

第7章 油症の臨床的特徴と処置

7.1. 内科的症候と所見

奥村 恂

油症の発症初期には、全身倦怠感、食欲不振、頭重感などの非特異的な全身症状にひきつづいて、油症に特徴的ないくつかの症状や所見、すなわち腫脹した上眼瞼と特有の眼脂過多、暗褐色の爪の着色、歯肉部の黒褐色の色素沈着、瘰癧様の皮疹、下肢の知覚過敏または鈍麻などの末梢神経障害、月経不順、乳幼児の成長遅延などが出現してきた。

しかし、油症発生以来すでに30年余を経た今日では、初期にみられたこのような特徴的な所見はほとんど軽快し、消失している。ただし、病初期に典型的な所見を示した油症の重症度IV度(1)の症例のなかには、今日でもなおいくつかの所見や自覚症状を訴えるものがあり、血中には原因物質であるPCBs濃度が一般人より高く、油症に特有のガスクロマトグラムのパターンが残っていて、PCDFsなどの残留濃度も高いことが示されている。

本節では、油症患者の病初期とその後30年にわたる内科的症候や所見の経過を記載する。まず一般的所見(全体像)について述べ、つづいて神経学的所見、内分泌学的所見、血液像、肝臓の所見、血圧の変化および治療の順に略述する。

7.1.1. 油症患者の全体像

1. 油症の初期像

1) 臨床所見

1968年6月7日以来、瘰癧様皮疹を主訴として九州大学医学部附属病院の皮膚科外来を受診した患者のうち、九大油症研究班が急いで作製した油症の診断基準によって確症と診断されたものは、68年末までに136例に達した。このなかから、油症としての症状所見が揃っている6家族の27名が、68年10月17日より各家族単位で7日間ずつ6週間にわたって入院し、著者を含む油症研究班臨床部会が診療を担当した(2)。まず、これら27症例のうち15歳以上の成人18例の成績について紹介する。

18例の入院時の内科所見の主なものは、表7.1.1に示すとおりであった。発症当初には全身倦怠感、食欲不振、微熱感、頭重感などに加えて、眼瞼が腫れぼったい、目がかすむ、瞼板腺からの眼脂分泌の増加、など眼科的な訴えや所見が多くみられた。これらの症状にひきつづいて、特徴的な皮膚症状、すなわち口周または頬骨部にはじまるにきび様黒色面皰または瘰癧様の皮疹(いわゆるクローラクネ)や、手指および趾爪部の暗褐色の色素沈着などが明瞭になってきた。

18例中7例の患者では入院前の数ヶ月間に2ないし12kgの体重減少がみられている。37.2～38.0°Cの発熱が重症度IVの9例中7例に認められた。2例の女性患者(症例10と12)は下肢の倦怠感(感覚異常)を訴え、3名の男性患者(症例1, 4, 17)は日本酒の味がまずくなったという。41歳未満の女性10例中3例に月経周期の遅延、短縮、または不規則などの異常が認められた。症例5は

表 7.1.1. 18名の成人油症患者の臨床症状(1968年)

患者	性別	年齢	家族名	重症度	初発症状	発症後期間 (月)	発熱 (°C)	体重減少 (kg)	特記すべき所見
1	M	39	UJI	IV	全身倦怠 眼瞼浮腫	6	37.5		肝臓触知
2	F	35	UJI	IV	食欲不振	6	37.6		月経困難
3	M	15	UJI	IV	全身倦怠	5			
4	M	37	MIN	IV	全身倦怠	6	37.3	10	
5	F	33	MIN	IV	眼瞼浮腫	7	38.0	2	流産(罹患胎児, 7ヵ月女 児, 1968年7月)
6	F	24	KAM	IV	眼瞼浮腫	7	37.3	3	
7	F	28	KAM	IV	面皰形成	6	37.4	12	
8	M	18	KAW	IV	面皰形成	5	37.4	8	
9	F	15	KAW	IV	面皰形成	4			
10	F	39	KAW	III	顔面腫脹	6			下肢感覚異常, 月経困難
11	F	41	KAW	III	顔面腫脹	4			月経困難
12	F	60	MOR	III	結膜分泌物	4			下肢感覚異常と浮腫
13	F	34	MOR	III	全身倦怠	4			
14	M	27	MOR	III	爪の色素沈着	5		4	
15	M	39	MOR	III	結膜分泌物	4			
16	F	31	MOR	II	全身倦怠	4			出産(罹患新生児, 9ヵ月 男児, 1968年10月13日)
17	M	39	KOG	II	面皰形成	2		11	肝臓触知
18	F	38	KOG	II	顔面腫脹	4			

性別: M, 男; F, 女

胎齢7ヵ月の色素沈着の著しい女児を死産(1968年7月)し, 症例16は入院1ヵ月前に灰黒色調の強い児を胎齢9ヵ月で出産, その胎盤からはPCBsが検出されている。

これら18例の初診時の視診所見では, ほとんどの例で全身皮膚なかでも顔面や爪の暗灰褐色の色素沈着がみられた。皮膚所見の詳細については7.2節を参照されたい。重症のIV度の例には瘡癤様皮疹の二次感染による小膿瘍を伴うものが頻繁にみられた。手掌の発汗過多もほとんどの例で観察された。これら成人18例の全例に眼瞼(とくに上眼瞼)の浮腫と, 瞼板腺(マイボーム腺)からチーズ様の分泌物が圧出された。同時に瞼結膜および眼球結膜にメラニンと思われる褐色の色素沈着も観察された(3)。

頸部, 腋下部, 鼠径部などに表在性のリンパ節腫大はみられなかった。心音については4例に軽い収縮期の雑音が聴取されたが, 機能的なものと考えられ, 血圧は全例正常域にあった。この18例における胸部X線写真像については, 特記すべき異常所見はみられなかった。

2例で右季肋下に肝を約2cm触知したが, 圧痛はみられず, 硬度は僅かに増加していた(症例1と17)。脾, 腎はいずれも触知しなかった。

四肢に明らかな浮腫を示すものは1例(症例11)のみで, この例では足関節外側に粘液囊様の囊腫を認めた。ほかに1例(症例12)に膝関節外側部に同様な性状の囊腫を認めるものがあった。

神経学的診察所見では, 中年女性の2例(症例10,12)に下肢末端の知覚異常が認められた。末梢

神経運動伝導速度および感覚伝導速度が検査された11例のうちの4例(症例8, 9, 14, 15)に感覚伝導速度の低下がみられている。

2) 検査所見

検尿・検便：上記の入院患者の尿所見は、蛋白、糖ともに陰性で、ウロビリノゲンは症例3の弱陽性を除いてはすべて正常であった。便の潜血反応が持続的に陽性のものはなかった。

末梢血液像(表7.1.2)など：ヘモグロビン(Hb)値の明らかな低下、すなわち男性における70%未満と女性における65%未満を示すものが4例にみられ、すべて油症重症度IV度群(症例3, 4, 7, 9)であった。IV度群(9例、以下重症群と略)とIIIおよびII度群(計9例、以下軽症群と略)とを比較すると、ヘモグロビン、白血球数では差がみられないが、赤血球数は重症群で有意に低下していた。白血球数 $10,000/\text{mm}^3$ を超えたものが重症群の7例にみられ、注目された。軽症群にも2例みられたが、分散が大きく両群の差は有意とはいえなかった。白血球分類で桿状核細胞が10%を超えるものが2例(症例6, 9)にみられ、軽症例(症例14, 16)に比較的リンパ球増加がみられた。血小板数、凝固時間、プロトロンビン時間などはすべて正常範囲内にあった。赤血球沈降速度1時間値で男性20mm、女性で30mmを超えるものがそれぞれ2例ずつみられたが、油症重症度との関連はみられなかった。

血中酵素活性値(表7.1.3)：LDH, AST (GOT), ALT (GPT)とも1例を除いてすべて正常範囲内にあり、症例12のみAST 87, ALT 77単位であった。重症群(9例)、軽症群(9例)の平均値はともに正常範囲内にあって、両群間に差はなかった。ALPは軽度に上昇するものが重症群の過半数にみられた。症例2(15歳、男性)においては、39.6単位(成人正常上界の約4倍)を示し、そのアイソザイムは肝源性分画に一部骨源性分画がみられた。

肝機能検査：BSP負荷試験の45分停滞率で10%以上を示すものが3例にみられ、症例3と8では同時にALP上昇、血清アルブミン値の低下もみられ、軽度の肝機能障害と考えられた。前述の肝

表7.1.2. 成人油症患者の重症度と検査値 (1) 血液像^a

重症度	症例数(n)	Hb (%)	赤血球数($\times 10^4/\text{mm}^3$)	白血球数(/ mm^3)	赤沈値(mm, 1 hr)
IV	9	71.4 \pm 8.23	382 \pm 30.2 ^b	10,270 \pm 2,770	27 \pm 27.4
III + II	9	79.9 \pm 9.13	422 \pm 24.2 ^b	8,490 \pm 5,060	10 \pm 10.6

^a: 平均値 \pm S.D., ^b: $p < 0.05$.

表7.1.3. 成人油症患者の重症度と検査値 (2) 肝機能検査

重症度	黄疸指数	BSP (%)	ALP (K.K.)	GOT (Karmen u.)	GPT	
IV	n	8	8	9	9	7
	平均値	3.3	5.9	14.9	23.0	22.6
	S.D.	± 0.66	± 5.19	± 9.26	± 7.7	± 11.9
III + II	n	9	8	8	8	8
	平均値	3.3	4.9	8.7	27.1	27.5
	S.D.	± 0.49	± 4.97	± 2.29	± 22.9	± 20.8

を触知した2例のうち、症例1はALPのみ軽度上昇、症例17はほぼ正常の検査成績であった。したがって、この2例における肝触知の意義は特に大きいものではないようであった。

血清蛋白(表7.1.4): 6 g/dl未満のものはなかった。ただしその分画では、重症群におけるアルブミンの低下、 α_2 -グロブリンの増量がみられ、両群間には有意差がみられた。一方、 γ -グロブリン分画が12%未満のものが2例にみられた。

耐糖能: 50 gブドウ糖負荷試験は11例に実施された。空腹時血糖値は全例100 mg/dl以下であった。耐糖能は症例12(60歳, 女性)のみが境界型を示したが、他は正常型であった。したがって油症における耐糖能はほぼ正常と考えられた。

血清脂質(表7.1.4): この変化は本症に特徴的であった。総コレステロール値で250 mg/dlを超えるのは1例のみであったが、総脂質は800 mg/dlを超えるものが6例にみられ、なかでも中性脂肪(TG)の増量が著明であった。しかし油症重症度との関連は明らかではなかった。

血清電解質(表7.1.5): Na, K, Caはいずれも正常域にあり、重症度による差はみられない。Clは全例正常域内にあるが、平均値 \pm SDをみると重症群の 106.2 ± 3.03 mEq/lに対して軽症群では 103.0 ± 2.54 mEq/lで有意の差がみられた。

血清重金属(表7.1.5): 血清鉄は70 μ g/dl未満のものが18例中9例にみられ、うち5例では血清銅値が150 μ g/dlを超えていた。血清鉄値と油症重症度との関連はみられなかったが、血清銅の平均

表 7.1.4. 成人油症患者の重症度と検査値 (3) 血清蛋白と脂質

重症度	症例数 (n)	血清蛋白と分画 (%)						血清脂質 (mg/100 ml)		
		総蛋白 (g/100 ml)	アルブ ミン	グロブリン分画				総脂質	トリ グリセリド	コレステ ロール
				α_1 -G ^b	α_2 -G	β -G	γ -G			
IV	9	6.87 \pm 0.73	56.4 ^a \pm 5.47	6.4 \pm 0.94	12.7 ^b \pm 2.74	8.5 \pm 1.67	15.4 \pm 2.62	725.0 \pm 169.5	180.6 \pm 88.2	166.9 \pm 46.9
III+II	9	6.91 \pm 0.23	61.7 ^a \pm 4.42	5.8 \pm 1.06	9.1 ^b \pm 1.23	9.0 \pm 1.07	14.4 \pm 1.90	763.7 \pm 110.9	197.2 \pm 109.2	167.7 \pm 21.7

^a: $p < 0.05$, ^b: $p < 0.01$.

表 7.1.5. 成人油症患者の重症度と検査値 (4) 血清電解質と金属類

重症度		血清電解質 (mEq/l)					血清金属 (μ g/100 ml)			
		Na	K	Ca	Cl	BUN (mg/100 ml)	Fe ^a	Cu ^b	Zn ^c	
IV	n	8	8	8	8	8	6	9	8	
	平均値	141.6	4.2	4.6	106.2 ^d	12.0	66.0	183.9 ^d	98.1	
	S.D.	\pm 1.87	\pm 0.50	\pm 0.09	\pm 3.03	\pm 2.08	\pm 30.9	\pm 61.0	\pm 15.6	
III+II	n	8	8	8	8	6	9	9	9	
	平均値	141.6	4.3	4.6	103.0 ^d	10.0	82.5	132.9 ^d	111.3	
	S.D.	\pm 2.2	\pm 0.33	\pm 0.02	\pm 2.54	\pm 1.06	\pm 22.4	\pm 21.2	\pm 18.6	

^a: 鉄, ^b: 銅, ^c: 亜鉛, ^d: $p < 0.05$

値は重症群の方が有意に高かった。血清亜鉛値はいずれも正常域内にあるが、平均値は重症群で低かった。

内分泌学的検査：病初期の内分泌検査のうち、血清¹³¹I resin sponge uptake (Triosorb) を実施した6例では、いずれも正常域内にあった。11例について5日間連続測定した尿中17-ケトステロイドの排泄量はほぼ正常域にあった。

若年者の臨床像と検査所見(2)：表7.1.6に示すように、12歳以下の症例は3家族6例であり、油症重症度もII度からIV度にわたっている。若年者では他覚的な眼所見や皮膚所見などが明瞭であるにもかかわらず、自覚症状の訴えは一般的に軽かった。症例23のみ肝腫大(1横指)を触れ、辺縁は鋭で硬度も正常であった。他の例ととくに異なる検査所見は得られなかった。血液像では貧血はみられないが、半数例で10,000/mm³を超える白血球増加がみられた。肝機能検査成績はほぼ正常であった。血清蛋白分画で α_2 -グロブリンが12%を超えるものが半数にみられた。これらの若年者の血清脂質の増加は次項に述べる成人例よりもさらに顕著であり、総脂質が全例で上昇し、なかでもトリグリセリドの増加は特筆されなければならない。

2. 脂質代謝の異常

発症初期にみられた高脂血症：油症発症当時の臨床検査所見のなかで、特徴的であったのは高脂血症であった。前項で紹介した6家族24症例の血清脂質分画を表7.1.7(3)に示す。血清トリグリセリド(中性脂肪、以下TGと略)の200ないし600mg/dlの上昇が24例中12例に認められた。当時の測定法で、成人のTGの正常値は74±29mg/dl(Berryら, 1969)とされていたが、これらの成人油症18例の平均値は188.5mg/dlを示していた。一方、若年者6例の平均値は432.2mg/dlに達し、なかでも症例21の7歳の女兒は、1968年7月24日の他院の初診時の血清がすでに乳び白濁を示していたという。Agarose Gel電気泳動を行なうと、油症患者の高い血清TGは主にpre- β 分画に由来し、内因性TGであると判断された。これらの高TG血症に対して、血清総コレステロール値には明らかな変化はみられず、血清燐脂質はむしろ僅かに低下傾向を示した。

血清TGが400mg/dl以上を示す3例の血清脂質分画の脂肪酸構成(4)をみると、とくに異常なピークの出現はなく、特定の脂肪酸の異常な変動も証明されていない。ただ、遊離脂肪酸分画でオレイン酸(18=1)の増量とパルミチン酸(16=0)の低下が目され、脂肪組織からの遊離脂肪酸

表7.1.6. 表7.1.1に示した3家族からの若年油症患者の検査値

症例	性別	年齢	家族名	重症度	血液像			血清脂質 (mg/100 ml)			
					Hb (%)	赤血球数 ($\times 10^4$)	白血球数	赤沈値 (mm/hr)	総脂質	トリグリセリド	コレステロール
19	F	7	MIN	IV	70	390	13,500	3	1,530	617	262
20	F	12	UJI	III	77	430	11,300	15	870	366	172
21	F	7	UJI	III	95	470	20,000		785	374	152
22	M	11	KOG	II	83	420	9,200		1,040	376	190
23	F	9	KOG	II	76	388	8,200	2	1,110	408	237
24	M	8	KOG	II	80	398	8,700	2	990	324	178

表 7.1.7. 初期 (1968 年度) の油症患者の血清脂質濃度 (mg/100ml)

検査年月日	家族名	性別	年齢	TC ^a	PL ^b	TG ^c
1968 年 10 月 19 日	UJI	M	39	189	168	356
	UJI	F	35	171	118	151
	UJI	M	15	160	152	127
	UJI	F	12	186	172	400
	UJI	F	7	198	172	366
10 月 25 日	MIN	M	37	226	128	284
	MIN	F	33	260	152	233
	MIN	F	7	264	171	617
10 月 30 日	KAM	F	49	125	103	148
	KAM	F	24	120	142	117
	KAM	F	28	131	94	188
11 月 7 日	KAW	F	15	145	112	100
	KAW	M	18	140	114	69
	KAW	M	41	173	119	116
11 月 15 日	MOR	M	27	228	163	85
	MOR	F	31	184	142	105
	MOR	F	24	177	144	318
	MOR	M	34	205	140	116
	MOR	F	60	227	159	426
11 月 20 日	KOG	F	9	237	160	408
	KOG	M	11	202	151	376
	KOG	F	38	233	144	196
	KOG	M	39	192	139	258
	KOG	M	8	211	160	424

^a: 総コレステロール(正常域 157-229), ^b: リン脂質(正常域 156-219), ^c: トリグリセリド(正常域 60-107). (鶴澤ら, 1969)

放出の促進が示唆される所見であった。

高 TG 血症の追跡調査: 発症早期の 1969 年から 71 年までの 3 年間に、毎年少なくとも 1 回血清 TG 定量が実施された 82 例の血清 TG 値の経過を表 7.1.8 に示した (5)。血清 TG の測定回数は 69 年度が 275 回、70 年度 165 回、71 年度 235 回であった。それぞれの平均値は、年ごとに僅かずつ低下する傾向があるが、69 年と 71 年の差は有意とはいえなかった。すなわち油症における高 TG 血症は、少なくとも発症以来数年間は高い値を維持していたといえることができる。

さらに 40 症例(男性 14 例、女性 26 例)について、6 年間にわたり少なくとも年 1 回測定された成績 (6) を示す。測定回数は、それぞれ 69 年 219 回、70 年 166 回、71 年 206 回、72 年 135 回、73 年 75 回、74 年 46 回で、各年度の平均値 ± SD を表 7.1.9 に示す。男性例ではこの 6 年間にほとんど変動を認めず、かなり高い値が維持されているが、女性例では 73 年と 74 年の値はそれ以前に比べて有意の低下が観察された。

79 年に日本医学研究所 (JML) -九州で、Auto Chemist (Sweden, AGA 社)を用いて測定された油症一斉検診時の 63 例(男性 23 例、女性 40 例)の血清 TG 値は、156 ないし 555 mg/dl に分布し、

表 7.1.8. 油症患者 82 名の血清トリグリセリド濃度の 3 ヶ年追跡調査

年	患者数	測定件数	血清トリグリセリド (mg/100 ml)		
			平均	S.D. ^a	S.E.M. ^b
1969	82	275	151	74	8
1970	82	165	140	56	6
1971	82	235	136	53	6

^a: 標準偏差, ^b: 標準誤差(鶴澤ら, 1972)

表 7.1.9. 油症患者 40 名の血清トリグリセリドの 6 ヶ年追跡調査

性別	年齢 ^a	年度	血清トリグリセリド (mg/100 ml)					
			1969	1970	1971	1972	1973	1974
男性 (n = 14)	42.0	平均	159	166	168	174	164	160
		± S.D.	± 57	± 55	± 60	± 69	± 68	± 118
女性 (n = 26)	33.4	平均	155	161	155	153	129 ^b	111 ^b
		± S.D.	± 75	± 70	± 80	± 63	± 50	± 56

^a: 平均年齢 ^b: 1973, 1974 年度の女性の血清トリグリセリドの平均値は 1969, 1970, 1971 および 1972 年度の値よりも有意 ($p < 0.05$) に低値を示した。

23.6% に相当する 26 例(男性 9 例, 女性 17 例)が高 TG 血症と判断された(7)。すなわち, 油症患者の中には 10 年以上にわたって高 TG 血症の持続するものがみられた。

3. 血中 PCBs 濃度と血清 TG 値との関係

血中 PCBs 定量とガスクロマトグラムのパターンが判定できるようになったのは, 油症発症後 5 年を経た 1973 年のことであった(8, 9, 10)。その結果, 発症以来 5 年を経てもなお, 血中 PCBs 残留と油症に特有なパターンの変化が存在することが明らかにされた。その間の詳細については第 4 章に述べられている。

このような事情で, 1973 年にはじめて油症患者 42 例(男性 18 例, 女性 24 例, 平均年齢 26.7 歳)について血中 PCBs と血清 TG との関係を観察することができたのである(11)。図 7.1.1 に示すように両者間に有意の正の相関 ($r = 0.485$) がみられた。PCBs のガスクロマトグラム上のパターンは, 油症にもっとも特異的な A と, B (A に近いもの), C (一般住民と区別できないもの)の 3 つのパターンに分けられている(9)。この 42 例ではそれぞれ 26 例(62%)が A, 14 例(33%)が B, 2 例(5%)が C パターンであった。表 7.1.10 に示すように A パターン群は明らかに高い PCBs 濃度 (8.6 ± 52 ppb) を示し, B および C パターン群ではほぼ正常域に近い濃度であった。血清 TG 値は, 予測されたとおり A 群で 134 ± 60 mg/dl で, B, C 群の 91 ± 39.8 mg/dl に比べて有意に高いレベルであった。

油症発症から 20 年を経た 88 年と 89 年に一斉検診で得られた血中 PCBs 濃度と TG 値との相関も検討されたが, 両者はなお正の相関を示している(12)(第 8 章参照)。

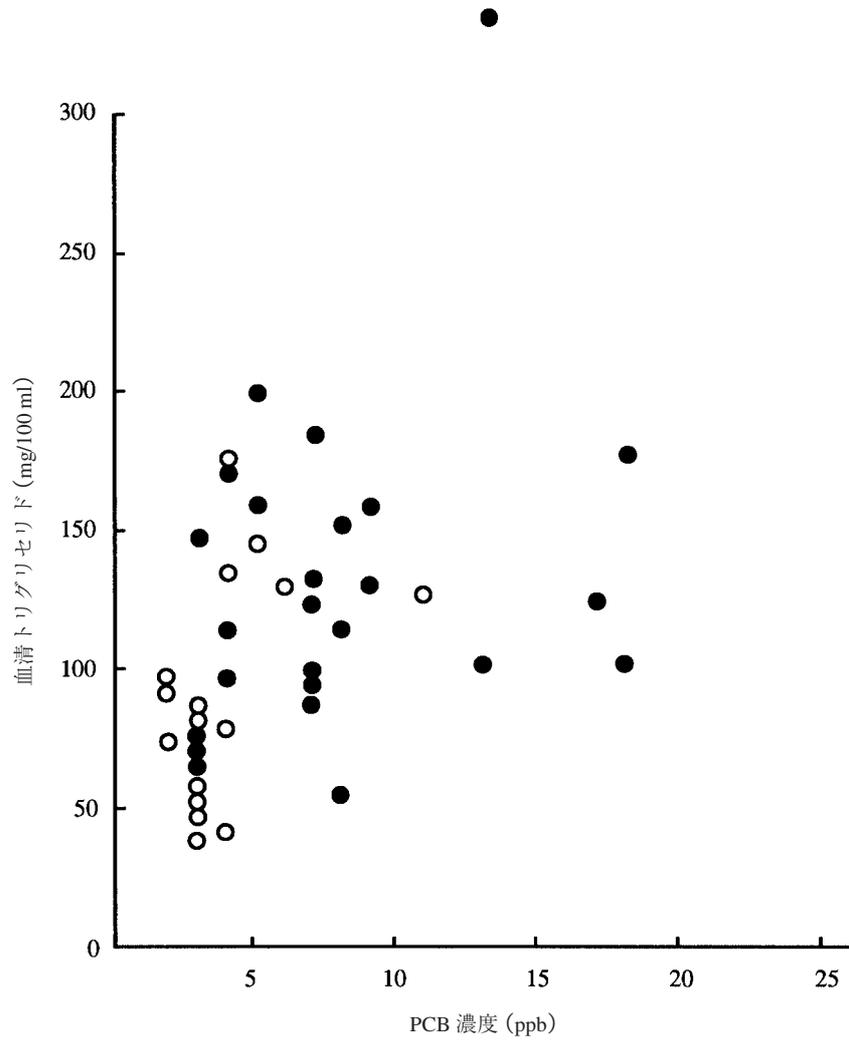


図 7.1.1. 油症患者 42 名の血中 PCB 濃度と血清トリグリセリド値の相関
 $r=0.485$, ● = ガスクロマトグラム “A” パターン患者,
 ○ = “B” もしくは “C” パターン患者

表 7.1.10. ガスクロマトグラムパターンにより 2 群 (A 群と B+C 群) に分類された
 42 名の油症患者の血中 PCB 濃度とトリグリセリド濃度^a

被検者	PCB パターン	対象者数	年齢(歳)	PCB 濃度 (ppb)	TG ^b (mg/100 ml)
油症	A	26	31.9	8.6 ± 5.2^d	134 ± 60.0^e
	B } C }	14 } 2 }	21.4	3.8 ± 2.2	91 ± 39.8
	健常者	C	37	34.5	2.8 ± 1.6

^a: 平均値 \pm S.D., ^b: トリグリセリド, ^c: 健常者コントロール値省略, ^d: $p < 0.005$, ^e: $p < 0.05$

7.1.2. 神経学的所見

1. 初期の変化

油症患者のほぼ半数に近いものが、頭重感または頭痛、視力障害、四肢のしびれやじんじん感などのいくつかの神経学的症状を訴えた(13)。

神経症状：68年秋に九州大学医学部附属病院へ入院した油症患者のうち21例について神経学的診察が行なわれた結果(14)、大脳、小脳、脊髄、脳神経などの症状や異常所見はみられなかった。しかし、21例中7例(33%)に四肢末梢部のしびれ感や痛みなどの訴えがあり、5例(24%)に知覚鈍麻、痛覚鈍麻、温度覚低下などがみられ、深部反射の欠如が3例、緩除化が1例にみられたが、筋力低下や筋の萎縮はみられていない(14)。

神経伝導速度(MCV)：21例の尺骨神経の運動神経伝導速度はいずれも正常で、脛骨神経のそれも1例以外は正常であった。これに対し、感覚神経伝導速度のうち橈骨神経では8例(38%)、腓骨神経では7例(33%)にそれぞれ低下がみられた。すなわち油症発症初期には感覚神経が主に障害されていると考えられた(13)。

脳波(EEG)：油症患者の頭痛は一過性のものが多かったが、なかには年余にわたり反復するものもみられた。病初期(69年)の21例(前出)の約半数が何らかの頭痛を訴えたが、EEGはほぼ正常と診断された。ただ前頭葉に θ 波がみられた1例はほかに神経学的異常がみられず、皮膚所見や頭痛もないことから油症による変化とは考えられなかった。すなわち、油症の頭痛は機能的なものか、あるいは情動ストレスに起因するものと判断された(16)。

頭痛の性格：発症早期にみられた頭痛は、頭部全体に及び、非拍動性、非発作性の持続性の鈍い痛みで、鎮痛剤、鎮静剤、筋弛緩剤などが効きにくいという特徴があった。これらの薬物はPCBsによって肝臓で誘導される薬物代謝酵素によって代謝されやすいため大用量を必要とした。

2. 追跡調査

油症発症より5年後(73年)、福岡県油症一斉検診を受診した208名のうち血中PCBsやパターンが測定された106名について神経学的検査が実施された(16)。頭痛と四肢のしびれ感を訴えるものが72%にみられ、両症状は相関傾向が認められた。頭痛を訴えるものの血中PCB濃度は平均値7.0ppbに対して、訴えないものは6.3ppbで両者にはほとんど差がみられず、油症特有のAパターンを呈するものが頭痛ありの群の28.4%に対し、なしの群ではむしろ42.9%を占めた。これらのことから、頭痛は機能的な要因による可能性が示唆された。

発症12年後(80年)、一斉検診時の26名についての調査(17)では、明らかに頭痛を主訴としたものが3名(12%)、四肢に何らかのしびれ感を訴えたもの12名(46%)で、頻度からみれば初期とあまり変化がみられない。アキレス腱反射の消失例が15%、減弱例が19%にみられ、これらは感覚障害のあるものの方がいないものよりも頻度が高かった。これらの所見には12年間の加齢の影響も考えられ、頭痛の有無、しびれ感やアキレス腱反射などと血中PCBsレベルやパターンとの相関はみられていない。68年にしびれ感とアキレス腱反射減弱を示した51歳男性例では、右尺骨神経の運動神経伝導速度(MCV)の軽い低下を示していたが、12年後のMCVは正常範囲に戻っていた

表 7.1.11. 51 歳男性患者の末梢神経伝導速度 (m/sec) の 12 年後の変化

	神経	1968 年度	1980 年度	健常者
MCV ^a	右側尺骨神経	46.2	60.3	47 <
	右側脛骨神経	41.5	53.0	41 <
SCV ^b	右側橈骨神経	50.9	53.6	49 <
	右側腓腹神経	53.9	最大潜時 2.9 m/sec	< 4.0 m/sec

^a: 運動神経伝導速度, ^b: 知覚神経伝導速度. (柴崎, 1981)

(表 7.1.11)。

7.1.3. 内分泌学的所見

内分泌学的所見の詳細については別節 (7.8) が設けられているので、ここでは初期の成績について略述する。

下垂体前葉機能：初期には月経周期の乱れ，月経血の量的変化，持続や間隔の異常などの訴えがあり，油症婦人では何らかの機序による性機能障害が推定された。しかしその後の検討では，下垂体前葉ゴナドトロピン(性腺刺激ホルモン)産生，放出機能低下は認められず，より上位の間脳視床下部あるいは，末梢の性ステロイド代謝異常が示唆されていた (18)。

甲状腺機能：病初期の甲状腺機能検査では明らかな変化はみられていない (19)。その後の調査については (7.8 節) を参照されたい (20, 21)。

副腎機能：発症当時，全身倦怠感や皮膚の色素沈着が目立ったことから，70 年の一斉検診受診者 432 例中の 113 例が内分泌検査の必要があると判断され，86 例が rapid ACTH 試験を受けた (19)。しかし 2 例の低反応例以外は，副腎皮質機能低下を示す例は認められなかった。

発症 1~8 年の間に，男性 50 例，女性 45 例の外来患者について，尿中 17-ケトステロイド，17-ヒドロキシコルチコステロイド量が測定され，値のばらつきが大きい，患者の 42% に両ステロイドの尿排泄増加傾向がみられている (22)。

病初期に入院した典型例(油症重症度 IV 度)の 17 歳と 38 歳の男性例についての検査成績では，38 歳男性における ACTH 試験，メトピラポン試験の軽い反応低下，尿 LH (ICSH) 濃度の低値，インスリン負荷による成長ホルモン分泌の軽い反応低下がみられている (19)。

以上のような病初期の内分泌異常の軽い変化から，この時期には油症の一部には潜在的な内分泌障害があったものと推定される。

7.1.4. 血液学的所見

発症当初から九州大学医学部附属病院に設けられていた油症外来を受診したものから，無選択的に 22 例(男性 10 例，女性 12 例，平均年齢 30 歳)を選んで血液学的検査が行なわれた (23)。22 例の油症重症度はそれぞれ I 度 5 例，II 度 4 例，III 度 6 例，IV 度 7 例であった。

血液像：赤血球系(血色素量，赤血球数，ヘマトクリット値)はすべて正常範囲内であった。白血球数はとくに好中球の増加が重症度に応じてみられ，とくに男性の 40 歳以下にその傾向がみられ

た。少数の異型リンパ球(3%未満)が過半数症例にみられたが、その他の病的細胞は認められていない。血小板数減少はみられず出血傾向もなかった。

骨髓像：22例中7例の骨髓像を表7.1.12に示す。細網細胞ないし形質細胞増加がみられ、赤芽球系の過形成性を示す症例もみられる。これらの血液学的特色は、油症発症初期の急性ないし慢性の炎症所見を反映するものと考えられた。

末梢リンパ球、免疫グロブリン、免疫能など：リンパ球数およびB細胞の割合は正常範囲内にあったが、発症早期の台湾の油症(Yu-Chang)の報告(24)では活性型T細胞の減少がみられ、T細胞

表7.1.12. 油症患者の骨髓像(1969年度)

患者	U.T.	T.K.	K.Y.	K.Y.	M.Y.	U.K.	U.T.
重症度	II	IV	IV	IV	IV	IV	IV
NCC (×104)	21.1	17.6	5.0	11.3	14.8	7.2	24.7
Myeloblast (%)	0.8	0.8	3.2	0.4	0	0	5.6
Neutro:							
Promyelo	5.6	9.2	8.8	2.0	12.8	9.6	4.4
Myelo	3.2	4.4	1.2	4.0	8.0	12.4	7.6
Metamyelo	6.8	3.6	4.8	4.8	14.4	11.6	5.6
Band	14.4	16.4	11.6	14.4	22.4	12.8	12.4
Seg	7.2	16.0	14.8	20.0	9.2	18.4	6.4
Eosino:							
Promyelo	0	0.8	0	0.4	0.8	0.8	0
Myelo	0.8	0.4	0	0	0.8	0.4	0.4
Metamyelo	0	0.8	0.8	0.8	0	0	0.4
Band	0.4	0.4	0	0.8	0.4	0	0.4
Seg	0.4	1.2	1.6	1.2	0.4	0.8	0.8
Baso	0	0	0.8	0	0	0	0
Mitosis (M)	0	0	0	0	0	0.4	0.4
小計	39.6	54.0	47.6	48.8	69.2	67.2	44.4
Mono	5.2	6.4	1.2	7.6	2.0	4.4	2.4
Lympho	14.4	9.2	13.2	16.0	4.4	9.6	8.4
Plasma	1.2	1.2	0.8	3.2	2.0	0	7.6
Reticulo	0.8	6.4	1.6	2.0	1.2	0.8	7.2
Histiobaso	0	0	0	0	0	0	0
Megakaryo	0	0.4	0.8	0	0	0	0.8
小計	21.6	23.6	17.6	28.8	9.6	14.8	26.4
Erythroblast:							
Macro: Baso	5.6	0.8	1.2	0	0.8	2.8	0.4
Poly	0.4	0	1.6	0	1.6	0	0
Normo	0	0	0	0	0	0	0
Normo: Baso	5.6	0.8	3.2	2.4	4.0	3.2	2.4
Poly	25.2	14.4	26.0	14.0	12.8	6.4	21.2
Normo	1.2	6.4	2.8	5.6	2.0	4.8	4.8
Mitosis (E)	0.8	0	0	0.4	0	0.8	0.4
小計	38.8	22.4	34.8	22.4	21.2	18.0	29.2

(小鶴ら, 1971)

胞数は正常範囲内であったが、ヘルパー T 細胞の割合は有意の減少がみられている。このことは、我々が経験した油症の発症早期における皮膚や呼吸器などの頑固な炎症所見は、何らかの免疫学的障害に起因することを示唆するものといえよう (25, 26, 27)。

病初期には、表 7.1.4 に示したように重症群では血清 α_2 -グロブリンの増加と、重症例では γ -グロブリンの軽い低下傾向がみられた。同様の所見は Yu-Chang 患者についても報告されている (24)。免疫グロブリンのうち、IgA と IgM の有意の低下(表 7.1.13)がみられ、B 細胞の機能障害が考えられ、初期の細菌ないしウイルス感染との関連が示唆されたことは上述のとおりである。しかし、その後の追跡調査では油症患者に免疫機能の異常を示す明らかな成績は得られていない (28, 29)。

7.1.5. 肝臓の所見

歴史的にみると、塩化ビフェニールや塩化ナフタリンなどの有機塩素剤中毒(急性)に関しては、特徴的な塩素瘡(chlor acne, クロールアクネ)を伴って急性肝萎縮症をおこしたという数例ずつの報告 (30, 31) がすでに 1930 年代からなされている。動物実験の成績からも、障害臓器のなかでもっとも著明なのは肝臓であるといわれてきた (30)。したがって PCBs 中毒である油症の肝障害については当初から大きな関心がよせられた。

1. 初期像

肝機能調査成績 (2)：血清ビリルビン、GOT (AST)、GPT (ALT)、LDH 値や BSP 45 分停滞率などは、ALP 値の軽度上昇を除いては、すべて正常範囲内にあった。血清蛋白分画は皮膚重症度 IV 群におけるアルブミン値の軽度の低下、 α_2 -グロブリンの上昇がみられる程度であった。チモール混濁試験 (TTT) や LDH₅ 分画の上昇なども重症例にはみられた。TTT の異常は永続する血清 TG 上昇とも関連し、LDH₅ の上昇も皮膚病変を反映するものと考えられ、肝機能異常との関係は明らかではなかった。重症例に軽度の血清 ALP 上昇がみられたが、そのアイソザイムはパターンに特別の変化はみられなかった (32)。

肝の形態学的変化：表 7.1.1 の症例 4 (37 歳, 男性) は皮膚重症度 IV の油症の典型例であるが、得られた肝生検組織像は光顕レベルでは肝細胞の壊死、変性はほとんどみられず、Kupffer 星細胞の肥大はあるが、増生はなく、炎症性細胞浸潤や線維化などは認められていない。しかし電顕像では明らかな異常所見(図 7.1.2)が得られた。すなわち、粗面小胞体の減少と滑面小胞体の増加が著明で、リポフスチン様顆粒ならびに微小体の増加がみられた。滑面小胞体の数と容積の増加は、PCBs に対する適応現象とみなされ、肝における薬物代謝酵素の誘導と理解された。さらに、ある小葉内の

表 7.1.13. 1970 年度の 38 名の成人油症患者の血清免疫グロブリン値 (mg/100 ml)^a

	油症	健常者	p
	n = 38	n = 57	
IgG	1,538.9 ± 452.7	1,242.8 ± 329.0	< 0.01
IgM	138.4 ± 71.2	170.1 ± 53.6	< 0.02
IgA	147.9 ± 89.1	206.9 ± 95.5	< 0.01

^a: 平均値 ± S.D. (重松ら, 1971)

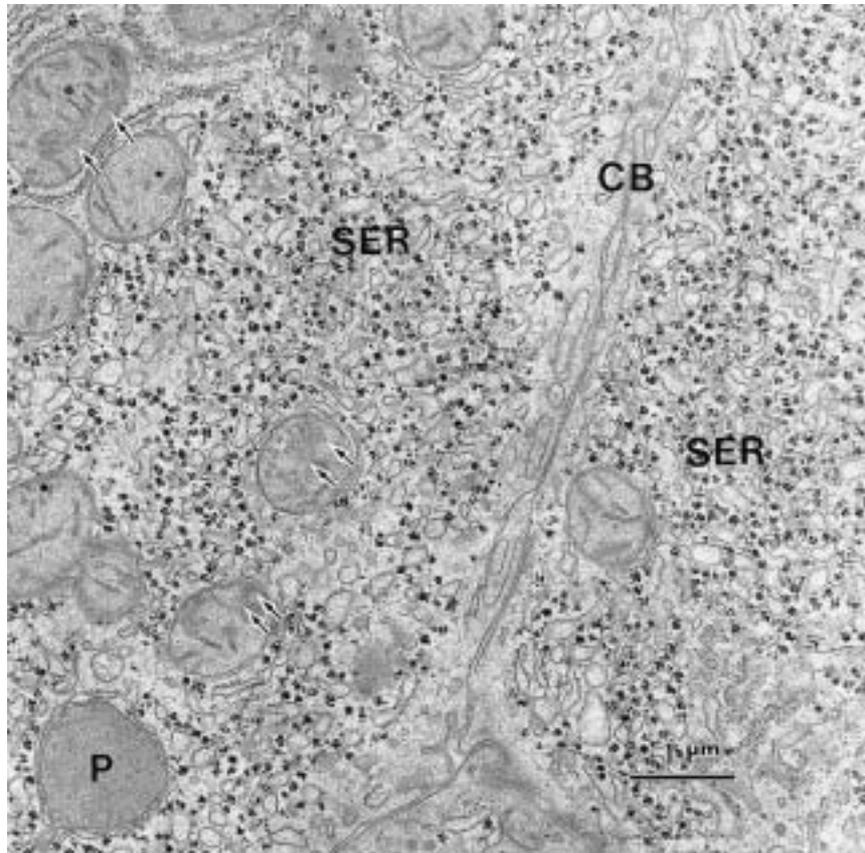


図 7.1.2. 症例 4, 37 歳男性患者の肝生検電顕像
滑面小胞体 (SER) の広範な増殖が特徴. それは PCB 中毒による薬物代謝酵素の誘導を示すと考えられる. フィラメント状封入体(矢印)がミトコンドリアに認められる. CB: 細胞境界, P: パーオキシソーム. $\times 18,000$. 山元教授(中村学園大・福岡)の好意により収載.

肝細胞にはミトコンドリアの大小不同性, 巨大ミトコンドリアの存在のほかミトコンドリア封入体(最も多いのは基質中に存在するフィラメント状封入体)が高頻度にみられている (33, 34)。これらの所見は, 実験的 PCBs 中毒で肝細胞小胞体に薬物代謝酵素の誘導がみられた成績 (35) とよく一致している。

肝炎ウイルス保有率: 油症患者にみられる HBV 陽性率は 2.4% (28) で, 同時代の一般人口の保有率 2.25% とほぼ同様と考えられた。HCV 抗体陽性者も一般人口と差はみられていない (36)。

2. 追跡調査

PCBs は実験的には肝腫瘍発現性 (37, 38, 39) を有することが知られている。福岡県, 長崎県の油症患者の死因に関するコホート研究の予報 (40) によると, 福岡県の男性の肝癌による標準化死亡が高いことが注目された。長崎県の男性あるいは両県の女性では, そのような成績は得られず, この件はまだ結論が得られていない。

表 7.1.14. 79名の油症患者のHBVと腫瘍マーカー(1983年度)

	油症	健常者
患者数	79	39
検査項目		
男性:女性	32:47	19:20
年齢(平均)	51.2	40.6
HBsAg 陽性	2 (2.5%)	1 (2.5%)
Anti-HBs 陽性	23 (29.1%)	14 (35.9%)
Anti-HBc 陽性	30 (37.9%)	13 (33.3%)
AFP ^a 20 ng/ml <	0	0
CEA ^b 5 ng/ml <	0	0
フェリチン		
男性 140 ng/ml <	4 (12.5%)	2 (10.5%)
女性 85 ng/ml <	6 (12.7%)	2 (10.0%)

^a: α -フェトプロテイン, ^b: がん胎児性抗原

表 7.1.15. 油症患者 124名の超音波検査(1984年度)

診断	男性	女性	計
肝臓			
肝のう胞	0	4	4
脂肪肝 ^a	5	5	10
変形 ^b	6	10	16
慢性肝障害・脾腫	1	2	3
肝硬変(疑診)	0	1	1
正常	38	52	90
計	50	74	124
胆道系			
胆石	4	4	8
胆のうポリープ	1	1	2
総胆管結石	0	1	1
総胆管拡張	1	1	2
正常	44	67	111
計	50	74	124
腎臓			
のう胞	2	1	3
水腎症	0	1	1
正常	48	72	120
計	50	74	124

^a: 軽度の脂肪浸潤(約10%)も含む可能性あり ^b: 肝左右葉の径比の変化を示す

表 7.1.16. 油症患者の臨床データと高血圧 (1983 年度)

性別	症例数	年齢 ^a	異常 PCB レベル ^b	肥満 ^c	飲酒習慣	高血圧 ^d
男性	25	57 ± 10	52.0%	20.0%	40.0%	20.0%
女性	34	56 ± 10	52.9%	20.6%	0%	14.7%

^a: 平均 ± S.D., ^b: 5.0 ppb 以上, ^c: Quetelet 指数 25.4 以上, ^d: 高血圧は収縮期 160 mmHg 以上およびまたは拡張期 95 mmHg 以上で判定.

12 例の油症剖検所見 (4) によると, 12 例中 5 例に癌腫がみられ, うち 2 例 (48 歳女性と 69 歳男性) は肝細胞癌であった。肝硬変を伴うもの, 伴わないもの各 1 例ずつで, 直接死因はいずれも肝細胞癌の破裂であった。この 2 例は, 油症発症初期には肝障害の所見を示さず, いずれも PCBs のパターンは C であった。したがって, この 2 例については油症と肝細胞癌との因果関係は明らかではない。

その後の油症追跡調査 (42, 43) でも油症における肝細胞癌の頻度が高いという成績は得られていない。

7.1.6. 血圧の変化

油症発症時には血圧の変化はみられなかったことは既に述べた (2)。その後, 米国から Alabama 州 Triana で 485 人の血中 PCB を測定したところ, PCB 濃度が収縮期血圧と関係があるという成績 (44) が示された。我々も発症後 15 年の時点で, 59 例の油症患者について血圧と PCB 濃度との関係を検討した (45)。その結果は患者の 52.5% はいまだに血中 PCBs は 5 ≤ の高値であったが, 高血圧症の頻度は 16.9% で一般住民との差はみられず, また, 血中 PCBs 濃度および PCBs パターンと血圧との関連もみられなかった。むしろ油症患者の血圧は, 加齢, 飲酒習慣, 肥満などで上昇する傾向があった。

7.1.7. 油症の治療法

PCBs 中毒としての油症の治療については, PCBs の体外への排泄促進法に関して多くの基礎的な検討がされた (第 9 章参照)。油症患者に対しては, 病初期には温泉治療 (46) や飢餓療法 (47, 48) が試みられ, 主として自覚症状の改善に有効とされたが, 一過性の効果と考えられた。その後発症 20 年を経て, 皮膚重症度の高い一部の患者に対して PCBs の糞便中への排泄促進を企図して, コレスチラミン (49) あるいはこれに米ぬか繊維を加えて内服する治療 (50, 51) もなされた。一部の例で糞便中 PCBs 排泄量の増加がみられたが, 臨床的に満足すべき治療効果はまだ得られていない。

このような実情から, 油症の治療は今日までのところ非特異的一般症状に対する対症療法に止まっていると言わざるを得ない。

文 献

- 1) 五島應安, 樋口謙太郎 (1969) 油症 (塩化ビフェニール中毒症) の皮膚科学的症候論. 福岡医誌 60, 409-431.
- 2) 奥村 恂, 勝木司馬之助 (1969) いわゆる油症 (塩化ビフェニール中毒) の臨床的研究, とくに内科的所見

- について. 福岡医誌 60, 440-446.
- 3) 生井 浩, 杉 健児, 宇賀茂三 (1969) 油症患者の眼症状および油症患者結膜の電子顕微鏡組織学的所見. 福岡医誌 60, 432-439.
 - 4) 鵜澤春生, 伊東靖夫, 納富昭光, 勝木司馬之助 (1969) 塩化ビフェニールによる高グリセライド血症. 福岡医誌 60, 449-454.
 - 5) 鵜澤春生, 納富昭光, 中牟田澄子, 池浦泰子 (1972) 油症患者における血清トリグリセライドの3年間の推移. 福岡医誌 63, 401-404.
 - 6) 奥村 恂, 山中正義, 中牟田澄子, 鵜澤春生 (1975) 油症(PCB中毒)患者における血清トリグリセライドの6年間の推移. 福岡医誌 66, 620-623.
 - 7) 赤木公博, 村井宏一郎, 志方 建 (1981) 油症患者の臨床検査所見, とくにリポ蛋白について. 福岡医誌 72, 245-248.
 - 8) 増田義人, 香川梨絵, 倉恒匡徳 (1974) 油症患者および一般体内のポリ塩化ビフェニール. 福岡医誌 65, 17-24.
 - 9) 増田義人, 香川梨絵, 島村京子, 等 (1974) 油症患者および一般人の血液中のポリ塩化ビフェニール. 福岡医誌 65, 25-27.
 - 10) 高松 誠, 井上義人, 阿部純子 (1974) 血液中 PCB の診断的意義. 福岡医誌 65, 28-31.
 - 11) 奥村 恂, 増田義人, 中牟田澄子 (1974) 油症患者における血中 PCB と血清トライグリセライドとの関係. 福岡医誌 65, 84-87.
 - 12) Hirota, Y., Hirohata, I. (1993) Laboratory findings in the medical examination of chronic "Yusho" (PCB poisoning) patients: with special reference to blood PCB and serum triglyceride. *Fukuoka Med. J.*, 84, 287-293.
 - 13) 黒岩義五郎, 村井由之, 三田哲司 (1969) 油症患者における神経学的所見. 福岡医誌 60, 462-463.
 - 14) Murai, Y., Kuroiwa, Y. (1971) Peripheral neuropathy in chlorobiphenyl poisoning. *Neurology* 21, 1173-1176.
 - 15) 永松啓爾, 黒岩義五郎 (1971) 油症患者における神経学的所見——その脳波所見について——. 福岡医誌 62, 157-158.
 - 16) 岩下 宏, 志田堅四郎, 増田義人 (1977) 慢性油症患者における頭痛, 四肢異常感と血中 PCB. 福岡医誌 68, 139-144.
 - 17) 柴崎 浩 (1981) 発病 12 年後の油症患者の臨床神経学的検討. 福岡医誌 72, 230-234.
 - 18) 楠田雅彦, 永田行博, 中村正彦 (1975) 油症患者の下垂体前葉機能. 福岡医誌 66, 635-639.
 - 19) 渡辺 斌, 入江慎二, 中島敏郎, 勝木司馬之助 (1971) 油症の内分泌機能. 福岡医誌 62, 159-162.
 - 20) 村井宏一郎, 辻 博, 梶原英二, 等 (1985) 油症患者の甲状腺機能. 福岡医誌 76, 233-238.
 - 21) 辻 博, 佐藤 薫, 下野淳哉, 等 (1997) 油症患者における甲状腺機能: 油症発症 28 年後の検討. 福岡医誌 88, 231-235.
 - 22) 永井諄爾, 古川ミチヨ, 東城朱実, 藤本多映子 (1971) 尿 17-ケトステロイドの比色定量とガスクロマトグラフィーによるその分別定量——油症患者への応用——. 福岡医誌 63, 51-65.
 - 23) 小鶴三男, 本村正治, 酒井好古, 等 (1971) 塩化ビフェニール中毒症の血液学的所見. 福岡医誌 62, 163-166.
 - 24) Lü, YC, Wong, PN. (1984) Dermatological, medical, and laboratory findings of patients in Taiwan and their treatments. PCB poisoning in Japan and Taiwan. *Am. J. Ind. Med.*, 5, 81-115.
 - 25) 重松信昭, 乗松克敏, 石橋凡雄, 等 (1971) 油症における呼吸器障害の臨床的ならびに実験的研究. 福岡医誌 62, 150-156.
 - 26) 斉藤玲子, 重松信昭, 石丸秀三 (1972) 油症における免疫グロブリン値について. 福岡医誌 63, 408-411.
 - 27) Shigematsu, N., Ishimaru, S., Saito, E. et al. (1978) Respiratory involvement in polychlorinated biphenyls poisoning. *Environ. Res.* 16, 92-100.
 - 28) 平山千里, 中村正憲, 吉成意之 (1972) 油症患者とオーストラリア抗原. 福岡医誌 63, 405-407.
 - 29) 辻 博, 平橋高明, 緒方久修, 藤島正敏 (1999) 油症患者における免疫機能の検討. 福岡医誌 90, 147-149.
 - 30) Drinker, C. K., Warren, M. F., Bennett, G. A. (1937) The problem of possible systemic effects from certain chlorinated hydrocarbons. *J. Ind. Hyg. Toxicol.* 19, 283-299.
 - 31) Greenburg, L., Mayers, M. R., Smith, A. R. (1939) The systemic effects resulting from exposure to certain chlorinated hydrocarbons. *J. Ind. Hyg. Toxicol.* 21, 29-38.

- 32) 奥村 恂 (1972) いわゆる油症(塩化ビフェニール中毒)の臨床的研究, 血液化学とくに血清酵素所見について. 福岡医誌 63, 396-400.
- 33) 平山千里, 入佐俊武, 山元寅男 (1969) 油症患者肝臓の形態学的所見. 福岡医誌 60, 455-461.
- 34) 山元寅男, 平山千里, 入佐俊武 (1971) 油症患者肝臓の形態学的所見補遺. 福岡医誌 62, 85-88.
- 35) 藤田節治, 辻 宏, 加藤敬太郎, 等 (1971) Biphenyl Chloride 誘導体のラット肝ミクロゾームに与える影響. 福岡医誌 62, 30-34.
- 36) 奥村 恂, 未発表.
- 37) Kimura, N. T., Baba, T. (1973) Neoplastic changes in the rat liver induced by polychlorinated biphenyl. *Gann* 64, 105-108.
- 38) Ito, N., Nagasaki, H., Makiura, S. et al. (1974) Histopathological studies on liver tumorigenesis in rat treated with polychlorinated biphenyls. *Gann* 65, 545-549.
- 39) Kimbrough, R. D., Squire, R. A., Linder, R. E. et al. (1975) Induction of liver tumors in Sherman strain female rat by polychlorinated biphenyl aroclor 1260. *J. Natl Cancer Inst.* 55, 1453-1459.
- 40) Ikeda, M., Kuratsune, M., Nakamura, Y., Hirohata, T. (1987) A cohort study on mortality of Yusho patients. — A preliminary report —. 福岡医誌 78, 297-300.
- 41) Kikuchi, M. (1984) Autopsy of patients with Yusho. *Am. J. Ind. Med.* 5, 19-30.
- 42) 奥村 恂, 坂口正剛 (1985) 油症検診と肝癌早期発見の対策. 福岡医誌 76, 229-232.
- 43) 辻 博, 赤木公博, 村井宏一郎, 等 (1987) 油症患者における肝障害および肝細胞癌. 福岡医誌 78, 343-348.
- 44) Kreiss, K., Zack, M. M., Kimbrough, R. D. et al. (1981) Association of blood pressure and polychlorinated biphenyl levels. *J. Am. Med. Ass.* 245, 2505-2509.
- 45) 赤木公博, 辻 博, 梶原英二, 等 (1983) 油症 (PCB 中毒)患者における血中 PCB 濃度と血圧の関係. 福岡医誌 74, 272-275.
- 46) 中溝慶生, 猿田隆夫 (1971) 油症の温泉治療. 福岡医誌, 62, 176-181.
- 47) 今村基雄 (1972) 油症患者に対する絶食療法の効果. 福岡医誌 63, 412-415.
- 48) Imamura, M., Tung, T. (1984) A trial of fasting cure for PCB -poisoned patients in Taiwan. *Am. J. Ind. Med.* 5, 147-153.
- 49) 村井宏一郎, 辻 博, 藤島正敏 (1991) 油症患者のコレステラミンによる PCB 等の便中排泄促進～内科的効果について. 福岡医誌 82, 326-329.
- 50) 飯田隆雄, 平川博仙, 松枝隆彦, 等 (1993) 油症患者における米ぬか繊維とコレステラミンの併用投与による Polychlorinated dibenzofurans (PCDFs) の糞便中への排泄促進の試み. 福岡医誌 84, 257-262.
- 51) 辻 博, 池田耕一, 野見山賢介, 藤島正敏 (1993) 油症患者に対する米ぬかファイバー・コレステラミン併用投与の臨床的検討. 福岡医誌 84, 282-286.

7.2. 過去 30 年間の油症患者皮膚症状の臨床経過

中山樹一郎，占部治邦，利谷昭治，旭 正一，堀 嘉昭，古江増隆

1968 年 6 月 7 日，3 歳の少女が「瘡瘡様の発疹」を主訴に九州大学附属病院皮膚科を受診した。その後，4 家族，13 名の同じ皮膚症状の患者が相次いで同皮膚科を受診した。これらの患者が polychlorinated biphenyl (PCB) 中毒として最初に報告された症例である。それ以来，同様の症状を呈する患者が漸次増加した。当時，これらの家族全員がカネミ工業製造の米ぬか油を摂取していた。この米ぬか油には製造過程の事故で多量の PCB が含まれていたのである。

ほとんどの患者が PCB 中毒の最初の徴候として眼脂の増加に気づいた。その後いろいろな皮膚症状が出現した。全身倦怠，食嗜不振，頭痛，嘔気，嘔吐などの全身症状は皮膚症状の後に引き続いて起こった。油症発症の初期段階では，特異な皮膚症状が油症の特徴を示した。最初，皮膚科医は本症患者を塩素瘡瘡と考えた。当時，油症の診断はこの特徴的な皮膚および粘膜症状でなされた。というのは，血中の PCB を正確に定量する方法が当時なかったからである。

北部九州においてこの広汎な PCB 中毒事件が引き起こされて今日まで約 30 年が経過した。皮膚症状も血中の PCB 濃度の自然排泄とともに軽快してきた。本節では，初期の急性中毒期の皮膚症状，および過去約 30 年間の皮膚症状と血中 PCB 濃度の経時的推移について記載した。

7.2.1. 急性中毒期の皮膚症状

油症の初期の皮膚症状については五島および樋口 (1) により詳細に報告されている。それらは，瘡瘡様皮疹，毛孔開口部の著明な開大と隆起，皮膚・爪・口唇・歯肉・口腔粘膜の色素沈着，掌蹠の角質増殖局面，多汗症，多毛症，乳首モンゴメリー腺の腫大，外陰部脂腺の囊腫形成，小児の乾燥皮膚および限局性の毛孔性角化症である。一般に，眼症状，すなわち眼脂過多・眼瞼腫脹・視力低下が出現した数ヵ月後に皮膚症状が生じた。

i) 瘡瘡様皮疹

油症患者の瘡瘡様皮疹は基本的には塩素瘡瘡であり，脂質代謝異常を伴った角化亢進による (1)。瘡瘡様皮疹は青白色あるいは麦わら色の囊腫でおよそ帽針頭大あるいは豌豆大である。それらは一種の大きな白色面皰のようである(図 7.2.1; カラー口絵参照)。もし二次感染を生じると，炎症性の瘡瘡様皮疹は，臨床的に感染粉瘤あるいは皮下膿瘍に似たものとなる。皮疹は治癒することなく長期間続く。好発部位は頬部，耳および耳後部，軀幹，鼠径部および外陰部である。油症小児の集簇した黒色面皰は非常に特徴的である(図 7.2.2; カラー口絵参照)。

病理組織学的には，これら瘡瘡様皮疹は皮膚表面に開口し，ケラチン物質を満たした大きな囊腫である(図 7.2.3)。囊腫壁は一部破壊され，炎症性細胞浸潤を伴う異物肉芽腫の形成がみられた。メラニンの色素沈着の増加がまた毛嚢開口部付近の表皮基底細胞にみられた(図 7.2.4)。



図 7.2.3. 真皮内の角質物を含む大嚢腫を示す痤瘡様皮疹の病理組織像

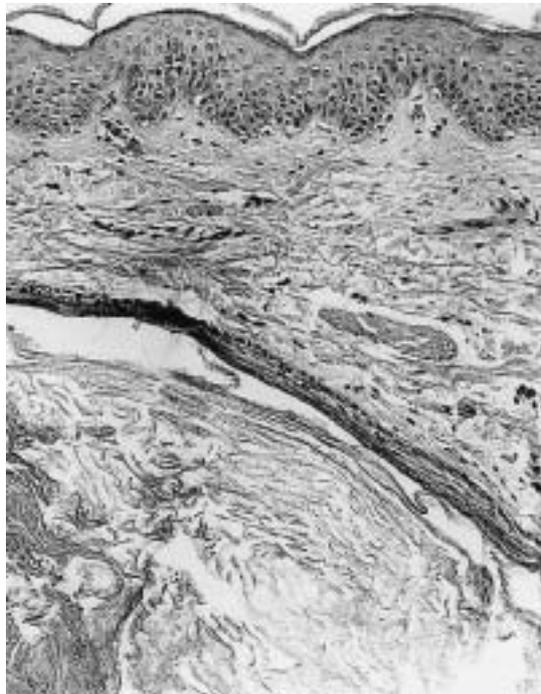


図 7.2.4. 痤瘡様皮疹部の表皮基底細胞のメラニン色素沈着

ii) 毛嚢開口部の開大と隆起

毛嚢開口部の大きな開大は最も特徴的な油症皮膚症状の一つである。肉眼的には皮疹は毛孔性の点状の小さな丘疹として見られた(図 7.2.5; カラー口絵参照)。黒い角質物が拡張した毛孔を塞いだ。これらの皮膚病変は主に腋窩, 鼠径部, 肘窩・膝窩に観察された。また, 軀幹, 四肢にも同様の皮疹が見られた。

病理組織学的には, 毛孔の点状物は毛嚢開口部の開大とその開口部を満たすケラチン物質であった(図 7.2.6)。まわりの表皮は著変を示さず, 真皮には炎症性細胞浸潤が見られた(図 7.2.7)。

iii) 色素沈着

油症では特徴的な色素沈着が見られたが, その色素異常は全身的というよりむしろ局所的な分布を示した。指および趾の爪が最も色素沈着を示した(図 7.2.8; カラー口絵参照)。顔面, 特に鼻唇溝, 角膜, 結膜, 歯肉, および口唇の色素沈着も見られた。一般に, 爪全体のびまん性の色素沈着が縦線を伴い見られた。時に, 爪の扁平化がこの色素沈着に伴って見られた。歯肉は歯肉縁にそって帯状の褐色色素沈着を示した。軀幹および四肢の色素沈着は主に毛孔周囲に生じたが, 時にびまん性の色素沈着も見られた。油症母親が死産した胎児もびまん性そして全身性の色素沈着を示した(いわゆる黒色児)(図 7.2.9; カラー口絵参照)。

iv) 油症小児の皮膚症状——乾燥皮膚と瘡瘡様皮疹

乾燥皮膚は主に油症小児に見られた。この小児の乾燥皮膚ではしばしば毛孔性の丘疹と鱗屑を伴



図 7.2.6. 角質物を充満した毛孔開口部の著明化を示す毛孔一致性の黒点の病理組織像

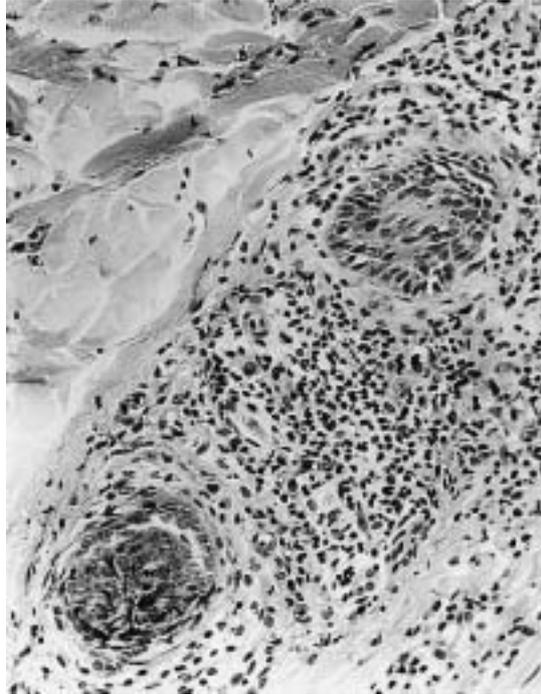


図 7.2.7. 真皮の毛包周囲の炎症細胞浸潤の病理組織像

う湿疹を生じた。病理組織学的には、病変部は過角化とケラチン物質による毛孔の閉塞を示した。小児の瘡瘡様皮疹は面皰形成が特徴的であった。これらの皮疹は基本的には毛包の角化異常により生じた。

v) その他の皮膚症状

発汗異常(一般には多汗症)が手掌・足蹠, および耳溝に見られた。重症例では, 多汗症に加え掌蹠の過角化が見られた。色素沈着のある爪は時に爪の変形を示した。特に, 親指の爪の扁平化が特徴的であった。肘窩, 膝窩, 足縁には黄色透明な液を含む波動を触れるドーム状の腫瘤が見られた。この腫瘍は粘液嚢腫と考えられた。

7.2.2. 油症皮膚症状の 30 年間の臨床的推移

九州北部地方における PCB 汚染事故が起こって 30 年が過ぎた。重篤な, かつ特異な皮膚症状, すなわち, 瘡瘡様皮疹, 毛孔の開大, 黒点, 色素沈着などはすべて時間と共に次第によくなってきた。毎年油症患者皮膚症状の検診が九州大学医学部附属病院の専門医師によりなされてきた。皮膚症状の重症度およびその経年変化を評価するに当たり, 皮膚症状の重症度の点数化が五島および樋口 (1) により確立され, その後利谷および北村 (2) により簡便的に修正された(表 7.2.1)。

i) 油症発生後最初の5年間の皮膚症状の変化

1968年、138名の油症患者が九州大学病院外来で最初の検診を受けた。種々の程度の皮膚症状を呈した患者は五島の分類(1)により4つのグループに分けられた。油症発生初期では、グレードIIIあるいはIVと記録された患者が全体の50%を超えた。皮膚の重症度と患者の年齢との関係がみられた。すなわち、皮脂分泌が盛んな20~30歳の患者の皮膚症状が最も重症であった。30~40歳の患者が次に重症で、小児(10歳以下)あるいは高齢者(40歳以上)は比較的軽症であった。

表7.2.2は1969年から1972年までの、油症患者の利谷の重症度分類(2)による重症度分布を示す(3)。これらの患者の重症度評価は毎年の一斉検診時になされた。最重症に分類されるグレードIVの患者は1969年が13%、1970年が4%と1年で減少したが、その後はグレードIII~IVの患者の減少はみられなかった。顔面(特に鼻周辺)、爪、および眼瞼の明らかな色素沈着が依然観察された。大きな皮下嚢腫も全く変化がなかった。嚢腫には二次感染が起これ膿瘍を形成した。面皰あるいは嚢腫が治癒しても、かなりの程度の癍痕が残った。

表 7.2.1. 油症皮膚症状の重症度分類

重症度	基準 1 (五島および樋口, 1969)		基準 2 (利谷および北村, 1971)
	決定的所見	参考的所見	
0	—		皮膚症状がほとんどなく、内科的訴えのみのもの
I	マイボーム腺よりのチーズ様 眼脂の排泄色素沈着(爪)	発汗過多 口腔粘膜、歯内の色素沈着 皮膚の乾燥	主として色素沈着(皮膚、粘膜とも)のみのもの
II	面皰	関節部、四肢伸側の毛孔性角化	面皰の形成をみるもの
III	痤瘡様皮疹 外陰部脂腺に一致した嚢腫 頭部、項部、前胸部の毛孔の 著明化	眼瞼の腫脹 関節部の腫脹	痤瘡様皮疹をも伴うもの
IV	全身の毛孔の著明化 広汎に分布する痤瘡様皮疹	顔面、下腿の腫脹 高度の二次感染	以上の皮膚症状が広汎かつ高度で化膿傾向の強いもの

表 7.2.2. 1969年から1972年までの皮膚症状の重症度の推移

重症度	1969	1970	1971	1972
0	41 (11%)	32 (17%)	4 (3%)	2 (3%)
I	86 (25%)	77 (37%)	49 (38%)	41 (46%)
II	90 (26%)	59 (29%)	32 (25%)	20 (22%)
III	87 (25%)	27 (13%)	31 (24%)	16 (18%)
IV	47 (13%)	10 (4%)	13 (10%)	10 (11%)
計	352	205	129	89

〔幸田ほか(3)〕

一方、グレードIに分類された軽症の患者もこの年間に増加した。軽い痤瘡様皮疹は発症3~4年以内に明らかに減少した。しかし少数の嚢腫は患者によっては残った。黒色面皰は一般に5~6年以内に消失した。毛孔性の黒点も4年位で消失した。色素沈着も時間と共に軽快した。爪の扁平化は2~3年で軽快した。これらの結果から、油症の重症例は5年以内ではあまり改善は見られないが、皮膚症状の軽症例では5年間である程度の改善が見られるということが示唆された。

ii) 油症発生後5~10年間の皮膚症状の変化

油症の重症例では最初の5年間はほとんど皮膚症状の変化は見られなかった。1974年になって前年に較べて初めて皮膚症状の明らかな改善が記録された。油症発生5年後以降、皮膚症状の重症度が全体的に低下してくると利谷の重症度分類(2)が一部適合しないようになった。たとえば、実際には皮膚症状が著明改善していても、痤瘡様皮疹が少数でもあればグレードIIIに分類される。

このような難点を解決するため、旭ら(4)により新しい油症皮膚症状の重症度基準が提唱された。新しい基準は症状の程度を点数化して定量的に算定するという特徴があった。表7.2.3は1967年か

表7.2.3. 1969年から1974年までの皮膚症状の重症度及び重症度得点数の推移

症例	1967	1968	1969	1970	1972	1973	1974
64 y.o. M	—	III ^a	III	III	II	II	II
	—	5 ^b	5	3	2	1	1
56 y.o. F	III	III	II	II	II	II	II
	7	7	5	4	4	7	4
43 y.o. M	—	IV	IV	III-IV	III	III	II
	—	15	13	7	6	7	3
39 y.o. F	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV
	18	18	18	18	16	16	16
12 y.o. F	—	IV	IV	III-IV	III-IV	III	II
	—	16	13	10	9	7	5
9 y.o. F	IV	IV	IV	IV	IV	III	III
	11	13	12	13	12	9	9
24 y.o. M	IV	IV	III	III	—	III	III
	16	17	11	10	—	5	4
48 y.o. F	IV	IV	III	III	III	III	III
	16	17	16	15	14	14	13
20 y.o. F	IV	IV	III	III	III	III	III
	16	17	11	8	8	8	8
56 y.o. M	—	II	III	III	0	I	0
	—	2	1	2	0	1	1
50 y.o. F	III	IV	III	III	III	III	III
	11	12	8	8	7	7	7
22 y.o. F	III	III	II	I	I	III	III
	9	9	3	2	2	3	3
40 y.o. M	—	II	II	II	I-II	II	II
	—	5	3	2	3	3	3

y.o.: 年齢, M: 男性, F: 女性 ^a: 重症度(利谷および北村, 1971)

^b: 重症度点数(旭ほか(4))

表 7.2.4. 1972 年と 1975 年の皮膚症状重症度の比較

不変			改善			増悪		
No.	1972	1975	No.	1972	1975	No.	1972	1975
4	I	→ I	4	I	→ 0, I	1	I	→ I, II
1	III	→ III	4	I	→ 0	1	I	→ II
2	IV	→ IV	1	II	→ I, II	1	II	→ III
			1	II	→ I	1	III	→ IV
			2	II	→ 0			
			2	II, III	→ II			
			1	III	→ II, III			
			1	III	→ II			
			1	III, IV	→ III			
			2	III, IV	→ I, II			
			1	IV	→ III			
計 7 例 (23%)			計 20 例 (64%)			計 4 例 (13%)		

No.: 患者数[利谷ほか (5)]

ら 1974 年までの検診を受けた 13 名の患者の皮膚症状の重症度の推移を、利谷の分類と旭の基準の両方で示したものである。両者のデータ共にこの期間中の皮膚症状の改善を示した点では一致している。

表 7.2.4 に示すごとく、同じ患者で 1972 年と 1975 年の重症度を比較すると明らかな重症度の低下が認められた (5)。この期間中皮膚症状は、64% が改善、23% が不変、13% が増悪、を示した。

iii) 油症発生後 10～30 年間の皮膚症状の変化

PCB 中毒の初期では、皮膚症状のみが油症症状の主な目安であり、当時の他の検診結果あるいは検査データは確実に PCB 中毒を示すものではなかった。しかし、PCB 中毒の慢性期に入り皮疹そのものは改善したにもかかわらず、いろいろな身体症状が出現し始め、それらが増強した(油症発生 5～10 年間)。これらのことから、油症発生以来 5 年以上が過ぎると、油症中毒症状の重症度は皮膚症状の重症度のみならず内科的、眼科的、そして歯科的な面からの全体的な評価が必要であることが示唆された。

表 7.2.5 は 1976 年から 1980 年までの利谷および旭の重症度基準によって分類された各重症度に属した油症患者数の経年的推移を示す (6)。両者のデータからこの期間の皮膚症状の改善傾向がみとれる。スコアが 0 または 1 の患者が例年増加し、一方、スコアが 6 または 7 の患者が 1980 年には激減している。最も重症のスコアが 8 以上の患者は、しかし、この期間中には減少していない。

表 7.2.6 は 1981 年から 1998 年までの重症度分類された患者分布の変化を示す。この期間には皮膚症状は著明改善を示した(図 7.2.10; カラー口絵参照)。最も重症な患者群もこの期間には改善を示した。皮膚症状の重症度点数が 3 点以下の患者は、1985 年では 83.3%、1992 年では 91.6% となった。また、1998 年では 83.5% であり、1985 年以降、最も軽症に分類される患者分布の比率はほぼプラトーとなっている。

表 7.2.5. 皮膚症状の重症度及び重症度得点数により分類された油症患者数の変化

重症度	1976	1977	1978	1979	1980
0	25	30	42	38	56
0, I	12	10	17	9	15
I	15	13	16	12	7
I, II	4	7	3	5	1
II	10	12	9	15	13
II, III	14	11	15	10	6
III	6	14	20	17	7
III, IV	1	3	0	2	1
IV	3	2	1	2	1
計	90	102	123	110	107

重症度得点数	1976	1977	1978	1979	1980
0・1	32	32	43	44	63
2・3	24	35	43	29	25
4・5	20	22	13	15	14
6・7	10	7	14	13	2
8・9	3	5	7	6	2
10-13	1	0	2	1	1
14-	1	2	1	2	0
計	91	103	124	110	107

〔旭ほか(6)〕

表 7.2.6. 1981年から1998年までの皮膚症状の重症度得点数の変化

得点	1981 症例数 (%)	1983 症例数 (%)	1985 症例数 (%)	1990 症例数 (%)	1992 症例数 (%)	1998 症例数 (%)
0・1	52 (48.6)	63 (52.5)	88 (56.4)	66 (72.5)	44 (53.0)	52 (65.8)
2・3	33 (30.8)	27 (22.5)	42 (26.9)	20 (22.0)	32 (38.6)	14 (17.7)
4・5	12 (11.2)	11 (9.2)	20 (12.8)	4 (4.4)	6 (7.2)	8 (10.1)
6・7	7 (6.5)	10 (8.3)	5 (3.2)	0	0	4 (5.1)
8・9	2 (1.9)	4 (3.3)	1 (0.6)	1 (1.1)	1 (1.2)	1 (1.3)
10-13	0	5 (4.2)	0	0	0	0
14-	1 (0.9)	0	0	0	0	0
計	107	120	156	91	83	79
平均	2.15	2.36	1.58	0.96	1.47	1.58

〔中山ほか(10)(11)〕

7.2.3. 油症患者の皮膚症状の重症度と血中 PCB の関連性

油症患者の血清中の PCB の分析は 1973 年以来九州大学油症研究チームによりなされてきた。増田は初めて患者血中 PCB のガスクロマトグラフィによる検出法および定量法を開発し、油症患者

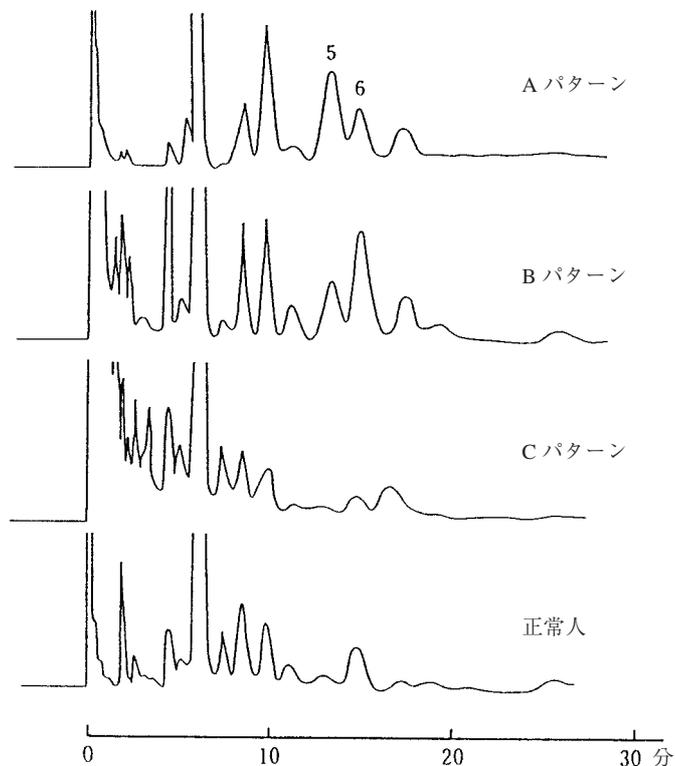


図 7.2.11. 油症患者および正常人の3つの血中 PCB パターンを示すガスクロマトグラム
 A パターン：典型的油症パターン；B パターン：A と C の中間型；
 C パターン：非油症パターン

にはある種のガスクロマトグラムの特色あるパターンが存在することを見いだした(7)。それらのパターンは3型に分類され、A、B、C とラベルされた(図 7.2.11)。A は典型的な油症パターン、C は正常人のパターン、そして B は A と C の中間のパターンである。

幸田および増田は血中 PCB パターンあるいは PCB 濃度と皮膚症状の重症度との相関性を油症発生 5 年後の 1973 年に初めて検討した(表 7.2.7) (8)。結果は 72 名の患者血中の平均 PCB 濃度は 5.9 ± 4.5 S.D.ppb であった。43 名の A パターングループの平均濃度は 7.2 ± 4.9 S.D.ppb、26 名の B パターングループでは 4.3 ± 3.1 S.D.ppb、3 名の C パターングループでは 1.7 ± 0.2 S.D.ppb であった。臨床的には、重篤な皮膚症状を呈した患者はほとんど A パターングループに属した。倦怠感あるいは頭痛などの全身症状は A あるいは B パターンの患者にみられた。21 家族中 15 家族では家族全員が同じ PCB パターンを示した。

それぞれの患者の血中 PCB パターンは 1973 年から 1978 年まで調べられた限りでは安定しており変動はみられなかった。すなわち、この期間中に皮膚症状は明らかな改善傾向を示したが、A から B あるいは C へと変化することはなかった。これに対し、血中 PCB 濃度は時間と共にこれら 3 つのパターンすべてで低下がみられた(表 7.2.8) (9)。皮膚症状は 1969 年から 1973 年までは徐々に軽快し、その後 1973 年から 1978 年にかけて急速な改善がみられた。一方、この期間中の各患者の

表 7.2.7. 1973 年の油症患者およびその他の患者の PCB パターンと PCB 濃度

グループ	パターン	PCB 濃度 (ppb)														計 (%)	平均濃度 (ppb)	
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	11	12	13	17	18			26
油症 患者	A		1	7	8	2	5	6	5	2	1		2	1	2	1	43 (59.7)	7.2 ± 4.9
	B	1	5	9	5	1	1	1			1	1	1				26 (36.1)	4.3 ± 3.1
	C	1	2														3 (4.2)	1.7 ± 0.2
	A+B+C	2	8	16	13	3	6	7	5	2	2	1	3	1	2	1	72 (100)	5.9 ± 4.5
他	C	2	4	3												9	2.1 ± 0.8	

〔幸田および増田 (8)〕

表 7.2.8. 1973 年から 1978 年までの PCB パターンと PCB 濃度の変化

パターン		症例数	パターン	PCB 濃度	
1973	1978			1973 (ppb)	1978 (ppb)
A	A	26	A	10.7	7.6
	B	1			
	C	0			
B	A	10			
	B	2	B	6.4	2.6
	C	2			
C	A	1			
	B	3	C	4.9	2.7
	C	8			

〔旭ほか (9)〕

血中 PCB パターンは変化がなかった。これらの結果から、グレード III~IV の重症の患者はほとんどが A パターンを示し、この期間で皮膚症状はかなり軽快したものの A パターンに属する患者数は変化がないことが示された。

表 7.2.9 に 20 名の油症患者の皮膚症状の重篤度、血中 PCB パターンおよび濃度、の推移を示す。患者の平均 PCB 濃度は、1977-1978 年では 5.76 ppb、1986-1987 年では 4.94 ppb、1991-1992 年では 4.72 ppb であった。この結果から血中 PCB は徐々に排泄されているが、慢性の中毒期になるとその排泄速度は非常に遅いことが判明した。油症発生後 25 年間に油症患者の皮膚症状は全員が明らかな軽快を示したが、少数の患者では依然活動性の痲瘡様皮疹や粉瘤様の嚢腫が観察された。これら 20 名の患者の皮膚症状の重症度スコアは、1977-1978 年が 3.00、1981-1982 年が 2.66、1986-1987 年が 1.00、1989-1990 年が 1.12、1991-1992 年が 1.08 であった。すなわち、スコアの著明改善は 1986 年以後にみられている(図 7.2.12)。1992 年以降 1998 年までの皮膚重症度得点数は 1986 年に比較してみかけ上若干ではあるがむしろ増加している (10, 11)。これは油症患者の皮膚症状が最近になって増悪してきたのではなく、最近では一斉油症検診を受ける患者数が全体的に減少し、何らかの症状を呈する患者が数多く受診している傾向にあるためと考えられる。

表 7.2.9. 油症患者 20 例の 1977 年から 1992 年までの皮膚症状の臨床経過

症例	1977-1978		1981-1982		1986-1987		1989-1990		1991-1992	
1	III ^a ・A8 ^b ・I ^c	III・A10・1	—	III・A7・2	—	III・A10・3	0・A6.2・0	—	II・A6.4・1	0・A6.5・0
2	—	I・A16・4	—	III・A9・4	0・I・A7・1	—	—	I, II・A7.9・2	II・A9.2・2	II, III・A6.1・4
3	III・A15・6	III・A9・5	II, III・A17・8	III・A16・9	0・A14・0	III・A11・2	III・A15・7・3	II, III・A11.3・4	II, III・A11.3・2	I・A12.4・2
4	II, III・C3・3	II・III・C2・4	III・C3・6	II, III・C4・4	I, II・C4・3	I・C3・2	II・C4.3・2	III・C4.3・2	0, C4.5・1	0, C3.5・0
5	0, I・B3・3	—	III・C3・2	II・C4・1	I, II・C3・1	0・B2・0	0, C3.1・1	0, C2.4・0	—	II, III・C2.0・2
6	I・A7・2	I・A6・2	I・A7・2	0, I・B5・1	0, I・B7・1	0, I・A6・1	0, I・B7.4・1	0, B6.4・0	0, A7.2・1	0, I・A7.3・2
7	0・C2・1	0・C5・1	0・B5・0	—	0・C2・0	0・C2.7・0	0・C1.9・0	0・I・C1.5・1	0・C1.7・0	0・C1.7・0
8	—	0, I・A3・2	0・B5・0	—	—	0・A4.1・0	0・A3.1・0	0・A2.5・0	II・A2.8・1	0・B2.7・1
9	I, II・A2・4	0・BC1・3	III・C1・5	—	II・C1・3	I・C1・2	II, III・C1.8・2	—	0・C1.7・0	I・C1.4・3
10	0, I・A6・2	—	I・A9・2	0・A5・1	—	0・A7・0	III・A6.0・1	0・A3.3・0	0・A3.5・0	I・A3.7・1
11	0, I・A5・2	I・A5・2	I・A4・2	0, I・B7・1	0・A3・0	0・A4・0	0・B6.4・0	0・B7.4・0	0・B5.7・0	0・A2.4・1
12	III・A13・9	III・A18・6	III・A10・7	—	III・A7・4	III・A7・3	II, III・A12.6・4	III・A14.4・4	II, III・A13.4・1	I, II・A10.1・2
13	I・B3・2	0, I・B3・1	—	0・B3・0	0・B4・0	II・B3・2	0, I・B2.9・1	II・B3.1・2	—	0・B1.6・1
14	0, I・A6・6	0, I・A・2	I・A6・2	0, I・A4・4	I・A5・2	0, I・A6.7・1	—	I, II・A3.0・2	I・A2.9・1	0・A3.1・1
15	0・BC4・1	—	0, I・BC3・1	—	0・C4・0	I・B3・1	0, B1.8・0	0・C2.2・0	I, II・BC1.8・2	—
16	—	II・C3・1	—	0・C2・0	II・C1.7・2	—	II・C1.0・1	—	II・C2.3・1	0・C1.2・2
17	I・C3・2	II, III・C3・5	III・C3・5	—	0, I・C3・1	0・C3.8・0	I, II・C2.9・3	0・C1.9・0	0・C3.4・0	0・C3.9・0
18	0, I・A5・3	I・A4・2	I・A8・3	I・A7・2	0・A5・0	0・A6.5・0	0・A6.9・0	0・A4.0・0	0・A4.6・0	0・A9.2・1
19	III, IV・C2・5	II, III・C2・2	—	0・C2・2	0・C2.5・0	0・C3.0・0	—	II, III・C1.5・2	I, II・C2.9・2	II, III・C2.1・3
20	I, II・A8・2	0・A5・0	0・A5・0	0・A5・1	0・A5・0	0・A11・0	0・A6.9・0	0・B10.6・0	0・A6.6・0	0・A6.7・0

a: 皮膚重症度

b: PCB バターン・濃度 (ppb)

c: 皮膚重症度得点数

[中山ほか (10)]

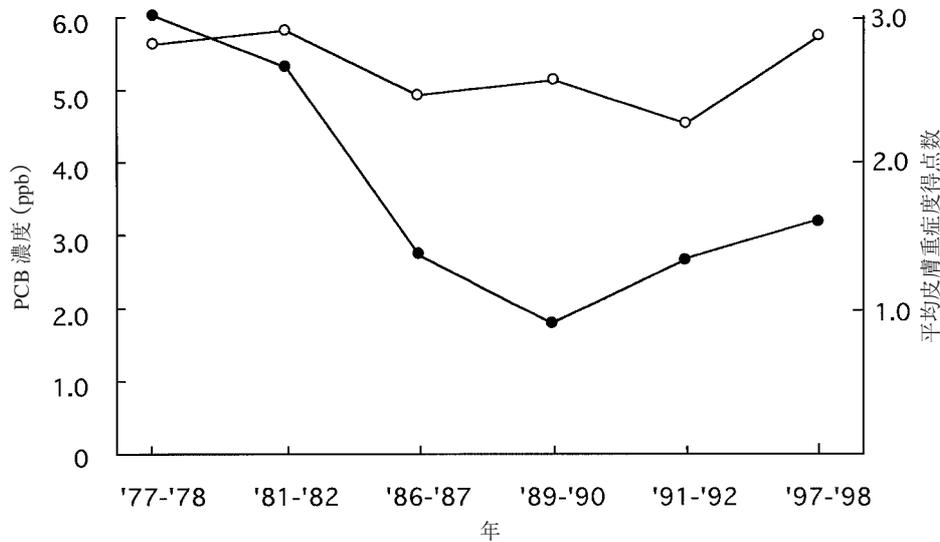


図 7.2.12. 1977 年から 1998 年までの油症患者の血清中の PCB 濃度と皮膚重症度平均得点数の変化
○—○: PCB 濃度(ppb); ●—●: 皮膚症状の平均重症度得点数

7.2.4. 治 療

油症患者の本質的な治療法は PCB の効果的排泄であるが、これまでのところ、そのような有効な治療法は確立されていない。皮膚症状は自然にまた徐々に改善してきたが、油症発生初期では外科的治療も必要であった。初期では、グルタチオン、キシリトール、ビタミン B2 および E、エストロゲンなどが投与されたが、効果的には不十分であった。95% エチルアルコールおよびプロピレングリコールに溶解したビタミン A 酸の瘡瘡様皮疹に対する外用が若干有効であると報告されたが、副作用として皮膚の刺激症状がみられた (2)。種々の外科的処置、たとえば感染嚢腫や膿瘍の切除、顔面瘢痕のプレーニング、陥入爪の切除、あるいは角質増殖性病変の削除術、が行なわれた。色素性病変に対するビタミン C あるいはグルタチオンは無効であった。

文 献

- 1) 五島應安, 樋口謙太郎 (1969) 油症(塩化ビフェニール中毒症)の皮膚科学的症候論. 福岡医誌 60, 409-431.
- 2) 利谷昭治, 北村公一 (1971) 油症(塩化ビフェニール中毒症)の臨床的観察とくに皮膚所見のその後の経過. 福岡医誌 62, 132-138.
- 3) 幸田 弘, 旭 正一, 利谷昭治 (1974) 昭和 47 年度一斉検診による油症患者の皮膚所見. 福岡医誌 65, 81-83.
- 4) 旭 正一, 幸田 弘, 利谷昭治 (1975) 昭和 48 年度, 49 年度一斉検診における油症皮膚重症度の変動と新しい皮膚重症度評価試案. 福岡医誌 66, 629-634.
- 5) 利谷昭治, 旭 正一, 幸田 弘 (1977) 昭和 50 年度一斉検診における油症患者皮膚所見の推移. 福岡医誌 68, 152-155.
- 6) 旭 正一, 利谷昭治, 日野由和夫, 幸田 弘 (1981) 昭和 51 年度-55 年度の年次追跡調査における油症皮膚所見の変化とその他の因子との相関性. 福岡医誌 72, 223-229.
- 7) 増田義人, 香川梨絵, 島村京子, 高田真由美, 倉恒匡徳 (1974) 油症患者および一般人の血液中のポリ塩

化ビフェニール. 福岡医誌 65, 25-27.

- 8) 幸田 弘, 増田義人(1975) 九州大学附属病院油症外来患者の血中 PCB と臨床症状との関係. 福岡医誌 66, 624-628.
- 9) 旭 正一, 幸田 弘, 占部治邦, 利谷昭治(1979) 油症の皮膚症状 10 年間の推移. 福岡医誌 70, 172-180.
- 10) 中山樹一郎, 堀 嘉昭, 利谷昭治, 旭 正一(1993) 1991・1992 年度の福岡県油症年次検診における皮膚症状. 福岡医誌 84, 294-299.
- 11) 中山樹一郎, 利谷昭治, 旭 正一, 古江増隆(1999) 1997・1998 年度の福岡県年次検診における皮膚症状. 福岡医誌 90, 143-146.

7.3. 呼吸器症状と免疫

中西洋一

呼吸器系は PCBs ならびにその関連物質の重要な標的臓器のひとつである。中でも、細気管支のクララ細胞へより大きな影響を与えることが知られている。油症患者の呼吸器系からこれらの化学物質が検出されている。また、実験動物に呼吸器系の形態異常や機能異常を引き起こすことが報告されている(1-3)。

呼吸器症状は長期にわたって見られる油症の特徴的的症状であることがわかってきた(4)が、主に見られるのは咳嗽、喀痰、喘鳴などの気道の症状である。また、呼吸器系の2次感染もまれではない(5)。呼吸器症状の重症度や呼吸器感染症の頻度は患者血液中の PCBs 濃度と相関があったと報告されている(6)。免疫系の異常も油症と関連があると考えられている。ここでは、油症患者にみられる呼吸器系ならびに免疫系の異常について、臨床的知見と実験的知見を述べる。

7.3.1. 油症患者の呼吸器症状

油症が医療関係者から注目され始める時期から遅れること1年、1969年9月に油症患者の呼吸器症状に関する調査が開始された。当初は咳嗽、喀痰、喘鳴が主要な臨床症状であった。咳嗽と喀痰は皮疹の出現と同時に出現したが、喘鳴の出現は数ヶ月遅れていた(6)。検診を受けた203人の油症患者の38%は慢性気管支炎患者にみられるような咳嗽・喀痰などの症状を訴えた(7)。初回調査から8年後の1977年に実施された289名の油症患者を対象とした調査では、喀痰は喫煙者112名中76名(68%)に、非喫煙者177名中43名(24%)にみられた。この報告では、年齢、性別、合併症などの臨床背景についての十分な解析はなされていないが、呼吸器症状が喫煙の有無にかかわらず長期に続いていたということは注目に値する。79名の患者についての追跡調査の結果、最初の10年間で呼吸器症状は徐々に回復したが、その後5年間(発症から10~15年の期間)ではほとんどの症例で改善は乏しかった(8)。

油症患者から喀出された喀痰は「かたくり様」と表現される、白色粘性(時に粘性膿性)のものである。約40%の患者では喀痰中の好中球が増加しており、呼吸器感染症の発生頻度が高いことが示唆された(7)。

喘鳴はもうひとつの呼吸器系の主症状である。401名の油症患者の2%には軽度の喘鳴が聴取された(5)。油症発生から20年後の1988年に行なわれた全国検診の解析結果から、その時期になっても聴取される異常呼吸音は血清中の PCBs 濃度と有意に相関することが示された(4)。一方、台湾で発生した類似の中毒(Yu-Cheng)では、咳嗽は358名中50名(14%)の患者にみられたが、喀痰の訴えは報告されていない(9)。

表 7.3.1. 呼吸器症状出現の1年後に肺網状線状影を呈した油症患者12名
(非喫煙者)の肺機能検査成績*

Measurement	1970	1973-1974	1983
VC/predicted VC (%)	≥100	5	6
	>90	1	5
	>80		1
FEV ₁ /FVC (%)	≥80	3	9
	>75	3	3
V̇ _{max 50} (L/sec)	≥4.0		6
	>2.0		6
V̇ _{max 25} (L/sec)	≥1.5		5
	≥1.0		5
	≥0.7		2
Pao ₂ (mmHg)	≥85	3	4
	>70	2	7
	>60	1	1

*: 初回測定時の患者年齢は30~49歳であった。

7.3.2. 胸部 X 線写真像と臨床検査所見

胸部 X 線写真では35%の油症患者が網状粒状陰影を呈し、その10%前後の患者では肺泡性、斑状、または無気肺性陰影を伴っていた。しかし、これらの胸部 X 線写真所見と皮疹の重症度との関連性はみられなかった(10)。12名の非喫煙患者の肺機能検査成績を表7.3.1に示した。肺活量と1秒率はほぼ正常だったが、動脈血中の酸素分圧(Pao₂)が8例で低下していた。50%最大呼気流量と25%最大呼気流量(V̇_{max 50}とV̇_{max 25})は約半数の患者で低下していた。最大呼気流量の低下がみられた患者では吸気・呼気時の連続性ラ音が1970年から1974年にかけて通年性に聴取された(5)。同様の肺機能検査は1983年にも実施されたが検査成績上軽度の改善が認められ、ラ音は聴取されなかった(11)。

PCBs (PCDFs を含まない)への職業的曝露に対する影響については、米国のコンデンサー製造業者(12)と変圧器修理工(13, 14)についての報告がある。喘鳴、咳嗽、呼吸機能障害がこれらの労働者にみられたが、集積された諸因子を解析した結果では、慢性的 PCBs 曝露と肺機能障害や呼吸器疾患との関連は証明されなかった(15)。油症の主たる原因物質は PCDFs ということが明らかになっている。したがって、PCBs への職業性慢性曝露と、油症における呼吸器系の障害とは同一レベルで比較できるものではない。油症患者における呼吸器系の障害についてはより慎重な解析が必要であろう。

7.3.3. 喀痰中の PCBs と呼吸器系における分布

油症患者の喀痰中における PCBs 濃度の測定は小島の報告に始まる(16)。それに引き続いて、重松らは1969年12月から1970年7月にかけて採取された油症患者の喀痰中 PCBs 濃度を連続的に測定した(5)。1970年5月以前の検体では高濃度の PCBs が常時検出されたが、それ以降徐々に低下

していた。さらに、1975年以降に採取された喀痰中のPCBs濃度は1970年6月のものと変わりなく血中濃度の1/10ないし1/3程度であった。Haraguchiらは油症患者の肺組織中から60種類以上のメチルスルホン化PCBsを同定した(17)。これらの硫酸分子を含有したPCBs代謝産物は動物実験系でも同定されているが、この事実はメチルスルホン化PCBsがPCB-グルタチオン結合体の腸肝循環の過程で産生されることを示唆している(18-20)。

放射性同位元素でラベルしたPCBメチルスルホンを用いた動物実験により、PCBsは非線毛細気管支上皮(クララ細胞)の細胞質や気道腔内に集積することが証明された(2,3)。このように、生体内でPCBsが沈着する部位は、メチルスルホン化PCBと高い親和性を有するクララ細胞由来13-kDa分泌蛋白の存在部位に一致していた(2,24)。この蛋白はラット肺から分離精製された(25)が、ヒト気管支肺胞洗浄液中にも、物理化学的に類似の蛋白が存在することが示された(26)。PCB結合蛋白のcDNAがクローニングされたが、これは兎の子宮と肺に存在する黄体ホルモン結合蛋白であるウテログロビンのアミノ酸配列と53%の相同性を有することがわかった(27)。

以上、①PCBsが油症患者の喀痰から検出されること、②細気管支のクララ細胞を含む気道に集積すること、③PCB結合蛋白はクララ細胞に局在することから、呼吸器系はPCBsの重要標的臓器の一つと考えられる。

7.3.4. 呼吸器系の病理学的変化

油症患者7名の呼吸器系の剖検所見は、主として肺胞腔へのマクロファージの浸潤と部分的な無気肺である(10)。細気管支周辺にもPCBs中毒そのもの、または合併した感染によると思われる所見が観察された(5)。油症発生から4~12ヵ月以内に死亡した3名の油症患者では、部分的な肺胞出血(肺水腫を伴ったり伴わなかったり)、胸腔ならびに心嚢の液貯留や癒着が観察された(28-30)。

PCBs投与ラットでは、気管支ならびに細気管支周辺への細胞浸潤が認められた(5)。電子顕微鏡による観察では、肺胞II型細胞や肺胞マクロファージに、大きな脂肪空胞と変性したラメラ体(lamellar body)やライソゾームがみられた(5)。油症の主たる原因物質とされているPCDFsを投与した動物実験モデルでは、クララ細胞の壊死、軽度の肺水腫、肺うっ血などがみられた(図7.3.1)(11)。これらの変化はPCBs投与群よりも、PCBsの1/10量のPCDFs投与群でより高度であった(8)。フラン誘導体の4-ipomeanolは数種類の実験動物に対して特徴的な病変(クララ細胞の壊死)を起こす。比較的大量のフラン誘導体の投与によって生じる遅発性の肺障害は、肺水腫、胸水、肺うっ血と肺出血である(31)。クララ細胞の変化は実験動物の方で著明ではあるが、油症患者と動物実験モデルにみられる病理学的変化にはある程度の類似性がみられる。

7.3.5. 油症における呼吸器感染症と免疫系の異常

先述のように、油症患者の中には好中球に富む粘性膿性痰を喀出する者がみられた。呼吸器系の異常を呈した12人の非喫煙油症患者の喀痰細菌検査を連続的に2年以上にわたって実施したところ、ブドウ球菌、大腸菌、緑膿菌、ヘモフィルス菌などが検出された。特に、喀痰中のPCBs濃度が高い患者では、これらの細菌が恒常的に検出された(7)。慢性気道感染は呼吸器系の異常を有する患者の約半数にみられ、しばしばウイルス感染や細菌感染を契機に増悪した。呼吸器感染症は台



図 7.3.1. PCDFs を 2 週間投与したラット肺の電顕像。クララ細胞の変性と壊死がみられる (×2,600)。

湾の Yu-Cheng の患者でも高頻度にみられた (9)。

全身の免疫防御機構の異常も示唆されている。油症患者の免疫グロブリン値は油症発生から 2 年後の 1970 年に初めて測定されたが、血清中の IgA と IgM が減少しており、IgG は増加していた。IgA が低いままの 3 名を除いて、血清免疫グロブリン値は 1972 年には正常化した。IgA 値と臨床症状との間には統計学的に有意の相関はなかったものの、呼吸器症状を有した 29 名の患者の内 5 名では IgA が 100 mg/ml 以下であったが、無症状の患者 24 名中には 100 mg/ml 以下の者は一人もいなかった。IgM は重篤な皮膚症状を有する患者で有意に低下していた。一方、喀痰中の IgA 値は正常範囲内であった (5)。免疫グロブリン値は 1980 年に再度測定されたが、測定された全患者で正常範囲内であった (8) (表 7.3.2)。免疫系の経時的変動は日本でも台湾でも同じような動向を示した。すなわち、血清 IgA と IgG は両国の患者とも、発生から 2 年間は低下しており、3 年後には正常化した (9)。

細胞性免疫に関しては、CD4+/8+ 比(ヘルパー T 細胞/サプレッサー T 細胞比)の低下と、PHA に対する反応性の亢進が発生 3 年目の台湾の患者で観察された (9)。逆に、CD4+/8+ 比の上昇と PHA に対する反応性の低下が発生 14 年目の日本の患者で観察された (8)。また、ストレプトドルナーゼやストレプトキナーゼに対する遅延型皮膚反応の低下が台湾の患者でみられた (32)。

これらの患者にみられた免疫系の異常は動物実験でも確認されている (33-36)。すなわち、PCBs や PCDFs の曝露により液性免疫も細胞性免疫も障害を受ける。これらの研究から、油症患者では高頻度に気道感染が生じる原因として免疫系の異常の存在が推測されるが、慢性気道感染に関する明らかな疫学的証拠がないため、現段階では油症において免疫異常と気道の易感染性の関連性があると断言することはできない。加えて、最近、これらの化学物質の標的臓器における免疫異常が必

表 7.3.2. 成人油症患者における血清免疫グロブリン値の連続測定結果

測定時期	症例数	IgG ^a	IgM ^a	IgA ^a
3月～6月 1970	28	1,655 ± 414*	125 ± 57 ⁺	151 ± 77 ⁺
7月～10月 1970	27	1,843 ± 628*	186 ± 92	286 ± 100
1月～3月 1971	9	1,516 ± 471*	225 ± 103*	253 ± 149
6月～8月 1971	13	1,571 ± 341*	185 ± 65	203 ± 64
10月～12月 1971	24	1,586 ± 604*	172 ± 88	232 ± 70
1月～3月 1972	29	1,340 ± 447	166 ± 91	206 ± 97
11月～12月 1980	15	1,307 ± 239	153 ± 61*	199 ± 72
対照群	57	1,243 ± 329	170 ± 54	207 ± 96

^a: 各数値は平均 ± 標準偏差 (mg/dl)

*: p < 0.01

⁺: p < 0.01

ずしも全身性の免疫異常と結びつくわけではないことが、気管支肺胞洗浄液のT細胞の表面マーカーの解析を通じて示された(37)。したがって、PCBsならびに関連物質によって引き起こされる(全身ではなく)呼吸器系の免疫応答と気道感染の関連についてさらに検討を加えていく必要がある。

7.3.6. 肺発癌と油症

倉恒らは油症患者の死亡に関するコホートスタディを実施した(38)。1,761名の油症患者における120の死亡例の解析では、男性でがん死亡の有意な増加がみられた。肺癌死亡は肝癌死亡と同様に男性で増加していたが、女性では増加はみられなかった。これらの死亡の増加は油症との関連性が示唆されるが、著者らは、より詳細な解析に要する適切な疫学データがないため、結論づけることはできないと述べている。

動物実験系では、PCBsはN-nitrosodimethylamineに誘発される肺腫瘍、肝腫瘍のプロモーターとして作用することが知られている(39)。最近、我々も、PCBsが1-nitropyrene誘発肺腫瘍のプロモーターとして作用することを見いだした(投稿中)。肺においてはPCBsはチトクロムP450-IA1を活性化することによって腫瘍プロモーターとして機能することが報告されている(40)。しかし、腫瘍イニシエーターとして作用することはないようである。

Boydらは、フラン化合物である4-ipomeanolは、クララ細胞が肺癌前駆細胞として変化していく際に、非常に重要な役割を果たしていることを報告した(41)。油症の主要原因物質であるフラン化合物のPCDFsも発癌イニシエーターとして作用しないが、20-methylcholanthrene誘導皮膚腫瘍のプロモーターとして作用する(42)。しかし、PCDFsが肺発癌に与える影響は確立したわけではない。

現時点では、PCBsやPCDFsがヒト肺発癌に及ぼす影響は明らかになってはいない。しかし、油症の男性患者に肺癌や肝癌の発生リスクが高いかもしれないという疫学の成績や、動物モデルでこれらの物質が腫瘍のプロモーターとして作用するという実験結果は、けっして見過ごすことはできないと考えられる。今後さらなる知見の集積が必要であろう。

文 献

- 1) Bergman, A., Brandt, I., Darnerud, P. O., et al. (1982) Metabolism of 2, 2', 5, 5'-tetrachlorobiphenyl: formation of mono- and bis-methyl sulphone metabolites with a selective affinity for the lung and kidney tissues in mice. *Xenobiotica* 12, 1-7.
- 2) Lund, J., Brandt, I., Poellinger, L., et al. (1985) Target cells for the polychlorinated biphenyl metabolite 4, 4'-bis (methylsulfonyl)-2, 2', 5, 5'-tetrachlorobiphenyl. Characterization of high affinity binding in rat and mouse lung cytosol. *Mol. Pharmacol.* 27, 314-323.
- 3) Brandt, I., Lund, J., Bergman, A., et al. (1985) Target cells for the polychlorinated biphenyl metabolite 4, 4'-bis (methylsulfonyl)-2, 2', 5, 5'-tetrachlorobiphenyl in lung and kidney. *Drug Metab. Dispos.* 13, 490-496.
- 4) 廣田良夫, 廣畑富雄, 片岡恭一郎, 等 (1991) 油症患者の血中 PCB 濃度と自覚症状の関連——全国油症患者追跡検診結果の比較研究——. *福岡医誌* 82, 335-341.
- 5) Shigematsu, N., Ishimaru, S., Saito, R., et al. (1978) Respiratory involvement in polychlorinated biphenyls poisoning. *Environ. Res.* 16, 92-100.
- 6) 重松信昭, 石丸秀三, 池田東吾, 等 (1977) 油症における呼吸障害と血中ならびに喀痰中の PCB 濃度との関係. *福岡医誌* 68, 133-138.
- 7) 重松信昭, 乗松克政, 石橋凡雄, 等 (1971) 油症における呼吸器障害の臨床的ならびに実験的研究. *福岡医誌* 62, 150-156.
- 8) Nakanishi, Y., Shigematsu, N., Kurita, Y., et al. (1985) Respiratory involvement and immune status in yusho patients. *Environ. Health Perspect.* 59, 31-36.
- 9) Lü, Y. C., Wu, Y. C. (1985) Clinical findings and immunological abnormalities in Yu-Cheng patients. *Environ. Health Perspect.* 59, 17-29.
- 10) 重松信昭, 石丸秀三, 広瀬隆士, 等 (1974) 油症における呼吸器障害の臨床的ならびに実験的研究(続報). *福岡医誌* 65, 88-95.
- 11) 中西洋一, 栗田幸男, 鐘ヶ江秀明, 等 (1985) 油症における呼吸器系ならびに免疫系の障害——経過ならびに発症機序について. *福岡医誌* 76, 196-203.
- 12) Warshaw, R., Fishbein, A., Thornton, J., et al. (1979) Decrease in vital capacity in PCB-exposed workers in a capacitor manufacturing facility. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 320, 277-283.
- 13) Emmett, E. A., Maroni, M., Schmith, J. M., et al. (1988) Studies of transformer repair workers exposed to PCBs: I. Study design, PCB concentrations, questionnaire, and clinical examination results. *Am. J. Ind. Med.* 13, 415-427.
- 14) Emmett, E. A., Maroni, M., Jefferys, J., et al. (1988) Studies of transformer repair workers exposed to PCBs: II. Results of clinical laboratory investigations. *Am. J. Ind. Med.* 14, 47-62.
- 15) James, R. C., Busch, H., Tamburro, C. H., et al. (1993) Polychlorinated biphenyl exposure and human disease. *J. Occup. Med.* 35, 136-148.
- 16) 小嶋 亨 (1971) 喀痰および組織中の塩化ビフェニール. *福岡医誌* 62, 25-29.
- 17) Haraguchi, H., Kuroki, H., Masuda, Y., et al. (1984) Determination of methylthio and methylsulphone polychlorinated biphenyls in tissues of patients with 'yusho'. *Food Chem. Toxicol.* 22, 283-288.
- 18) Jensen, R. C., Jansson, B. (1976) Anthropogenic substances in seal from the Baltic. Methyl sulfone metabolites of PCB and DDE. *Ambio.* 3, 257-260.
- 19) Bakke, J. E., Bergman, A. L., Larsen, G. L. (1982) Metabolism of 2, 4', 5-trichlorobiphenyl by the mercapturic acid pathway. *Science* 217, 645-647.
- 20) Bakke, J. E., Gustafsson, J. A. (1984) Mercapturic acid pathway metabolites of xenobiotics. Generation of potentially toxic metabolites during enterohepatic circulation. *Trends Pharmacol. Sci.* 5, 517-521.
- 21) 吉村英敏, 山本弘明, 等 (1971) ³H-カネクロールのラットにおける体内分布および排泄について. *福岡医誌* 62, 12-19.
- 22) Brandt, I. (1975) The distribution of 2, 2', 3, 4, 4', 6', and 2, 3', 4, 4', 5', 6-hexachlorobiphenyl in mice studied by whole-body autoradiography. *Toxicology* 4, 275-287.

- 23) Brandt, I., Bergman, A., Wachtmeister, C. A. (1976) Distribution of polychlorinated biphenyls: structural requirements for accumulation in the mouse bronchial mucosa. *Experientia* 32, 497–498.
- 24) Lund, J., Devareux, T., Glaumann, H., et al. (1988) Cellular and subcellular localization of a binding protein for polychlorinated biphenyls in rat lung. *Drug Metab. Dispos.* 16, 590–599.
- 25) Lund, J., Nordlund, L., Gustafsson, J. A. (1988) Partial purification of a binding protein for polychlorinated biphenyls from rat lung cytosol: physicochemical and immunochemical characterization. *Biochemistry* 27, 7895–7901.
- 26) Lund, J., Andersson, O., Ripe, E. et al. (1986) Characterization of a binding protein for the PCB metabolite 4, 4'-bis (methylsulfonyl)-2, 2', 5, 5'-tetrachlorobiphenyl present in bronchoalveolar lavage from healthy smokers and non-smokers. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 83, 486–493.
- 27) Nordlund-Muller, L., Andersson, O., Ahlgren, R., et al. (1990) Cloning, structure, and expression of a rat binding protein for polychlorinated biphenyls. Homology to the hormonally regulated progesterone-binding protein uteroglobin. *J. Biol. Chem.* 265, 12690–12693.
- 28) 菊池昌弘, 御鍵侃治, 橋本美智雄, 等 (1971) いわゆる油症患者の2剖検例. *福岡医誌* 62, 89–103.
- 29) 菊池昌弘 (1972) 肝硬変ならびに肝癌を伴ったいわゆる油症の1剖検例. *福岡医誌* 63, 387–391.
- 30) 菊池昌弘, 橋本美智雄, 宝 角衛, 等 (1969) いわゆる油症(塩化ビフェニール中毒)死産児の1剖検例. *福岡医誌* 60, 489–495.
- 31) Boyd, M. R. (1982) Metabolic activation of pulmonary toxins. In: Witschi, H. and Nettesheim, P. eds., *Mechanisms in Respiratory Toxicology*, vol. II. CRC Press, Cleveland, 85–112.
- 32) Chang, K. J., Hsieh, K. H., Tang, S. Y., et al. (1982) Immunologic evaluation of patients with polychlorinated biphenyl poisoning: evaluation of delayed-type skin hypersensitive response and its relation to clinical studies. *J. Toxicol. Environ. Health* 9, 217–223.
- 33) Vos, J. G. de Roij, T. (1972) Immunosuppressive activity of a polychlorinated diphenyl preparation on the humoral immune response in guinea pigs. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 21, 549–555.
- 34) Street, J. C., Sharma, R. P. (1975) Alteration of induced cellular and humoral immune responses by pesticides and chemicals of environmental concern: quantitative studies of immunosuppression by DDT, aroclor 1254, carbaryl, carbofuran, and methylparathion. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 32, 587–602.
- 35) Loose, L. D., Pittman, K. A., Benitz, K. F., et al. (1977) Polychlorinated biphenyl and hexachlorobenzene induced humoral immunosuppression. *J. Reticuloendothel. Soc.* 22, 253–271.
- 36) 鐘ヶ江秀明, シャムラル, 栗田幸夫, 等 (1987) Polychlorinated dibenzofuran (PCDF) の呼吸器系ならびに免疫系に対する長期の影響に関する実験的研究(第1報). *福岡医誌* 78, 219–222.
- 37) Nakanishi, Y., Nomoto, Y., Matsuki, A., et al. (1995) Effect of polychlorinated biphenyls and polychlorinated dibenzofurans on leukocyte in peripheral blood and bronchoalveolar lavage fluid. *Fukuoka Acta Med.* 86, 261–266.
- 38) Kuratsune, M., Nakamura, Y., Ikeda, M., et al. (1987) Analysis of deaths seen among patients with Yusho-A preliminary report. *Chemisphere* 16, 2085–2088.
- 39) Anderson, L. M., Ward, J. M., Fox, S. D., et al. (1986) Effects of a single dose of polychlorinated biphenyls to infant mice on N-nitrosodimethylamine-initiated lung and liver tumors. *Int. J. Cancer* 38, 109–116.
- 40) Anderson, L. M., Beebe, L. E., Fox, S. D., et al. (1991) Promotion of mouse lung tumors by bioaccumulated polychlorinated aromatic hydrocarbons. *Exp. Lung Res.* 17, 455–471.
- 41) Boyd, M. R., Reznik-Schuller, H. M. (1984) Metabolic basis for the pulmonary Clara cell as a target for pulmonary carcinogenesis. *Toxicol. Pathol.* 12, 56–61.
- 42) 広瀬寮二, 堀 真, 豊島弘行, 等 (1989) 実験的動物発癌に及ぼす PCDF の影響——その濃度差の検討——. *福岡医誌* 80, 246–254.

7.4. 油症の眼障害と治療

大西克尚, 向野利彦, 石橋達朗

7.4.1. 油症患者の眼症状と治療

カネミ・ライスオイルを摂取してすぐには眼症状は出現しないが、早い場合は摂取1ヵ月後に症状があらわれている。油症患者の自覚症状としては眼脂, 上眼瞼腫脹, 視力障害や眼痛がある。

油症の他覚的な所見は摂取1年以内の患者では次のようなものであった。マイボーム腺の過剰分泌(検診患者の52.6%), 球結膜の色素沈着(同48.2%), 輪部結膜の異常色素沈着(同45.2%), 眼瞼結膜の色素沈着(同29.4%)と眼瞼浮腫(同15.8%)であった(1,2)。これらの眼所見は患者血清中のPCBの濃度やガスクロマトグラフィでのPCBのパターンとよく一致していた(3)。

これらの眼所見は年ごとに軽度になっていった。しかし、ほとんどすべての患者は眼脂を強く訴え続けた。油症発症後16年経過しても、九州大学病院の油症外来に通院している122名の患者中107名(88%)で眼脂を訴えていた。これらの患者で上眼瞼の浮腫は認められなくなっていた。しかし、結膜の異常色素沈着は12%の患者に、マイボーム腺の嚢胞形成は36%の患者に、圧出によるマイボーム腺導管からのチーズ様分泌物は26%の患者に証明された(図7.4.1, カラー口絵参照)。22名の患者からのチーズ様分泌物をガスクロマトグラフィで分析し、15名からPCBを検出した(4)。

油症に1年間罹患していた25歳の男性の眼瞼を剖検時に検査した。そのマイボーム腺はケラチンの蓄積により導管が拡張し、また、扁平上皮化生により腺房が萎縮していた(図7.4.2)。油症患者のマイボーム腺の病的変化は、その導管のケラチン嚢胞形成過程であるとみなされた。これらの所見はマイボーム腺の過剰分泌の程度と一致した(5)。

カネミ・ライスオイルの眼組織への影響は、主に皮脂腺の変化であり、網膜などの神経組織への障害はなく、視機能低下は証明されなかった。

油症と同様のPCB中毒事件が、日本の油症の11年後に台湾で発生した(6)。1979年10月から1980年3月の間に、117名の患者が検査された。最も顕著な愁訴は眼脂過多であり、この症状は81%の患者に認められた。他覚的な眼所見として眼瞼の浮腫状の腫脹(59%), 結膜の色素沈着(67%)やマイボーム腺の分泌過多(70%)があった。これらの所見は日本の油症と同様に血中のPCB濃度と極めて関連があった。

マイボーム腺の病的変化は慢性眼瞼縁炎の臨床所見に類似していた。マイボーム腺の機能不全はマイボーム腺の指による圧迫, マイボグラフィ, 涙液の浸透圧, シルマーテストを基に診断された(7)。

7.4.2. PCBを用いた動物実験

AllenとNorback(1973)は猿の実験で胃腺の胃粘膜下への伸展を伴った胃粘膜の過形成や、皮膚



図 7.4.2. 25 歳の男性油症患者のマイボーム腺の光学顕微鏡写真
マイボーム腺の腺房は萎縮している. HE 染色. 原倍率 25 倍.

の皮脂腺の粘膜下嚢胞や、ケラチン嚢胞形成を伴った扁平上皮化生があることを報告した(8)。その猿で眼瞼腫脹と膿状の眼脂も著明であった。小動物を用いても PCB の実験がいろいろと行なわれたが、眼に対する PCB の中毒は証明されなかった。

日本での PCB 中毒発症 10 年後に、油症研究班は厚生省の援助のもとに PCB (商品名カネクロール 400) とポリ塩化ジベンゾフラン (PCDF) を用いて猿での実験を施行した(5, 9)。PCB 投与 1 ヶ月後に猿の体重は 17.3% 減少し、3 ヶ月以内に 3 匹の猿の髪の毛や頭部、上肢の体毛の一部が消失した。

油症患者と同様の眼所見が、これらの猿にも出現した(図 7.4.3, カラー口絵参照)。PCB 投与 1 ヶ月後に、眼脂はそれほど多くはなかったが、猿の眼瞼を指で圧迫すると白いチーズ様分泌物が圧出された。組織学的に検討すると、マイボーム腺はケラチン嚢胞で圧迫され萎縮していた(図 7.4.4, カラー口絵参照)。扁平上皮化生やマイボーム腺の分泌低下も認められた。この時点で、腺房も消失していた。一方、マイボーム腺導管の上皮細胞は過形成を示していた。正常の導管では扁平上皮細胞の重層化は 4~5 層であるが、実験猿の導管では 7~10 層になっていた。上皮の基底層では多数の分裂細胞があり、一方、表層の細胞の胞体には、不規則な形をしたケラトヒアリン顆粒が存在していた。導管は拡張し、その中にケラチン化した細胞が充満していた。導管の開口部も拡大していた(図 7.4.5)。PCB の経口摂取数ヶ月以内に、PCDF を同時に投与した群も投与しない群も、典型的なマイボーム腺の腫脹と眼瞼浮腫が出現した。網膜や脈絡膜は正常であった。摘出した眼瞼を KOH とズダン III で処理するとマイボーム腺は透明標本として明瞭に観察できるようになる(図 7.4.6, カラー口絵参照)。この透明標本作製してみると、マイボーム腺の部分的な消失と導管の拡大が PCB 中

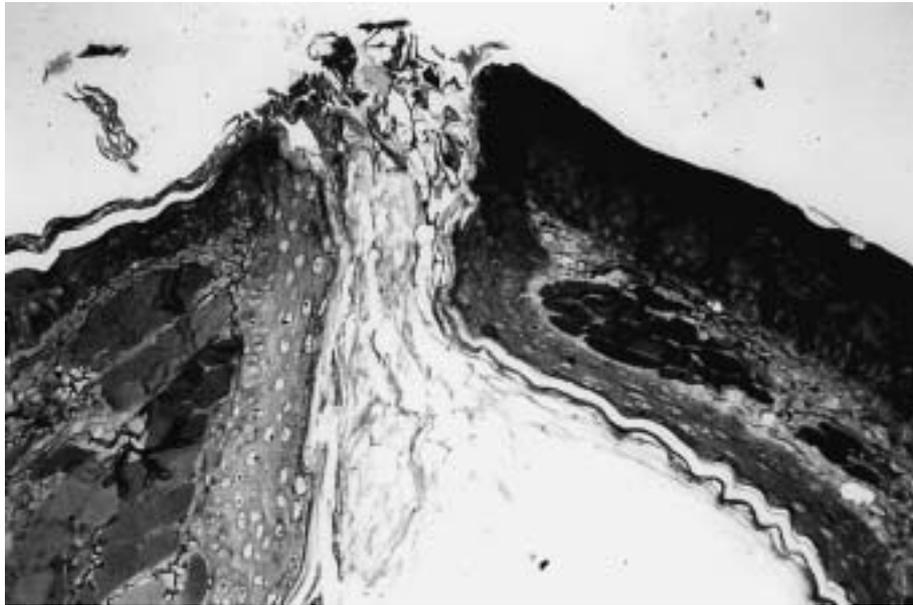


図 7.4.5. PCB 中毒猿のマイボーム腺開口部の光学顕微鏡写真
開口部はチーズ様分泌物で拡大している。

毒猿で明らかに認められた(図 7.4.7, カラー口絵参照) (10)。

文 献

- 1) 生井 浩, 杉 健児, 宇賀茂三 (1969) 油症患者の眼症状および油症患者結膜の電子顕微鏡組織学的所見. 福岡医誌 60, 432-439.
- 2) Higuchi, K. (1976) PCB poisoning and pollution. Kodansha Ltd., Tokyo and Academic Press, New York.
- 3) 大西克尚, 吉村健清 (1977) 油症検診受診者の血中 PCB と眼症状との関連について. 福岡医誌 68, 123-127.
- 4) 向野利彦, 大西克尚, 廣中博見 (1985) 油症患者の眼症状(第 6 報), 瞼板腺内容物採取の工夫と PCB 濃度. 福岡医誌 76, 244-247.
- 5) 吉原新一, 小沢直記, 吉村英敏, 等 (1979) サルの PCB 中毒症に関する予備的研究, 7. 実験的 PCB 中毒サルおよび油症患者剖検例における瞼板腺(マイボーム腺)の病理組織学的研究. 福岡医誌 70, 135-171.
- 6) Fu, Y. A. (1983) Ocular manifestation of polychlorinated biphenyl (PCB) intoxication. Arch. Ophthalmol. 101, 379-381.
- 7) Mathers, W. D., Shields, W. J., Sachdev, M. S., et al. (1991) Meibomian gland dysfunction in chronic blepharitis. Cornea 10, 277-285.
- 8) Allen, J. R., Norback, D. H. (1973) Polychlorinated biphenyl- and triphenyl-induced gastric mucosal hyperplasia in primates. Science 179, 498.
- 9) Ohnishi, Y., Kohno, T. (1979) Polychlorinated biphenyls poisoning in monkey eye. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 18, 981-984.
- 10) 大西克尚, 向野利彦, 石橋達朗, 篠田泰治 (1983) 実験的 PCB 中毒サルの瞼板透明標本によるマイボーム腺の観察. 福岡医誌 74, 240-245.

7.5. 油症の産科・婦人科的問題

——妊娠，胎児，新生児，授乳並びに女性性機能に及ぼす影響——

瀨田悌二

油症はあらゆる人々に対して危険を及ぼす因子となり，とくに妊娠中は妊婦のみならず，胎児並びに新生児に対しても影響を及ぼした。油症妊婦からの出生児は，特徴的なものとして黒褐色の皮膚の色素沈着を伴うことから，black baby または Cola baby と呼ばれた。その他，これまでにみられない多くの特徴的な症状が認められたことから，新しい臨床像をもつものとして PCB 胎児症または，胎児油症として報告 (1) された。本節においては，妊娠中の PCB 汚染によって生じる問題点並びにその母児の予後について，九州大学並びに久留米大学で集積された経験を述べる。

7.5.1. 妊娠並びに胎児・新生児に及ぼす油症の影響

油症は妊娠に対しても非妊成人と同様の作用を及ぼしたが，とくに胎児に対する影響は顕著であった。何故ならば，あらゆる油症関連物質は経胎盤的に胎児へ移送されたからである。従って，胎児は子宮内において，すでに特有の環境にさらされることとなった。

7.5.1.1. 妊 娠

油症妊婦についての二つの報告 (2, 3) から，その中の同一症例の重複を除外し，16 症例について妊娠の予後をみた。

流早産：油症妊婦に関する詳細な検討はない。PCB によって汚染された 0.3～2.6L の調理油を用いた 16 例の妊婦のうち，2 例が死産に終わっている。残る 14 例中の早産率は 14.3% (2/14) であり，これは一般的早産頻度に比べ高率とはいえない。

周産期死亡率：油症妊婦 16 例中 2 例に死産が認められ，周産期死亡率は 125.0 (2/16 × 1,000) であり，これは当時のわが国の周産期死亡率 30.1 (4) に比較しても著しく高率である。妊娠 28 週以降の死産比は対照 21.9 (1965) に対して 125.0 であり，これもまた極めて高率である。

妊娠時母体合併症：油症妊婦には妊娠中毒症発症が高率であった。その内容は，妊娠浮腫 68.8% (11/16)，蛋白尿 18.8% (3/16) であり，高血圧は 43.8% (7/16) の発症率であったが，その重症度はいずれも軽症に属するものであった。

すでに述べたように，合併症のうち目立つのは死産の危険性が高いことであるが，その機序は明らかではない。1 症例で油症と認定された時点で妊娠中であり，さらに PCB 混入油摂取後 7 年を経て妊娠し，ともに死産に至った症例で，死産児の剖検が得られたものの結果からも，明確な死産の原因は不明であったという。上記症例で，死産の第 2 子では胎内発育遅延をはじめとする油症児の特徴は認められていないにも拘わらず，脂肪組織内の PCB についてのガスクロマトグラフ分析像は油症に特有のものであったという。これらの所見が示すことは，油症成分物質は母体脂肪組織内

に長期にわたって蓄積されて、PCB 混入油摂取による汚染から7年の長期を経ても妊娠時、経胎盤的に胎児への PCBs 移行が認められることを示している (5)。

7.5.1.2. 胎児発育

油症妊婦胎児のもつ、もっとも特徴的な症状に子宮内胎児発育遅延がある。山口ら (3) の報告例の 33% (4/12) は、当時わが国で用いられていた在胎週数別胎児発育曲線 (6) で、その平均 (M)-3/2 標準偏差 (SD) 以下の SFD (small for dates) 児であったという (図 7.5.1, 図 7.5.2, カラー口絵参照)。滝ら (2) の報告では経験した 9 例の油症妊婦からの出産児のうち、2 例の死産児を含み、6 例が M-3/2SD 以下の体重の SFD 児であり、残りの 3 例も M-3/2SD に近い体重を示していたという。

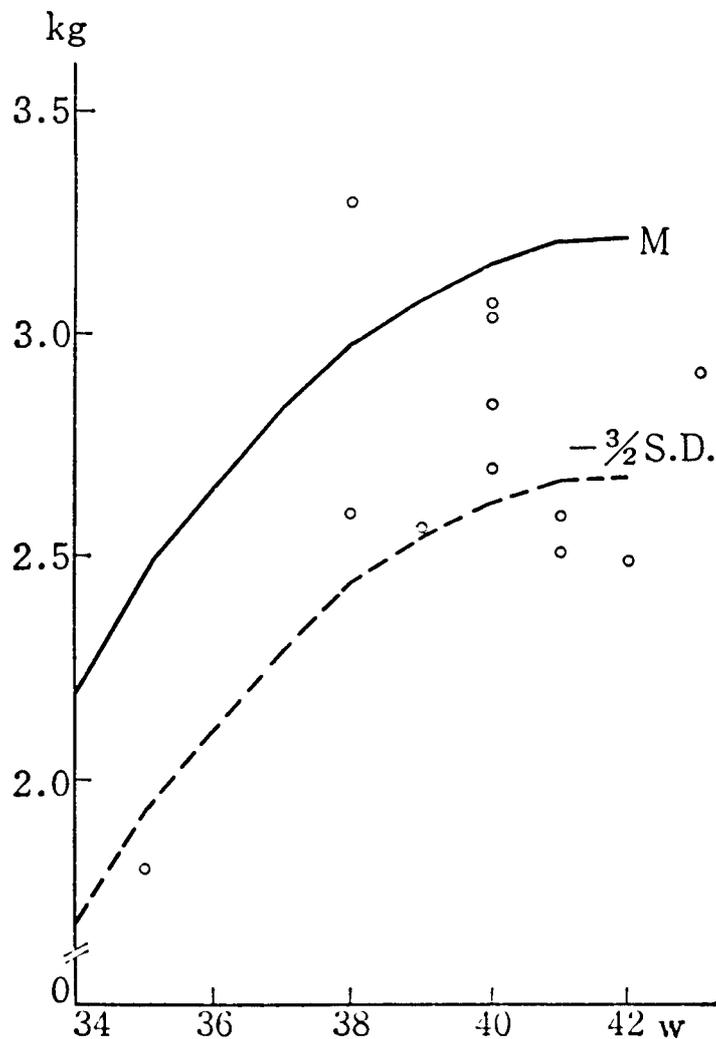


図 7.5.1. 油症児の在胎週数別出生時体重
平均出生体重と $-3/2$ SD は船川による在胎週数別胎児発育曲線を用いた。

これらの臨床所見からは、明らかに油症妊婦における児の胎内発育は著しく抑制されることが示されている。

とはいえ、どの程度のPCBにさらされた場合に胎児発育に影響を及ぼすかについては明確ではない。山口ら(3)の報告からみると、胎内発育遅延(SFD)児の母体で、妊娠中の混入油摂取量の明らかな2例ではそれぞれ摂取量0.7, 1.1Lであり、比較的大量(0.7L以上)の摂取である。

油症妊婦における胎児発育遅延の発生機序は明らかにされていない。胎児発育遅延の直接因子が胎児・胎盤循環不全に伴う胎盤機能の低下に負うものか、胎児自身に起因するものかの追及はなされていない。しかし、PCBsが胎盤を通過し、胎児にとり込まれることは明らかであることから、胎児発育遅延が胎児肝を中心とした胎児臓器内の代謝系を傷害したことに起因する可能性は十分に推測される。

7.5.1.3. その他の胎児油症所見

胎児発育遅延の他に、油症母体の児は新生児油症と呼ばれる特有の症状を呈する。船津ら(1)は4例の典型的な油症妊婦からの新生児について、生後3ヵ月目の所見によって胎児発育遅延を除く他の症状を表(表7.5.1)のようにまとめている。この4例は、母体がPCBs混入油を0.6~1.0L摂取した症例のものである。その症状をまとめると以下のようである。

① 皮膚、粘膜

全例に皮膚と粘膜の色素沈着をみている。色素沈着は暗褐~黒褐~灰白褐色である(図7.5.2, カ

表 7.5.1. 油症胎児 4 例の臨床像

症状と徴候	症 例			
	1	2	3	4 ^a
1. 黒褐色色素沈着				
皮膚全般, 爪近傍, 毛孔, 生殖器	+++	+	+++	+
腋窩	+++	+++	+++	+
2. 黒褐色色素沈着, 口唇, 歯ぎん, 口蓋	+++	++	+++	?
3. 角膜辺縁着色リング	有	無	有	無
4. 落屑(羊皮紙様)	+++	++	+++	?
5. 歯肉過形成	+++	+?	+++	-?
6. 出生時生歯 (生歯数)	有 (1)	無	有 (2)	無
7. 頭蓋骨石灰化	有	有	有	無
8. 頭骨矢状縫合離開	有	有	有	?
9. 大泉門(開大)	有	有	有	?
10. 眼瞼突出, 眼瞼浮腫	有	有	有	?
11. 踵部の隆起	有	有	有	有
12. 眼瞼結膜分泌	有	有	有	無
13. 肝腫大(硬変を伴う)	無	無	有	無
			(3QFB)	
14. 新生児期発熱	無	無	有	無

^a: 3ヵ月齢時検査

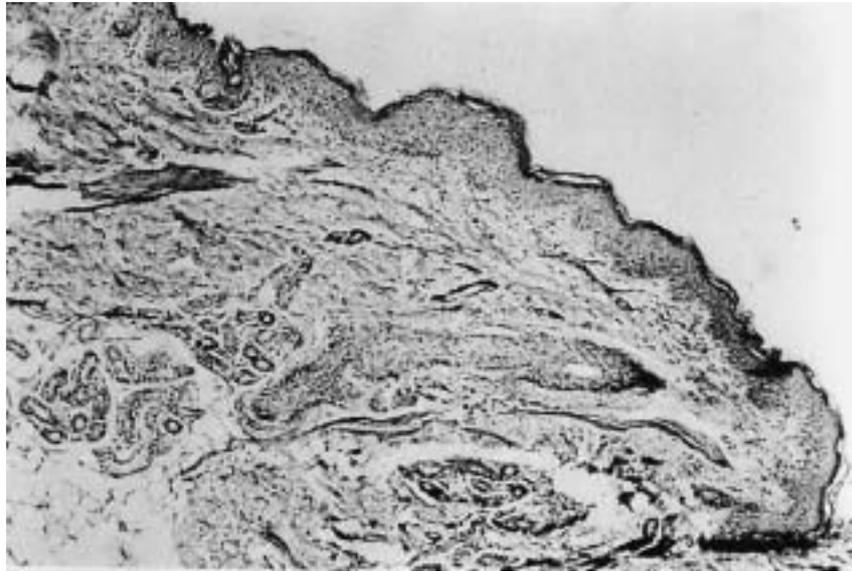


図 7.5.4. 胎児油症の乳児期皮膚生検の光顕像
顕著な過角化症 (hyperkeratosis) が認められる。

ラー口絵参照)。また、出生後、葉状ないしはこまかい皮膚落屑が認められる。

色素沈着は皮膚並びに粘膜部分全体に及んでいるが、とくにもともと色素の多い外陰部皮膚(図 7.5.3, カラー口絵参照), 腋窩, 爪床近くの指の皮膚や毛孔に著明である。粘膜では口唇, 歯肉, 口腔硬口蓋, 眼球, 角膜輪部の褐色輪としてみられたり, その他, 眼球結膜にも色素沈着がみられる。皮膚の組織所見としては, 著明な hyperkeratosis が特徴的である(図 7.5.4)。

② 頭部

正常新生児に比較し, 大泉門, 小泉門は大きく開大し, 矢状縫合もまた開大している。頭蓋レ線像では頭頂, 後頭部に斑点状または散在性の石灰沈着がみられる。

③ 口腔

口唇, 口腔, 頬粘膜, 硬口蓋部ともに暗褐色の色素沈着を認める。また, 歯肉は肥厚し凹凸がある。

④ 眼瞼

眼瞼は浮腫状で, 眼球は突出状である。鼻根部は低く, 歯肉肥厚と重なり特有の顔貌を呈する。

⑤ 神経学的所見

神経学的異常所見はとくに認めない。

⑥ 検査所見

血液学的所見としてはとくに著しい変化は認められない。

混入油 10.5 L の大量摂取妊婦の新生児の 1 例に脳脊髄液蛋白濃度で最大濃度 185 ng/dl の一過性上昇がみとめられた(1) という。

⑦ 代謝・内分泌系

肝機能のうち β -リポプロテイン、アルカリフォスファターゼ、GOTの一過性上昇を示したものがあがるが、その他はほぼ正常範囲である。下垂体・副腎系検査中、メトピロン検査、その他の内分泌検査もすべて正常範囲であった。

7.5.1.4. 新生児期、授乳期

母体の混入油摂取による胎児油症症状のうち、皮膚並びに粘膜の色素沈着は生後3-5ヵ月内に全例が消失した。生後の身体発育は、生下時にAFD (appropriate for dates) 児であったものでは正常新生児・乳児の発育基準に相当した身長・体重の増加を示した。しかし、出産時胎内発育遅延を示した症例では、すべてに出生後発達もまた遅延を示し、生後9ヵ月を経ても正常児の身長・体重の平均値に及ばなかった。

また、風邪をひき易い、気管支炎に罹患し易いという訴えが82% (9/11) の油症児に認められた(3)。しかし、精神、神経発達の遅れは認められなかった。

1979年、台湾において加熱によって変性したPCBsに汚染された調理油による油症の発生がみられた。その際の臨床症状はわが国において発生した油症と同様の合併症が出現したことで知られている。その際の経胎盤または母乳によるPCBs汚染にさらされた児の観察の結果、身体発育や臨床所見はわが国の油症児と酷似している。すなわち、神経異常反射またはその他の局所的神経学的所見には継続的な追跡観察でも異常は認められていない。しかし、対照とした同年齢の正常児に比較して言語上の句、文の発声、本の頁めくり動作、質問、身体各部の指差し、ペン持ち、円のなぞり書き、キャッチボール等の諸動作の遅滞が認められている(7)。これに比べ、IQに関するテストにおいて正常児に比べポイントの低下がみられるとはいえ、わが国の油症児では知的発達は正常内に止まっている。しかし、わが国の油症児に比べて極めて多数の発生例の報告である台湾の油症児の成績は、児の精神発達上の変化に対して大いに参考となるべきものがある。

7.5.2. 油症と女性性機能

油症が女性性機能に及ぼす影響についての観察は、対象とする性成熟女性患者の数が限られているために明確でない点も多い。

楠田ら(8)による油症女性の性機能についての臨床症状の報告によると、油症女性ではその過半数に月経異常として過多月経、過少月経等の量的異常、月経持続期間、月経周期の異常などがみられたという。このうち、月経持続日数、月経血量的変化の強さは油症症状の重症度と比例する傾向があったという。しかし、これらの性機能の変化の機序は明らかにされていない。油症患者のLH-RH試験の際の血中LH濃度はほぼ正常であり、血中FSH値も同様であったという(9)。以上から、対象とした油症患者においては下垂体前葉ゴナドトロピン分泌機能の低下はなかったものとしている。また、ラットを用いた実験系では、去勢ラットの子宮重量、子宮筋グリコーゲン量に与えるPCB投与の影響として、エストラジオールの子宮筋に与える効果が助長されるという(10)。

これらのことから、油症患者に高頻度に見られる性周期の異常は、その原発障害部位が下垂体前葉にあるのではなく、間脳、視床下部の性中枢か、末梢における卵巣のエストラジオールを中心と

する性ステロイド代謝亢進を PCBs が刺激することによって生じるものと推測される。

7.5.3. 授乳に関する問題

妊娠中または産褥期間に PCBs 混入油を摂取した母親の母乳哺育が適切か否かは、油症発生当時から注目され、それに関する報告も多い。母乳哺育期間に初めて PCBs 混入油摂取をした症例で、明らかに経母乳油症児と推定される症例が報告されている (11)。このように、授乳は油症にとって危険因子の一つとしてよい。

その後、PCB 製品(カネクロール-400)、加熱された PCB とともに、油症原因カネミライスオイル中にもポリ塩化ジベンゾフラン(PCDFs)が検出されたが、PCDFs は極めて毒性が高いことで知られ、むしろ、油症発症の主原因物質とも考えられている。本物質については、油症患者の脂肪組織中に蓄積し、油症発生以来、かつ汚染カネミ油が市場から回収されて後の 18 年を経過しても残留し続け、その値は健常者の 100 倍以上に達している (13)。

PCB 混入油汚染を経験した母体からの授乳が適切か否かをみるために油症患者の母乳分析を行った成績によれば、対象とした 2 例の油症患者の母乳中の PCDFs は健常者のそれより極めて高濃度であり、脂肪組織における高濃度蓄積と同様の成績を示したという (14)。これらの結果は、一旦、PCB 汚染が発生すると、極めて長期間にわたる PCDFs の母乳中分泌の持続が避けられないことを示している。PCDFs の分泌、すなわち児の摂取は油症発生の最低摂取量とされる 28 ng/kg/日 を 135 日間摂取するとして、母乳中にはほぼその 1/10~1/20 程度が含まれる計算になる (15)。すなわち、油症母体の母乳中の PCDFs と PCBs は乳児の健康上、障害となることが考えられ、油症授乳婦による授乳は避けるべきである。

文 献

- 1) 船津維一郎, 山下文雄, 吉兼 尚, 等 (1971) Chlorobiphenyls による胎児症. 福岡医誌 62, 139-149.
- 2) 滝 一郎, 久永幸生, 天ヶ瀬慶彦 (1969) 油症妊婦とその児に関する調査報告. 福岡医誌 60, 471-474.
- 3) 山口敦子, 吉村健清, 倉恒匡徳 (1971) 塩化ビフェニール汚染油を摂取した妊婦より生まれた児に関する調査. 福岡医誌 62, 117-122.
- 4) 厚生省児童家庭局母子衛生課 (1993) 母子衛生の主なる統計. 75-83, 母子保健事業団(東京).
- 5) 菊池昌弘, 栗原憲二, 樋口勝視, 等 (1977) 1975 年における油症患者の二剖検例. 福岡医誌 68, 156-161.
- 6) 船川幡夫 (1968) 在胎期間と胎児発育. 新生児誌 4, 129-133.
- 7) Rogan, W. J., Gladen, B. C., Hung, K. L., et al. (1988) Congenital poisoning by polychlorinated biphenyls and their contaminants in Taiwan. Science 15, 334-336.
- 8) 楠田雅彦 (1971) 油症と女性——米ぬか油中毒症婦人の性機能に関する研究——. 産科と婦人科 38, 1063-1072.
- 9) 楠田雅彦, 永田行博, 中村正彦 (1975) 油症患者の下垂体前葉機能. 福岡医誌 66, 635-639.
- 10) 小松富美子 (1972) 塩化ビフェニール (PCB) の女性ホルモン増強作用. 福岡医誌 63, 374-377.
- 11) 吉村健清 (1974) PCB 汚染油を摂取した母親から生まれた児についての疫学的調査. 福岡医誌 65, 74-80.
- 12) Nagayama, J., Masuda, Y., Kuratsune, M. (1975) Chlorinated dibenzofurans in Kanechlors and rice oils used by patients with Yusho. Fukuoka Acta Med. 66, 593-599.
- 13) 飯田隆雄, 中川礼子, 竹中重幸, 等 (1989) 油症患者および健常者の皮下脂肪組織中の Polychlorinated Dibenzofurans (PCDs). 福岡医誌 80, 296-301.
- 14) 松枝隆彦, 飯田隆雄, 平川博仙, 等 (1993) 油症患者及び対照者の母乳中の PCDDs, PCDFs 及び Coplanar PCBs 濃度の比較. 福岡医誌 84, 263-272.

- 15) Masuda, Y. (1992) Approach to risk assessment of PCDFs in Yusho food poisoning. *Toxic Substances J.* 12, 175–180.

7.6. 油症児童の発育

吉村健清, 金子 聰

昭和 43 年 (1968), 福岡・長崎を中心とした九州の地域において PCB 及びその加熱変成物(PCDF や PCQ など)に汚染されたライスオイルを摂取したことによる中毒患者が多く発生した (1, 2)。その 11 年後の 1979 年, 全く同じ物質に汚染された食用油による中毒事件が台湾中央部において発生した (3)。日本では 1,800 人を超える患者が, また台湾では約 2,000 人の患者が発生し, それぞれ“油症”(台湾では“ユチェン”と発音する)と呼ばれる病気に苦しんでいる。本稿では, 日本及び台湾においてこの汚染油を摂取した患児の成長と発育についてこれまでの調査結果を述べる。

福岡においては油症事件発生以後, PCB に汚染されたライスオイルを摂取した母親から, 皮膚が異常に黒みを帯びた児の出産が 9 例認められ, “新生児油症”や“胎児性油症”と呼ばれた (4, 5)。児の皮膚, 胎盤および母乳に PCB が認められ (6), このような異常児の出産と汚染ライスオイル摂取との関連性および出産後の発育への影響が懸念された。昭和 43 年 (1968) 2 月 15 日から同年 12 月 31 日の間に福岡県の汚染ライスオイルを摂取した妊婦より生まれたすべての出産児についてその発育に対する影響の疫学的調査が行なわれた (7)。汚染ライスオイルを摂取したと判明していた世帯の 13 名の妊婦から 11 例の出生児と 2 例の死産児があった。うち 10 名の児の皮膚は, 特徴的な灰黒褐色を呈し, 9 名において腺の分泌亢進が, さらに 5 名に爪と歯肉への色素沈着が認められた。出産児の多くは, 滝ら (4) の報告同様, 成長不良であった。このようなことより胎盤, 母乳を通じて胎児, 新生児に PCB が移行することが示唆された。このことは後に Matsuda ら Kodama らにより確認されている (8, 9)。

台湾においては, 1979 年 10 月から 1983 年 2 月までの間, 39 名の色素沈着のある児が汚染ライスオイルを摂取した妊婦から生まれている (3)。台湾の油症事件においては, 68% の女性患者が 10 歳から 39 歳の年齢と比較的若い年齢層の女性が多かったため, 日本より多くの“新生児油症”, “胎児性油症”の出生が予測されていた。

7.6.1. 経胎盤油症児の成長と発達

日本の患児については, 曝露が経胎盤・経母乳によるものに関わりなく, 出生後 9 ヶ月の段階で明らかな成長の遅れや肉体的・精神的発達の遅延を認めてはいない (7, 10)。新生児期に曝露した 7 名の油症患児においても成長において遅延等を認めていない (11)。しかしながら, 1970 年代に行なわれた調査では, 曝露から 7 年までの間に 13 名の患児において情感の欠落 (apathetic) や知能指数の鈍化が認められている (12)。経胎盤油症児に対する成長や発育に関する追跡調査は, 系統的には現在まで行なわれてはいない。

一方, 台湾の油症患児の発育と成長に関する疫学調査は, ある程度, 計画性を持って行なわれている。1985 年, ライスオイル汚染が起きた時期(1979 年)以後に生まれた児童の調査が行なわれた

(13)。油症患者の母親から生まれた117名の児童と108名の汚染ライスオイルに曝露されていない児童(対照群)に対して、奇形の有無、神経学的、皮膚科学的、歯科学的検査および一般健康診断の調査が行なわれた。その結果、汚染ライスオイルへの曝露から6年も経過しているにもかかわらず、油症患児の発育は対照の児童に比べ不良であることが判明した。年齢と性を考慮した統計学的検定の結果は、平均体重で対照児童の93%、平均身長で97%と統計学的に有意に油症患児の成長が遅いことが確認された。さらに、油症の特徴的な症状が、対照児童に比べ油症患児に多く見られ、運動機能にも発達の遅延が認められた。認知能力と行動発育においても、年齢適性検査が行なわれ、油症患児は3つの発育及び認知機能検査(Bayley Scale, Stanford-Binet (IQ), Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC))においてWISCの発語に関するIQ以外は、すべて対照児童より低い点数であった。Rutter尺度の行動障害についての3つの尺度においては、すべて油症患児の方が対照患児に比べ高い点を示した(13)。

Roganらの研究を更に発展させ、認知・発育障害に関する評価が、別の対照群を用いて新たな検査方法で行なわれた。その結果、認知障害は、油症患児において7歳までに認められるということが判明した(14)。しかしながら、この研究では、曝露量と障害の程度(量反応関係)は見られていない。その点に関しては、油症児でもより小さい患児や新生児期に中毒症状を認められたものは発育の遅延が認められることがYuらにより発表されていることから、ある程度、曝露量と障害の程度の間にはあるのではないかと推測される(15)。

経胎盤性に曝露した7名の台湾油症患児について、台湾における6歳以下の児童の成長曲線と比較しながら5年間の追跡調査が行なわれている(16)。その結果、油症新生児は、小児期の早い時期に本来の正常曲線に戻る傾向があることがわかった。

台湾小児発育表(the Chinese Child Development Inventory: CCDI)とRutterの行動問題に関する尺度Aを用いて両親の一方が汚染ライスオイルに曝露した後7年から12年後に生まれた児童に関して調査が行なわれた(17)。その調査によると、母親が曝露した後7年から12年後に生まれた子どもの場合、曝露しなかった親から生まれた子どもに比べ発育の遅延が認められるが、父親が曝露した場合は、特に問題のある発育遅延は認められなかった。

7.6.2. 汚染ライスオイルを摂取した児童の成長

油症児童の汚染ライスオイル曝露前後(油症事件前後)の成長(身長・体重増加)に関する調査が、昭和42年(1967)から昭和46年(1971)の間行なわれた。それぞれの油症児童について、学校記録より入手した検診測定データを用い、同性・同年齢の児童の体重・身長増加の分布を標準分布としてzスコアにより判定が行われた。結果は、図7.6.1に示すとおり、油症児童の油症事件以後の成長は阻害されているが、時間経過と共に成長はその他の児童のそれに近いものとなっている(18, 19)。このような結果は、台湾の油症では報告されていない。

7.6.3. 母乳経由で曝露した乳児の成長

一般人の母乳中のPCBs汚染が報告されている中で、母乳経由で油症が起こりうるか問題であった。そこで、油症事例で、汚染母乳のみによって油症児がおこるかを検討した。経母乳油症児は、

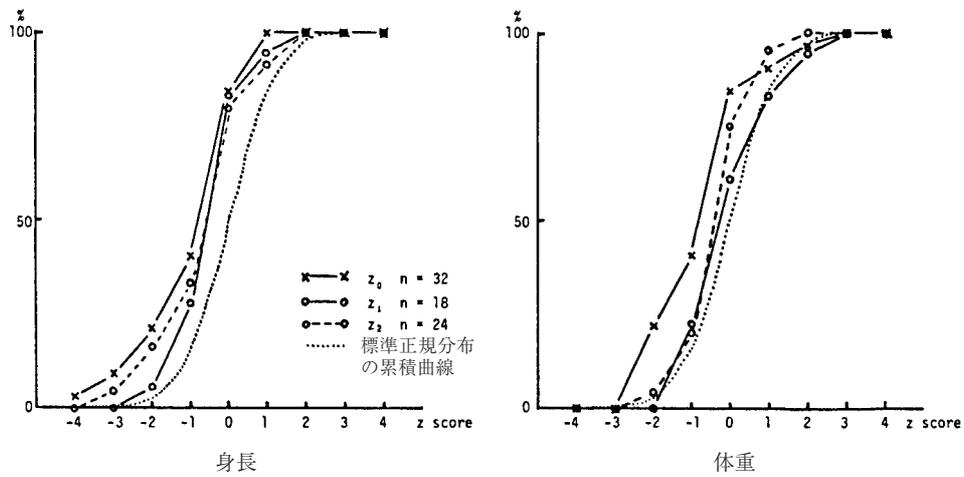


図 7.6.1a. 油症患児(男)の z スコアの累積ポリゴン

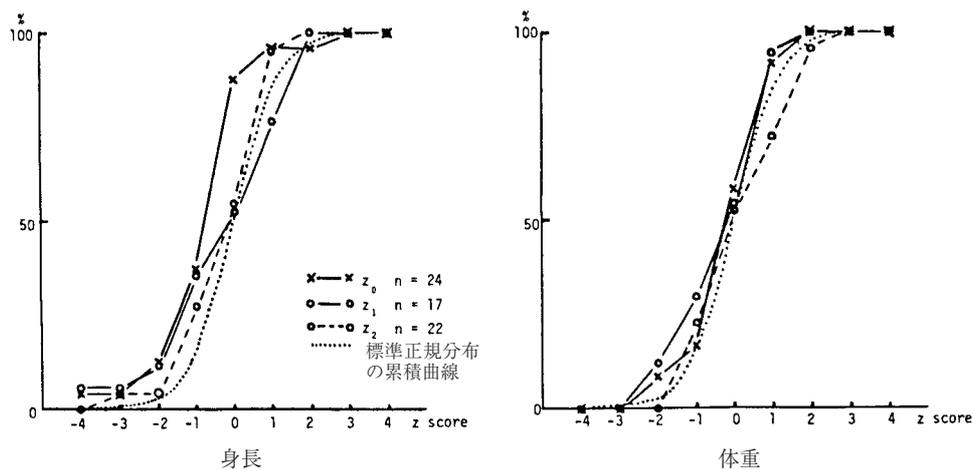
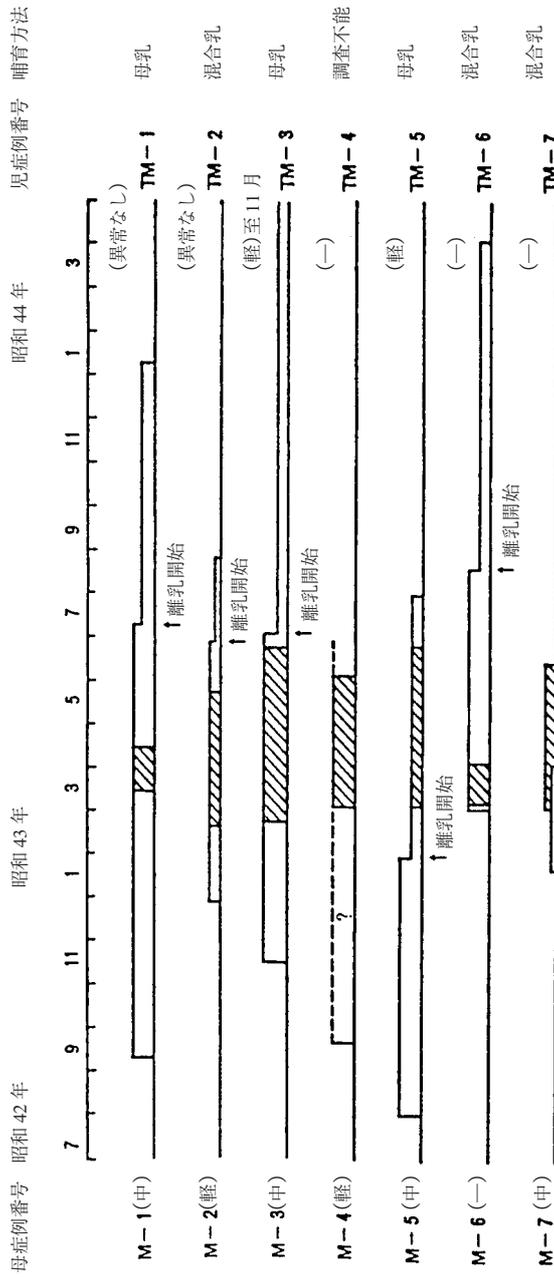


図 7.6.1b. 油症患児(女)の z スコアの累積ポリゴン

PCBs 曝露が汚染ライスオイルを摂取した母親からの母乳のみの油症児のことである。つまり、妊娠中には汚染ライスオイルを摂取せずに、授乳中のみ汚染ライスオイルを摂取し、離乳期以後は汚染ライスオイルを摂取していないと考えられる場合に限られる。吉村は、これらの条件を満たす母児を調査した。その結果 PCBs に汚染していたと考えられた母乳を授乳された 7 人の乳児のうち 2 名が当時油症児と診断されている(図 7.6.2) (20)。うち 1 例(TM-5)は、当時離乳期に入っていたため母乳のみが PCBs 曝露と断定できなかったが、もう 1 例(TM-3)は、母乳の分析結果がないものの汚染油摂取時期、母乳哺育、離乳時期から経母乳油症の乳児と判断できる。経母乳油症児の可能性は明らかになったものの、これらの乳児の成長や生育に関する追跡調査が行われてはいない。したがって、経母乳油症児の成長への影響に関しては、今日まで結論はでていない。しかしな



注：かっこ内は皮膚重症度，但し(一)は調査時までに検診記録がないもの，TM.4を除いて著者の観察では異常を認めなかった。

図中，母親の汚染油摂取期間および授乳期間(母乳)の高さは，乳児の母乳への依存度を示す。

図 7.6.2. 母親の汚染油摂取時期と児の母乳授乳時期

がら、母乳を通して乳児に移行した PCBs は、胎盤経由で移行した PCBs に比してかなりの量に達することが報告されている (9)。したがって、経母乳油症児の追跡調査は(日本・台湾共に)注意深く続ける必要がある。

経胎盤油症児に関する成長・生育に関する遅延は、日本では認められていない。しかしながら、これは追跡期間が非常に短かったということと追跡人数が非常に少数であったためかもしれない。台湾油症においては、事件以後6年間の追跡調査で、患児の成長(身長と体重)の遅延を認めている。また、台湾油症では、油症患者において認知障害も認めている。直接汚染ライスオイルを摂取した油症児童における成長障害は、事件直後のみに認められているが(19)、その後の調査結果は報告されていない。さらに、経母乳油症児の成長・生育(日本・台湾共)に関するデータも収集されていない。

文 献

- 1) Kuratsune, M., Yoshimura, T., Matsuzaka, J., et al. (1972) Epidemiologic study on Yusho, a poisoning caused by ingestion of rice oil contaminated with a commercial brand of polychlorinated biphenyls. *Environ. Health Perspect.* 1, 119-128.
- 2) 長山淳哉, 増田義人, 倉恒匡徳 (1975) カネクロールおよび油症患者使用ライスオイル中の塩化ジベンゾフラン. *福岡医誌* 66 (10), 593-599.
- 3) Hsu, S-T, Ma, C-I, Hsu, K-H et al. (1985) Discovery and epidemiology of PCB poisoning in Taiwan: a four-year followup. *Environ. Health Perspect.* 59, 5-10.
- 4) 滝 一郎, 久永幸生, 天ヶ瀬慶彦 (1969) 油症妊婦とその児に関する調査報告. *福岡医誌* 60 (6), 471-474.
- 5) Yamashita, F., Hayashi, M. (1985) Fetal PCB syndrome: clinical features, intrauterine growth retardation and possible alteration in calcium metabolism. *Environ. Health Perspect.* 59, 41-45.
- 6) 塚元久雄, 牧角三郎, 広瀬 広, 等 (1969) 油症患者が使用したライスオイル中の有毒物質の化学的検索. *福岡医誌* 60 (6), 496-512.
- 7) 山口敦子, 吉村健清, 倉恒匡徳 (1971) 塩化ビフェニール汚染油を摂取した妊婦より生まれた児に関する調査. *福岡医誌* 62 (1), 117-122.
- 8) Masuda, Y., Kagawa, R., Kuroki, H., et al. (1978) Transfer of polychlorinated biphenyls from mothers to fetuses and infants. *Food Cosmet. Toxicol.* 16, 543-546.
- 9) Kodama, H., Ota, H. (1980) Transfer of polychlorinated biphenyls to infants from their mothers. *Arch. Environ. Health* 35, 95-100.
- 10) 船津維一郎, 山下文雄, 吉兼 尚, 等 (1971) Chlorobiphenyls による胎児症. *福岡医誌* 62 (1), 139-149.
- 11) 林 真夫, 山下文雄 (1983) 油症患者の成長・二次性徴発現. *福岡医誌* 74 (5), 280-283.
- 12) Harada, M. (1976) Clinical and epidemiological studies and significance of the problem. *Bull. Inst. Constitutional Med., Kumamoto Univ.* 25 (Suppl.) 1-60.
- 13) Rogan, W. J., Gladen, B. C., Hung, K. L., et al. (1988) Congenital poisoning by polychlorinated biphenyls and their contaminants in Taiwan. *Science* 241, 334-336.
- 14) Chen, Y-C, Guo, Y-L, Hsu, C-C et al. (1992) Cognitive development of Yu-Cheng ("Oil Disease") children prenatally exposed to heat-degraded PCBs. *JAMA.* 268 (22), 3213-3218.
- 15) Yu, M-L, Hsu, C-C, Gladen, B-C, et al. (1991) In utero PCB/PCDF exposure: relation of developmental delay to dysmorphism and dose. *Neurotoxicology Teratology* 13, 195-202.
- 16) Yen, Y. Y., Lan, S. J., Ko, Y. C., et al. (1989) Follow-up study of reproductive hazards of multiparous women consuming PCBs-contaminated rice oil in Taiwan. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 43, 647-655.
- 17) Guo, Y. L., Chen, Y. C., Yu, M., et al. (1994) Early development of Yu-Cheng children born seven to twelve years after the Taiwan PCB outbreak. *Chemosphere* 29, 2395-2404.
- 18) 吉村健清 (1971) 油症児童, 生徒の発育調査. *福岡医誌* 62 (1), 109-116.
- 19) Yoshimura, T., Ikeda, M. (1978) Growth of school children with polychlorinated biphenyl poisoning or yusho.

Environ. Res. 17, 416-425.

- 20) 吉村健清 (1974) PCB 汚染油を摂取した母親から生れた児についての疫学的調査. 福岡医誌 65 (1), 74-80.

7.7. 油症における口腔内所見

橋口 勇, 赤峰昭文, 前田勝正

7.7.1. 油症患者にみられる口腔内所見

油症患者の口腔内病変としては、歯肉の色素沈着や錯角化、歯根形態異常(図 7.7.1, カラー口絵参照)、歯牙萌出遅延(図 7.7.2) や歯胚の欠如などが知られている(1)。なかでも、色素沈着は最も高頻度に認められる口腔内病変である。色調は褐色、黒褐色や黒色を呈していることが多いが、油症患者に特有の色素沈着パターンは認められず、また形状も瀰漫性、帯状、斑点状等多様である(図 7.7.3, カラー口絵参照)。部位別にみると、歯肉の色素沈着が最も多く、次いで口唇や頬粘膜にみられるが、口蓋や舌にはほとんど認められない。また、歯肉でも主として前歯部の付着歯肉にみられることが多い。色素沈着の罹患状況を検索したところ、油症発症初期では健常者に比べて油症患者では約7倍の発現率を示した(2)。また、すべての年代で色素沈着の発現率が高かったが特に10歳以下の子供でも62.5%と高い頻度で色素沈着がみられることが明らかになっている。一方、男女間では発現率に著明な差はみられなかったが、傾向としては男性の発現率が高かった。口腔内色素沈着の発現率と血中 PCB 濃度および血中 PCB パターンとの間には関連性があることが報告されており(3)、PCB 等の中毒によって色素沈着が惹起されたことが示唆されている。色素沈着の発現率は経年的に減少しているものの、健常者に比べると依然として発現率は高いままである(1, 4)。加えて、色素沈着を外科的に除去しても再発が生じることは非常に興味深い(1)。色素沈着による審美



図 7.7.2. 12歳女性油症患者の口腔内 X 線所見
多くの埋伏歯が認められる。また、歯根の彎曲や萌出方向の異常も観察された。

障害を訴えた二人の女性油症患者の色素沈着を鋭匙にて除去したものの(図 7.7.4, 図 7.7.5, カラー口絵参照), 時間の経過と共に同じ部位に色素沈着の再発現が認められた(図 7.7.6, カラー口絵参照)。血中 PCB 濃度は油症発症初期に比べると徐々に低下しているが, 健常者に比べると依然として高いままであることが報告されている (5, 6)。奥村らは, 生検頬粘膜中の PCB, PCQ 濃度および CB% 比がそれぞれ 298.55 PPb, 81.65 PPb および 2.65 PPb であり, 血中濃度のそれに比較してそれぞれ 36 倍および 91 倍という高い値であることを報告している (7)。これらのことから, PCB 等および PCB 等の代謝産物は口腔粘膜中に多く残留し, その結果, 高い色素沈着の発現率あるいは外科的処置後の色素沈着の再発現が生じるのかもしれない。

油症患者歯肉の色素沈着部の生検を行ないトリジンブルー染色を施し光顕で観察すると, 基底細胞層に黄褐色を呈する顆粒状の物質が瀰漫性に沈着していた (1, 8)。同部位を電顕で観察すると, 基底細胞層から上基底細胞層にかけて多数のメラノゾームやメラノゾーム複合体が認められた(図 7.7.7)。これらの所見は油症患者 (9) や実験的に PCB 中毒を惹起させたラット (10) の眼瞼結膜にみられる所見と一致していた。これらのことから, 口腔内色素沈着もメラノゾームの過剰産生によって生じたことが示唆される。下垂体で分泌される MSH (melanocyte stimulating hormone) や ACTH (adrenocorticotrophic hormone) はメラノサイトを活性化することが知られているが (11), 下垂体におよぼす PCB 等の作用についてはほとんど明らかになっていない。しかし, PCB は MSH や ACTH の分泌を抑制すると考えられている副腎皮質ホルモンの産生を抑制することが知られており (12),

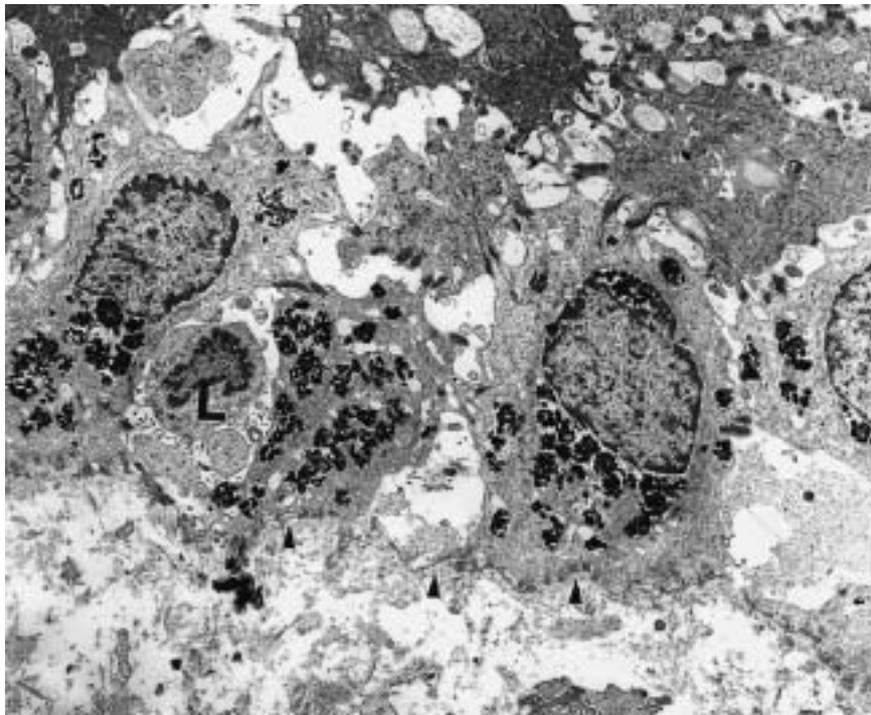


図 7.7.7. 基底細胞中には多くのメラノゾームやメラノゾーム複合体が観察された。上皮細胞の一部には変性所見が認められ, 細胞間隙の拡大もみられた。L: リンパ球, 矢頭: 基底膜 (×7,400)。

メラノゾームの過剰産生の機序の一つとしてPCBが副腎皮質ホルモンへの作用を介して間接的にメラノサイトを活性化している可能性が考えられる。あるいは、他の局所的因子が色素沈着発症に関与している可能性も考えられる。我々の検索では、色素沈着部位の基底層から上基底層の上皮細胞に種々の程度の変性像がみられ、また細胞間隙の拡大も観察されている(図7.7.7)。一般に、メラノサイトで合成されたメラノゾームは上皮細胞に移行し上皮細胞内のライソゾーム内で消化されると考えられている(13)。変性した上皮細胞のメラノゾーム貪食能は低下している可能性が高く、そのためにメラノゾームは上皮細胞内や細胞間隙に残ったままになって、その結果臨床的に色素沈着像として観察されるのかも知れない。しかしながら、色素沈着の発症機序については不明な点が多く残されており、さらに詳細な研究が必要と思われる。

油症患者は細菌感染に対する抵抗性が弱いと考えられている(14)。また、比較的多くの油症患者が歯肉腫脹、歯肉出血や歯周ポケットからの排膿を訴えていることから、昭和59年度からRamfjordの方法に準じて油症患者の歯周ポケットの測定を行なっている。すなわち、右側上顎第一大臼歯、左側上顎中切歯、左側上顎第一小臼歯、右側下顎第一小臼歯、右側下顎中切歯及び左側下顎第一大臼歯の6本の歯牙を対象として近心頰側歯肉溝にPC-11(Hu-Friedy社)を挿入して歯周ポケットの深さをmm単位で測定した。昭和59年度では、118名の油症患者の内67名(56.8%、男性32名、女性35名)が4mm以上の歯周ポケットを少なくとも1歯以上有しており、また総被検歯594歯のうち149歯(24.9%)が4mm以上の歯周ポケットを有していた(15)(表7.7.1)。福岡市内の保健所における40歳以上の健常者を対象として上述の方法で行なった検診では、1歯でも3mm以上の歯周ポケットを有するものは54名中42.6%であり、総被検歯257歯のうち41歯(15.9%)に3mm以上の歯周ポケットが認められた(15)。このことより、油症患者ではいわゆる病的歯周ポケットの発現率が高いことが明らかになった。また、油症患者では40歳以上の年代のみならず30歳未満の比較的若い世代においても深い歯周ポケットを有する者の割合が高いことは注目に値する。歯周ポケットの発現率に関しては色素沈着の場合にみられたような経年的な発現率の減少は認められず、平成10年度の検診においても高い歯周ポケットの発現率が認められた。すなわち71名の油症患者の内45名(63.4%)が4mm以上の歯周ポケットを少なくとも1歯以上有しており、また総被検歯349

表7.7.1. 油症患者における年代別の4mm以上の歯周ポケットの分布状態

4mm以上の 歯数	0		1		2		3		4		5		6		計 (名)
	男性	女性													
10代	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
20代	1	1	2	1	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0	8
30代	3	7	2	3	0	1	0	1	2	0	1	0	0	0	20
40代	1	7	2	4	3	3	1	0	2	1	1	0	1	0	26
50代	4	9	3	4	2	2	2	2	1	1	0	1	0	1	32
60代	1	9	2	1	1	3	1	2	0	0	0	0	0	0	20
70代	4	2	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	8
80代	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
計(名)	15	36	13	15	7	9	4	6	5	3	2	1	1	1	118

歯のうち 87 歯 (24.9%) が 4 mm 以上の歯周ポケットを有していた。局所因子が歯周疾患の主な原因であることは多くの報告から明らかになっているが、全身因子も歯周疾患の進展に関与していることが考えられる (16)。PCB 中毒によってビタミン D やカルシウムの代謝異常が生じ、その結果、子供では骨の石灰化不全や発育遅延がみられることが報告されている (1, 17, 18)。同様に、動物実験でも実験的 PCB 中毒によって骨の代謝異常が惹起されることが報告されている (19)。これらのことから、PCB 中毒によって歯槽骨の石灰化不全が生じ、そのために深い歯周ポケットが生じた可能性も考えられる。しかしながら、歯周ポケット罹患率が各被検歯間で異なっている。すなわち、大白歯や小白歯、特に左側下顎第一大臼歯で罹患率が高く、逆に前歯部では低い罹患率を示した。下顎第一大臼歯は永久歯の中で最も早期に萌出する歯牙であり、被検歯のなかで最も長期間口腔内の環境にさらされている。一般的に、前歯部に比べて臼歯部の方が、また下顎の方が上顎よりもプラーク沈着が多いことが報告されている (20)。このように、プラーク沈着と歯周ポケット罹患率に関連性が認められることより、油症患者においても歯周疾患発症の主な原因としてはプラークの蓄積が考えられ、PCB 中毒によって生じる全身的異常は二次的に作用するものと思われる。

辺縁性歯周炎の成立や進展には免疫反応も重要な役割を担っていることが示唆されている (21)。PCB 等によって免疫反応に異常が生じることが報告されている (22) ことから、油症患者の辺縁性歯周炎罹患歯肉の生検を行なって免疫組織学的に検討を加えた (23)。上皮組織ならびに固有層ともに多数の炎症性細胞の浸潤が観察された。浸潤炎症性細胞中に占める形質細胞、B 細胞、T 細胞およびマクロファージの割合はそれぞれ 47.9%, 18.3%, 10.7% および 4.6% であった。形質細胞をさらにサブセットに分けて観察すると、浸潤炎症性細胞中に占める IgG, IgA, IgM および IgE 保有細胞の割合はそれぞれ 42.0%, 4.6%, 0.7% および 0.6% と IgG 保有細胞が最も多く認められた。全身疾患を有しない辺縁性歯周炎罹患患者の生検歯肉を用いて同様の検索を行なった原らの報告 (24) と比べると、IgM および IgA 保有細胞の占める割合が低かった。油症発症初期では血清中の IgM および IgA のレベルが減少している (13) ことを考慮に入れると、非常に興味深い所見と言える。しかし、油症発症後 3 年経過すると IgM, IgA とも正常の値に復しており (13)、また辺縁性歯周炎罹患歯肉に観察される形質細胞の比率は研究者によって若干異なる (24, 25)。これらのことから、油症患者の辺縁性歯周炎罹患歯肉でみられた IgM, IgA 保有細胞の占める割合の減少と PCB 中毒との間には直接の関連はないのかもしれない。ところで、CD4 陽性のヘルパー T 細胞と CD8 陽性のサプレッサー T 細胞の浸潤炎症性細胞中に占める割合はそれぞれ 12.8%, 4.5% で CD4/CD8 比は 2.84 であった (23)。免疫反応の調節に異常があると高い CD4/CD8 比を示すことがある。しかし、全身疾患を有していなくとも辺縁性歯周炎罹患歯肉で CD4/CD8 比が高い場合もある (26) ことから、高い CD4/CD8 比が必ずしも油症患者に特有の症状とは言えない。一方、油症発症後 14 年目に油症患者の末梢血中の T 細胞を検索したところ、ヘルパー T 細胞の軽度の増加とサプレッサー T 細胞の軽度の減少がみられ、その結果 CD4/CD8 比が高くなっていることが報告されている (27)。また、PCDF を投与された SD ラットでは胸腺の著明な萎縮と大きさの減少が認められた (27)。これらの所見が PCB や PCDF の直接的作用によって生じるのか否かについては明らかでないが、PCB や PCDF が T 細胞の免疫調節機構に影響を及ぼしているものと考えられる。局所における免疫反応は末梢血由来の免疫担当細胞によって調節されているので、PCB や PCDF によって生じた免疫調節機構の異

常が歯周疾患の発症に関与している可能性が示唆された。

7.7.2. 動物実験における口腔内所見

PCB や PCDF の歯肉や歯牙硬組織に及ぼす作用を明らかにするために、PCB や PCDF を投与した動物の歯肉や歯牙硬組織の観察を行なった。しかし、実験に用いた動物では油症患者にみられるような色素沈着はみられなかった (28, 29, 30, 31)。種の相違によるものかも知れないが、この原因は不明であり更なる観察が必要と思われる。

7.7.2.1. 歯肉所見

KC-400 と PCDF を経口投与した赤毛サルの上皮生検を行ない組織学的に観察したところ、上皮脚中に dyskeratosis および固有層に keratocyst が認められた (29) (図 7.7.8, 7.7.9)。光顕レベルでは、dyskeratosis 部の基底細胞層や上基底細胞層ではほとんど変化はみられなかったが、中央部にはケラチン様物質がみられその周囲を扁平な上皮細胞が取り囲んでいた。電顕レベルでは (図 7.7.10)、上皮細胞の扁平化と共にトノフィラメントの数が増加するが、dyskeratosis の中心部では核が消失している上皮細胞がみられた。扁平な上皮細胞内には種々の程度の電子密度を有する空胞様の様々な大きさの類円形構造物が観察された。しかし、このような構造物を除いては dyskeratosis 部の角化機構と正常な歯肉の角化機構の間には形態学的には差は認められなかった。また、dyskeratosis は主に上皮脚部にみられた。上皮脚部の基底細胞は結合組織乳頭部上の上皮の基底細胞に比べるとより未分化で多潜能であることが知られている (32)。これらのことから、dyskeratosis の発現機序としては PCB や PCDF が間接あるいは直接に上皮細胞の turnover を速めた可能性が考えられる。keratocyst の嚢胞腔内および嚢胞腔壁の上皮細胞には膨化変性した棘細胞が認められた (図 7.7.9)。嚢胞腔壁の

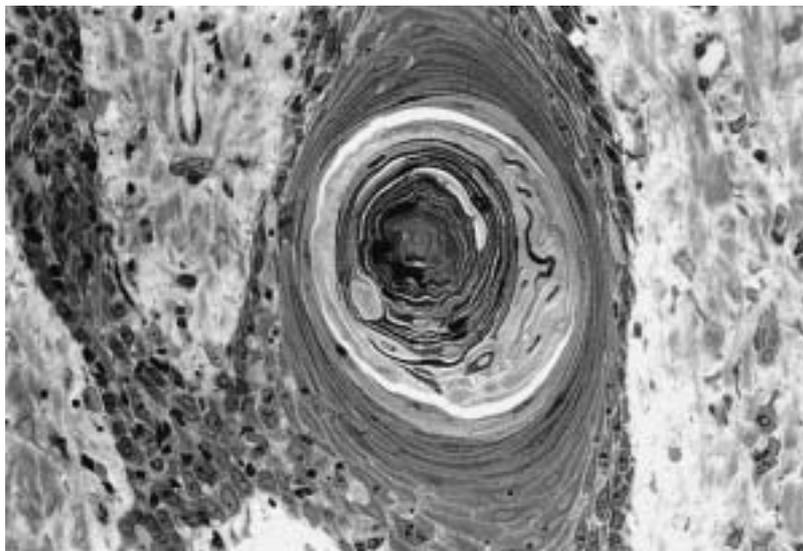


図 7.7.8. 上皮脚中央部にみられた dyskeratosis
dyskeratosis の内部には扁平な上皮細胞が観察された (×380).

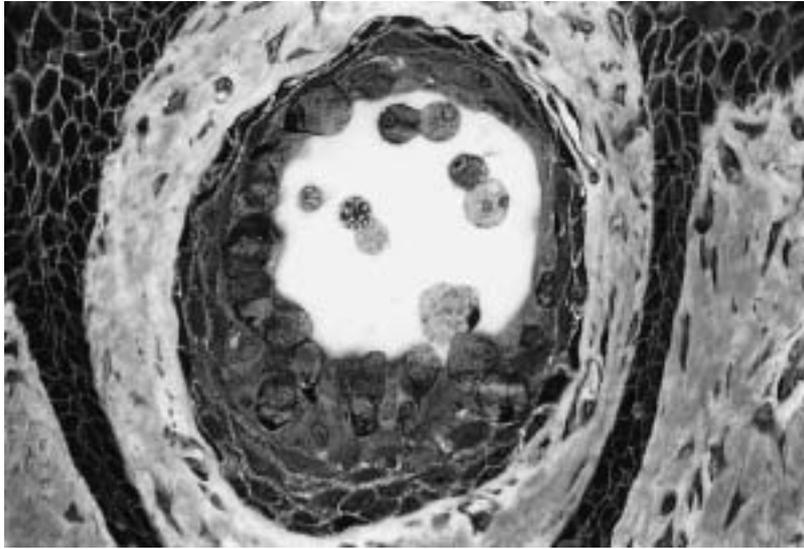


図 7.7.9. 固有層にみられた keratocyst
内部に変性膨化した上皮細胞がみられた (×380).

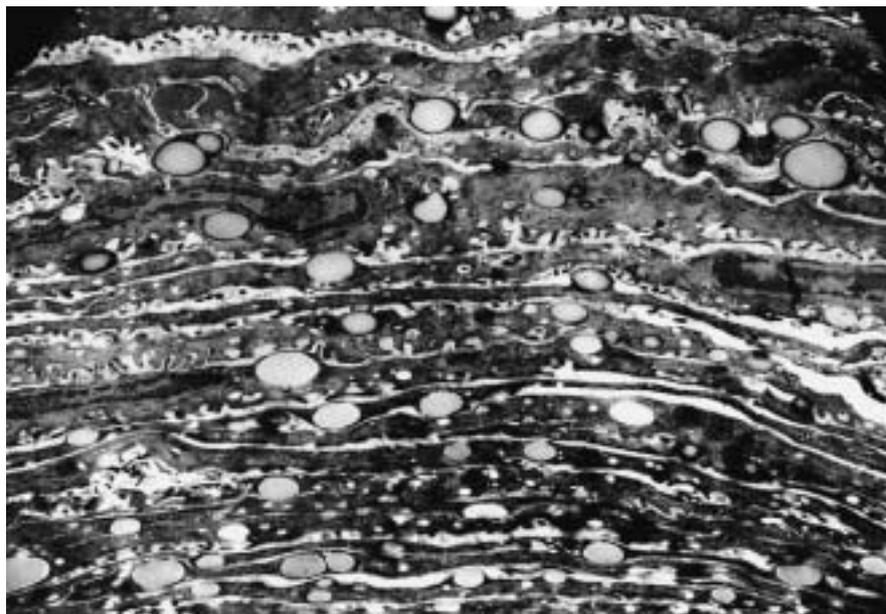


図 7.7.10. dyskeratosis の強拡像
種々の大きさの空胞様構造物が扁平な上皮細胞中に観察された (×10,300).

変性上皮細胞内の核は濃縮を起こしており囊胞腔と反対側に局在していた。電顕で観察すると、基底細胞には著変はみられないが、上基底細胞には貪飲空胞様構造物が多数みられる細胞が存在していた (29)。囊胞腔壁にある変性した高電子密度の棘細胞では、細胞内小器官の減少と共に細胞内に不定形の物質を含む多くの類円形構造物が多数みられ、一部は互いに癒合してさらに大きな空胞を

形成していた(図 7.7.11)。変性した棘細胞はアミラーゼ処理後も PAS 反応陽性(図 7.7.12, カラー口絵参照)で, またズダンブラック B やズダン III 染色でも軽度の反応が認められた (29)。以上の結果から PCB や PCDF はグルコースや脂質の過剰な蓄積を惹起していることが示唆された。また, これらの二つの物質の前駆体が PCB や PCDF の作用によって正常な代謝経路に入れないために, その量が増加している可能性も考えられる。何故重篤な形態学的変化が上皮細胞のみにみられるのかについては明らかでない。上皮細胞は貪食能を有しており, その結果角化の過程で消化できないものや不必要な物質を上皮経由で体外に排泄することが知られている (33)。また, PCB は血管内皮細胞に有害な作用を及ぼすことで血管の透過性を高めることが知られている (34)。血管を通じて固有層に漏洩してきた PCB や PCDF が上皮細胞に積極的に取り込まれ, その結果, 上皮細胞の turnover の促進やグルコースや脂質の代謝異常が惹起されるのかもしれない。

PenCB を実験的に投与したビーグル犬の歯肉では上皮脚部の基底細胞層や上基底細胞層内に種々の大きさの空胞が認められた (31)。空胞周囲の上皮細胞や胞体の明調な細胞は三日月状を呈していた。電顕で観察すると, 空胞のまわりには限界膜が見られ空胞内部には膨化変性したミトコンドリアや種々の程度の電子密度を有する不定形の物質が認められた。空胞の中には限界膜が破壊され変性したミトコンドリアや不定形の物質が細胞間隙内へと散在している所見を呈するものもあった。空胞周囲に存在する胞体の明調な細胞の細胞質内にはバーベック顆粒がみられることからメルケル細胞と考えられる(図 7.7.13)。空胞内にみられるような膨化変性したミトコンドリアや不定形の物質によって満たされた神経終末様構造物が, 不整形を呈する上皮細胞やメルケル細胞の近くに観察

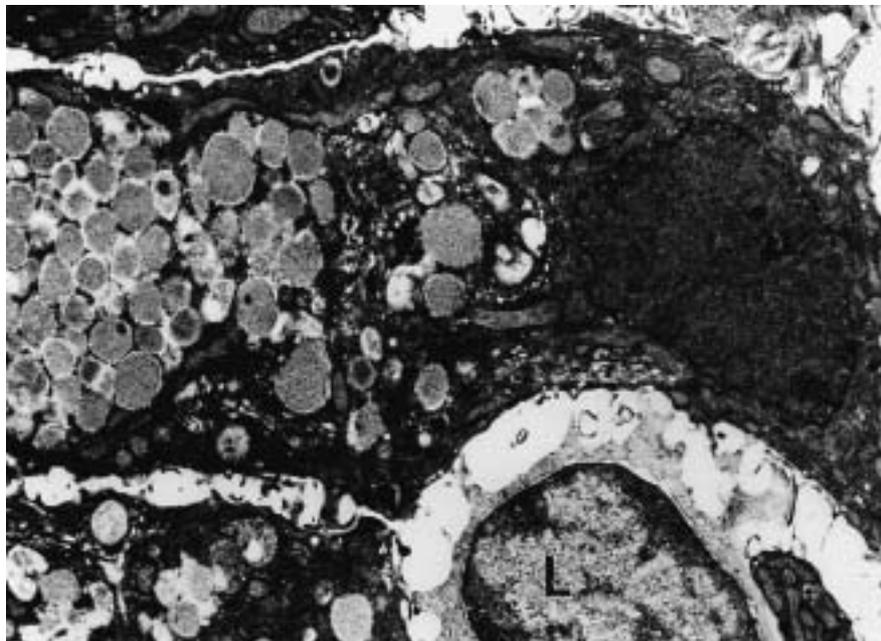


図 7.7.11. keratocyst の強拡大像

多くの空胞様構造物が変性した棘細胞中に認められた。これらの構造物は一部では癒合してさらに大きな空胞様構造を呈していた (×11,600)。L: リンパ球。

された(図 7.7.14)。これらの所見は、PenCB 中毒によって神経終末が変性を来し、その結果空胞が出現してきた可能性を示唆しているのかもしれない。以前の報告によると、サルやマウスでは PCB 投与後神経組織に著明な変化は認められていない(28)。しかし、Murai らは油症発症初期においては油症患者の約半数に麻痺、疼痛や知覚の減退といった症状がみられ、また神経伝導速度も低下していることを報告している(35)。原田らも 40 歳以下あるいは 50 歳以上の油症患者では振動に対する感覚が有意に低下していることを報告している(36)。我々の結果は Murai らや原田らの報告を支持するもので、PCB 等が神経組織に対して毒性を有していることを示唆しているものと思われる。

7.7.2.2. 歯牙硬組織にみられる組織学的所見

実験的に KC-400 と PCDF を投与した WKA ラットでは肉眼的には歯牙硬組織に異常はみられず、また歯牙の萌出遅延も生じなかった。組織学的に観察すると象牙芽細胞やセメント芽細胞には著変は観察されなかったものの、分泌期や移行期のエナメル芽細胞と中間層の細胞には明らかな変化が認められた(30)。象牙芽細胞およびセメント芽細胞もエナメル芽細胞と同様に歯牙硬組織の形成に関与する基質産生細胞であるにもかかわらずこのような差が生じたことは注目に値する。この原因は不明であるが、細胞由来の差、すなわちエナメル芽細胞は外胚葉由来であるのに対し象牙芽細胞

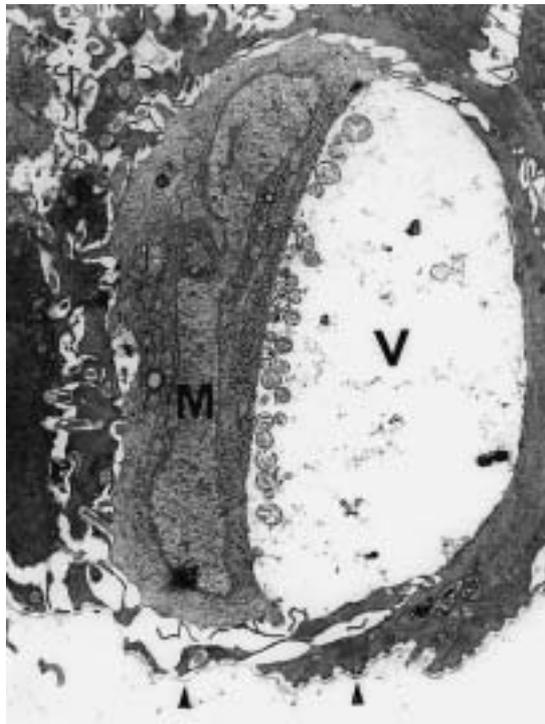


図 7.7.13. 変性したミトコンドリアと不定形の物質を含む空胞(V)が三日月状を呈したメルケル細胞(M)の近くに認められた。矢頭: 基底膜(×9,400)。

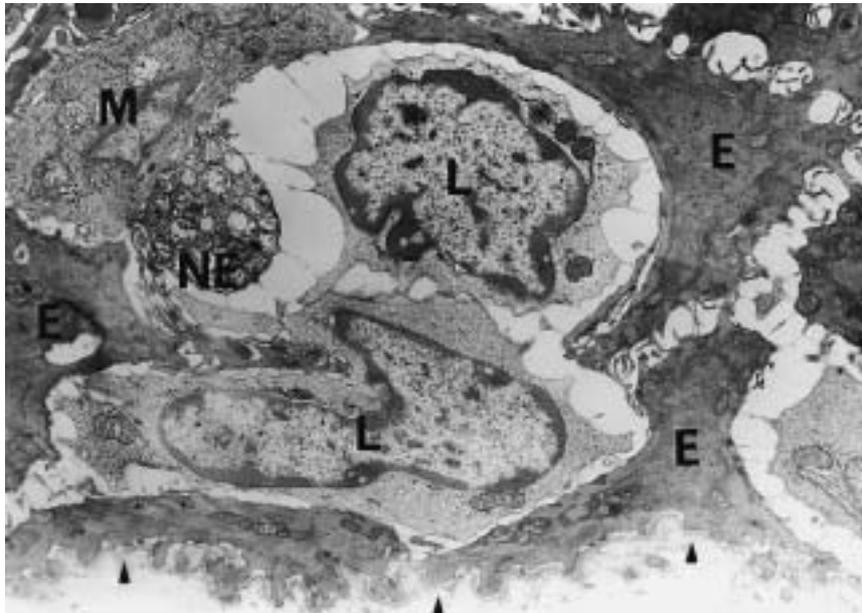


図 7.7.14. メルケル細胞 (M) と上皮細胞 (E) に近接して変性した神経終末様構造物 (NE) が観察された. L: リンパ球, 矢頭: 基底膜 (×10,700).

およびセメント芽細胞は神経堤由来であるということが関係しているのかもしれない。

生後 20 日目に KC-400 と PCDF を腹腔投与したラットの下顎切歯を観察したところ、投与後 10 日目では分泌期のエナメル芽細胞が萎縮しており不整な形態を示していた (30)。エナメル芽細胞間のデスモゾーム結合が一部破壊されており、そのために細胞間隙は拡大し遠心のターミナルウェブも消失していた。これらの変化のために顕微鏡レベルでは分泌期のエナメル芽細胞は空胞変性を起こしているように見える。しかし、核が不整形を呈している以外は細胞内小器官には著変は観察されなかった。

妊娠 17, 18, 19 日目に KC-400 と PCDF を腹腔内投与した WKA ラットから産まれた新生児 (生後 1, 2, 9, 11 および 16 日) の下顎臼歯歯胚の観察を行なったところ (30)、分泌期のエナメル芽細胞間に種々の大きさの様々な形態を有する囊胞様の構造物がみられた (図 7.7.15)。囊胞様の構造物周囲のエナメル芽細胞はいびつな形状を呈しており細胞の幅も狭くなっていると同時に、エナメル基質から遊離していた。電顕で観察すると囊胞様の構造物に近接したエナメル芽細胞では著明な変性萎縮が生じており、粗面小胞体 (r-ER) は細胞外形に一致した走行を示していた (図 7.7.16)。また、トームスの突起には分泌顆粒や被覆小胞はみられなかった。囊胞様の構造物内およびエナメル基質とエナメル芽細胞との間隙には無構造の物質が認められた。移行期のエナメル芽細胞における最も著明な変化としてはミトコンドリアの膨化であり、ミトコンドリア内のクリステが不明瞭になるとともにクリステ間の間隔が拡大していた (図 7.7.17)。ミトコンドリアのなかには限界膜が一部消失しているものもみられた。そのほかの変化としては細胞質の遠心部に種々の大きさの空胞が観察された (30)。空胞内には内容物がないかあるいは電子密度の高い無構造な物質が少量存在していた。

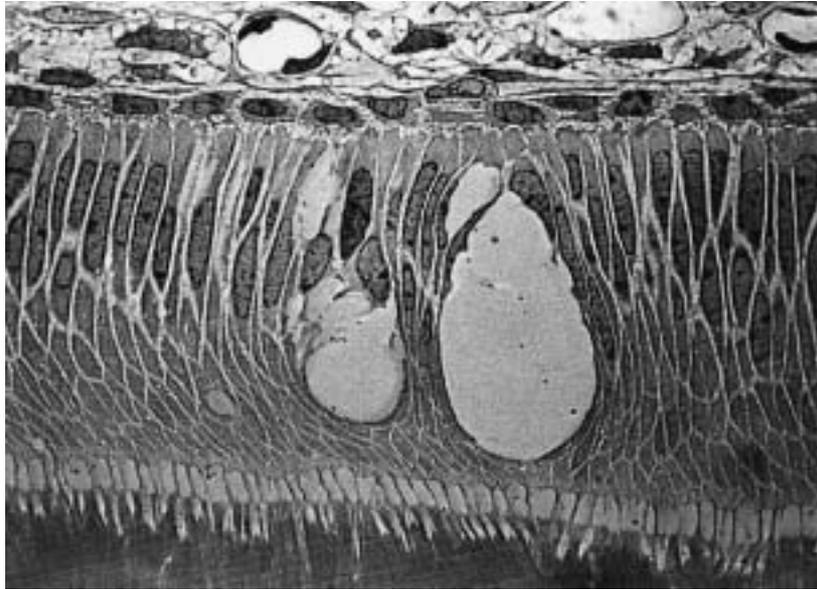


図 7.7.15. エナメル基質から遊離した分泌期エナメル芽細胞間に空胞様構造物が観察された (×700).



図 7.7.16. 空胞様構造物の近くの分泌期エナメル芽細胞には著しい変性が生じていた。空胞様構造物内およびエナメル基質とエナメル芽細胞間に生じたスペースに不定形の物質が認められた。E: エナメル基質, 矢印: 変性したトームス突起 (×4,200).

r-ER は膨化したミトコンドリアや大きな空胞に沿って走行していた。中間層の細胞にもエナメル芽細胞と同様に空胞や膨化したミトコンドリアが観察された。

以上のような所見はフッ素、ストロンチウム、ビクリスチンやビンプラスチン等の薬剤を投与した実験でも認められている (37, 38, 39)。これらの実験では r-ER が球状に拡大したり基質様の物質が細胞間隙にみられることから、基質産生機能の異常によって生じたものと考えられている。しかし、PCB を投与したラットでは r-ER の球状拡大や基質様の物質の細胞間貯留はみられなかった。エナメル芽細胞は脂質合成を行なうので (40)、PCB や PCDF がエナメル芽細胞中の脂質に取り込まれて脂質代謝異常を惹起し、その結果エナメル芽細胞に変化を来すのかもしれない。PCB や PCDF の全身に与える作用は強いので、PCB や PCDF の投与によって全身的な異常が起こり、その結果二次的にエナメル芽細胞に変化が生じた可能性も考えられる。PCB は甲状腺機能に作用を及ぼすことが報告されている (41)。内分泌腺の障害は歯牙硬組織の低形成、萌出遅延および歯根の形態異常を惹起することが知られており (42)、また甲状腺を摘出したラットでは今回得られた所見と同様の所見がエナメル芽細胞に観察されている (43)。このことから、PCB や PCDF は甲状腺機能を抑制することで間接的にエナメル芽細胞に変化を生じせしめている可能性が示唆される。しかし今回の検索では切歯と臼歯部では変性の程度が異なっている。原因としては、切歯は無根歯なので臼歯に比べて未熟なエナメル芽細胞やエナメル芽細胞の増殖が連続的に起こっていると考えられることより、エナメル芽細胞の turnover の差によるものと考えられる。エナメル芽細胞間にみられた囊胞様構造物の由来や特質については不明である。分泌期以前では毛細血管の数は少なくかつエナメル芽細胞から若干離れた部位に位置している。一方、分泌期以後のステージでは外エナメル上皮内に血管が侵入しエナメル芽細胞の近心端に近接して存在する中間層の細胞に接近するようになる

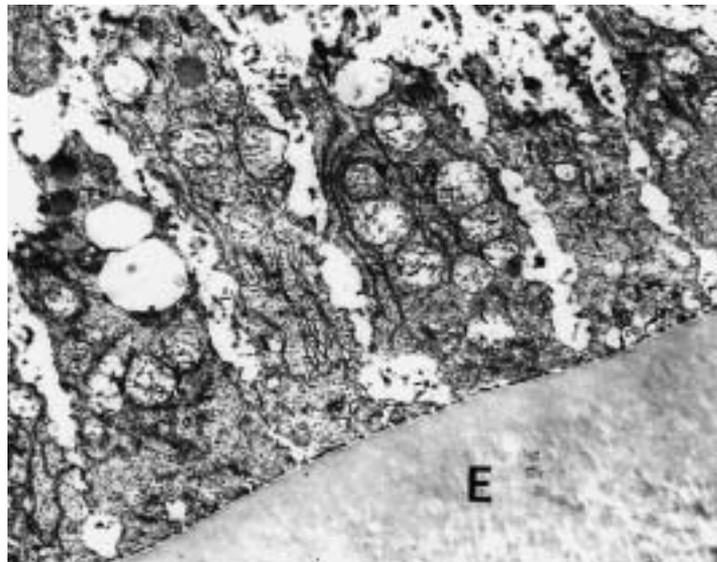


図 7.7.17. 移行期のエナメル芽細胞にも変性所見が認められ、多くの変性膨化したミトコンドリアが観察された。E: エナメル基質 (×8,800)。

(44)。PCB は血清中のリポ蛋白質中に取り込まれ血管内皮細胞に対して毒性を示すことが知られている (34)。その結果、PCB の血管外漏洩が生じる可能性が考えられる。Crenshaw と Tanaka は血管内に投与したランタンが血管を介してエナメル芽細胞間隙に浸透していくが遠心端のターミナルウェブによってそれ以上の侵入は起こらないことを報告している (45)。我々の実験では嚢胞様構造物内にみられた不定形の物質が中間層の細胞に近接した毛細血管中にも観察されたことから (30)、エナメル芽細胞の近くに存在する血管から漏洩した PCB が分泌期エナメル芽細胞間隙に浸透し貯溜した結果嚢胞様構造物が生じたのではないかと考えられる。また、嚢胞様構造物は keratocyst 内の上皮細胞に観察されたようにエナメル芽細胞の崩壊によって生じた可能性も考えられる。エナメル芽細胞に著明な変性所見が認められるにもかかわらずエナメル基質に減形成はみられなかった原因については不明である。すべてのエナメル芽細胞が変性しているわけではなくまた Reith あるいは Moe はエナメル芽細胞の分化過程で生理的な細胞死が生じることを報告している (46, 47) ことから、エナメル基質の形成にはすべてのエナメル芽細胞が必要ではなく変性を起こしていないエナメル芽細胞だけでも十分にエナメル基質の形成が可能なのかもしれない。

文 献

- 1) 福山 宏, 阿南ゆみこ, 赤峰昭文, 等 (1979) 油症患者における口腔病変の推移. 福岡医誌 70, 187-198.
- 2) 青野正男, 岡田 宏 (1969) 油症患者の口腔所見について. 福岡医誌 60, 468-470.
- 3) 福山 宏, 日高雄一, 佐野 茂, 等 (1977) 油症患者の血中 PCB と口腔内色素沈着の関係について. 福岡医誌 68, 128-132.
- 4) 赤峰昭文, 橋口 勇, 岸 哲也, 等 (1983) 油症患者における口腔内色素沈着の経年的変化. 福岡医誌 74, 284-288.
- 5) 本房昭三, 堀 嘉昭, 利谷昭治, 等 (1991) 1989, 1990 年度の福岡県油症年次検診における皮膚症状. 福岡医誌 82, 345-350.
- 6) Ohgami, T., Nonaka, S., Irifune, H., et al. (1991) A comparative study on the concentration of polychlorinated biphenyls (PCBs) and polychlorinated quaterphenyls (PCQs) in the blood and hair of "Yusho" patients and inhabitants of Nagasaki Prefecture. 福岡医誌 82, 295-299. (英文)
- 7) 奥村英彦, 益田宣弘, 赤峰昭文, 等 (1987) 油症患者の頬粘膜における PCB, PCQ 濃度, PCB パターンおよび CB% 比について. 福岡医誌 78, 358-364.
- 8) 橋口 勇, 赤峰昭文, 宮武祥子, 等 (1987) 油症患者および PCB 中毒サル歯肉の組織学的検索. 福岡医誌 78, 259-265.
- 9) 生井 浩, 杉 健児, 宇賀茂三 (1969) 油症患者の眼症状および油症患者結膜の電子顕微鏡組織学的所見. 福岡医誌 60, 432-439.
- 10) 青木昭彦 (1975) 油症患者の眼所見および PCB 投与ラットの眼瞼結膜の組織所見. 福岡医誌 66, 642-645.
- 11) Bleehen, S. S., Ebling, F. J., (1979) Disorders of skin colour. In: Rook, A., Wilkinson, D. S., Ebling, F. J., eds., Textbook of Dermatology. 3rd ed. vol 2, pp. 1377-1431, Blackwell Scientific Publications, Oxford.
- 12) Inao, S. 1970, Adrenocortical insufficiency induced in rats by prolonged feeding of PCB. Kumamoto Med. J. 23, 27.
- 13) 橋本 健 (1979) 皮膚の電顕の見方. 金原出版, 東京.
- 14) 斉藤玲子, 重松信昭, 石丸秀三 (1972) 油症における免疫グロブリン値について. 福岡医誌 63, 408-411.
- 15) 赤峰昭文, 橋口 勇, 前田勝正, 等 (1985) 油症患者の歯周疾患に関する疫学的調査(第一報). 福岡医誌 76, 248-252.
- 16) Glickman, I. (1972) Clinical Periodontology, 4th ed. 290-414, W. B. Saunders, Philadelphia.
- 17) 吉村健清 (1971) 油症児童, 生徒の発育調査. 福岡医誌 62, 109-116.
- 18) 平山千里 (1979) PCB 中毒と肝細胞機能. 福岡医誌 70, 238-245.

- 19) Yagi, N., Kimura, M., Itokawa, Y. (1976) Sodium, potassium, magnesium and calcium levels in polychlorinated biphenyl (PCB) poisoned rats. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 16, 516–519.
- 20) Hall, W., Douglass, G. (1977) Plaque Control. In: Schluger, S., Yuodelis, R. A., Page, R. C., eds., *Periodontal Disease*, 344–369, Lea & Febiger, Philadelphia.
- 21) Newman, M. G., Sang, M., Nisengard, R. (1990) Host-bacterial interactions in periodontal diseases. In: Carranza, F. A., eds., *Glickman's Clinical Periodontology*, 7th ed. 372–386, W. B. Saunders, Philadelphia.
- 22) Vos, J. G., DeRoiji, T. H. (1972) Immunosuppressive activity of a polychlorinated biphenyl preparation on the humoral immune response in guinea pigs. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 21, 549–555.
- 23) 橋口 勇, 赤峰昭文, 宮武祥子, 等 (1991) 歯周組織に及ぼす PCB の影響に関する免疫組織学的ならびに病理組織学的検索. *福岡医誌* 82, 256–261.
- 24) 原 宣興, 吉村祥子, 前田勝正, 等 (1985) 歯周疾患における免疫系細胞の動態に関する免疫組織学的研究, 1, 世代別にみた免疫グロブリン保有細胞の比率. *日歯周誌* 27, 795–806.
- 25) Seymour, G. J., Greenspan, J. S. (1979) The phenotypic characterization of lymphocyte subpopulations in established human periodontal diseases. *J. Periodont. Res.* 14, 39–46.
- 26) 北村哲郎, 宮武祥子, 原 宣興, 等 (1987) 歯周疾患における免疫系細胞の動態に関する免疫組織学的研究, 3, T cell サブセットの解析. *日歯周誌* 29, 1084–1093.
- 27) 中西洋一, 栗田幸男, 鐘ヶ江秀明, 等 (1985) 油症における呼吸器系ならびに免疫系の障害. 経過ならびに発病機序について. *福岡医誌* 76, 196–203.
- 28) 吉原新一, 小沢直記, 吉村英敏, 等 (1979) サルの PCB 中毒症に関する予備的研究. *福岡医誌* 70, 135–171.
- 29) 橋口 勇, 赤峰昭文, 中野嗣久, 等 (1983) 実験的 PCB 中毒サルにおける歯肉上皮の微細構造について. *福岡医誌* 74, 246–254.
- 30) 橋口 勇, 赤峰昭文, 原 宣興, 等 (1985) PCB 投与ラットにおける歯牙硬組織形成への影響について. *福岡医誌* 76, 221–228.
- 31) 橋口 勇, 赤峰昭文, 原 宣興, 等 (1989) PenCB 投与ビーグル犬歯肉の組織学的観察. *福岡医誌* 80, 263–268.
- 32) Löe, H., Karring, T., Hara, K. (1972) The site of mitotic activity in rat and human oral epithelium. *Scand. J. Dent. Res.* 80, 111–119.
- 33) Wolff, K., Hönigsmann, H. (1971) Permeability of epidermis and the phagocytic activity of keratinocytes. Ultrastructural studies with thorotrast as a marker. *J. Ultrastruct. Res.* 36, 176–190.
- 34) Iatropoulos, M. J., Felt, G. R., Adams, H. P., et al. (1977) Chronic toxicity of 2, 5, 4'-trichlorobiphenyl in young rhesus monkeys. II Histopathology. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 41, 629–638.
- 35) Murai, Y., Kuroiwa, Y. (1971) Peripheral neuropathy in chlorobiphenyl poisoning. *Neurology* 21, 1173–1176.
- 36) 原田寿彦, 富永秀敏, 田中弘吉, 等 (1981) 油症患者の振動覚の検討. *福岡医誌* 72, 214–215.
- 37) Kruger, B. J. (1968) Ultrastructural changes in ameloblasts from fluoride treated rats. *Archs. Oral Biol.* 13, 969–977.
- 38) 古井 瞭 (1977) ストロンチウム投与によるラット切歯珐瑯質の形成障害に関する電子顕微鏡的研究. *歯科学報* 82, 347–383.
- 39) 澤田 隆 (1982) ビンクリスチンとビンプラスチン投与によるラット珐瑯芽細胞超微構造の変化. *歯科学報* 82, 347–383.
- 40) Goldberg, M., Lelous, M., Escaig, F., et al. (1983) Lipids in the developing enamel of the rat incisor. Parallel histochemical and biochemical investigations. *Histochemistry* 78, 145–156.
- 41) 村井宏一郎, 辻 博, 梶原英二, 等 (1985) 油症患者の甲状腺機能. *福岡医誌* 76, 233–238.
- 42) Anderson, H., Holst, G. (1970) Endocrine disorders. In: Gorlin, R. J., Goldman, H. M. eds., *Thoma's Oral Pathology* vol 2, 6th ed. 618–135. C. V. Mosby, St. Louis.
- 43) 谷口邦久, 北村勝也 (1984) 甲状腺摘出がエナメル質形成細胞に及ぼす影響に関する電子顕微鏡的研究. *歯基礎誌* 26, 233–238.
- 44) Eisenmann, D. R. (1989) Amelogenesis. In: Ten Cate, A. R. ed. *Oral Histology*. 197–212. C. V. Mosby. St. Louis.
- 45) Crenshaw, M. A., Takano, Y. (1982) Mechanisms by which the enamel organ controls calcium entry into develop-

- ing enamel. *J. Dent. Res.* 61 (Sp. Iss.), 1574–1579.
- 46) Reith, E. J. (1970) The stage of amelogenesis as observed in molar teeth of young rats. *J. Ultrastruct. Res.* 30, 111–151.
- 47) Moe, H. (1979) Physiological cell death of secretory ameloblasts in the rat incisor. *Cell Tissue Res.* 197, 443–451.

7.8. 油症のホルモン影響

辻 博

1968年4月頃よりポリ塩化ビフェニール (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、発症当初の重症例の検査所見において種々の異常が報告されている(1)。油症のホルモン影響については発生当初に女性患者において月経周期の乱れ、月経血の量的、質的变化、接続や間隔の異常等が高率に認められることが報告されている(2)。また、甲状腺機能については油症発生16年後の1984年度福岡県油症一斉検診において慢性的影響が検討され、油症患者では対照者に比ベトリヨードサイロニン (T_3) およびサイロキシニン (T_4) の上昇が認められることが報告されている(3)。そして、油症発生28年後の1996年度福岡県油症一斉検診では甲状腺機能異常と血中PCB濃度の間に関連は認められなかったが、甲状腺自己抗体についてはPCB低濃度群に比べPCB高濃度群において抗サイログロブリン抗体の出現が高頻度に認められた(4)。

油症発生以来30年を経過し、血中PCB濃度は低下し、種々の亜急性中毒症状は軽快している。しかし、重症例においては全身倦怠感、四肢のしびれ感などの症状が持続し、体内のPCB濃度が今なお高く、血中PCBの組成にはいまだに特徴的なパターンがみられる(5, 6)。また、油症は、原因油の分析より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ている(7, 8)。PCDFおよびポリ塩化ジベンゾパラジオキシン (PCDD) の毒性はともに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おり(9)、PCDDおよびPCDFの両者をあわせてダイオキシン類と総称している。ダイオキシン類の毒性には、プロモーター作用による発癌性、催奇形性や受胎率低下などの生殖発生毒性、免疫毒性など広範囲にわたる影響が報告されているが、最近、内分泌攪乱物質として注目されている。そこで、本節では油症におけるホルモン影響について述べる。

7.8.1. 油症における内分泌機能

油症発生1年後の1969年に16歳の男児1例が急死に近い状態で死亡し、剖検において高度の副腎萎縮がみられた。油症患者における副腎機能の障害が疑われ、1969年9月より1970年5月に福岡県内の油症患者86例を対象に副腎皮質機能検査が行なわれた(10)。副腎皮質機能検査としてRapid ACTH試験が行なわれ、ACTH投与前の血漿11-OHCS値は86例中62例が正常範囲であり24例で高値であった。また、ACTH投与30分あるいは60分後の血漿11-OHCS値の上昇については反応低下を認めたものは2例のみであり、油症において高度の副腎皮質機能低下を示唆する所見は認められなかった。また、重症2症例について内分泌機能検査が行なわれ、1例において副腎皮質機能検査でACTH試験およびMethopyrapone試験に軽度の反応低下、甲状腺機能検査に基礎代謝率の軽度上昇、性腺機能検査に尿中LH (ICSH) 濃度の低値、成長ホルモン検査にインスリン負荷による成長ホルモン分泌の軽度の低下がみられた。

また、油症発生当初に女性患者において、月経周期の乱れ、月経血の量的、質的变化、接続や間隔の異常等が高率に認められることが報告されている(2)。そのため、油症患者においては何らかの機序で性機能が障害されている可能性が推測され、1975年に油症患者の下垂体前葉ゴナドトロピン産生、放出機能について検討された(11)。油症患者11例(女性9例、男性2例)に施行されたLH-RH負荷試験において、血中LHおよびFSHの基礎値は性別、年齢別、性周期別にほぼ正常範囲内にあったが、少数例にやや高い値が認められた。LH-RH負荷に対する血中LHおよびFSHの反応も、対照正常群と比べて正常反応と判定され、油症患者の下垂体前葉ゴナドトロピン産生および放出機能に低下は認められなかった。

7.8.2. 油症における甲状腺機能

PCBと甲状腺機能との関連については、PCBを投与した実験動物に甲状腺機能低下や甲状腺腫がみられることが報告されている。ラットにPCB(Aroclor 1254)を4日間投与後、 $^{125}\text{I-T}_4$ を投与すると対照に比べ血中 $^{125}\text{I-T}_4$ は速やかに低下し胆汁中に主としてグルクロン酸抱合を受けた $^{125}\text{I-T}_4$ の排泄が増加することが報告されている(12)。甲状腺機能低下の機序として、PCBの投与により肝ミクロゾームに存在し、グルクロン酸抱合に関与するUDP-glucuronosyltransferase活性が上昇することが報告されており(13)、 T_4 のグルクロン酸抱合の亢進により胆汁中への T_4 の排泄が増加し、血中 T_4 の低下が惹起されると考えられる。また、PCBやPCDFの水酸化体と T_4 との構造類似性による T_4 結合蛋白質への結合阻害なども考えられている(14)。そして、PCB投与による血中 T_4 の低下は下垂体の甲状腺刺激ホルモン(TSH)分泌を促進し、血中TSHの上昇により甲状腺重量の増加が認められることが報告されている(15)。PCBを投与したラットやmarmoset monkeyにおいて甲状腺濾胞細胞の腫大、過形成、甲状腺濾胞の縮小などの組織学的変化も報告されており(16, 17)、血中TSHの上昇によるものと考えられる。しかし、PCBの投与による甲状腺機能低下や甲状腺の組織学的変化は可逆的なものであり、投与中止により改善することが報告されている(16)。PCB投与による甲状腺の機能低下および組織学的変化は肝臓における酵素誘導による2次性変化であり、PCBの投与中止により改善する急性あるいは亜急性中毒症状と考えられる。

しかし、油症患者においては油症発生16年後の1984年の甲状腺機能検査において甲状腺機能亢進がみられた(3)。油症患者124例および対照者43例の甲状腺機能が比較され、対照者に比べ油症患者において T_3 および T_4 の有意の上昇が認められた(表7.8.1)。そして、TSHに有意差は認められないものの油症患者において低下が認められた。また、甲状腺腫を認めたものは対照者の1例(2.5%)に対し油症患者の11例(9.1%)であった(表7.8.2)。甲状腺機能亢進症は油症患者では男性50例中1例(2%)、女性74例中3例(4.1%)の計4例(3.2%)に認められたが、対照者にはみられなかった。しかし、油症患者に認められた甲状腺機能亢進症4例中、明らかな症状を認めたものは発汗過多を訴えた1例のみであり、他の3例は無症状であった。以上より、油症においては甲状腺機能異常は潜在性のものにとどまっていると考えられた。一方、甲状腺機能低下症は油症患者6例(4.8%)に対し対照者2例(4.7%)に認められ、頻度に差はみられなかった。また、血中PCB濃度および T_3 、 T_4 、TSHの間に相関はみられなかった。

油症発生28年後の1996年に再び甲状腺機能が検討され、油症患者81例中、TSHの低下が2例

表 7.8.1. 油症患者における甲状腺機能

	No.	年齢	PCB 濃度(ppb)	TSH(μ IU/ml)	T ₃ (ng/ml)	T ₄ (μ g/dl)
油症						
男性	50	48.4 \pm 16.3	4.2 \pm 2.7 (46)	1.58 (0.90-2.76) ^f	1.57 (1.25-1.98) ^f (49)	8.47 \pm 2.37
女性	74	50.3 \pm 14.0	4.2 \pm 2.5 (71)	1.91 (1.05-3.45)	1.63 (1.26-2.11) (73) ^b	9.16 \pm 2.79 ^d
計	124	49.5 \pm 15.0	4.2 \pm 2.6 (117) ^a	1.77 (0.98-3.18)	1.60 (1.25-2.05) (122) ^c	8.88 \pm 2.64 ^e
対照						
男性	20	45.7 \pm 12.7	2.8 \pm 1.2	1.68 (1.17-2.41)	1.49 (1.21-1.85)	7.81 \pm 2.38
女性	23	49.4 \pm 16.8	2.3 \pm 1.2	2.37 (1.38-4.05)	1.45 (1.23-1.72) ^b	6.73 \pm 1.98 ^d
計	43	47.7 \pm 15.0	2.6 \pm 1.2 ^a	2.02 (1.24-3.29)	1.47 (1.22-1.78) ^c	7.23 \pm 2.22 ^e
基準値				0.84-4.12	0.80-2.00	4.5-12.3

^{a,d,e}: $p < 0.001$, ^{b,c}: $p < 0.05$, ^f: (平均 - 標準偏差-平均 + 標準偏差)

表 7.8.2. 油症患者における甲状腺腫の頻度

	油症			対照		
	男性	女性	計	男性	女性	計
No. (%)	48	73	121	17	23	40
甲状腺腫	0	11 (15.1)	11 (9.1)	0	1 (4.3)	1 (2.5)

(2.5%), 上昇が7例(8.6%)に認められた(4)。TSHの上昇が認められた7例では、T₃およびT₄は全例正常であり潜在性の甲状腺機能低下状態と考えられた。T₃の低下が1例(1.2%), T₄の低下が1例(1.2%), 上昇が1例(1.2%), 遊離サイロキシン(Free T₄)の上昇が1例(1.2%)に認められた。また、サイロキシン結合グロブリン(TBG)の低下は2例(2.5%), 上昇は6例(7.4%)であった。そして、TSH, T₃, T₄あるいはFree T₄のいずれか1項目以上の異常が認められたものは10例(12.3%)であった。甲状腺疾患が油症発生以後に発症したものは8例(9.9%)であり、その内訳はGraves病3例、慢性甲状腺炎2例、甲状腺悪性腫瘍2例、甲状腺腫瘍1例であった。これらの甲状腺疾患を合併した油症患者では血中PCB濃度が3.0 ppb以上のものが5例であり、そのガスクロマトグラムパターンは油症特有のAパターンを示すものが6例と多かった。しかし、血中PCB濃度とTSH, T₃, T₄, Free T₄およびTBGとの間に相関はみられなかった。油症発生28年後の甲状腺機能の検討では、既に治療されている甲状腺疾患が多くみられたことも甲状腺機能亢進症の頻度が低い原因の一つと考えられる。

7.8.3. 油症における甲状腺自己抗体

油症患者における甲状腺に対する慢性的影響について、油症発生16年後の1984年における甲状腺自己抗体の検討では抗サイログロブリン抗体は油症患者124例中13例(10.5%)に、対照者43例中2例(4.7%)に認められた。有意差はみられないものの油症患者に抗サイログロブリン抗体の出現が高頻度に認められた(3)。抗甲状腺マイクロゾーム抗体は油症患者15例(12.1%), 対照者6例(14.0%)に認められ、出現率に差はみられなかった。また、両抗体の出現がみられたものは6例

表 7.8.3. 油症患者における甲状腺機能異常および甲状腺自己抗体の出現頻度

	No. (%)	PCB 濃度	
		≤2.9 ppb 40	≥3.0 ppb 41
TSH (μ U/ml)	< 0.34 > 3.5	1 (2.5) 2 (5.0)	1 (2.4) 5 (12.2)
T ₃ (ng/ml)	< 0.8 > 1.8	1 (2.5) 0	0 0
T ₄ (μ g/dl)	< 4.6 > 12.6	1 (2.5) 0	0 1 (2.4)
Free T ₄ (ng/dl)	< 0.77 > 1.93	0 0	0 1 (2.4)
TBG (μ g/ml)	< 12 > 30	1 (2.5) 4 (10.0)	1 (2.4) 2 (4.9)
TGHA	+ ve	1 (2.5)	8 (19.5)
MCHA	+ ve	5 (12.5)	9 (22.0)

基準値, TSH(0.34-3.5); T₃(0.8-1.8); T₄(4.6-12.6); Free T₄(0.77-1.93); TBG(12-30); TGHA, 抗サイログロブリン抗体(<100); MCHA, 抗甲状腺マイクロゾーム抗体 (<100)

(4.8%)であった。

油症発生 28 年後の 1996 年に行なわれた甲状腺自己抗体の検討では油症患者 81 例中, 抗サイログロブリン抗体が 9 例 (11.1%) に, 抗甲状腺マイクロゾーム抗体が 14 例 (17.3%) に認められ, 両抗体の出現をみたものは 6 例 (7.4%) であった (4)。また, 血中 PCB 濃度が 2.9 ppb 以下の油症患者 40 例および 3.0 ppb 以上の 41 例の甲状腺機能異常および甲状腺自己抗体の出現頻度の検討では, TSH の上昇を PCB 低濃度患者の 2 例 (5.0%), PCB 高濃度患者の 5 例 (12.2%) に認め, 高濃度患者に多い傾向が認められたが有意差はみられなかった (表 7.8.3)。両群間の T₃, T₄, Free T₄ および TBG の異常出現率に差はみられなかった。しかし, 甲状腺自己抗体については抗サイログロブリン抗体を PCB 低濃度患者の 1 例 (2.5%), 高濃度患者の 8 例 (19.5%) に認め, 高濃度患者に抗サイログロブリン抗体が有意に高頻度に認められた。一方, 抗甲状腺マイクロゾーム抗体は PCB 低濃度患者の 5 例 (12.5%) に対し高濃度患者に 9 例 (22.0%) と多い傾向を認めたが有意差はみられなかった。抗サイログロブリン抗体は慢性甲状腺炎や Graves 病などの自己免疫性甲状腺疾患に高率に出現し, 正常人の出現頻度は 2.0-3.3% と報告されている (18, 19, 20)。本抗体の出現頻度は女性では加齢とともに増加し, 75 歳以上の女性では 7.4% と報告されているが (20), PCB 高濃度油症患者における 41 例中 8 例 (19.5%) の出現頻度は高いものと考えられる。PCB 高濃度油症患者に抗サイログロブリン抗体を高頻度に認める機序は不明であるが, PCB の免疫に対する影響についてはリンパ球の mitogen 刺激幼若化反応において PCB (Aroclor 1254) を投与したラットで phytohemagglutinin に対する反応の増強が報告されており (21), PCB, PCDF による免疫障害あるいはサイログロブリンの異常が抗サイログロブリン抗体の出現に関与している可能性も考えられる。油症においては血中 PCB 高濃度患者に抗サイログロブリン抗体が高頻度に認められることより, 今後も甲状腺機能の経過を注意深く追跡する必要性が考えられる。

文 献

- 1) 奥村 恂, 勝木司馬之助 (1969) いわゆる油症(塩化ビフェニール中毒)の臨床的研究, とくに内科的所見について. 福岡医誌 60, 440-446.
- 2) 楠田雅彦 (1971) 油症と女性——米ぬか油中毒症婦人の性機能に関する研究——. 産と婦 38, 1063-1072.
- 3) 村井宏一郎, 辻 博, 梶原英二, 赤木公博, 藤島正敏 (1985) 油症患者の甲状腺機能. 福岡医誌 76, 233-238.
- 4) 辻 博, 佐藤 薫, 下野淳哉, 東 晃一, 橋口 衛, 藤島正敏 (1997) 油症患者における甲状腺機能: 油症発生 28 年後の検討. 福岡医誌 88: 231-235.
- 5) 飯田隆男, 芥野岑男, 高田 智, 中村周三, 高橋克巳, 増田義人 (1981) ヒトの血液中におけるポリ塩化ビフェニールおよびポリ塩化クアテルフェニールについて. 福岡医誌 72, 185-191.
- 6) 増田義人, 山口早苗, 黒木広明, 原口浩一 (1985) 最近の油症患者血液中のポリ塩化ビフェニール異性体. 福岡医誌 76, 150-152.
- 7) Masuda, Y., Yoshimura, H. (1984) Polychlorinated biphenyls and dibenzofurans in patients with Yusho and their toxicological significance: A Review. *Amer. J. Ind. Med.* 5, 31-44.
- 8) Oishi, S., Morita, M., Fukuda, H. (1978) Comparative toxicity of polychlorinated biphenyls and dibenzofurans in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 43, 13-22.
- 9) Gonzalez, F. J., Liu, S. Y., Yano, M (1978) Regulation of cytochrome P450 genes: molecular mechanism. *Pharmacogenetics* 3, 51-57.
- 10) 渡辺 斌, 入江慎二, 中島敏郎, 勝木司馬之助 (1971) 油症の内分泌機能. 福岡医誌 62, 159-162.
- 11) 楠田雅彦, 永田行博, 中村正彦 (1975) 油症患者の下垂体前葉機能. 福岡医誌 66, 635-639.
- 12) Bastomsky, C. H. (1974) Effects of a polychlorinated biphenyl mixture (Aroclor 1254) and DDT on biliary thyroxine excretion in rats. *Endocrinology* 95, 1150-1155.
- 13) Barter, R. A., Klaassen, C. D. (1994) Reduction of thyroid hormone levels and alteration of thyroid function by four representative UDP-glucuronosyltransferase inducers in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 128, 9-17.
- 14) Brouwer, A. (1989) Inhibition of thyroid hormone transport in plasma of rats by polychlorinated biphenyls. *Arch Toxicol. (Suppl.)* 13, 440-445.
- 15) Bastomsky, C. H. (1977) Goitres in rats fed polychlorinated biphenyls. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 55, 288-292.
- 16) Collins, Jr. W. T., Capen, C. C., Kasza, L., Carter, C. and Dailey, R. E. (1977) Effect of polychlorinated biphenyl (PCB) on the thyroid gland of rats. Ultrastructural and biochemical investigations. *Am. J. Pathol.* 89, 119-136.
- 17) Van den Berg, K. J., Zurcher, C., Brouwer, A. (1988) Effects of 3, 4, 3', 4'-tetrachlorobiphenyl on thyroid function and histology in marmoset monkeys. *Toxicol. Lett.* 41, 77-86.
- 18) Aoki, N., Wakisaka, G., Higashi, T., Akazawa, Y. and Nagata, I. (1975) Clinical studies on thyroidal autoantibodies. *Endocrinol. Jpn.* 22, 89-96.
- 19) 野津和巳, 桜美武彦, 平田正名, 後藤康生, 野手信哉, 野津吉友, 国司博行, 遠藤治郎 (1983) 特定集団における抗甲状腺抗体と血清 TSH. *日内分泌会誌* 59, 230-240.
- 20) Tunbridge, W. M. G., Evered, D. C., Hall, R., Appleton, D., Brewis, M., Clark, F., Evans, J. G., Young, E., Bird, T., Smith, P. A. (1977) The spectrum of thyroid disease in a community: The Whickham survey. *Clin. Endocrinol.* 7, 481-493.
- 21) Smialowicz, R. J., Andrews, J. E., Riddle, M. M., Rogers, R. R., Luebke, R. W., Copeland, C. B. (1989) Evaluation of the immunotoxicity of low level PCB exposure in the rat. *Toxicology* 56, 197-211.

7.9. 油症患者ならびに死産児の剖検所見

倉恒匡徳

死亡した油症患者 10 人と、一人の油症婦人から生まれた二人の死産児の貴重な剖検所見が、福岡大学医学部病理学菊池昌弘教授等により報告されている。以下その要旨を記述する。

7.9.1. 油症患者の剖検所見

剖検された 10 人の患者は男 9 人、女 1 人からなり、年齢は 13 歳から 76 歳である。5 人は油症にかかった後 4 年未満で死亡し、残り 5 人は発病後 7 年から 12 年 6 ヶ月の間に死亡した。患者の重症度は I 度から IV 度(最重症)までで、発病後 4 年未満で死亡した 5 人の患者のうち 4 人は III 度あるいは IV 度であった。

これらの患者の剖検の主病変は以下のとおりである。

- 症例 1. 流動血。発病 1 年後に急性心不全で死亡した 13 歳の少年。重症度 III。(1, 2, 3)
- 症例 2. 多発性心筋小繊維化巣。発病 1 年後に急性心不全で死亡した 25 歳男。重症度 IV。(1, 2, 3, 4)
- 症例 3. 全身性類澱粉症。発病後 1 年 4 ヶ月で心不全で死亡した 73 歳男。重症度 III。(1, 2, 3, 4)
- 症例 4. 繊維性骨炎, 心・腎石灰転移。発病後 3 年 10 ヶ月で心不全で死亡した 46 歳男。重症度 III。(1, 2, 3)
- 症例 5. 慢性気管支細気管支炎・膿胸。発病後 9 年で死亡した 59 歳男。重症度 II。(2, 5)
- 症例 6, 7. 肝細胞がん・肝硬変。発病後 2 年 10 ヶ月で死亡した 48 歳女。重症度 I。(2, 3, 6)
肝細胞がん・肝硬変。発病後 9 年 6 ヶ月で死亡した 69 歳男。重症度 I。(2, 5)
- 症例 8, 9. 肺がん(未分化がん, 転移なし), 矽肺症。発病後 7 年で死亡した 72 歳男。重症度 II。(2, 7)
肺がん。発病後 11 年 8 ヶ月で吸引性肺炎で死亡した 69 歳男。重症度 I。(2)
- 症例 10. 食道がん。発病後 12 年 6 ヶ月で死亡した 76 歳男。重症度 I。(2)

これらの症例の他に、16 歳の男子で 1969 年 7 月に急死し、剖検により高度の副腎萎縮が認められた症例も報告されている(8)。以上の患者の多くは程度の差こそあれ油症特有の共通皮膚病変を示していた。すなわち、毛包の過角化と嚢胞状拡張、皮脂腺の導管上皮の過角化、表皮基底層の著しいメラニン色素増加などである。

これらの剖検された患者の半分にがんが見いだされたことは注目すべきことであろう。PCBs や PCDFs などが肝臓に対し発がん性をもっていることや、PCBs が発がん促進作用をもっていることはよく知られたことであるので(第 5 章を参照)、二人の患者が肝細胞がんにかかっていたことは特に重要である。しかし、菊池教授は、“これら二人の患者は中毒の初期の段階においては、肝障害の症

状を全く示しておらず、体内に残留する PCBs のガスクロマトグラフのパターンは C パターン、すなわち正常人の体内に存在する PCBs のパターンと同じである。従ってこれらの肝病変が油症に関係があるようには思われない”と述べている。さらに教授は、“我々が解剖した患者のうち 5 人においては、PCBs の摂取あるいは排泄に関係する臓器にがんがあることが証明されたが、これらのがんが PCBs によって引き起こされたものとは考えがたい。なぜならば、ある患者では PCBs の摂取とがん発生の間の期間が短いこと、あるいは臓器に残留する PCBs が少ないこと、さらに疫学的にも油症患者にがんのリスクが高まっているという確たる証拠もないからである”と述べている (2)。いうまでもなく、この重要な問題に結論を下すためには、さらに詳細な研究、とくに疫学的研究が必要である(第 10 章参照)。

10 人の剖検された患者のうち 6 人に食道腺上皮の重層化が見られている。PCBs の経口摂取に関係があるかもしれないと疑われている (2, 3)。

7.9.2. 死産児

25 歳の婦人が妊娠中、1968 年 1 月から 10 月にかけて、カネミのライスオイルを摂取し、妊娠の最後になって顔や大腿部に瘡瘡様皮疹が表れ、油症と診断された。そして、1968 年 10 月 24 日に体重 2,600 g の女の児を死産した。剖検の結果、手掌と足底以外は、全身の皮膚が多量のメラニン色素沈着のために黒ずんでいた(図 7.2.9, カラー口絵参照)。瘡瘡様皮疹は認められなかったが、組織学的検査をすると、毛包内過角化症や表皮の萎縮、ケラチン物質を充ちた毛包の囊状拡張が特に頭などに認められ、その他、全身諸臓器のうっ血、肺の拡張不全、全身の軽度出血傾向、両眼瞼軽度浮腫なども認められた。経胎盤的に発症した油症と考えられる。死産の原因はさい帯纏絡であった。なお、この胎児の脂肪組織の PCBs 濃度は 0.02 ppm で、肝臓の 0.07 ppm に比べるとかなり低かった。通常脂肪組織の PCBs 濃度は他のいかなる臓器の濃度よりもはるかに高いので、これは興味ある所見である。また、この胎児の体内の PCBs のガスクロマトグラフのパターンは A 型であり、油症特有の型であった。この児は油症に罹った母親から生まれたいわゆる“黒い赤ちゃん”の最初の症例である (1, 2, 3, 9)。

上述の死産児を生んだ婦人から、油症発病後 6 年 6 ヶ月たつて、妊娠末期に再度死産女児が生まれた。この胎児は皮膚の異常な色素沈着もなく、ごく軽度の毛包の過角化以外には皮膚の異常は認められなかった。しかしながら、胎児の心臓は重さ 19 g で心奇形(心室中隔欠損、著しい右心室肥大拡張)があり、その他全身諸臓器のうっ血、肺出血などが認められた。組織中の PCBs のガスクロマトグラフのパターンは B 型、すなわち軽症の油症患者によく見られるが正常人ではめったに見られない型であった (2, 7)。

文 献

- 1) Kikuchi, M., Masuda, Y. (1976) The pathology of Yusho. In: Higuchi, K. ed., PCB poisoning and pollution. Tokyo, Kodansha Ltd., New York, Academic Press, 6, 69-86.
- 2) Kikuchi, M. (1984) Autopsy of patients with Yusho. Am. J. Indust. Med. 5, 19-30.
- 3) 菊池昌弘, 増田義人 (1973) PCB 中毒——いわゆる油症患者の剖検所見について. 臨床病理 21, 422-428.
- 4) 菊池昌弘, 御鍵 龍治, 橋本美智雄, 等 (1971) いわゆる油症患者の 2 剖検例. 福岡医誌 62, 89-103.

- 5) 菊池昌弘, 重松信昭, 梅田玄勝 (1979) 発症後9年目に死亡した油症患者の2剖検例. 福岡医誌 70, 215-222.
- 6) 菊池昌弘 (1972) 肝硬変症ならびに肝癌を伴ったいわゆる油症患者の1剖検例. 福岡医誌 63, 387-391.
- 7) 菊池昌弘, 栗原憲二, 樋口勝規, 等 (1977) 1975年における油症患者の2剖検例. 肺癌および患者の死産児. 福岡医誌 68, 156-161.
- 8) 渡辺 斌, 入江慎二, 中島敏郎, 等 (1971) 油症の内分泌機能. 福岡医誌 62, 159-162.
- 9) 菊池昌弘, 橋本美智雄, 宝角 衛, 等 (1969) いわゆる油症(塩化ビフェニール中毒)死産児の1剖検例. 福岡医誌 60, 489-495.