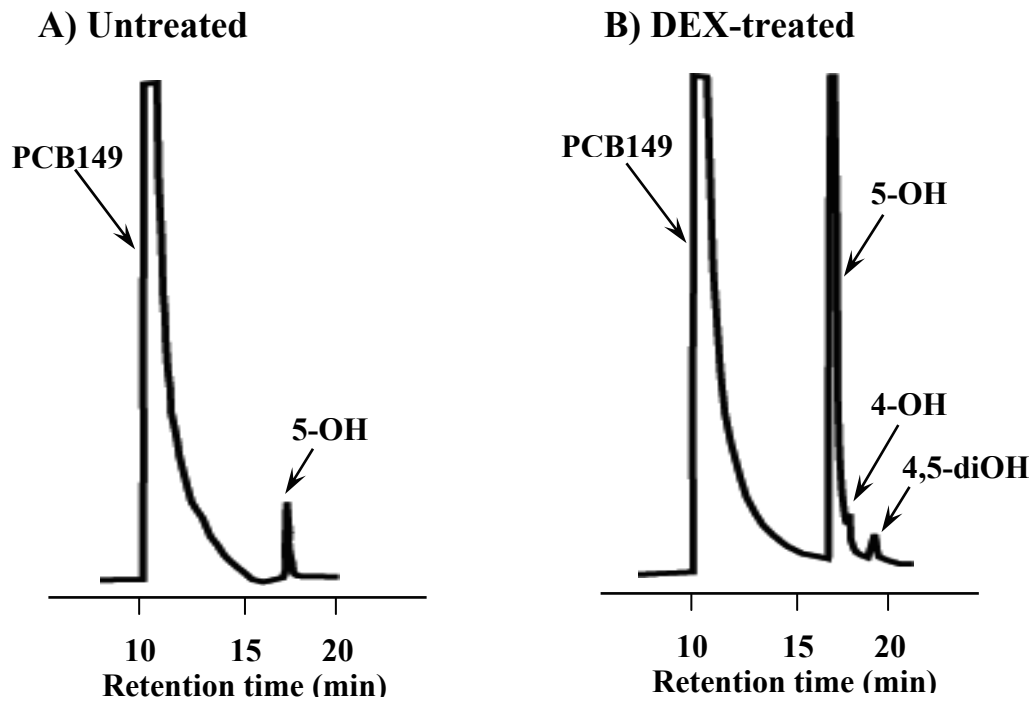


Fig. 1 GC chromatograms of the methylated derivatives of PCB149 metabolites formed by liver microsomes of untreated (A) and DEX-treated (B) rats.

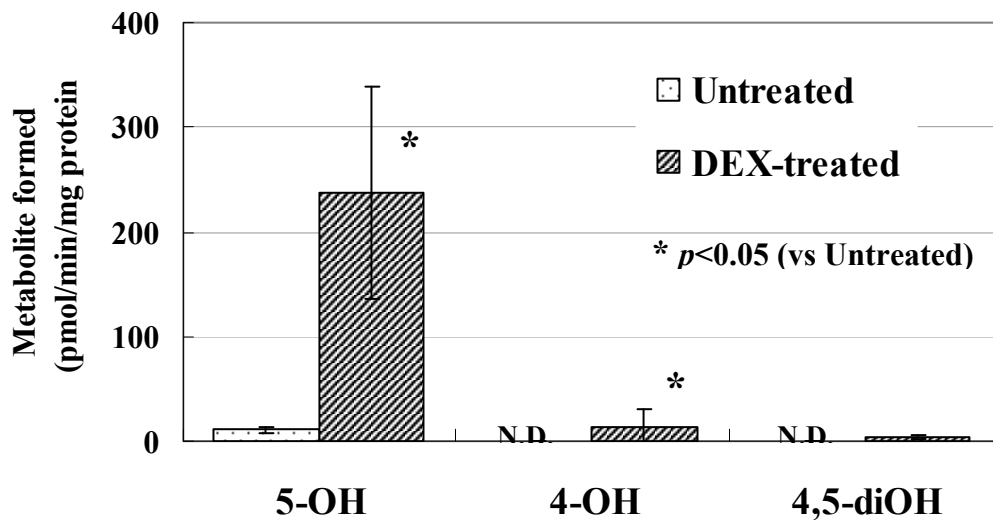


Fig. 2 Metabolism of PCB149 by liver microsomes of untreated and DEX-treated rats

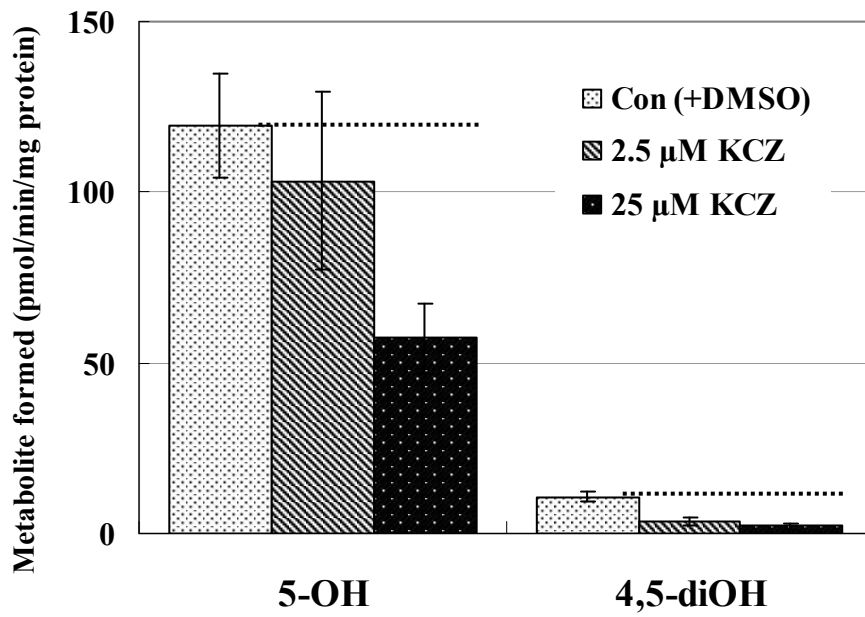


Fig. 3 Effect of KCZ on PCB149 metabolism by liver microsomes of DEX-treated rats

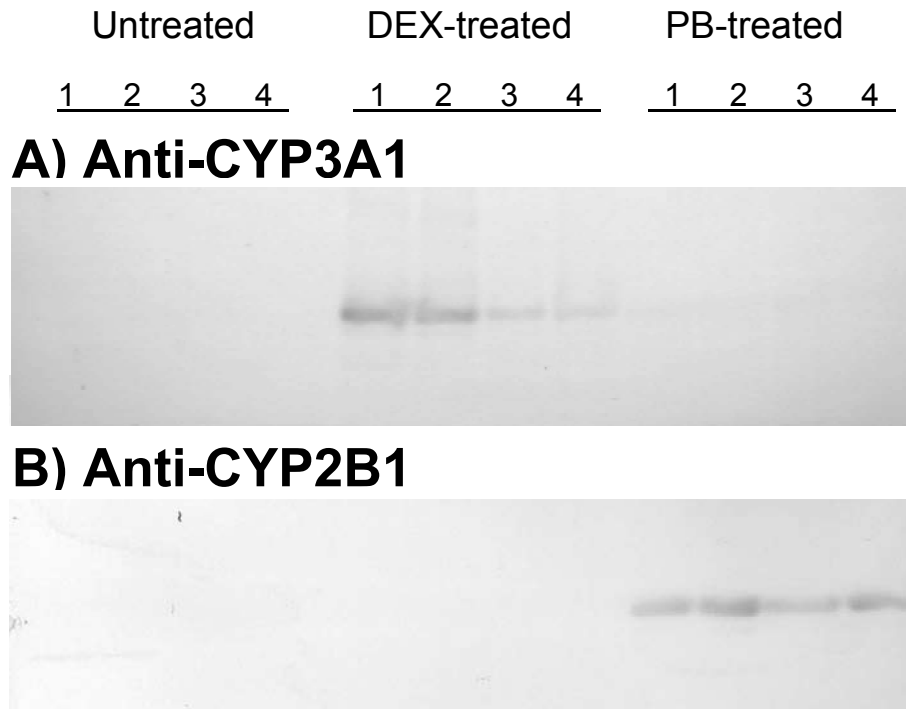


Fig. 4 Immunostaining of rat liver microsomes by antibodies against rat CYP3A1 and rat CYP2B1

厚生労働科学研究費の補助を受けたことが明記された書籍・雑誌

書籍：著者氏名，論文タイトル名，書籍全体の編集者名，書籍名，出版社名，出版地，出版年，ページ

【厚生労働科学研究費により刊行】 なし

雑誌：発表者氏名，論文タイトル名，発表誌名，巻号，ページ，出版年，

【古江増隆】

Li D, Takao T, Tsunematsu R, Morokuma S, Fukushima K, Kobayashi H, Saito T, Furue M, Wake N, Asanoma K. Inhibition of AHR transcription by NF1C is affected by a single-nucleotide polymorphism, and is involved in suppression of human uterine endometrial cancer. *Oncogene*. 2012 Dec 3. doi: 10.1038/onc.2012.509. [Epub ahead of print]

Tsukimori K, Uchi H, Tokunaga S, Yasukawa F, Chiba T, Kajiwara J, Hirata T, Furue M. Blood levels of PCDDs, PCDFs, and coplanar PCBs in Yusho mothers and their descendants: Association with fetal Yusho disease. *Chemosphere*. 2012 Sep 6. [Epub ahead of print].

Koga T, Ishida T, Takeda T, Ishii Y, Uchi H, Tsukimori K, Yamamoto M, Himeno M, Furue M, Yamada H. Restoration of dioxin-induced damage to fetal steroidogenesis and gonadotropin formation by maternal co-treatment with  $\alpha$ -lipoic acid. *PLoS One*. 2012;7(7):e40322..

Chiba T, Chihara J, Furue M. Role of the Arylhydrocarbon Receptor (AhR) in the Pathology of Asthma and COPD. *J Allergy (Cairo)*. 2012;2012:372384.

Tsukimori K, Yasukawa F, Uchi H, Furue M, Morokuma S. Sex ratio in two generations of the Yusho cohort. *Epidemiology*. 2012 Mar;23(2):349-50.

【古賀信幸】

C. Ohta, K. Haraguchi, Y. Kato, T. Endo and N. Koga, Involvement of rat CYP3A enzymes in the metabolism of 2,2',3,4',5',6-hexachlorobiphenyl (CB149). *Organohalogen Compounds*, **74**, 1475-1478 (2012).

Y. Kato, S. Tamaki, K. Haraguchi, S. Ikushiro, M. Sekimoto, C. Ohta, T. Endo, N. Koga, S. Yamada and M. Degawa, 2,2',4,5,5'-Pentachlorobiphenyl-mediated inhibition of a serum T4-transthyretin complex formation is one of cause for the PCB-induced changes in the serum and hepatic T4 levels in mice. *Organohalogen Compounds*, **74**, 1377-1380 (2012).

【月森清巳】

Tsukimori K, Yasukawa F, Uchi H, Furue M, Morokuma S. Sex ratio in two generations of the Yusho cohort. *Epidemiology*. 23(2):349-350, 2012.

Tsukimori K, Uchi H, Tokunaga S, Yasukawa F, Chiba T, Kajiwara J, Hirata T, Furue M. Blood levels of PCDDs, PCDFs, and coplanar PCBs in Yusho mothers and their descendants: Association with fetal Yusho disease. *Chemosphere*. 90(5):1581-1588, 2013.

【山田英之】

Takeda T., Fujii M., Taura J., Ishii Y., Yamada H. Dioxin silences gonadotropin expression in perinatal pups by inducing histone deacetylases: a new insight into the mechanism for the imprinting of sexual immaturity by dioxin. *J. Biol. Chem.*, 287(22): 18440-18450 (2012).

Koga T., Ishida T., Takeda T., Ishii Y., Uchi H., Tsukimori K., Yamamoto M., Himeno M., Furue M., Yamada H. Restoration of dioxin-induced damage to fetal steroidogenesis and gonadotropin formation by maternal co-treatment with  $\alpha$ -lipoic acid. *PLoS ONE*, 7(7): e40322 (2012).

雑誌：発表者氏名，論文タイトル名，発表誌名，巻号，ページ，出版年，

【内 博史】

Tsukimori K, Uchi H, Tokunaga S, Yasukawa F, Chiba T, Kajiwara J, Hirata T, Furue M. Blood levels of PCDDs, PCDFs, and coplanar PCBs in Yusho mothers and their descendants: Association with fetal Yusho disease. *Chemosphere* 2012 Sep 6. [Epub ahead of print]

Koga T, Ishida T, Takeda T, Ishii Y, Uchi H, Tsukimori K, Yamamoto M, Himeno M, Furue M, Yamada H. Restoration of dioxin-induced damage to fetal steroidogenesis and gonadotropin formation by maternal co-treatment with  $\alpha$ -lipoic acid. *PLoS One* 2012;7:e40322.

Uchi H, Yasukawa F, Kiryu H, Hashimoto K, Furue M. Infundibular cyst with seborrheic verruca-like cyst walls in a patient with Yusho disease exposed to dioxins. *Eur J Dermatol* 2012;22:687-8.

Tsukimori K, Yasukawa F, Uchi H, Furue M, Morokuma S. Sex ratio in two generations of the Yusho cohort. *Epidemiology* 2012;23:349-50.

【平田輝昭】

Tobiishi K, Todaka T, Hirakawa H, Hori T, kajiwara J, Hirata T, Sasaki S, Miyashita C, Yoshioka E, Yuasa M, Kishi R, Iida T, Uchi H, Furue M. Determination of hydroxylated polychlorinated biphenyls (OH-PCBs) in the blood of pregnant women by LC/MS/MS. *Organohalogen Compounds*. 74. 43-45. 2012.

Hori T, Takahashi K, Kajiwara J, Morokuma S, Otera Y, Yamamoto T, Kawamoto T, Hirata T, Furue M, Tsukimori K, et al. CHARACTERIZATION OF DIOXINS IN SETS OF PLACENTAL TISSUE, MATERNAL BLOOD AND UMBILICAL CORD BLOOD SAMPLES COLLECTED FROM JAPANESE PREGNANT WOMEN. *Organohalogen Compounds*. 74. 763-766. 2012.

Miyawaki T, Hori T, Todaka T, Hirakawa H, Kajiwara J, Hirata T, Uchi H, Furue M. CONCENTRATIONS OF POLYCHLORINATED BIPHENYLS IN BLOOD OF YUSHO PATIENTS COLLECTED FROM MEDICAL CHECK-UPS IN 2010. *Organohalogen Compounds*. 74. 885-887. 2012.

【吉村健清】

Tsukimori T, Uchi H, Mitoma C, Yasukawa F, Chiba T, Todaka T, Kajiwara J, Yoshimura T, Hirata T, Fukushima K, Wake N, Furue M. Maternal exposure to high levels of dioxins in relation to birth weight in women affected by Yusho disease. *Environmental International* 2012;38:79-86

Takesumi Yoshimura., Yusho: 43 years later., *Kaohsiung Journal of Medical Sciences* (2012) 28,(2), S49-S52.

二塚信, 吉村健清. 食品汚染による中毒の認定をめぐる最近の動向—水俣病・カネミ油症. *医学のあゆみ* 244 (10) (2013. 3 月)

## 分担研究報告書

### クロレラによるカネミ油症患者の治療研究

研究分担者 長山 淳哉 福岡工業大学環境科学研究所 客員研究員

**研究要旨** カネミ油症の根本的な治療は、今でも油症患者体内に残留・蓄積している油症原因物質(PCDFs)を積極的に体外へ排泄し、体内蓄積量を低減させることである。今回はクロレラを用いて、この視点からの治療研究を行った。本報告では、その試験概要を記載するが、最終的な統計学的結果は現在解析中である。

#### A. 研究目的

カネミ油症(油症)中毒事件が1968年に福岡県と長崎県を中心として発生して以来、45年が経過しようとしている。中毒事件発生当初に油症患者に認められた激しい中毒症状は、最近ではあまり認められなくなっている。しかし、患者は今でもさまざまな臨床症状や自覚症状で苦しんでおり、原因物質である2,3,4,7,8-五塩化ダイベンゾフラン(2,3,4,7,8-PenCDF)とポリ塩化ダイベンゾフラン(PCDFs)の平均濃度は今でも、健常者よりも約10倍高い<sup>1)</sup>。したがって、油症患者の臨床症状や自覚症状を根本的に改善・治療する唯一の方法は、油症原因物質の体外への排泄を促進し、その体内汚染レベルを下げることである。

動物実験により、食物繊維と葉緑素を多量に含有するクロレラにはPCDFsやポリ塩化ダイベンゾダイオキシン(PCDDs)の消化管での吸収と再吸収を抑制し、体外への排泄を促進することが認められている<sup>2)3)</sup>。このような動物実験の結果より、我々はクロレラ工業株の保健食品クロレラ(ヤクケンバイオリンク)にも同様の効果が期待されると考え、油症患者の治療研究を行うことにした。

#### B. 研究方法

治療研究の対象となるのは原則として、血中ダイオキシン類(PCDFsとPCDDsとダイオキシン様PCBs)濃度が50pg-TEQ/g lipid以上で、福岡県と長崎県に在住の油症患者である。この条件を満たす患者に対して、研究内容を記載した文書により、十分に説明したその結果、研究の主旨に賛同し、研究への協力に同意したのは37名の患者であった。これらの患者をA、B二つのグループに分けた。Aグループは男性6名、女性14名で、平均年齢が64.1歳であった。Bグループは男性5名、

女性12名で、平均年齢は67.4歳であった。

Aグループは最初の8ヶ月間、そしてBグループはその次の8ヶ月間、毎食後1日3回、1粒200mgのクロレラ工業株の保健食品クロレラ(ヤクケンバイオリンク)粒剤を10粒飲んでいただく。つまり、Bグループは最初の8ヶ月間、そしてAグループはその次の8ヶ月間はクロレラを飲まずに、通常の食事をすることになる。研究を開始する直前と研究開始8ヶ月後および16ヶ月後に採血を行い、血中ダイオキシン類濃度を測定し、クロレラ摂取による濃度変化を調べた。

(倫理面への配慮)

油症相談員と研究分担者により、この調査の目的と方法、調査への参加とその撤回、調査による利益・不利益、プライバシーや個人情報保護の保護、調査費用および調査に関する連絡先などについて、ヘルシンキ宣言にのっとり文書により、長崎県および福岡県の研究協力者に対して、十分に説明し、了解されている。

#### C. 今後の統計学的解析

臨床データ、検査値、副作用、ダイオキシン濃度などを入力し、統計学的解析を行う。

#### 参考文献

1. Todaka T, Hirakawa H, Kajiwara J, Hori J *et al*; *Fukuoka Acta Med* 98: 222-231, 2007.
2. Morita K, Matsueda T, Iida T and Hasegawa T; *J Nutr* 129: 1731-1736, 1999.
3. Morita K, Ogata M and Hasegawa T; *Environ Health Perspect* 109: 289-294, 2001.