

第 1 部

生体濃度

# 第1章 油症検診での血液中化学物質 (PCB, PCQ, PCDF) の濃度測定法の開発と変遷

飯田隆雄, 戸高 尊

油症の原因物質はカネクロール (KC-400) が混入したライスオイル (米ぬか油) であり, 患者はこの汚染された米ぬか油を摂食して油症を発症した (1,2)。KC-400 は米ぬか油製造中に脱臭工程で熱媒体として使用されていた PCB の製品で, 加熱使用中に PCB から PCDF, PCQ 等が生成していた (3,4,5,6)。これらの化学物質は汚染米ぬか油, 患者の組織や血液から検出されている (7,8,9,10)。

患者血液中 PCB は, 一般人に比べて濃度が2から3倍高くまた一般人とは異なる特徴を示した (11)。そこで, 特に大量に摂取された PCB や PCQ の血液中のデータは臨床所見とともに油症の重要な診断基準とされた (12)。一方, PCDF は毒性が高く油症の主な原因物質であるので, 油症症状を解明する上でも個々の患者について血液中 PCDF レベルを測定し調査することは重要である (13)。しかし, ヒト血液中濃度は極めて低レベルであり, 当時の分析技術では血液中の PCB や PCQ のように検診項目として追跡調査することは困難であった。しかし, 近年, 分析機器と分析技術の発達により環境中のダイオキシン類の微量測定, さらに, 血液中の PCDF 測定が可能となり, 血液中 2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofuran (PeCDF) 値が追補された油症診断基準が新たに作成された (2004年9月29日補遺) (14)。ここでは油症検診の血液中 PCB, PCQ および PCDF の分析法の進歩と改良について紹介する。

## 1.1 PCB の分析

PCB は多くの同族体の複雑な混合物であるので分析が困難であり, 油症発生当時の技術では, 患者の血液中 PCB は事件後しばらく測定できなかった。1970年代の初め PCB による広範な環境汚染が明らかにされ, これに対応するため, 厚生省によって電子捕獲型検出器付きガスクロマトグラフ (GC/ECD) による分析法がまとめられた (以下, 統一分析法) (15)。増田らは統一分析法を用いて, 油症患者の血液中 PCB を GC/ECD で分析し, 油症患者は一般人と比べ濃度が高く, また, GC/ECD のガスクロマトグラム上の PCB のピークパターン (PCB パターン) が油症患者では一般人と異なる特異なパターンを示すことを明らかにした (11)。油症患者に特有な PCB パターンを A タイプ, 一般人と変わらないパターンを C タイプ, 両者の中間のパターンを B タイプとした。この PCB パターンによる分類は油症診断基準中の検査成績に「血液 PCB の性状および濃度の異常」として採り入れられた (1972年10月26日) (16)。その後, 1976年の油症診断基準の改定では「重要な所見」の一つとされた (17)。厚生省の統一分析法は鶴川らにより改良され, GC/ECD のガスクロマトグラム上の各ピークに対応する PCB の絶対濃度の定量が可能となった (以下, 鶴川法) (18)。油症患者血液中 PCB は, 大学や自治体の分析機関で, 統一分

表1.1 パックドカラム GC/ECD による血液中 PCB 分析のクロスチェック結果

| 分析項目               | 試料  | 分析機関 |     |      |      |      |      | 平均    | 標準偏差  | 変動係数(%) |
|--------------------|-----|------|-----|------|------|------|------|-------|-------|---------|
|                    |     | I    | II  | III  | IV   | V    | VI   |       |       |         |
| 総 PCB 濃度<br>(ppb)  | S-1 | 1    | 1   | 1    | 1    | 0.8  | 1    | 0.97  | 0.082 | 8.4     |
|                    | S-2 | 0.8  | 1   | 1    | 1    | 0.8  | 1    | 0.93  | 0.10  | 11      |
|                    | S-3 | 0.9  | 1   | 1    | 1    | 0.7  | 1    | 0.93  | 0.12  | 13      |
| PCB118 濃度<br>(ppb) | S-1 | 0.1  | 0.1 | 0.09 | 0.1  | 0.08 | 0.05 | 0.087 | 0.020 | 23      |
|                    | S-2 | 0.07 | 0.1 | 0.09 | 0.1  | 0.07 | 0.08 | 0.085 | 0.014 | 16      |
|                    | S-3 | 0.06 | 0.1 | 0.08 | 0.09 | 0.06 | 0.08 | 0.078 | 0.016 | 20      |
| PCB153 濃度<br>(ppb) | S-1 | 0.4  | 0.4 | 0.3  | 0.4  | 0.3  | 0.3  | 0.35  | 0.055 | 16      |
|                    | S-2 | 0.3  | 0.3 | 0.3  | 0.4  | 0.2  | 0.3  | 0.30  | 0.063 | 21      |
|                    | S-3 | 0.3  | 0.3 | 0.3  | 0.3  | 0.2  | 0.3  | 0.28  | 0.041 | 14      |
| PCB156 濃度<br>(ppb) | S-1 | 0.08 | 0.1 | 0.07 | 0.09 | 0.04 | 0.05 | 0.072 | 0.023 | 32      |
|                    | S-2 | 0.06 | 0.1 | 0.07 | 0.08 | 0.03 | 0.05 | 0.065 | 0.024 | 37      |
|                    | S-3 | 0.06 | 0.1 | 0.07 | 0.07 | 0.03 | 0.05 | 0.063 | 0.023 | 37      |
| CB% 比              | S-1 | 0.8  | 1   | 0.8  | 0.7  | 0.6  | 1    | 0.82  | 0.16  | 20      |
|                    | S-2 | 0.9  | 1   | 0.8  | 0.6  | 0.4  | 0.7  | 0.73  | 0.22  | 29      |
|                    | S-3 | 1    | 1   | 1    | 0.8  | 0.6  | 0.6  | 0.83  | 0.20  | 24      |

析法または鶴川法のいずれかの方法を使って分析された。1985年に全国油症治療研究班では油症検診で使用する検診票が統一され、それに伴って血液中 PCB の分析法を統一することが必要となった。そこで、全国油症治療研究班は PCB パターンを全国的に統一されたものにするため福岡市で「パターン検討会（1989年1月27日）」を開いた。検討会では、PCB パターンの表現法について検討し、次のような合意に達した。

「PCB パターンをあらわすために、PCB パターンに関係のある 2,3',4,4',5-pentachlorobiphenyl (IUPAC PCB118), 2,2',4,4',5,5'-hexachlorobiphenyl (IUPAC PCB153) および 2,3,3',4,4',5-hexachlorobiphenyl (IUPAC PCB156) を血液中の絶対濃度で示すことを原則とする」。以後、鶴川法を用いて血液中 PCB 分析が行われるようになった。

1994年に、関係6機関が参加した血液中 PCB 分析のクロスチェックが行われた。その結果を表1.1に示す。この表から明らかなように、総 PCB 濃度、PCB118、PCB153、PCB156 および CB % 比 (PCB153/PCB118) の変動係数は、8.4~13%、16~23%、14~21%、32~37% および 20~29% であった。分析機関の間におけるバラつきはかなり大きく、これは多くの PCB 異性体を不十分な分離のまま測定するパックドカラム GC/ECD で行う分析法の限界であると考えられた。

これらの問題を解決するために、従来のパックドカラムに代えて、分離能力に優れたキャピラリーカラムと物質の質量数の違いを検出できる質量分析計を組み合わせた高分解能ガスクロマトグラフ/質量分析計が PCB 分析に応用された。三村らは高分解能ガスクロマトグラフ/低分解能質量分析計 (HRGC/LRMS) を用いて全 PCB209 種類の分析を行い 2 件の汚染ライソイルから 899 ppm および 769 ppm の総 PCB を検出した (19)。さらに、三村らは HRGC/LRMS で油症患者と一般人の血液の PCB を分析し、49 種類の異性体を検出し、油症患者では 14 種類の PCB

表 1.2 HRGC/HRMS による PCB クロスチェック結果

| 測定項目           | 分析機関  |       |       |       |       | 平均    | 標準偏差    | 変動係数(%) |
|----------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|---------|---------|
|                | I     | II    | III   | IV    | V     |       |         |         |
| 総 PCB 濃度 (ppb) | 0.85  | 0.77  | 0.88  | 0.83  | 0.81  | 0.83  | 0.041   | 5.0     |
| PCB118 (ppb)   | 0.042 | 0.040 | 0.044 | 0.048 | 0.043 | 0.043 | 0.0030  | 6.8     |
| PCB153 (ppb)   | 0.17  | 0.20  | 0.15  | 0.16  | 0.17  | 0.17  | 0.019   | 11      |
| PCB156 (ppb)   | 0.015 | 0.015 | 0.017 | 0.016 | 0.016 | 0.016 | 0.00084 | 5.3     |
| CB%比           | 0.36  | 0.38  | 0.39  | 0.33  | 0.37  | 0.36  | 0.020   | 5.6     |

異性体の濃度が一般人に比べて高値を示すことを報告した (20)。

中川らは、油症患者と一般人の血液中 PCB を HRGC/LRMS と従来のパックドカラム GC/ECD の二つの方法で分析し、両方法で PCB パターンを判定した (21)。両方法における PCB パターン判定結果は、A パターンで 83.3 %、B パターンで 70.0 %、C パターンで 62.5 % が一致した。

高菅らは高分解能ガスクロマトグラフ/高分解能質量分析計 (HRGC/HRMS) を用いた PCB の全異性体分析の詳細について報告した (22)。HRGC/HRMS は、ミリマス単位で精密に質量数を測定できることから置換塩素数の大きい PCB フラグメントイオンやバックグラウンドの影響を大きく受ける HRGC/LRMS に比べて感度 (S/N) が約 100 倍優れていると述べている。我々は HRGC/HRMS によってカネミライスオイル中の PCB を精密分析して、その総濃度が 745 ppm であることを報告した (23)。Yao らは HRGC/HRMS によってライスオイル中の PCB を精密に分析し総濃度 850 ppm という値を得た (24)。

松村らはキャピラリーカラムに PCB の分離が特に優れている HT8-PCB を用いて HRGC/HRMS による PCB 全 209 異性体の溶出順位を明らかにした (25)。

中川らは油症患者血液 (109 件) および一般人プール血液 (10 名をプール) 3 件中の PCB を HRGC/HRMS とパックドカラム GC/ECD で分析し、両方法で PCB パターンを判定した (26)。両方法における PCB パターン判定は、(A + B) パターンで 98.2 %、C パターンで 94.3 % とよく一致し、この結果から HRGC/HRMS による分析で油症検診での PCB パターン判定が可能であると報告した。

堀らは油症検診で分析される血液中 PCB 分析項目とダイオキシン類分析で測定される 8 種類のモノオルソ PCB 分析を統合して行う系統的分析法を確立した (27)。従来、ダイオキシン類分析では、活性炭カラムで PCB 画分とダイオキシン類画分に分離し、この PCB 画分についてさらに活性の強い活性炭カラムでモノオルソ PCB を分離して測定していた。この系統的分析法では、PCB 画分を、ゲル浸透クロマトグラフ (GPC) で精製し、PCB の全異性体を対象にした分析法とした。その結果、油症患者の血液中 PCB とダイオキシン類分析でのモノオルソ PCB 分析が同時に行われ、さらに全ての PCB の異性体別分析が可能となった。

HRGC/HRMS による血液中 PCB 分析のクロスチェックが 5 分析機関で行われた。その結果を表 1.2 に示す。PCB118, PCB153, PCB156, 総 PCB 濃度および CB % 比の変動係数は、それ

それ、5.0%、6.8%、11%、5.3%および5.6%であった。これらの結果は、1994年に行ったバックドカラム GC/ECD による6分析機関による血液中 PCB 分析のクロスチェックと比べると、バラつきが非常に小さく信頼性が高い結果となっている。

久保らは高分解能ガスクロマトグラフ/タンデム質量分析計 (HRGC/MS/MS) によるヒト血液中 PCB の測定法とセップバックシリカゲルによる簡便な前処理法について検討した (28)。彼らはヒト血液中では1, 2, 9 および10 塩化 PCB は非常に少ないので、3 から8 塩素化体を対象として分析し、検出下限値はそれぞれの異性体で0.002 ppb と報告した。

## 1.2 PCQ の分析

Miyata らは油症患者が使用したライスオイルから PCQ を検出した (9)。さらに、榎本らは患者組織や血液から PCQ の存在を発見した (29)。前田らは完全塩素化による PCQ の定量分析法を確立した (30)。1981年に血液中 PCQ 濃度は油症診断基準に重要な所見として追加された (31)。

榎本らは油症患者 (56名)、職業的 PCB 接触者 (72名) および一般人 (60名) の血液中 PCQ 濃度を分析し、油症患者および職業的 PCB 接触者のうち使用済みの PCB に接触した3名の血液から、それぞれ、平均値で2.0 ppb および0.9 ppb の PCQ が検出されたが、一般人および未使用 PCB に接触した69名の血液からは PCQ は検出されないと報告した (検出下限値0.02 ppb) (29)。すなわち、使用済み PCB への職業的接触者を除けば、血液中 PCQ は油症患者に特異的に検出されるので、血液中 PCQ 濃度は油症の有力な検診データとされた。油症検診では検出下限値 (0.02 ppb) を正確に測定しなければならないが、PCQ を完全塩素化してバックドカラム GC/ECD で測定するという複雑な分析法であるため、検出下限値レベルの非常に低い濃度を測定することはかなり困難であった。

そこで、我々は、キャピラリーカラムを用いた分析法を開発した (32)。キャピラリーカラムの使用によって大部分の妨害ピークを PCQ の完全塩素化物のピークから分離して測定できるようになり、ブランクは十分に低く抑えられ、その結果バックドカラム GC/ECD 測定に比べて10倍程度の高感度測定が可能になった。我々は、この方法によって一般人の血液中 PCQ 濃度を0.001 ppb (検出下限値) まで測定し、一般人の血液中 PCQ 濃度が平均0.02 ppbであることを報告した (33)。PCQ のキャピラリーカラム GC/ECD による血液中 PCQ のクロスチェックが3機関によって行われた。その1989~1997年の成績を表1.3に示す。試料1は血液中 PCQ 濃度が高い患者の血液、試料2はこの血液を50倍希釈した試料である。低濃度の検体では大きな変動係数を示す年もあるが、高濃度検体ではかなり良好な結果であった。

芦塚らはキャピラリーカラム GC/ECD による PCQ の高感度分析法をさらに改良し、その詳細を報告している (34)。すなわち、検出下限値0.02 ppb で、血液試料2g、GC用最終検液量0.2ml、GC注入3  $\mu$ l で、前田らの方法と比べると感度は約100倍高くなっている。これはGC装置の性能が向上したことに加え、カラムの内径が細く、膜厚が薄いキャピラリーカラムを使用し、測定時間を60分程度に短く設定することによって高い感度を得ることができたと考えられる。この高感度分析法では、使用する試料量を2gに削減することができるので、前処理で使用

表1.3 血液中PCQのクロスチェック結果

| 分析年   | 試料  | 分析機関 |      |       | 平均   | 標準偏差   | 変動係数(%) |
|-------|-----|------|------|-------|------|--------|---------|
|       |     | I    | II   | III   |      |        |         |
| 1989年 | 試料1 | 7.8  | 6.9  | 7.9   | 7.5  | 0.55   | 7.3     |
|       | 試料2 | 0.12 | 0.13 | 0.16  | 0.14 | 0.021  | 15      |
| 1990年 | 試料1 | 7.0  | 7.6  | 7.4   | 7.3  | 0.31   | 4.2     |
|       | 試料2 | 0.13 | 0.16 | 0.080 | 0.12 | 0.040  | 33      |
| 1991年 | 試料1 | 8.4  | 7.0  | 7.0   | 7.5  | 0.81   | 11      |
|       | 試料2 | 0.15 | 0.15 | 0.15  | 0.15 | 0      | 0       |
| 1992年 | 試料1 | 8.1  | 7.3  | 7.9   | 7.8  | 0.43   | 5.5     |
|       | 試料2 | 0.15 | 0.14 | 0.15  | 0.15 | 0.0058 | 3.9     |
| 1993年 | 試料1 | 8.1  | 7.3  | 8.9   | 8.1  | 0.83   | 10      |
|       | 試料2 | 0.17 | 0.16 | 0.15  | 0.16 | 0.010  | 6.3     |
| 1994年 | 試料1 | 7.2  | 7.4  | 7.5   | 7.4  | 0.15   | 2.0     |
|       | 試料2 | 0.13 | 0.13 | 0.17  | 0.14 | 0.023  | 16      |
| 1995年 | 試料1 | 7.1  | 7.4  | 8.8   | 7.8  | 0.92   | 12      |
|       | 試料2 | 0.15 | 0.14 | 0.12  | 0.14 | 0.015  | 11      |
| 1996年 | 試料1 | 6.4  | 6.4  | 7.3   | 6.7  | 0.52   | 7.8     |
|       | 試料2 | 0.14 | 0.12 | 0.15  | 0.14 | 0.015  | 11      |

試料1：PCQの血中濃度が高い患者の血液

試料2：試料1を50倍希釈

するガラス器具等の器材を小スケール化することが可能となり、操作を非常に簡略化できた。さらに、内標準物質がないので自動注入を行うためには極端に濃縮することはできないが、最終検液量の濃縮を0.2 mlに抑えることによって自動注入によっても正確な定量が維持される。また、キャピラリーカラムの注入量は通常1~2  $\mu$ l程度であるがPCQの完全塩素化物は沸点が非常に高いので3~4  $\mu$ lの注入が可能である。これらの改良により、多くの検体を迅速に処理することができた。

PCBの分析法には完全塩素化して十塩素化ビフェニルとして定量する方法がある(15)。一方、PCBを脱塩素化してビフェニルとして測定する方法も報告されている(35)。現在、PCQは完全塩素化して6種類のクアテルフェニルの完全塩素化物として測定されている。HRGC/HRMSによってクアテルフェニルは高感度に測定できるので、PCBと同様に脱塩素化して測定する方法も可能と考えられる。この方法が確立できれば前処理が簡易化され、より正確で迅速なPCQ分析が可能になるであろう。

### 1.3 PCDFの分析

先に述べたようにPCDFは非常に毒性が高く、油症を引き起こした主な原因化学物質である。しかし、ヒト血液中のPCDFは非常に微量であるので少量の血液試料では正確な測定ができなかった。1980年代の後半になって、HRGC/HRMSが普及し始め、安定同位体<sup>13</sup>Cでラベルされ



た内標準物質を用いた PCDF の正確な測定が可能になってきた。我々は、油症患者の血液と皮下脂肪ならびに糞便中の PCDF を分析し、血液と皮下脂肪中の PCDF 濃度の間に有意の相関があることを明らかにした (36)。このことは、血液中 PCDF 濃度から体内残留量を推定できることを示唆している。また、PCDF は体内の残留量に応じて、わずかではあるが、糞便中に排出されていることも分かった。Ryan らは油症患者血液中のダイオキシン類を分析している (37)。我々は油症患者 83 名の血液中ダイオキシン類を測定した (38)。我が国では、1990 年代より焼却施設より排出されるダイオキシン類の健康影響が社会問題化し、人体汚染への関心が高まり、厚生省 (当時) では「血液中のダイオキシン類測定暫定マニュアル」が作られた (39)。このマニュアルでは 50 g の血液試料が 1 回の分析に使用されるので少なくとも 100 g の血液採取が必要であり、被験者にとって相当な負担であった。

全国油症治療研究班は血液中 PCDF 濃度を油症診断基準に取り入れることを企画した。これに対応するため、我々は、2001 年にパイロットスタディとして、福岡県で行われた油症一斉検診受診者の血液中 PCDF 濃度を測定した (40)。我々は油症検診項目として測定するために高感度で正確な血液中 PCDF 等の分析法を開発した (41)。ほとんどの油症患者が 60 歳を超えているので、PCDF 等の分析のために無理なく試料採取できる血液量はバックアップ試料を含めて 10 g 程度である。したがって 1 回の分析に使用できる血液量は 5 g であるので、非常に高感度な測定法が必要となる。また、多くの試料を短い期間で分析するために、前処理操作を大幅に合理化する必要がある。そこで、5 g の血液量でダイオキシン類分析を可能にする測定系および血液試料の前処理法を検討した。すなわち、高速溶媒抽出装置による血液試料からの脂質の抽出法、従来法 (42) の 1/4 スケールでのカラムクリーンアップ法および大量溶媒注入装置 (SCLV injection system) を装備した HRGC/HRMS を用いての高感度測定からなる分析法について検討し、超高感度迅速分析法を確立した。

5 g という少量の血液試料に含まれる PCDF 等は 0.02 pg 程度と極微量であり、これを検出するため極めて高感度な技術が必要である。分析システムの応答は GC/MS への最終検液の大量導入により増強することができる。GC/MS の感度を向上させるためにいくつかの大量溶媒注入技術が提案されている中でも、SCLV はヒト血液中 PCDF 等分析に対してもっとも有用であると報告されている (43)。この方法はプレカラムと分析カラムの 2 段階のクロマトグラフシステムから構成されている。GC/MS に注入された大量のサンプルはプレカラムで溶媒と分析対象物質に分離され、サンプル中のさまざまな分析妨害物質は分析対象物質から除去される。分析対象物質は分析カラムの先端にコールドトラップにより捕集され、その後分析カラムは昇温され、化学物質は分離同定される。注入された試料中のほとんどの共存物はプレカラムにより除去されるので、分析カラムは内径が細く (0.1~0.15 mm)、膜厚が薄い (0.1~0.15  $\mu\text{m}$ ) タイプのカラムを使用することができる。実際に、SCLV 注入システムを装着した HRGC/HRMS で標準品を測定してみると、非常にシャープなピークが得られ、通常のスプリットレス注入と比べて感度が 10 倍以上増加することが確認できた。これにより、5 g の血液から非常に微量の PCDF 等を測定することが可能となった。

サンプル抽出操作はしばしば分析の律速段階となる。従来法では血液中脂質の抽出操作は非常

に煩雑で長時間を要するので、多くの試料を処理するのに適当な操作法ではない。高速溶媒抽出装置（ASE）は、高圧と高温（ほぼ沸点）下で有機溶媒を用いて環境試料から PCDF を含むダイオキシン類を抽出する抽出装置であり、ソックスレー抽出法や液-液抽出法の代わりに広く使用されている。血液試料からダイオキシン類の抽出に ASE 技術を応用することによって、従来の抽出法に比べ少量の溶媒と短い時間で血液から PCDF を含むダイオキシン類の抽出を行うことが可能となった。

この改良法と従来法のデータの同等性を確認するため、同じ血液を用いて2つの方法で行った PCDF 等の分析結果を比較した。両方法の PCDDs, PCDFs および Co-PCBs のそれぞれの異性体濃度はほとんど同じであったが、改良法で得られた HeCDD と OCDD の測定値は従来法で得られたそれらの値より高い値を示した。これは、ASE によって血液からの HeCDD と OCDD が従来の方法よりも効率的に抽出されることを示唆している。しかし、HeCDD と OCDD は毒性等価計数（TEF）が小さいので、総毒性等量 TEQ レベルは従来法で得られた値とほとんど同じであった。これらの結果は基本的には改良法が従来法と同じであることを示している。さらに、改良法で測定された患者血液中 PCDF 等濃度の測定における<sup>13</sup>C ラベルの内標準物質の回収率は 60%以上と良好であった。

改良法には従来法と比べて次のような重要な利点がある。すなわち、(A) ASE により血液中の脂質抽出は自動的に行われ、1 試料あたりの処理時間は 30 分以内である；(B) 使用される溶媒量は従来法に比べて簡易化されたクリーンアップ操作によって 4 分の 1 かそれ以下に削減された。(C) 改良された前処理操作は PCDF 等の測定に影響を与えないレベルまでにバックグラウンドを低減した。

この分析法によって、従来の方法に比べて多くのサンプルを短期間のうちに高い精度で分析できるようになった。

新しい油症診断基準を策定するために、2002 年度から 3 年計画で全国の油症患者血液中ダイオキシン濃度の追跡調査を含めた研究事業が立ち上げられた。2002 年に、約 400 人の患者血液中ダイオキシン類濃度を測定する計画で、血液試料の前処理段階で費やす時間を大幅に短縮するために、いくつかの操作でさらに改良を行った (44)。

血液試料からの脂質の抽出は上で述べた方法と同様に ASE システムで行い、今回は、ASE システムで血液から脂質を抽出する前に血液試料を 16 時間凍結乾燥した。この改良によって ASE システムで脂質抽出後に無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥させる操作を省略することが可能となった。さらに、硝酸銀シリカゲルカラムと活性炭カラムを直結することによって硝酸銀シリカゲルカラムからの溶出液を濃縮する操作を省略することが可能となった。その結果、操作時間と労力は劇的に減少した。前処理操作の簡略化で従来の方法よりも多数の試料を迅速に処理することができるようになった。

5g の血液を用いて PCDF 等濃度を高感度に分析するために、操作中のバックグラウンドを血液中の PCDF 等濃度よりも十分に低く保つ必要がある。そこで、以下のような方法で PCDF 等の測定に影響を与えるいろいろな妨害物質による汚染の効果的な防除を行った。すなわち、(A) ヒト血液のための実験室は室外からの汚染を避けるために専用的に使用した。(B) 専用実験室



表1.4 血液中ダイオキシン類測定結果

| 同族体                         | 分析機関毎の平均値 (pg/g)              |                      |        |        |        | 5機関の集計 |        |         |     |
|-----------------------------|-------------------------------|----------------------|--------|--------|--------|--------|--------|---------|-----|
|                             | A                             | B                    | C      | D      | E      | 平均     | 標準偏差   | 変動係数 %  |     |
| PCDDs                       | 2,3,7,8-TeCDD                 | 0.003                | 0.003  | 0.004  | ND     | ND     |        |         |     |
|                             | 1,2,3,7,8-PeCDD               | 0.014                | 0.016  | 0.015  | 0.016  | 0.018  | 0.016  | 0.0015  | 9.4 |
|                             | 1,2,3,4,7,8-HxCDD             | 0.006                | 0.008  | 0.007  | 0.009  | 0.010  | 0.0080 | 0.0016  | 20  |
|                             | 1,2,3,6,7,8-HxCDD             | 0.048                | 0.047  | 0.046  | 0.042  | 0.06   | 0.049  | 0.0068  | 14  |
|                             | 1,2,3,7,8,9-HxCDD             | 0.008                | 0.008  | 0.009  | 0.009  | 0.012  | 0.0092 | 0.0016  | 18  |
|                             | 1,2,3,4,6,7,8-HeCDD           | 0.058                | 0.046  | 0.055  | 0.053  | 0.18   | 0.078  | 0.057   | 73  |
|                             | OCDD                          | 0.58                 | 0.56   | 0.62   | 0.56   | 2.0    | 0.86   | 0.64    | 74  |
|                             | 総 PCDDs                       | 0.72                 | 0.69   | 0.76   | 0.69   | 2.3    | 1.0    | 0.70    | 68  |
| 総 PCDDs-TEQ                 | 0.024                         | 0.026                | 0.026  | 0.023  | 0.029  | 0.025  | 0.0022 | 8.8     |     |
| PCDFs                       | 2,3,7,8-TeCDF                 | 0.004                | 0.003  | 0.004  | ND     | ND     |        |         |     |
|                             | 1,2,3,7,8-PeCDF               | 0.003                | 0.003  | ND     | ND     | ND     |        |         |     |
|                             | 2,3,4,7,8-PeCDF               | 0.030                | 0.029  | 0.031  | 0.027  | 0.029  | 0.029  | 0.0015  | 5.1 |
|                             | 1,2,3,4,7,8-HxCDF             | 0.010                | 0.010  | 0.011  | 0.011  | 0.010  | 0.010  | 0.00055 | 5.3 |
|                             | 1,2,3,6,7,8-HxCDF             | 0.010                | 0.010  | 0.011  | 0.011  | 0.011  | 0.011  | 0.00045 | 4.1 |
|                             | 1,2,3,7,8,9-HxCDF             | ND                   | ND     | ND     | ND     | ND     |        |         |     |
|                             | 2,3,4,6,7,8-HxCDF             | 0.005                | 0.004  | 0.004  | 0.007  | ND     |        |         |     |
|                             | 1,2,3,4,6,7,8-HeCDF           | 0.009                | 0.007  | 0.007  | 0.008  | ND     |        |         |     |
|                             | 1,2,3,4,7,8,9-HeCDF           | ND                   | ND     | ND     | ND     | ND     |        |         |     |
|                             | OCDF                          | ND                   | ND     | ND     | ND     | ND     |        |         |     |
|                             | 総 PCDFs                       | 0.070                | 0.064  | 0.069  | 0.067  | 0.050  | 0.064  | 0.0082  | 13  |
|                             | 総 PCDFs-TEQ                   | 0.012                | 0.011  | 0.012  | 0.011  | 0.011  | 0.011  | 0.00045 | 4.0 |
|                             | Non-ortho PCBs                | 3,4,4',5-TeCB(PCB81) | 0.008  | ND     | 0.009  | 0.009  | ND     |         |     |
| 3,3',4,4'-TeCB(PCB77)       |                               | 0.016                | 0.018  | 0.009  | 0.009  | ND     |        |         |     |
| 3,3',4,4',5-PeCB(PCB126)    |                               | 0.18                 | 0.24   | 0.22   | 0.27   | 0.19   | 0.22   | 0.037   | 17  |
| 3,3',4,4',5,5'-HxCB(PCB169) |                               | 0.11                 | 0.13   | 0.14   | 0.13   | 0.12   | 0.13   | 0.011   | 9.0 |
| 総 Non-ortho PCBs            |                               | 0.32                 | 0.38   | 0.38   | 0.42   | 0.31   | 0.36   | 0.046   | 13  |
| 総 Non-ortho PCBs-TEQ        |                               | 0.021                | 0.028  | 0.026  | 0.031  | 0.023  | 0.026  | 0.0039  | 15  |
| Mono-ortho PCBs             | 2',3,4,4',5-PeCB(PCB123)      | 0.63                 | 0.73   | 0.70   | 0.56   | 0.73   | 0.67   | 0.074   | 11  |
|                             | 2,3',4,4',5-PeCB(PCB118)      | 36                   | 37     | 37     | 36     | 31     | 35     | 2.5     | 7.1 |
|                             | 2,3,3',4,4'-PeCB(PCB105)      | 6.1                  | 6.9    | 6.9    | 6.2    | 6.4    | 6.5    | 0.38    | 5.9 |
|                             | 2,3,4,4',5-PeCB(PCB114)       | 2.3                  | 2.7    | 2.8    | 2.9    | 2.2    | 2.6    | 0.31    | 12  |
|                             | 2,3',4,4',5,5'-HxCB(PCB167)   | 5.0                  | 5.3    | 5.5    | 5.6    | 4.0    | 5.1    | 0.65    | 13  |
|                             | 2,3,3',4,4',5-HxCB(PCB156)    | 13                   | 13     | 14     | 14     | 12     | 13     | 0.84    | 6.3 |
|                             | 2,3,3',4,4',5'-HxCB(PCB157)   | 3.4                  | 3.1    | 3.5    | 3.4    | 2.8    | 3.2    | 0.29    | 8.9 |
|                             | 2,3,3',4,4',5,5'-HpCB(PCB189) | 1.5                  | 1.8    | 2.0    | 1.6    | 1.6    | 1.7    | 0.20    | 12  |
|                             | 総 Mono-ortho PCBs             | 67                   | 70     | 73     | 70     | 61     | 68     | 4.5     | 6.7 |
|                             | 総 Mono-ortho PCBs-TEQ         | 0.0020               | 0.0021 | 0.0022 | 0.0021 | 0.0018 | 0.0020 | 0.00014 | 6.8 |
| Total                       | 69                            | 71                   | 74     | 71     | 63     | 70     | 4.1    | 5.9     |     |
| 総 TEQ                       | 0.059                         | 0.067                | 0.066  | 0.069  | 0.064  | 0.065  | 0.0035 | 5.3     |     |
| 脂肪含量 (mg/g)                 | 5.1                           | 5.2                  | 4.8    | 5.5    | 4.7    | 5.1    | 0.32   | 6.3     |     |
| 使用血液量 (g)                   | 30                            | 20                   | 10     | 7      | 5      |        |        |         |     |

ND：検出限界値以下

はヒト血液の前処理操作中の汚染を避けるよう維持管理した。(C) カラム充填剤 (硝酸銀シリカゲル, 活性炭, 無水硫酸ナトリウム) は高温, 高圧下 ASE によってヘキサンまたはトルエンで洗浄した。(D) 実験に使われるすべてのガラス器具は高温乾燥器 (ダイオキシンフリーオーブン) で 450 °C, 6 時間加熱した。(E) 前処理操作を簡略化することによりいくつかの操作の省略と使用溶媒量の削減を行った。

改良法の外部精度管理として, 5 件のコントロール (管理用) 血液試料を調製し, この血液試料について, 試料 20 g で公定法を使用して測定する 2 つの分析検査機関との間でクロスチェックを行った。その結果, 改良法は公定法で得られた脂質含量と同じ結果となることが確認された。PCDF 等のそれぞれの異性体の濃度は, 2 つの方法で, ほぼ同じであり, 改良法によって得られた総 TEQ は公定法で得られた結果とほとんど同じであった。また, 内部精度管理として, 各分析ロットに 1 件の同じ血清試料の分析を行った。改良法で行った 10 回のコントロール試料の測定結果は, 高い再現性を示し, <sup>13</sup>C でラベルされた内標準物質の回収率は 65 % 以上であった。

ボランティア 4 人の血液をプールし, この血液中試料について 5 分析機関の間で PCDF 等分析のクロスチェックを行った (45)。その結果を表 1.4 に示す。この表から明らかなように, ダイオキシン類の総 TEQ 値は, 平均 0.065 pg/g, 標準偏差 0.0035, 最高値 0.067 pg/g, 最低値 0.059 pg/g, 変動係数 6.3 % と良好な結果であった。また, 血液中の脂質含量は平均 5.1 mg/g, 標準偏差 0.32, 最高値 5.5 mg/g, 最低値 4.7 mg/g, 変動係数 6.3 % と良好な結果であった。

以上, 改良法が基本的に従来法と同等で, 再現性が高く, 短期間に多くのサンプルを迅速に処理することができる効果的な分析法であることが示された。この分析法により 2001 年から 2008 年に延べ 2,410 名の血液中 PCDF 等を測定し, また, 2004 年に対照群として 127 名の一般人の血液中 PCDF 等を測定した (第 1 部第 4 章参照)。

## 文 献

- 1) 塚元久雄, 牧角三郎, 広瀬 広, 他 (1969) 油症患者が使用したライスオイル中の有毒化学物質の化学的検索. 福岡医誌 60, 496-512.
- 2) 倉恒匡徳, 森川由紀雄, 廣畑富雄, 他 (1969) 油症の疫学研究. 福岡医誌 60, 513-532.
- 3) 長山淳哉, 倉恒匡徳, 増田義人 (1981) ポリ塩化ビフェニールの加熱によるポリ塩化ジベンゾフランの生成. 福岡医誌 72, 136-141.
- 4) 宮田秀明, 榎本 隆 (1978) PCB 関連物質に関する研究 (第 4 報) ポリ塩化ジベンゾフランの生成について. 食衛誌 19, 78-84.
- 5) Miyata H, Kashimoto T, Kunita N (1978) Studies on the compounds related to PCB V. Detection and determination of unknown organochlorinated compounds in Kanemi rice oil caused the "Yusho" and investigation on the PCQ formation. J. Food Hyg. Soc. 19, 364-371.
- 6) 山領智子, 宮崎徳光, 増田義人, 他 (1979) ポリ塩化ビフェニールの加熱によるポリ塩化クオターフェニールの生成. 福岡医誌 70, 88-92.
- 7) Nagayama J, Masuda Y, Kuratsune M (1975) Chlorinated dibenzofurans in Kanechols and rice oils used by patients with Yusho. Fukuoka Acta Med. 66, 593-599.
- 8) Miyata H, Kashimoto T, Kunita N (1977) Detection and determination of polychlorodibenzofurans in normal human tissues and Kanemi rice oils caused "Kanemi Yusho". J. Food Hyg. Soc. 18, 260-265.

- 9) Miyata H, Murakami Y, Kashimoto, T (1978) Studies on the compounds related to PCB (VI) Determination and detection polychlorinated quaterphenyl (PCQ) in Kanemi rice oil caused the "Yusho" and investigation on the PCQ formation. J. Food Hyg. Soc. 19, 417-425.
- 10) 榎本 隆, 宮田秀明, 高山孝司, 他 (1987) 高分解能 MS-SIM 法による油症患者組織及び原油中の PCDFs, Coplanar PCBs, PCDFs. 福岡医誌 78, 325-336.
- 11) 増田義人, 香川梨絵, 島村京子, 他 (1974) 油症患者及び一般人の血液中ポリ塩化ビフェニール. 福岡医誌 65, 25-27.
- 12) 倉恒匡徳, 青野正男, 吉田彦太郎 (1985) 序言. 福岡医誌 76, 117-125.
- 13) Vos JG, Koeman, JH, van der Maas et al. (1970) Identification and toxicological evaluation of chlorinated dibenzofuran and chlorinated naphthalene on two commercial polychlorinated biphenyls. Fd. Cosmet. Toxicol. 8, 625-633.
- 14) 古江増隆 (2005) 序言. 福岡医誌 96, 111-112.
- 15) 川城 巖, 上田喜一, 上田雅彦, 他 (1985) PCB の分析法に関する研究. 食品衛生研究 22, 228-251.
- 16) 占部治邦 (1974) 序言. 福岡医誌 65, 1-4.
- 17) 杉山浩太郎 (1977) 序言. 福岡医誌 68, 93-95.
- 18) 鶴川昌弘, 中村彰夫, 榎本 隆 (1973) PCB の数値化に関する研究. 食衛誌 14, 415-424.
- 19) 三村敬介, 田村水穂, 原口浩一, 他 (1999) 高分離能ガスクロマトグラフ/低分解能質量分析計による全 PCB 異性体の分析. 福岡医誌 90, 192-201.
- 20) 三村敬介, 田村水穂, 原口浩一, 他 (1999) 油症患者の母乳及び血液中の全 PCB 異性体の分析. 福岡医誌 90, 202-209.
- 21) 中川礼子, 中村又善, 平川博仙, 他 (1999) キャピラリーカラム GC/MS による油症患者及び健康者血液中 PCB 分析 — バックドカラム ECD/GC 従来法との比較 —. 福岡医誌 94, 184-191.
- 22) 高菅卓三, 井上 毅, 大井悦雅 (1995) 各種クリーンアップ法と HRGC / HRMS を用いたポリ塩化ビフェニル (PCBs) の全異性体詳細分析方法. 環境化学 5, 647-675.
- 23) 飯田隆雄 (2000) PCBs および PCDFs の体外排泄促進. 油症研究 — 30 年の歩み — 小栗一太, 赤峰昭文, 古江増隆 編 九州大学出版会, 272-297.
- 24) Yao Y, Takasuga T, Masunaga S, et al. (2002) Detailed study on the levels of polychlorinated dibenzo-p-dioxins, polychlorinated dibenzofurans and polychlorinated biphenyls in Yusho rice oil. Chemosphere 46, 1461-1469.
- 25) 松村千里, 鶴川正寛, 中野 武, 他 (2002) キャピラリーカラム (HT8-PCB) による PCB 全 209 異性体の溶出順位. 環境化学 12, 855-862.
- 26) 中川礼子, 芦塚由紀, 堀 就英, 他 (2003) 血中 PCB パターン判定における従来法と異性体別分析法の同等性について. 福岡医誌 94, 144-147.
- 27) 堀 就英, 飛石和大, 芦塚由紀, 他 (2005) ゲル浸透クロマトグラフィー (GPC) 及び高分解能ガスクロマトグラフィー/高分解能による質量分析法 (HRGC/HRMS) 血中 PCB 異性体別分析. 福岡医誌 96, 220-226.
- 28) 久保紀久子, 赤木浩一, 畑野和弘 (2005) GC/MS/MS による血液中のポリ塩化ビフェニールの分析. 福岡市保健環境研究所報 31, 95-98.
- 29) 榎本 隆, 宮田秀明, 福島成彦, 他 (1981) 油症患者と他の PCB 汚染者の残留塩素化合物の相異. 福岡医誌 72, 198-204.
- 30) 前田浩一郎, 榎本 隆 (1978) 大阪府立公衆衛生研究所報告 食品衛生編 9, 89.
- 31) 吉村英敏 (1983) 序言. 福岡医誌 74, 189-192.
- 32) 飯田隆雄, 深町和美, 竹中重幸, 等 (1988) ポリ塩化クアテルフェニールのキャピラリーガスクロマトグラフィーによる定量, 分析化学 37, 230-235.
- 33) 飯田隆雄, 竹中重幸, 中川礼子, 他 (1987) 正常者の血液中ポリ塩化クアテルフェニール濃度. 福岡医誌 78, 305-308.
- 34) 芦塚由紀, 中川礼子, 平川博仙, 他 (2005) 油症検診における血液中ポリ塩化クアテルフェニールの

- 分析. 福岡医誌 96, 227-231.
- 35) 能勢憲英, 小林 進, 木村一宏, 他 (1973) ポリ塩化ビフェニルの脱塩化反応による定量法について. 食衛誌 14, 18-24.
  - 36) Iida T, Hirakawa H, Matsueda T, et al. (1992) Levels of polychlorinated biphenyls and polychlorinated dibenzofurans in the blood, subcutaneous adipose tissue and stool of Yusho patients and normal subjects. *Toxicol. Environ. Chem.* 35, 17-24.
  - 37) Ryan JJ, Levesque, D, Panopio, L. G, et al. (1993) Elimination of polychlorinated dibenzofurans (PCDFs) and polychlorinated biphenyls (PCBs) from human blood in the Yusho and Yu-Cheng rice oil poisonings. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 24, 504-512.
  - 38) 飯田隆雄, 平川博仙, 松枝隆彦, 他 (1997) 油症患者 83 名の血液中 PCDDs, PCDFs 及び Coplanar PCBs 濃度. 福岡医誌 88, 169-176.
  - 39) 厚生省「血液中のダイオキシン類測定暫定マニュアル」(2000年12月12日).
  - 40) 飯田隆雄, 戸高 尊, 平川博仙, 他 (2003) 油症患者血液中ダイオキシン類レベルの追跡調査 (2001年). 福岡医誌 94, 126-135.
  - 41) Todaka T, Hirakawa H, Tobiishi K, et al. (2003) New protocol of dioxins analysis in human blood. *Fukuoka Acta Medica* 94, 148-157.
  - 42) 竹中重幸, 平川博仙, 中村又善, 他 (2001) 油症患者血中ダイオキシンレベルの追跡調査 (1998~1999). 福岡医誌 92, 139-148.
  - 43) Matsumura T, Masuzaki Y, Ezaki T, et al. (2000) Detection of low femto gram dioxins-Development of column switching cut large volume / multiple injection cryofocus trap GC-HRMS. *Organohalogen Compounds* : 45, 25-28.
  - 44) Todaka T, Hirakawa H, Tobiishi K, et al. (2005) Improvement in dioxin analysis of human blood and their concentrations in blood of Yusho patients. *J Dermatol Sci. Supplement* 1, S21-S28.
  - 45) 梶原淳陸, 戸高 尊, 平川博仙, 他 (2008) 血液中ダイオキシン類のクロスチェック, 第17回環境科学討論会 2008年6月11-13日, 神戸市.

## 第2章 油症検診受診者における血液中 PCB 濃度の測定

堀 就英

### 2.1 血液中 PCB 測定による油症診断

血液中 PCB の定量分析が技術的に可能となったのは油症事件の発生から 5 年が経過した 1973 年頃である。電子捕獲型検出器 (ECD) を備えたガスクロマトグラフ (ECD-GC) による機器分析法が確立され、患者及び対照群 (一般健常者) の血液抽出物から PCB が同定・定量された。1972 年には油症診断基準が一部改訂され、血液中 PCB の測定結果が初めて検診項目に追加された。当時、血液中 PCB は油症検診項目の中で唯一の化学検査項目であり、以降の定期検診で検査が継続され、現在に至っている。

患者血液に見いだされる PCB の特異的な残留は、原因ライソオイルを摂取したことを反映する指標と捉えられている。実際の診断では、血液中 PCB の「濃度」と「性状」を指標とし、この両面から体内残留の特異性が判定される。PCB は化学構造の異なる 209 種類の異性体の混合物であるが、パックドカラムを装着した ECD-GC を用いてヒト血液の抽出物を測定した場合、PCB は GC クロマトグラム上で 8 本のピークに分離される (1)。各々のピーク強度を濃度に換算して総和し、血液中の総 PCB 濃度を算出することができる (2)。油症発生直後 (1973 年頃) に測定された典型的な油症患者の血液中 PCB 濃度は、一般人に対して 2~3 倍の値を示していた (3)。

油症患者の GC クロマトグラムは一般健常者と異なる特徴的な形状を示し相似とはならない。双方を比較して顕著なのは、患者血液では DDE (農薬 DDT の代謝物) 由来のピークから数えて 1 番目のピーク (ピーク No. 1) の強度が相対的に低いことである (4)。ピーク No. 1 の主要成分は 2,3,4,4',5-pentaCB (PCB118) であるが、ピーク No. 1 強度の相対的な低下は、油症原因物質による強い酵素誘導作用により当該物質の代謝排泄が亢進したためと考えられている (5)。油症診断では、GC クロマトグラムの形状を数値化して対照群と比較・解析する手法を用いる (6)。すなわちピーク No. 1 及びピーク No. 5 (主成分: 2,3,3',4,4',5-hexaCB (PCB156)) の各濃度を、ピーク No. 2 (主成分: 2,2',4,4',5,5'-hexaCB (PCB153)) 濃度を基準として各々の比を算出し、対照群に対する統計上の離れ度合いを算出する。血中 PCB の「性状」が、対照群のものと大きく異なる (すなわち統計上の差が大きい) 場合を“A”, 対照群と区別できない場合を“C”, その中間タイプとして“B”または“BC”というパターンに分類する (7)。このパターン分類結果は、患者の臨床症状 (ざ瘡様皮疹など) の重症度と強く関連することが示されている (8)。

## 2.2 血液中 PCB 異性体分離分析法への移行

PCB は 1930 年頃から熱媒体や電気絶縁体等を用途に工業生産が始まり、その生産量は 1960 年代に急増した。しかし 1974 年 4 月に施行された「化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律」(化学物質審査規制法)において特定化学物質に指定され、その製造や輸入・使用は原則として禁止された。この間の世界累計生産量は 120 万 t と見積もられている (9)。PCB は難分解性であり、現在も多く媒体(土壌、大気、生物試料等)から高頻度に検出される環境汚染化学物質である。また同時に PCB は有害な食品汚染化学物質であり、厚生労働省は魚介類、乳類等の動物性食品に暫定的残留基準値を設けている (10)。一般の人々は PCB を主に食事経路で日々摂取しており、血液中 PCB 濃度は加齢に伴い増加する傾向を示す (11)。油症患者の体内に“油症原因油由来”と“環境汚染由来”という摂取経路の異なる PCB が混在し、加齢とともに“環境汚染型” PCB の比率が高まり、油症に特徴的な PCB の残留性が次第に薄れ、PCB 分析による診断作業の精度ならびに患者の識別性が低下することが懸念される。油症発生から約 40 年が経過し、患者体内に高濃度に残留していた PCB は僅かずつではあるが排泄され、多くの検診受診者の血中濃度は対照群と年々接近する傾向が認められている (12)。また、最近の油症検診では、事件発生後に患者・未認定者から出生した次世代以降の受診者数が増加傾向にあり、検診の対象が血液中 PCB 濃度の非常に低い若年層に拡大している。今後の油症患者の血液中 PCB 分析は、従来よりも検出感度・精度が高く、油症の特徴(残留特性)を鋭敏に検出できる手法によらなければならない。従来の血液中 PCB 測定は、パックドカラムを装着した ECD-GC を使用して行われてきたが、本法は検出器のコンディションによって感度の変動しやすい、クロマトグラムが測定試料中に残存するマトリックス成分の影響を受けやすいなど、検出感度・精度の両面で多くの進歩は望めない分析方法であった。

近年、環境分析技術の向上にともない、パックドカラムに代わり理論段数の高いキャピラリーカラムが広く用いられるようになった。さらに環境試料中の PCB を異性体別に分離・定量できるキャピラリーカラムが開発され、分析条件が確立された (13)。また GC の検出部に質量分析計を装備し、感度・選択性に優れる GC/MS が開発され、化学分析の現場に広く導入されている。

筆者らは 2004 年度より血液中 PCB 測定法をパックドカラム/ECD-GC 法から高分解能 GC/高分解能質量分析法(HRGC/HRMS)へ移行し、血液中 PCB の異性体分離分析(Isomer specific analysis)を開始した。移行に先立ち、HRGC/HRMS 法によるパターン解析(A, B, BC 及び C パターン)の結果は従来法とよく一致し、過去のパターン解析結果との連続性が維持できることを確認した (14)。

この新しい機器分析法への移行と同時に、血液試料の抽出から精製に至る前処理工程を見直し、PCB とダイオキシン類の系統的迅速分析法を確立した (15)。従来の血液中 PCB の分析は、秤量した血液をアルカリ分解し、分解物を有機溶媒で抽出したあとシリカゲル等の固相カラムで精製し、GC で測定する方法であった (16,17)。しかし、この分析法は水酸化カリウム水溶液等の強アルカリを用いるために操作上の危険を伴い、操作が煩雑で一度に多くの試料を分析するこ



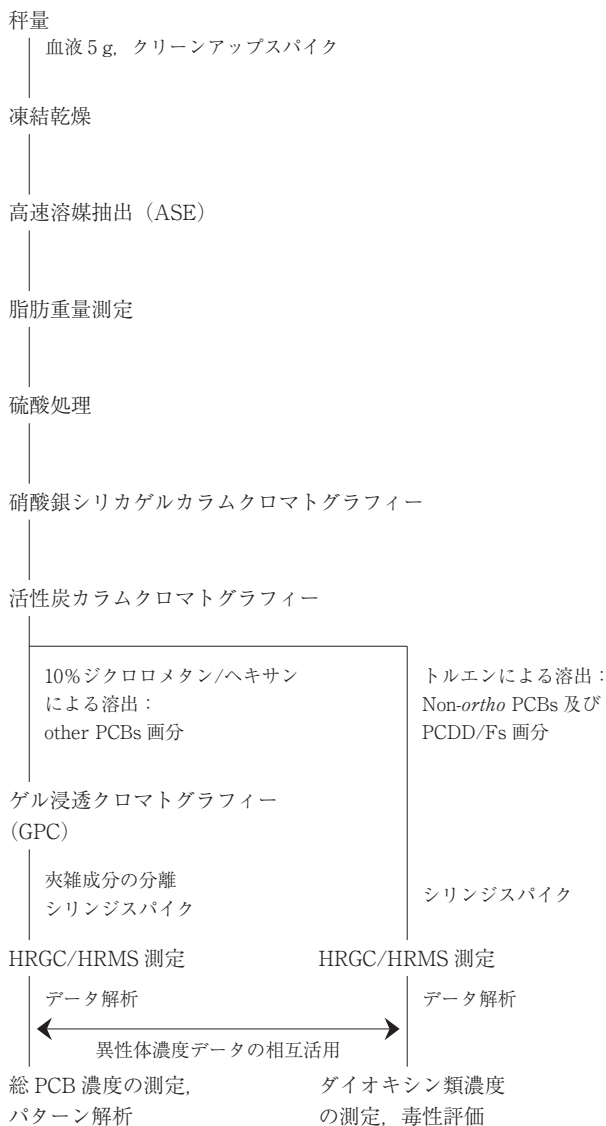


図 2.1 血中ダイオキシン類と PCB の異性体分離・迅速分析法

とが困難であった。また、血液の脂肪重量当たりの濃度換算を前提とすると、アルカリ分解法では脂肪含量を測定するための抽出操作を別途必要とするため、必ずしも効率的な手法とはいえないかった。そのため従来のアルカリ分解法に代わる迅速性の高い試料前処理法の開発が望まれていた。

新しい系統的迅速分析法は、すでに Todaka らによって確立されていた血液中ダイオキシン類 (29 種類化合物) の高感度迅速分析法 (18) を改良し、ダイオキシン類 29 種類に加えて、血液の中に見いだされる主要な PCB (約 70 種異性体) の同時分析を可能としたものである。<sup>13</sup>C 同位

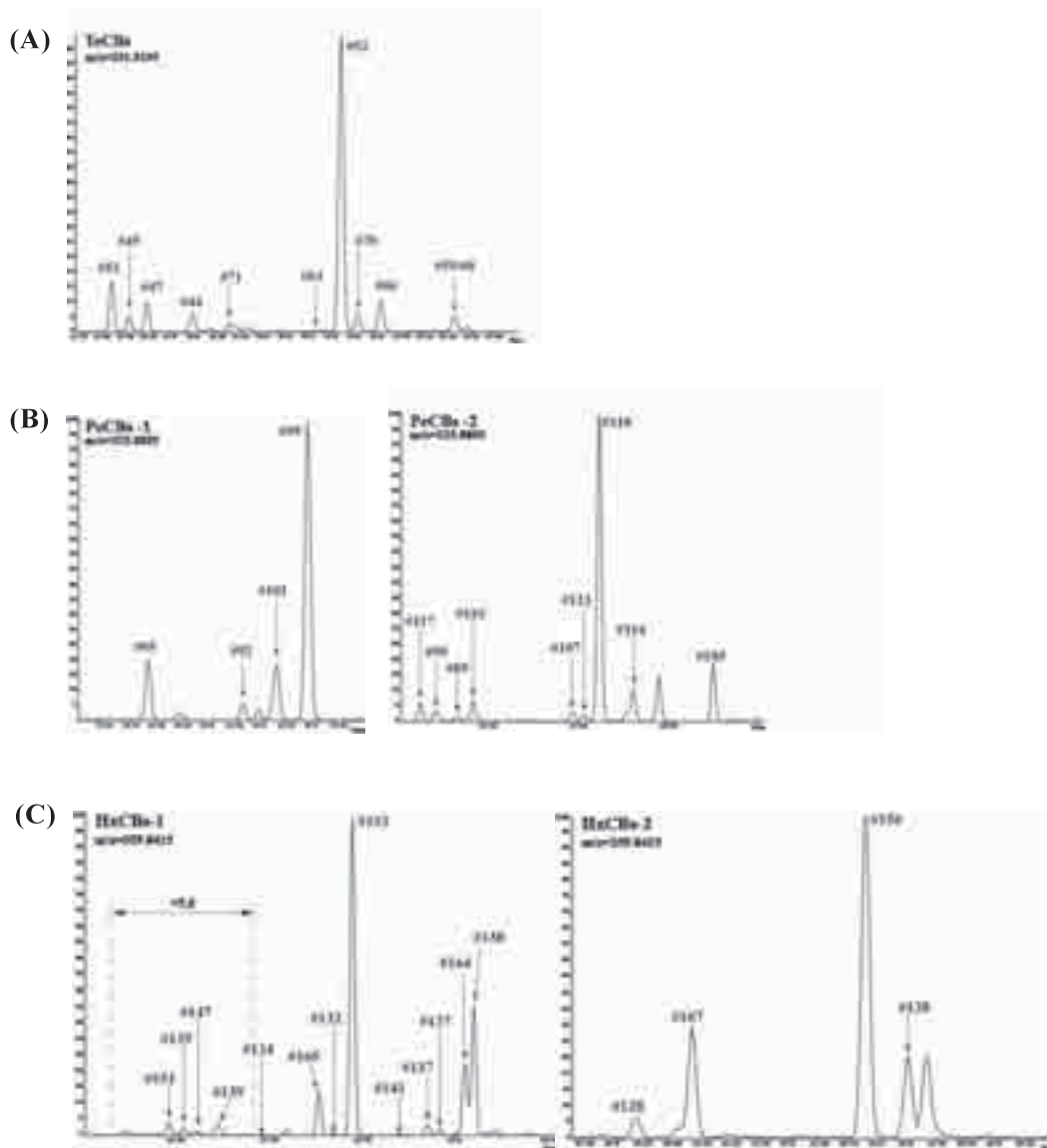


図 2.2 油症患者における血液中 PCB の HRGC/HRMS クロマトグラムの一例。  
 (A) tetraCBs, (B) pentaCBs, (C) hexaCBs.

体希釈法により定量の対象とされた化合物には、血液中 PCB の性状解析（パターン解析）に必要な PCB118, 153, 156 及びダイオキシン様の毒性を有するコプラナー PCBs (Co-PCBs) の各異性体が含まれる。迅速分析法の概略を図 2.1 に示した。この中で血液抽出物の活性炭カラム精製時に得られるジクロロメタン/ヘキサン画分には non-ortho PCBs を除く大部分の PCB が含まれている。改良前の分析法では、引き続き活性炭分散シリカゲルカラムで精製し、抽出物由来の脂肪族炭化水素類等とダイオキシン類の毒性評価に必要な mono-ortho PCBs (8 異性体) を分離

表 2.1 血液中 PCB 分析における検出下限値

| Congener | LOD<br>(pg/g whole basis) |                        |
|----------|---------------------------|------------------------|
|          | Evaluated<br>at S/N=3     | Demanded<br>officially |
| triCB    | 0.0006                    | -                      |
| tetraCB  | 0.0003                    | -                      |
| pentaCB  | 0.0004~0.0007             | 0.03                   |
| hexaCB   | 0.0009~0.0013             | 0.03                   |
| heptaCB  | 0.0007~0.0022             | 0.03                   |
| octaCB   | 0.0010                    | -                      |
| nonaCB   | 0.0009                    | -                      |
| decaCB   | 0.0008                    | -                      |

し、測定試料を得ていた。改良法では活性炭カラムの工程をゲル浸透クロマトグラフィー (Gel Permeation Chromatography, GPC) に替え、血液に見いだされる主要な PCB 異性体約 70 種類を一斉に分析できる。

改良前の活性炭分散シリカゲルカラムによる精製操作は全て手作業によるもので、1 試料あたり約 60 分の操作時間を要していたが、改良後は自動化されたシステムで複数の試料を 1 件あたり約 30 分で連続的に処理することが可能となった。また使用する有機溶媒の量を大幅に削減することができた。改良前の活性炭分散シリカゲルカラムの溶出操作では 1 試料あたり 25ml の有機溶媒を使用し、フラスコに分取したカラム溶出液の濃縮にはロータリーエバポレーターや窒素ガスの吹き付け等による段階的操作を必要としていた。一方、改良法では GPC 分画に使用する溶媒量が 0.7ml と少量であり、画分を測定バイアルに直接分取できるため、測定試料の調製を容易かつ短時間に実施できるようになった。

上述の改良法を用いて、典型的な油症患者 1 名から採取した血液から PCB 測定試料を調製し、HRGC/HRMS で測定した。結果として、全設定質量数 (3~10 塩化物) 及び全走査時間 (注入から約 30 分間) におけるクロマトグラムに著しい妨害ピークやベースラインの変動は認められず、良好なクロマトグラムが得られた (図 2.2)。並行して実施した全操作のブランク試験の値は、各 PCB 異性体の定量値に影響を与えないレベルであった。分析法の妥当性を評価するために、本法が望ましい検出下限値を達成できているかを検証した。改良法における PCB の検出下限値を表 2.1 に示す。HRGC/HRMS に標準品を注入して得られたクロマトグラムより異性体ごとにシグナル/ノイズ比 (S/N 比) = 3 に相当する量を求めた。筆者らの測定対象化合物にはダイオキシン類の毒性評価に必要な 12 種類の Co-PCBs が含まれている。そのため、各 PCB 異性体の検出下限は「血液中のダイオキシン類測定暫定マニュアル」(2000 年, 厚生省) に定められている目標値を満たす必要があった。結果として、本方法の検出下限値は目標値よりも 10 倍以上低く、本法が血液中ダイオキシン類の測定法として必要な検出感度を有していることが確認できた。本法の活用によって 2 つの油症検診項目「PCB 濃度と性状」と「2,3,4,7,8-pentaCDF 濃度」の結果を 1 回の血液抽出操作で確定することが可能となり、検査期間の短縮化に寄与するも

表 2.2 2004 年度福岡県油症検診における認定患者 37 名の血液中 PCB 異性体分離定量結果 (単位: pg/g whole blood basis)\*.

| Congener                             | Yusho patients (n=37) |      |      |                 |      |      |                  |      |       |                  |      |      | Normal control** |
|--------------------------------------|-----------------------|------|------|-----------------|------|------|------------------|------|-------|------------------|------|------|------------------|
|                                      | Pattern A (n=10)      |      |      | Pattern B (n=7) |      |      | Pattern BC (n=5) |      |       | Pattern C (n=15) |      |      |                  |
|                                      | Min.                  | Max. | Mean | Min.            | Max. | Mean | Min.             | Max. | Mean  | Min.             | Max. | Mean |                  |
| 2,4,5-triCB (#29)                    | 0.060                 | 0.22 | 0.11 | 0.065           | 0.18 | 0.11 | 0.054            | 0.11 | 0.089 | ND               | 0.14 | 0.10 | 0.04             |
| 2,4,4'-triCB (#28)                   | 2.8                   | 6.0  | 4.4  | 2.9             | 15   | 6.3  | 2.2              | 4.7  | 3.2   | 4.3              | 19   | 8.6  | 5.4              |
| 3,4,4'-triCB (#37)                   | ND                    | 2.9  | 0.92 | ND              | 7.8  | 2.4  | ND               | 2.5  | 0.88  | ND               | 2.2  | 0.51 | 0.34             |
| 2,2',5,5'-tetraCB (#52)              | 2.6                   | 13   | 5.5  | 2.2             | 7.4  | 4.4  | 1.5              | 3.6  | 2.8   | 2.6              | 6.6  | 4.1  | 3.0              |
| 2,2',4,5'-tetraCB (#49)              | 0.79                  | 2.7  | 1.3  | 0.64            | 1.8  | 1.0  | 0.46             | 0.96 | 0.77  | 0.78             | 1.4  | 1.0  | 0.83             |
| 2,2',4,4'-tetraCB (#47)              | 1.8                   | 3.2  | 2.2  | 1.3             | 4.7  | 2.2  | 1.0              | 1.9  | 1.6   | 1.5              | 3.9  | 2.2  | 1.6              |
| 2,2',3,5'-tetraCB (#44)              | 1.2                   | 2.5  | 1.7  | 0.97            | 2.1  | 1.4  | 0.67             | 1.8  | 1.2   | 1.2              | 2.2  | 1.6  | 1.3              |
| 2,3',4',6-tetraCB (#71)              | 0.36                  | 1.5  | 0.80 | 0.16            | 1.2  | 0.65 | ND               | 0.51 | 0.24  | 0.53             | 1.1  | 0.81 | 0.71             |
| 2,3,4',5-tetraCB (#63)               | 0.054                 | 0.41 | 0.27 | 0.22            | 0.67 | 0.30 | 0.06             | 0.26 | 0.12  | 0.11             | 0.85 | 0.40 | 0.29             |
| 2,4,4',5-tetraCB (#74)               | 5.9                   | 48   | 24   | 5.1             | 38   | 21   | ND               | 26   | 13    | 2.2              | 170  | 53   | 27               |
| 2,3',4',5-tetraCB (#70)              | 0.58                  | 1.5  | 0.93 | 0.52            | 1.7  | 0.82 | 0.53             | 1.3  | 0.83  | 0.66             | 1.5  | 1.1  | 0.70             |
| 2,3',4,4'-tetraCB (#66)              | 1.2                   | 6.1  | 3.2  | 2.5             | 18   | 5.9  | 1.1              | 2.5  | 1.7   | 1.9              | 13   | 6.5  | 5.5              |
| 2,3,3',4'-2,3,4,4'-tetraCBs (#56/60) | 0.55                  | 4.0  | 2.2  | 0.96            | 4.6  | 1.7  | 0.36             | 1.0  | 0.81  | 0.69             | 4.7  | 2.5  | 1.8              |
| 2,2',3,5',6-pentaCB (#95)            | 2.1                   | 6.4  | 3.4  | 1.6             | 6.9  | 3.0  | 1.0              | 2.3  | 1.7   | 1.6              | 4.1  | 2.7  | 2.0              |
| 2,2',3,5,5'-pentaCB (#92)            | 0.60                  | 7.3  | 2.6  | 1.3             | 4.6  | 2.0  | 0.33             | 1.3  | 0.75  | 0.65             | 5.8  | 2.1  | 2.1              |
| 2,2',4,5,5'-pentaCB (#101)           | 2.1                   | 17   | 8.1  | 3.3             | 15   | 5.6  | 1.1              | 3.0  | 2.0   | 1.7              | 10   | 4.9  | 5.4              |
| 2,2',4,4',5-pentaCB (#99)            | 26                    | 260  | 98   | 15              | 71   | 32   | 2.4              | 36   | 18    | 5.6              | 61   | 30   | 23               |
| 2,3,4',5,6-pentaCB (#117)            | 1.0                   | 28   | 12   | 1.1             | 3.2  | 2.1  | 0.42             | 2.0  | 0.96  | 0.43             | 6.2  | 2.5  | 1.5              |
| 2,2',3,4,5'-pentaCB (#87)            | 1.2                   | 6.7  | 3.9  | 0.69            | 4.6  | 1.8  | 0.60             | 1.7  | 1.1   | 0.68             | 3.4  | 1.7  | 1.5              |
| 2,2',3,4,4'-pentaCB (#85)            | 0.35                  | 1.1  | 0.58 | 0.22            | 1.8  | 0.56 | 0.11             | 0.45 | 0.24  | 0.24             | 0.82 | 0.47 | 0.52             |
| 2,3,3',4',6-pentaCB (#110)           | 0.86                  | 2.4  | 1.2  | 0.58            | 3.5  | 1.4  | 0.54             | 1.2  | 0.82  | 0.56             | 1.8  | 1.1  | 1.2              |
| 2,3,3',4',5-pentaCB (#107)           | 0.38                  | 3.0  | 1.5  | 1.2             | 4.7  | 2.0  | 0.20             | 0.92 | 0.53  | 0.38             | 5.3  | 2.5  | 1.8              |
| 2',3,4,4',5-pentaCB (#123)           | 0.057                 | 1.2  | 0.51 | 0.22            | 1.7  | 0.64 | ND               | 0.40 | 0.21  | 0.19             | 2.6  | 1.2  | 0.73             |
| 2,3',4,4',5-pentaCB (#118)           | 9.4                   | 78   | 34   | 19              | 91   | 37   | 1.9              | 28   | 15    | 7.9              | 130  | 59   | 40               |
| 2,3,4,4',5-pentaCB (#114)            | 1.7                   | 23   | 10   | 0.91            | 6.7  | 3.9  | ND               | 3.6  | 1.8   | 0.17             | 12   | 4.5  | 3.1              |
| 2,3,3',4,4'-pentaCB (#105)           | 2.4                   | 17   | 7.5  | 5.1             | 24   | 9.0  | 0.60             | 5.8  | 3.4   | 2.3              | 26   | 12   | 9.6              |
| 2,2',3,5,5',6-hexaCB (#151)          | 0.97                  | 21   | 5.0  | 1.6             | 9.1  | 3.3  | 0.41             | 2.4  | 1.3   | 0.77             | 11   | 3.6  | 3.2              |
| 2,2',3,3',5,6'-hexaCB (#135)         | 0.65                  | 5.1  | 1.6  | 0.78            | 3.8  | 1.5  | 0.20             | 0.99 | 0.54  | 0.34             | 2.3  | 1.2  | 1.1              |
| 2,2',3,4',5,6'-hexaCB (#147)         | 0.48                  | 4.9  | 2.7  | 0.77            | 3.0  | 1.3  | 0.26             | 1.1  | 0.56  | 0.31             | 3.0  | 1.3  | 1.3              |
| 2,2',3,4,4',6-hexaCB (#139)          | 1.8                   | 7.8  | 3.6  | 1.3             | 11   | 3.1  | 0.49             | 1.5  | 1.0   | 0.61             | 3.7  | 2.0  | 2.0              |
| 2,2',3,3',5,6-hexaCB (#134)          | ND                    | 0.40 | 0.15 | ND              | 0.43 | 0.15 | ND               | 0.18 | 0.090 | ND               | 0.26 | 0.14 | 0.14             |
| 2,3,3',5,5',6-hexaCB (#165)          | ND                    | ND   | ND   | ND              | ND   | ND   | ND               | ND   | ND    | ND               | 24   | 2.2  | ND               |
| 2,2',3,4',5,5'-hexaCB (#146)         | 31                    | 190  | 100  | 20              | 83   | 46   | 3.5              | 40   | 21    | 3.1              | 91   | 38   | 26               |
| 2,2',3,3',4,6'-hexaCB (#132)         | 0.69                  | 3.6  | 1.4  | 0.34            | 3.1  | 1.0  | 0.17             | 0.81 | 0.37  | 0.075            | 1.4  | 0.71 | 0.91             |
| 2,2',4,4',5,5'-hexaCB (#153)         | 190                   | 900  | 520  | 100             | 520  | 270  | 18               | 250  | 140   | 21               | 520  | 220  | 160              |
| 2,2',3,4,5,5'-hexaCB (#141)          | 0.31                  | 2.4  | 0.85 | 0.34            | 3.3  | 0.93 | 0.15             | 0.44 | 0.31  | 0.25             | 1.51 | 0.81 | 0.97             |
| 2,2',3,4,4',5-hexaCB (#137)          | 14                    | 120  | 49   | 4.5             | 22   | 12   | 0.46             | 9.0  | 4.7   | 0.78             | 15   | 7.1  | 5.7              |
| 2,2',3,3',4,5'-hexaCB (#130)         | 5.0                   | 81   | 34   | 4.7             | 13   | 8.0  | 0.77             | 6.9  | 3.3   | 0.89             | 14   | 6.7  | 5.2              |
| 2,3,3',4',5',6-hexaCB (#164)         | 44                    | 300  | 150  | 28              | 98   | 61   | 4.9              | 45   | 26    | 5.1              | 120  | 52   | 30               |
| 2,2',3,4,4',5'-hexaCB (#138)         | 110                   | 810  | 360  | 54              | 250  | 120  | 7.0              | 120  | 65    | 13               | 200  | 99   | 76               |
| 2,2',3,3',4,4'-hexaCB (#128)         | 0.77                  | 4.9  | 2.2  | 1.0             | 6.5  | 2.3  | 0.22             | 1.5  | 0.85  | 0.81             | 3.9  | 2.0  | 2.5              |
| 2,3',4,4',5,5'-hexaCB (#167)         | 2.1                   | 18   | 9.5  | 2.4             | 11   | 7.0  | 0.41             | 6.4  | 3.5   | 0.61             | 20   | 8.5  | 5.9              |
| 2,3,3',4,4',5-hexaCB (#156)          | 67                    | 610  | 250  | 28              | 89   | 54   | 1.8              | 27   | 15    | 1.7              | 49   | 20   | 15               |
| 2,3,3',4,4',5'-hexaCB (#157)         | 18                    | 160  | 70   | 7.2             | 24   | 14   | 0.45             | 7.2  | 3.9   | 0.32             | 12   | 5.1  | 3.7              |
| 2,2',3,3',5,6,6'-heptaCB (#179)      | 0.35                  | 2.5  | 0.79 | 0.32            | 2.3  | 0.72 | 0.18             | 0.46 | 0.28  | ND               | 1.19 | 0.54 | 0.57             |
| 2,2,3,3',5,5',6-heptaCB (#178)       | 11                    | 50   | 26   | 6.3             | 39   | 19   | 1.2              | 17   | 9.5   | 0.89             | 38   | 15   | 11               |
| 2,2',3,4,4',5,6-heptaCB (#182)       | 57                    | 230  | 120  | 39              | 180  | 88   | 9.5              | 79   | 47    | 6.0              | 180  | 75   | 47               |
| 2,2',3,4,4',5',6-heptaCB (#183)      | 17                    | 68   | 37   | 9.1             | 36   | 19   | 1.9              | 22   | 11    | 2.1              | 34   | 16   | 10               |

表 2.2 (つづき)

| Congener   | Yusho patients (n=37) |      |      |                 |      |      |                  |      |       |                  |      |      | Normal control** |
|--|-----------------------|------|------|-----------------|------|------|------------------|------|-------|------------------|------|------|------------------|
|  | Pattern A (n=10)      |      |      | Pattern B (n=7) |      |      | Pattern BC (n=5) |      |       | Pattern C (n=15) |      |      |                  |
|  | Min.                  | Max. | Mean | Min.            | Max. | Mean | Min.             | Max. | Mean  | Min.             | Max. | Mean |                  |
| 2,2',3,4,4',5,6-heptaCB (#181)                             | 0.88                  | 9.1  | 3.5  | 0.24            | 0.97 | 0.50 | 0.039            | 0.48 | 0.19  | ND               | 0.35 | 0.19 | 0.12             |
| 2,2',3,3',4',5,6-heptaCB (#177)                            | 13                    | 62   | 36   | 9.0             | 35   | 17   | 2.1              | 17   | 8.5   | 2.1              | 32   | 16   | 12               |
| 2,2',3,3',4',5,5'-heptaCB (#172)                           | 11                    | 65   | 30   | 5.4             | 24   | 13   | 0.68             | 10   | 5.4   | 0.66             | 17   | 7.9  | 6.6              |
| 2,2',3,4,4',5,5'-heptaCB (#180)                            | 160                   | 800  | 430  | 88              | 530  | 250  | 17               | 190  | 110   | 11               | 370  | 150  | 114              |
| 2,3,3',4,4',5',6-heptaCB (#191)                            | 3.8                   | 31   | 13   | 1.6             | 5.5  | 3.5  | 0.21             | 3.0  | 1.4   | 0.11             | 3.8  | 1.8  | 1.3              |
| 2,2',3,3',4,4',5-heptaCB (#170)                            | 65                    | 430  | 200  | 33              | 130  | 77   | 3.9              | 54   | 30    | 2.4              | 100  | 41   | 34               |
| 2,3,3',4,4',5,5'-heptaCB (#189)                            | 10                    | 74   | 32   | 5.6             | 14   | 9.0  | 0.43             | 3.5  | 2.1   | 0.14             | 5.7  | 2.5  | 1.9              |
| 2,2',3,3',5,5',6,6'-octaCB (#202)                          | 3.8                   | 18   | 8.0  | 2.2             | 17   | 7.8  | 0.42             | 7.0  | 3.6   | 0.17             | 55   | 14   | 4.6              |
| 2,2',3,3',4,5',6,6'-octaCB (#200)                          | 0.49                  | 3.3  | 1.6  | 0.44            | 3.2  | 1.2  | 0.11             | 1.5  | 0.68  | 0.10             | 9.2  | 2.2  | 0.92             |
| 2,2',3,3',4',5,5',6-/2,2',3,3',4,5,5',6-octaCBs (#201/198) | 25                    | 92   | 55   | 16              | 95   | 45   | 3.4              | 36   | 20    | 0.50             | 69   | 24   | 15               |
| 2,2',3,4,4',5,5',6-octaCB (#203)                           | 24                    | 120  | 60   | 14              | 64   | 35   | 2.8              | 28   | 15    | 0.46             | 50   | 20   | 6.3              |
| 2,2',3,3',4,4',5,6-octaCB (#195)                           | 6.2                   | 36   | 18   | 3.9             | 15   | 8.2  | 0.62             | 6.6  | 3.5   | 0.50             | 12   | 4.9  | 3.3              |
| 2,2',3,3',4,4',5,5'-octaCB (#194)                          | 29                    | 120  | 66   | 19              | 87   | 41   | 3.8              | 28   | 16    | 0.99             | 51   | 22   | 16               |
| 2,3,3',4,4',5,5',6-octaCB (#205)                           | 1.1                   | 6.9  | 3.5  | 0.99            | 2.4  | 1.4  | 0.20             | 0.94 | 0.58  | 0.15             | 1.7  | 0.80 | 0.50             |
| 2,2',3,3',4,5,5',6,6'-nonaCB (#208)                        | 2.0                   | 6.4  | 4.1  | 1.3             | 5.8  | 2.7  | 0.55             | 2.2  | 1.2   | 0.08             | 4.4  | 2.0  | 0.71             |
| 2,2',3,3',4,4',5,6,6'-nonaCB (#207)                        | 1.0                   | 4.0  | 2.2  | 0.75            | 2.9  | 1.3  | 0.25             | 0.97 | 0.55  | 0.13             | 1.7  | 0.89 | 0.38             |
| 2,2',3,3',4,4',5,5',6'-nonaCB (#206)                       | 5.5                   | 24   | 13   | 4.7             | 15   | 7.7  | 1.1              | 5.8  | 3.2   | 0.19             | 11   | 4.7  | 1.4              |
| 2,2',3,3',4,4',5,5',6,6'-decaCB (#209)                     | 2.8                   | 8.4  | 4.8  | 2.5             | 11   | 4.5  | 1.0              | 3.6  | 2.1   | 0.24             | 7.0  | 3.5  | 0.063            |
| Total triCBs   | 2.9                   | 9.0  | 5.4  | 4.0             | 16   | 9    | 2.9              | 6.1  | 4.2   | 4.9              | 20   | 9.2  | 5.8              |
| Total tetraCBs   | 16                    | 61   | 42   | 23              | 79   | 39   | 11               | 38   | 23    | 18               | 190  | 73   | 43               |
| Total pentaCBs   | 49                    | 360  | 180  | 55              | 240  | 100  | 11               | 86   | 47    | 25               | 250  | 130  | 93               |
| Total hexaCBs  | 480                   | 3200 | 1600 | 260             | 1200 | 620  | 40               | 520  | 280   | 51               | 1000 | 470  | 340              |
| Total heptaCBs   | 350                   | 1700 | 930  | 200             | 960  | 500  | 37               | 400  | 220   | 25               | 770  | 330  | 240              |
| Total octaCBs  | 90                    | 390  | 210  | 56              | 280  | 140  | 11               | 110  | 59    | 3.0              | 200  | 88   | 46               |
| Total nonaCBs  | 8.7                   | 35   | 20   | 6.7             | 24   | 12   | 1.9              | 8.9  | 5     | 0.4              | 17   | 7.6  | 2.5              |
| Total PCB (ppb, whole blood basis)                         | 1.01                  | 5.79 | 2.95 | 0.608           | 2.58 | 1.41 | 0.116            | 1.14 | 0.645 | 0.129            | 2.48 | 1.11 | 0.768            |

\*Concentrations of four kinds of non-ortho coplanar PCBs (IUPAC#77, #81, #126 and #169) are excluded in this summary.

\*\*Determined from blood mixture of ten adults living in Fukuoka.

のと考えられる。

### 2.3 2004年度油症検診受診者の血液中 PCB 分析

——油症発生から 36 年経過時点の PCB 体内残留——

前節で確立した迅速分析法を用い、2004年度福岡県油症検診の受診者のうち 66 名を対象に血液中 PCB の異性体分離分析を実施した。コントロール血液 (対照血液) として、福岡県内に在住する一般成人 10 名から提供された血液を等量ずつ混合したものを用いた。受診者 66 名の内訳は、認定患者 37 名、および未認定者 29 名であった。

各受診者について PCB 濃度測定ならびに PCB パターン解析を行った。結果は以下の通りであった。総 PCB 濃度 (全血重量あたり) は A パターン (10 名) で 1.44~6.92 ppb (平均 4.05

ppb), B パターン (7 名) では 0.74~4.02 ppb (平均 2.15 ppb), BC パターン (7 名) で 0.20~1.99 ppb (平均 1.17 ppb), C パターン (42 名) で 0.10~3.77 ppb (平均 1.43 ppb) の範囲であった。一方, 対照血液の総 PCB 濃度は 1.32 ppb であった。受診者 66 名における総 PCB 濃度の最高値は 5.79 ppb であり, これは対照血液に対して 7.5 倍高い値であった。

認定患者 37 名の血液中 PCB の異性体別濃度を表 2.2 に示した。A パターン (10 名) における平均 PCB 濃度 2.95 ppb に対し, B パターン (7 名) は 1.41 ppb, BC パターン (5 名) では 0.64 ppb, C パターン (15 名) 1.11 ppb であった。

1998 年度に三村らは GC/MS (四重極型質量分析計) を用いて油症患者 13 名の血液及び 2 名の母乳試料について PCB 異性体別分析を行い, 血液から 49 種の PCB 異性体を検出した (19)。油症患者 13 名の総 PCB 濃度の平均値は 4.97 ppb であったが, これは筆者らの分析による A パターン 10 名の総 PCB 濃度の平均値 2.95 ppb よりもやや高い濃度である。

油症発生から 36 年余りが経過した時点で, 油症検診受診者の血液中 PCB の異性体分離分析を行った結果, 一部の認定患者の体内には一般健常者よりも高いレベルの PCB が未だ保持されていることが確認された。また対照血液に対して PCB の性状の違いが顕著な患者群 (A パターン) になるほど総 PCB 濃度は高くなる傾向が認められた。一方, 多くの検診受診者の血液中 PCB 濃度は一般健常者と接近しており, 対照血液の総 PCB 濃度を下回る例も認められた。

#### 2.4 2006 年度油症検診受診者の血液中 PCB 分析——油症患者と一般住民との比較——

前節で述べた血液中 PCB の異性体分離分析法の確立によって, 検診受診者における PCB の体内残留度を, 一般健常者と異性体別に比較することが可能となった。2006 年度, 筆者らは福岡県油症検診受診者 58 名 (認定患者 15 名, 未認定者 43 名) について血液中 PCB 濃度と性状を調べた。また受診者との比較対照試料として, 2004 年度に福岡県の同一自治体内に居住する一般住民 127 名より採取した血液について同様に PCB 濃度を測定した。

検診受診者 58 名と一般住民 127 名の血液中 PCB 分析結果を表 2.3 に示した。認定患者における 6~8 塩化物 (HexaCBs, HeptaCBs, OctaCBs) の各濃度は一般住民よりも高く, Total hexa-CBs の平均濃度は一般住民に対して 1.4 倍, Total heptaCBs は 1.4 倍, Total octaCBs は 1.3 倍であった。一方, 未認定者における 3~8 塩化物の平均濃度はいずれも一般住民よりも低い値となっていた。これは一般住民 127 名の年齢構成が 68~86 歳 (平均 68.1 歳) だったのに対し, 2006 年度の検診受診者は 10~80 歳と幅広く, 未認定者に多く含まれる低年齢層が平均 PCB 濃度を引き下げたためと考えられる。

表 2.4 は認定患者及び未認定者の一般住民に対する血液中 PCB の濃度比を異性体別に算出した結果である。各母集団要素の年齢を近似させるために, 認定患者においては 60~81 歳 (平均 72.0 歳) の 10 名, 未認定者は 61~84 歳 (平均 68.5 歳) の 19 名のデータをそれぞれ選び出して用いた。また, ここでは分析対象の 68 種 PCB 異性体のうち全血重量あたりの濃度が 10 pg/g 以上を示したものを表示した。

認定患者の各 PCB 異性体の平均濃度は一般住民に対して全般に高い傾向を示した。一般住民に対して濃度が顕著に高かった化合物を順に挙げると PCB157, 156, 189, 137, 195, 170, 99



表 2.3 2006 年度油症検診受診者（認定患者 15 名及び未認定者 43 名）および福岡県在住一般住民 127 名における血液中 PCB 異性体分離分析結果

| Congener                              | Concentration (pg/g whole blood basis)* |      |      |                                |      |      |                                 |      |       |
|---------------------------------------|---|------|------|--------------------------------|------|------|---------------------------------|------|-------|
|                                       | Yusho patients (n=15)                   |      |      | Yusho suspected persons (n=43) |      |      | Fukuoka pref. residents (n=127) |      |       |
|                                       | Min.                                    | Max. | Mean | Min.                           | Max. | Mean | Min.                            | Max. | Mean  |
| 2,4,5-triCB (#29)                     | ND                                      | ND   | -    | ND                             | ND   | -    | ND                              | 0.29 | 0.079 |
| 2,4,4'-triCB (#28)                    | 2.6                                     | 18   | 5.7  | ND                             | 26   | 6.4  | 2.3                             | 43   | 8.5   |
| 3,4,4'-triCB (#37)                    | ND                                      | ND   | -    | ND                             | ND   | -    | ND                              | ND   | -     |
| 2,2',5,5'-tetraCB (#52)               | 1.3                                     | 9.4  | 3.9  | 0.11                           | 19   | 3.4  | 1.3                             | 16   | 4.1   |
| 2,2',4,5'-tetraCB (#49)               | 0.54                                    | 2.9  | 1.5  | 0.47                           | 4.2  | 1.8  | 0.33                            | 2.3  | 1.0   |
| 2,2',4,4'-tetraCB (#47)               | 0.71                                    | 4.3  | 2.7  | ND                             | 5.7  | 1.7  | 0.81                            | 4.6  | 1.9   |
| 2,2',3,5'-tetraCB (#44)               | ND                                      | 3.1  | 1.2  | ND                             | 2.8  | 0.93 | 0.35                            | 3.3  | 1.5   |
| 2,3',4',6'-tetraCB (#71)              | ND                                      | 1.7  | 0.63 | ND                             | 1.6  | 0.50 | ND                              | 1.2  | 0.61  |
| 2,3,4',5-tetraCB (#63)                | ND                                      | 1.1  | 0.35 | ND                             | 1.6  | 0.39 | 0.057                           | 2.0  | 0.47  |
| 2,4,4',5-tetraCB (#74)                | 6.8                                     | 150  | 53   | 1.8                            | 190  | 48   | 12                              | 240  | 64    |
| 2,3',4',5-tetraCB (#70)               | 0.17                                    | 2.2  | 0.99 | ND                             | 1.4  | 0.49 | 0.17                            | 2.2  | 0.83  |
| 2,3',4,4'-tetraCB (#66)               | 1.4                                     | 15   | 5.5  | ND                             | 25   | 5.7  | 1.4                             | 40   | 7.7   |
| 2,3,3',4'-/2,3,4,4'-tetraCBs (#56/60) | 0.87                                    | 6.4  | 2.4  | ND                             | 10   | 2.6  | 0.52                            | 16   | 2.9   |
| 2,2',3,5',6-pentaCB (#95)             | ND                                      | 4.9  | 2.7  | ND                             | 8.7  | 2.9  | 0.86                            | 9.5  | 2.7   |
| 2,2',3,5,5'-pentaCB (#92)             | ND                                      | 6.3  | 1.7  | ND                             | 8.9  | 1.5  | 0.50                            | 16   | 2.8   |
| 2,2',4,5,5'-pentaCB (#101)            | 2.8                                     | 13   | 6.1  | 0.70                           | 21   | 5.2  | 1.3                             | 26   | 6.1   |
| 2,2',4,4',5-pentaCB (#99)             | 7.7                                     | 350  | 74   | 2.0                            | 100  | 30   | 10                              | 120  | 40    |
| 2,3,4',5,6-pentaCB (#117)             | ND                                      | 27   | 4.1  | ND                             | 8.9  | 1.9  | 0.63                            | 14   | 3.0   |
| 2,2',3,4,5'-pentaCB (#87)             | ND                                      | 6.0  | 2.5  | ND                             | 4.0  | 1.1  | 0.63                            | 8.2  | 2.2   |
| 2,2',3,4,4'-pentaCB (#85)             | ND                                      | 0.70 | 0.30 | ND                             | 1.4  | 0.27 | 0.16                            | 2.8  | 0.70  |
| 2,3,3',4',6-pentaCB (#110)            | ND                                      | 1.9  | 1.2  | ND                             | 1.8  | 0.97 | 0.39                            | 2.9  | 1.3   |
| 2,3,3',4',5-pentaCB (#107)            | ND                                      | 4.8  | 2.0  | ND                             | 9.2  | 2.0  | 0.56                            | 17   | 3.2   |
| 2',3,4,4',5-pentaCB (#123)            | ND                                      | 2.7  | 0.95 | ND                             | 4.6  | 1.1  | 0.24                            | 8.0  | 1.5   |
| 2,3',4,4',5-pentaCB (#118)            | 9.2                                     | 120  | 54   | 3.8                            | 200  | 50   | 16                              | 360  | 79    |
| 2,3,4,4',5-pentaCB (#114)             | 0.63                                    | 23   | 7.4  | ND                             | 16   | 3.8  | 1.6                             | 17   | 5.5   |
| 2,3,3',4,4'-pentaCB (#105)            | 2.3                                     | 26   | 11   | 0.87                           | 37   | 10   | 3.0                             | 78   | 17    |
| 2,2',3,5,5',6-hexaCB (#151)           | ND                                      | 14   | 3.5  | ND                             | 9.2  | 2.1  | 0.83                            | 18   | 4.0   |
| 2,2',3,3',5,6'-hexaCB (#135)          | ND                                      | 2.6  | 1.0  | ND                             | 3.4  | 0.52 | 0.43                            | 6.3  | 1.5   |
| 2,2',3,4',5,6-hexaCB (#147)           | ND                                      | 5.1  | 1.2  | ND                             | 4.9  | 0.77 | 0.14                            | 6.1  | 1.6   |
| 2,2',3,4,4',6-hexaCB (#139)           | ND                                      | 7.7  | 2.9  | ND                             | 5.8  | 1.1  | 0.44                            | 9.5  | 2.6   |
| 2,2',3,3',5,6-hexaCB (#134)           | ND                                      | ND   | -    | ND                             | ND   | -    | ND                              | 0.55 | 0.090 |
| 2,3,3',5,5',6-hexaCB (#165)           | ND                                      | ND   | -    | ND                             | ND   | -    | ND                              | ND   | -     |
| 2,2',3,4',5,5'-hexaCB (#146)          | 5.2                                     | 190  | 50   | 1.2                            | 100  | 27   | 15                              | 150  | 44    |
| 2,2',3,3',4,6'-hexaCB (#132)          | ND                                      | 3.0  | 0.77 | ND                             | 3.1  | 0.33 | 0.044                           | 3.7  | 0.91  |
| 2,2',4,4',5,5'-hexaCB (#153)          | 35                                      | 1100 | 360  | 6.5                            | 650  | 190  | 93                              | 880  | 290   |
| 2,2',3,4,5,5'-hexaCB (#141)           | ND                                      | 1.2  | 0.30 | ND                             | 2.4  | 0.13 | 0.12                            | 4.9  | 1.1   |
| 2,2',3,4,4',5-hexaCB (#137)           | 1.3                                     | 140  | 23   | ND                             | 20   | 6.9  | 2.9                             | 33   | 9.6   |
| 2,2',3,3',4,5'-hexaCB (#130)          | ND                                      | 92   | 14   | ND                             | 23   | 5.7  | 1.9                             | 35   | 8.4   |
| 2,3,3',4',5',6-hexaCB (#164)          | 7.3                                     | 340  | 76   | 1.8                            | 120  | 37   | ND                              | 190  | 62    |
| 2,2',3,4,4',5'-hexaCB (#138)          | 14                                      | 870  | 200  | 5.3                            | 280  | 85   | 41                              | 420  | 130   |
| 2,2',3,3',4,4'-hexaCB (#128)          | 0.59                                    | 3.9  | 1.9  | ND                             | 5.1  | 1.4  | 0.43                            | 9.2  | 2.8   |
| 2,3',4,4',5,5'-hexaCB (#167)          | 1.5                                     | 16   | 8.7  | 0.41                           | 25   | 6.5  | 3.4                             | 47   | 12    |
| 2,3,3',4,4',5-hexaCB (#156)           | 2.9                                     | 670  | 92   | 0.49                           | 58   | 18   | 8.9                             | 92   | 26    |
| 2,3,3',4,4',5'-hexaCB (#157)          | 1.3                                     | 170  | 24   | ND                             | 16   | 4.8  | 2.3                             | 21   | 6.5   |
| 2,2',3,3',5,6'-heptaCB (#179)         | ND                                      | 2.3  | 0.88 | ND                             | 2.5  | 0.54 | 0.13                            | 3.0  | 0.67  |
| 2,2',3,3',5,5',6-heptaCB (#178)       | 3.1                                     | 50   | 22   | ND                             | 45   | 14   | 7.4                             | 62   | 20    |

表 2.3 (つづき)

| Congener   | Concentration (pg/g whole blood basis)* |      |      |                                |      |       |                                 |      |      |
|--|---|------|------|--------------------------------|------|-------|---------------------------------|------|------|
|  | Yusho patients (n=15)                   |      |      | Yusho suspected persons (n=43) |      |       | Fukuoka pref. residents (n=127) |      |      |
|  | Min.                                    | Max. | Mean | Min.                           | Max. | Mean  | Min.                            | Max. | Mean |
| 2,2',3,4,4',5,6-heptaCB (#182)                             | 14                                      | 210  | 110  | 1.89                           | 210  | 63    | 32                              | 280  | 90   |
| 2,2',3,4,4',5',6-heptaCB (#183)                            | 2.0                                     | 93   | 33   | ND                             | 50   | 15    | 6.5                             | 59   | 20   |
| 2,2',3,4,4',5,6-heptaCB (#181)                             | ND                                      | 12   | 1.6  | ND                             | 2.3  | 0.47  | ND                              | 0.8  | 0.23 |
| 2,2',3,3',4',5,6-heptaCB (#177)                            | 4.0                                     | 83   | 27   | 0.73                           | 65   | 15    | 5.1                             | 60   | 18   |
| 2,2',3,3',4,5,5'-heptaCB (#172)                            | 1.4                                     | 65   | 14   | ND                             | 19   | 6.0   | 3.4                             | 31   | 9.5  |
| 2,2',3,4,4',5,5'-heptaCB (#180)                            | 30                                      | 830  | 250  | 4.2                            | 460  | 120   | 74                              | 650  | 190  |
| 2,3,3',4,4',5',6-heptaCB (#191)                            | 1.0                                     | 32   | 5.9  | ND                             | 10   | 1.8   | 0.85                            | 7    | 2.4  |
| 2,2',3,3',4,4',5-heptaCB (#170)                            | 9.9                                     | 550  | 110  | 1.6                            | 140  | 39    | 22                              | 180  | 55   |
| 2,3,3',4,4',5,5'-heptaCB (#189)                            | 0.77                                    | 84   | 12   | ND                             | 8.6  | 2.5   | 1.3                             | 11   | 3.3  |
| 2,2',3,3',5,5',6,6'-octaCB (#202)                          | 1.4                                     | 16   | 7.3  | ND                             | 20   | 5.1   | ND                              | 130  | 9.0  |
| 2,2',3,3',4,5',6,6'-octaCB (#200)                          | 0.47                                    | 3.0  | 1.7  | ND                             | 2.9  | 0.88  | ND                              | 39   | 2.2  |
| 2,2',3,3',4',5,5',6-/2,2',3,3',4,5,5',6-octaCBs (#201/198) | 5.0                                     | 91   | 34   | ND                             | 67   | 20    | 12                              | 130  | 32   |
| 2,2',3,4,4',5,5',6-octaCB (#203)                           | 3.0                                     | 130  | 33   | ND                             | 48   | 15    | 8.9                             | 91   | 25   |
| 2,2',3,3',4,4',5,6-octaCB (#195)                           | 1.5                                     | 53   | 13   | ND                             | 20   | 5.6   | 1.9                             | 21   | 5.8  |
| 2,2',3,3',4,4',5,5'-octaCB (#194)                          | 5.5                                     | 150  | 39   | ND                             | 58   | 19    | 8.6                             | 130  | 27   |
| 2,3,3',4,4',5,5',6-octaCB (#205)                           | ND                                      | 7.4  | 1.6  | ND                             | 2.3  | 0.49  | 0.33                            | 2.7  | 0.99 |
| 2,2',3,3',4,5,5',6,6'-nonaCB (#208)                        | 1.3                                     | 8.5  | 3.5  | ND                             | 9.2  | 2.0   | 0.44                            | 7.4  | 2.5  |
| 2,2',3,3',4,4',5,6,6'-nonaCB (#207)                        | ND                                      | 6.5  | 2.0  | ND                             | 3.3  | 0.99  | 0.18                            | 3.2  | 1.1  |
| 2,2',3,3',4,4',5,5',6-nonanoCB (#206)                      | 1.9                                     | 33   | 8.6  | ND                             | 12   | 4.5   | 2.2                             | 20   | 6.3  |
| 2,2',3,3',4,4',5,5',6,6'-decaCB (#209)                     | 1.9                                     | 7.3  | 4.0  | ND                             | 8.0  | 3.0   | 1.6                             | 12   | 4.4  |
| Total triCBs   | 2.6                                     | 18   | 5.7  | ND                             | 26   | 6.5   | 2.4                             | 43   | 8.6  |
| Total tetraCBs   | 20                                      | 170  | 73   | 7.1                            | 230  | 65    | 18                              | 320  | 85   |
| Total pentaCBs   | 29                                      | 460  | 170  | 13                             | 400  | 110   | 41                              | 680  | 170  |
| Total hexaCBs  | 69                                      | 3600 | 860  | 16                             | 1300 | 390   | 200                             | 1900 | 600  |
| Total heptaCBs   | 67                                      | 2000 | 580  | 8.6                            | 990  | 280   | 160                             | 1290 | 410  |
| Total octaCBs  | 17                                      | 440  | 130  | 0.66                           | 200  | 66    | 38                              | 420  | 100  |
| Total nonaCBs  | 3.8                                     | 48   | 14   | 0.045                          | 23   | 8     | 2.8                             | 29   | 9.8  |
| Total PCB (ppb, whole blood basis)                         | 0.221                                   | 6.63 | 1.83 | 0.0521                         | 3.16 | 0.923 | 0.519                           | 4.60 | 1.39 |

\*ND: not detected

であり、一般住民に対してそれぞれ5.1倍、4.8倍、4.7倍、3.2倍、2.9倍、2.5倍、2.5倍の濃度であった。これらの化合物は油症原因ライスオイルから比較的高濃度に検出されている(20)。一方、未認定者における PCB 各異性体の平均濃度は一般住民と非常に近接しており、一般住民に対して0.89~1.4倍の範囲であった。

油症患者において、特異的に高濃度の残留が認められている異性体としては PCB156 が知られており、その残留濃度はパターン判定作業におけるパラメータとして用いられている。同様にパラメータとして使用されている PCB118 は油症患者では特異的に低く検出される化合物である。今回、PCB118 と同様に PCB105 の濃度は油症患者で特異的に低く検出された。PCB105 の濃度は、原因ライスオイルを摂取したことを示す新たな指標化合物となる可能性がある。

表 2.4 油症認定患者および未認定者における血液中 PCB 異性体の残留傾向。一般住民における各 PCB 異性体の平均濃度に対する比を求め、患者－未認定者で比較した。

| Congener   | Mean concentration ratios for<br>Fukuoka residents ( <i>n</i> =127) |  |
|--|---|--|
|  | Yusho patients<br>( <i>n</i> =10)                                   | Yusho suspected<br>persons ( <i>n</i> =19) |
| 2,4,4',5-tetraCB (#74)   | 1.1   | 1.3  |
| 2,2',4,4',5-pentaCB (#99)                                      | 2.5   | 1.1  |
| 2,3',4,4',5-pentaCB (#118)                                     | 0.87  | 1.0  |
| 2,3,4,4',5-pentaCB (#114)                                      | 1.8   | 1.1  |
| 2,3,3',4,4'-pentaCB (#105)                                     | 0.85  | 0.98                                       |
| 2,2',3,4',5,5'-hexaCB (#146)                                   | 1.5   | 0.94                                       |
| 2,2',4,4',5,5'-hexaCB (#153)                                   | 1.6   | 0.99                                       |
| 2,2',3,4,4',5-hexaCB (#137)                                    | 3.2   | 1.1  |
| 2,2',3,3',4,5'-hexaCB (#130)                                   | 2.3   | 1.0  |
| 2,3,3',4',5',6-hexaCB (#164)                                   | 1.6   | 0.92                                       |
| 2,2',3,4,4',5-hexaCB (#138)                                    | 2.0   | 0.95                                       |
| 2,3',4,4',5,5'-hexaCB (#167)                                   | 0.95  | 0.89                                       |
| 2,3,3',4,4',5-hexaCB (#156)                                    | 4.8   | 1.1  |
| 2,3,3',4,4',5'-hexaCB (#157)                                   | 5.1   | 1.1  |
| 2,2',3,3',5,5',6-heptaCB (#178)                                | 1.4   | 1.1  |
| 2,2',3,4,4',5,6-heptaCB (#182)                                 | 1.5   | 1.1  |
| 2,2',3,4,4',5',6-heptaCB (#183)                                | 2.2   | 1.1  |
| 2,2',3,3',4',5,6-heptaCB (#177)                                | 1.9   | 1.3  |
| 2,2',3,3',4,5,5'-heptaCB (#172)                                | 2.0   | 0.97                                       |
| 2,2',3,4,4',5,5'-heptaCB (#180)                                | 1.7   | 1.0  |
| 2,2',3,3',4,4',5-heptaCB (#170)                                | 2.5   | 1.1  |
| 2,3,3',4,4',5,5'-heptaCB (#189)                                | 4.7   | 1.1  |
| 2,2',3,3',4',5,5',6-/2,2',3,3',4,5,5',6-<br>octaCBs (#201/198) | 1.4   | 0.94                                       |
| 2,2',3,4,4',5,5',6-octaCB (#203)                               | 1.7   | 0.94                                       |
| 2,2',3,3',4,4',5,6-octaCB (#195)                               | 2.9   | 1.4  |
| 2,2',3,3',4,4',5,5'-octaCB (#194)                              | 1.8   | 1.1  |
| 2,2',3,3',4,4',5,5',6-octaCB (#206)                            | 1.7   | 0.97                                       |

一般の人々における PCB の食事経由の平均摂取量は、PCB の製造使用中止措置がとられた 1974 年以降ゆるやかに減少したが、近年は明確な減少傾向は見られずほぼ横ばいである。1995 年における調査結果では、食事経由の PCB 平均摂取量は約  $0.5\mu\text{g}/\text{person}/\text{day}$  と見積もられている (21)。また増田らは 2000～2002 年に油症患者 28 名及び一般市民 151 名から採取した血液を GC/MS (四重極型質量分析計) で分析し、24 種類の PCB 異性体を分離・定量した (22)。この結果によれば、一般人では「各 PCB 異性体濃度」と「年齢」との間に高い相関が見られたが、油症患者では PCB118, 138, 156, 180, 170 の 5 種類の異性体濃度に年齢との相関を認めなかった。この傾向は本研究結果とよく一致している。油症患者に特異的に検出される PCB 異性体の残留状況を把握することは、油症患者の識別性の向上に役立つと考えられる。

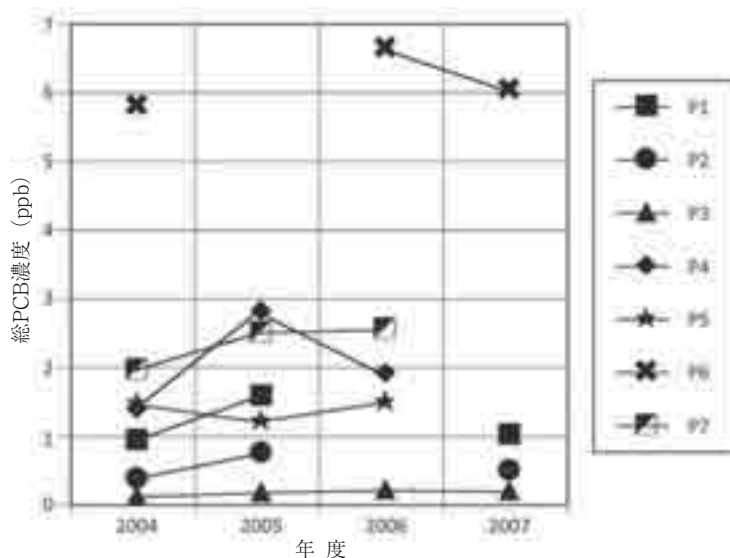


図 2.3 油症検診受診者（認定患者 P1～P7）の血中 PCB 濃度の推移（2004～2007 年度）

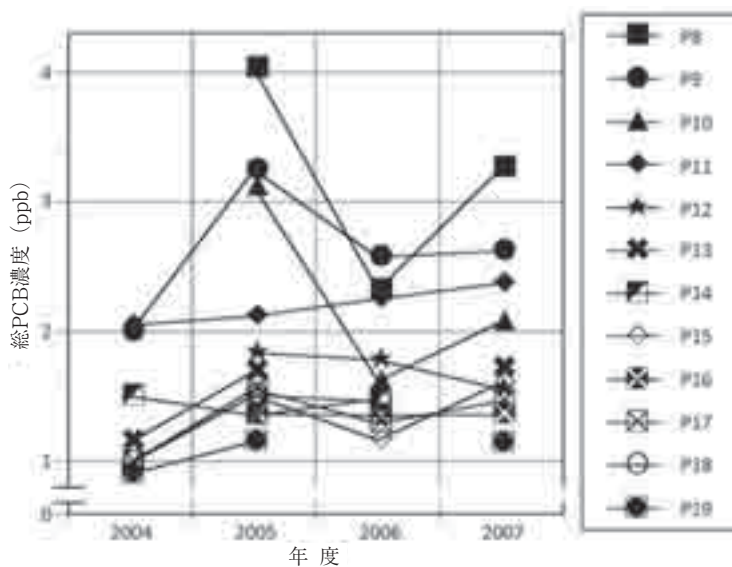


図 2.4 油症検診受診者（未認定者 P8～P19，血中濃度  $\geq 1$  ppb）の血中 PCB 濃度の推移（2004～2007 年度）

### 2.5 油症検診受診者の血液中 PCB 濃度の経年推移（2004～2007 年度）

HRGC/HRMS を用いて血液中 PCB の異性体分離分析を開始した 2004 年度から 2007 年度までの 4 ヶ年に得られたデータをもとに、当該期間に受診歴が 3 回以上の個人 29 名を対象として「PCB 濃度」及び「血中 PCB パターン」の推移を調べた。29 名の内訳は認定患者 7 名，未認定

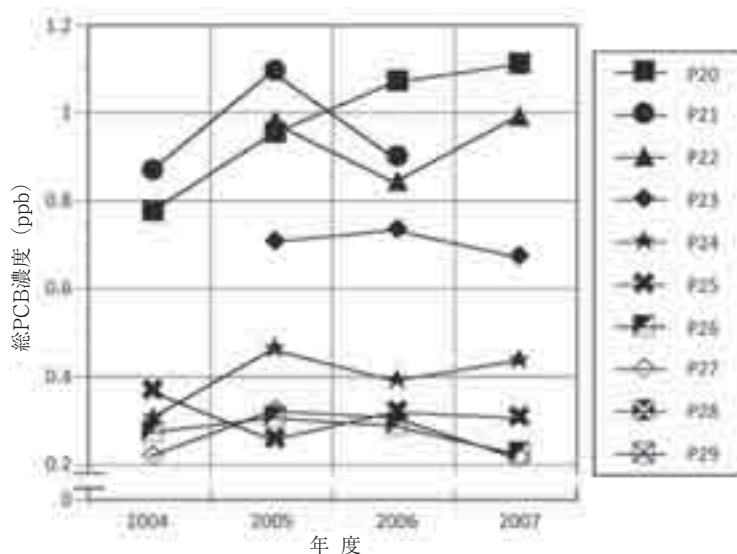


図2.5 油症検診受診者（未認定者 P20～P29, 血中濃度<1 ppb）の血中 PCB 濃度の推移（2004～2007年）

者22名であった。図2.3に認定患者7名の血中 PCB 濃度の推移を示した。図2.4及び2.5は未認定者における濃度推移である。図2.4は4ヵ年における平均 PCB 濃度が1 ppb 以上の受診者、図2.5は同様に1 ppb 未満の受診者について示した。

認定患者（図2.3）においては、1名（P6）の血中濃度が6～7 ppb の比較的高い濃度域を推移していたが、他の6名はいずれも3 ppb 未満であった。一方、筆者らが2004～2007年度に分析した対照血液の PCB 濃度は0.46～1.32 ppb（平均0.82 ppb）、2004年度に福岡県下で採取した健常者127名の血液中 PCB 濃度は0.52～4.60 ppb（平均1.39 ppb）であった。このように一部の認定患者を除き、多くの検診受診者と一般健常者との間で血液中 PCB 濃度に大きな差異が認められないのが現状である。

増田らの報告によると、油症認定患者の血液中 PCB 濃度は1976年から2005年にかけての30年間で約1/2に減少していた（12）。本調査における最近4ヵ年の結果を見る限りでは、血液中 PCB 濃度の明確な減少傾向は認定患者7名及び未認定者22名には認められず、多少の変動はあるものの横ばいで推移していた（図2.3～2.5）。

2004～2007年度の29名の血液中 PCB パターンの判定結果を見ると、4名において BC-C 間の変動が認められたほかは、各々のパターン判定結果に変化は認められなかった。患者 P6 と P7 においては、PCB の曝露から約40年の経過した時点においても、ガスクロマトグラムの形状は一般健常者と明確に区別され、判定結果に変動は認められず A パターンで保持されていた。

現在、油症診断における化学分析の項目としては、PCB、PCQ（ポリ塩化クアテルフェニル）、さらには2004年度より追加された PCDF（ポリ塩化ジベンゾフラン）の計3項目がある。油症発生から約40年が経過した時点で、典型的な油症患者において PCB の特異的な残留が認め

表 2.5 血液中 PCB パターンの経年推移 (2004~2007 年度)

| No. | 患者区分 | 検診年度 |      |      |      | PCB 平均濃度<br>(ppb) |
|-----|------|------|------|------|------|-------------------|
|     |      | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 |                   |
| P1  | 認定   | C    | C    | -    | C    | 1.18              |
| P2  | 認定   | BC   | BC   | -    | C    | 0.54              |
| P3  | 認定   | BC   | BC   | C    | C    | 0.17              |
| P4  | 認定   | B    | B    | B    | -    | 2.04              |
| P5  | 認定   | C    | C    | C    | -    | 1.39              |
| P6  | 認定   | A    | A    | A    | A    | 6.15              |
| P7  | 認定   | A    | A    | A    | -    | 2.34              |
| P8  | 未認定  | C    | C    | C    | -    | 3.20              |
| P9  | 未認定  | C    | C    | C    | C    | 2.61              |
| P10 | 未認定  | -    | BC   | C    | C    | 2.27              |
| P11 | 未認定  | C    | C    | BC   | C    | 2.20              |
| P12 | 未認定  | -    | C    | C    | C    | 1.73              |
| P13 | 未認定  | C    | C    | -    | C    | 1.52              |
| P14 | 未認定  | C    | C    | C    | -    | 1.45              |
| P15 | 未認定  | -    | C    | C    | C    | 1.43              |
| P16 | 未認定  | -    | C    | C    | C    | 1.36              |
| P17 | 未認定  | C    | C    | C    | C    | 1.33              |
| P18 | 未認定  | C    | C    | C    | -    | 1.32              |
| P19 | 未認定  | C    | C    | -    | C    | 1.07              |
| P20 | 未認定  | C    | C    | C    | C    | 0.98              |
| P21 | 未認定  | C    | C    | C    | -    | 0.95              |
| P22 | 未認定  | -    | C    | C    | C    | 0.94              |
| P23 | 未認定  | -    | C    | C    | C    | 0.70              |
| P24 | 未認定  | C    | C    | C    | C    | 0.40              |
| P25 | 未認定  | C    | C    | C    | C    | 0.31              |
| P26 | 未認定  | C    | C    | C    | C    | 0.27              |
| P27 | 未認定  | C    | C    | C    | C    | 0.27              |
| P28 | 未認定  | C    | C    | C    | C    | 0.12              |
| P29 | 未認定  | C    | C    | C    | C    | 0.06              |

られた。血液中 PCB の分析結果は油症診断に有用であり、検診を通じて PCB の体内残留の推移を把握することは、受診者の健康管理に寄与すると考えられる。

## 文 献

- 1) 中川礼子, 中村又善, 平川博仙, 堀 就英, 飯田隆雄 (1999) キャピラリーカラム GC/MS による油症患者及び健常者血液中 PCB の分析 — パックドカラム ECD/GC 従来法との比較 —. 福岡医誌 90, 184-191.
- 2) 鶴川昌弘, 中村彰夫, 榎本 隆 (1973) PCB の数値化法に関する研究. 食品衛生学雑誌 14, 415-424.
- 3) 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 60, 25-27.



- 4) 増田義人, 香川梨絵, 倉恒匡徳 (1974) 油症患者および一般人のポリ塩化ビフェニール. 福岡医誌 60, 17-24.
- 5) Yoshihara S, Nagata K, Yoshimura H, Kuroki H, and Masuda Y (1981) Inductive effect on hepatic enzymes and acute toxicity of individual polychlorinated dibenzofuran congeners in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 59, 580-588.
- 6) 倉恒匡徳, 青野正男, 吉田彦太郎 (1987) 序言. 福岡医誌 78, 181-192.
- 7) Masuda Y, (1985) Health status of Japanese and Taiwanese after exposure to contaminated rice oil. *Environmental Health Perspect.* 60, 321-325.
- 8) 幸田 弘, 増田義人 (1975) 九州大学付属病院油症外来患者の血中 PCB 濃度と臨床症状との関係. 福岡医誌 66, 624-628.
- 9) Beltchly JD (1984) Proceeding of PCB seminar, Ministry of Housing, Physical Planning and Environment, the Netherlands. pp. 343-372.
- 10) 厚生省環境衛生局長通知: 食品中に残留する PCB の規制について, 昭和 47 年 8 月 24 日, 環食第 442 号
- 11) Hirai T, Fujimine Y, Watanabe S, and Nakano T (2005) Congener-specific analysis of polychlorinated biphenyl in human blood from Japanese. *Environmental Geochemistry and Health.* 27, 65-73.
- 12) 増田義人, 吉村健清, 梶原淳睦, J. J. Ryan (2007) 油症発生より 38 年間の患者血中 PCBs, PCDFs の濃度変遷. 福岡医誌 98, 182-195.
- 13) 松村千里, 鶴川正寛, 中野 武, 江崎達也, 大橋 眞 (2002): キャピラリーカラム (HT-8PCB) による PCB 全異性体の溶出順位. 環境化学 12, 855-865.
- 14) 中川礼子, 芦塚由紀, 堀 就英, 平川博仙, 飛石和大, 飯田隆雄 (2003) 血中 PCB パターン判定における従来法と異性体分析法の同等性について. 福岡医誌 94, 144-147.
- 15) 堀 就英, 飛石和大, 芦塚由紀, 中川礼子, 戸高 尊, 平川博仙, 飯田隆雄 (2005) ゲル浸透クロマトグラフィー (GPC) 及び高分解能ガスクロマトグラフィー/高分解能質量分析計 (HRGC/HRMS) による血中 PCB 異性体別分析. 福岡医誌 96, 220-226.
- 16) Patterson DG Jr, Isaacs SG, Alexander LR, Turner WE, Hampton L, Bernert JT, and Needham LL (1991) Method 6, Determination in specific polychlorinated-p-dioxins and dibenzofurans in blood and adipose tissue by isotope-dilution high-resolution mass spectrometry. *Environmental carcinogens methods of analysis and exposure measurement, Vol. 11, IARC Scientific Publications No. 108, 343-355.*
- 17) 厚生省: 血液中のダイオキシン類測定暫定マニュアル (2000 年 12 月).
- 18) Todaka, T., Hirakawa H., Tobiishi K., and Iida T. (2003) New protocol of dioxins analysis in human blood. *Fukuoka Acta Medica* 94, 148-157.
- 19) 三村敬介, 田村水穂, 原口浩一, 増田義人 (1999) 油症患者母乳及び血液中の全 PCB 異性体の分析. 福岡医誌 90, 202-209.
- 20) 小栗一太, 赤峰昭文, 古江増隆 (2000) 油症研究 30 年の歩み. p 274, 九州大学出版会, 福岡.
- 21) 桑原克義, 松本比佐志, 村上保行, 堀 伸二郎 (1997) 19 年間 (1977 年~1995 年) におけるトータルダイエットスタディー法による大阪在住成人の PCB 及び有機塩素系農薬の 1 日摂取量の推移. *食品衛生学雑誌* 38, 286-295.
- 22) 増田義人, 原口浩一, 古野純典 (2003) 油症患者における PCB 異性体の 30 数年間にわたる特異な残留. 福岡医誌 94, 136-143.

### 第3章 油症検診受診者における血液中 PCQ 濃度の測定

中川礼子

ポリ塩化クアテルフェニル (PCQ) は分子構造がポリ塩化ビフェニル (PCB) の 2 量体であり、油症の原因となった米ぬか油に、PCB と同様に、高濃度で混入していた。その濃度は明らかにされているものとして、1968 年 2 月 5 日工場出荷油が 866 ppm (PCB は 968 ppm)、同年 2 月 9 日出荷油が 490 ppm (PCB は 151 ppm)、同年 2 月 10 日出荷油が 536 ppm (PCB は 155 ppm) であった (1,2)。PCQ の毒性は、カニクイザルを用いた経口投与実験で、5 mg/日では免疫抑制と肝臓肥大や肝細胞の肥大が観察されたが、体重減少や皮膚の異常はなく、0.5 mg/日では、コントロール群と比べて変化はなかったとの報告があった (3)。さらに、その他の毒性実験結果 (4) も併せて、PCQ が油症の主たる原因物質ではないことが明らかにされた。1978 年に油症原因油から (5)、また、1981 年に原因の米ぬか油を摂取した被害者の組織や血液中に、PCQ が初めて検出・同定された (6)。一方、一般コントロール群において血液中 PCQ 濃度は検出下限値 0.02 ppb 未満であった。当時、強毒性ポリ塩化ジベンゾフラン (PCDF) の原因油における存在やその油症における最優位の毒性的役割も明らかにされてはいたが、血液中の微量 PCDF の定量技術が確立されていなかったことなどから、PCQ 濃度が原因油の摂取の有無を示すものとして、1981 年油症診断基準の一つに採用された。PCQ は PCB よりもさらに異性体数が多いため、PCQ を完全塩素化し、生成した 6 種類の骨格 (図 3.1) の 18 塩素化クアテルフェニルのピーク高の和として測定する分析法が考案された。当初は、パックドカラムを用いたガスクロマトグラフィーによって、出現する 3 ピークを測定していたが、1988 年からはより精度の高いキャピラリーガスクロマトグラフィー (7) によって、6 つに分離したピーク (カラムの違いにより、5 本のピークになることもある) を測定する方法に変更し、その後、分析工程の小スケール化により、前処理に要する時間を短縮するなどの改良を加えながら現在に至っている (8)。

初期において、血液中 PCQ 濃度は自覚症状、臨床所見、PCB 濃度、及び油症の重篤度の段階とも強い相関のある血液中 PCB のガスクロマトグラムパターン (A, B, BC, C タイプ) とよく相関することが示された (9, 10)。その後も、PCQ が油症原因物質である PCDF と同様に難代謝性や高蓄積性の挙動を示すことによるものとも思われるが、油症患者において血液 (皮下脂肪) 中 PCQ 濃度と一部の油症の症状との相関が見られた (11)。また、PCQ 濃度の分布は、2007 年においても 1981 年当時と同様に、PCB ガスクロマトグラムパターンとの間で明確な差異があることが示された (図 3.2) (12)。

福岡県では、1985 年から PCQ 測定が開始されており、血液中 PCQ 濃度は、ある油症患者においての観察結果では、1985 年の測定時から徐々に減少していた (8)。しかし、最近の数年間における減少度は図 3.3 に示されるように小さくなっている。

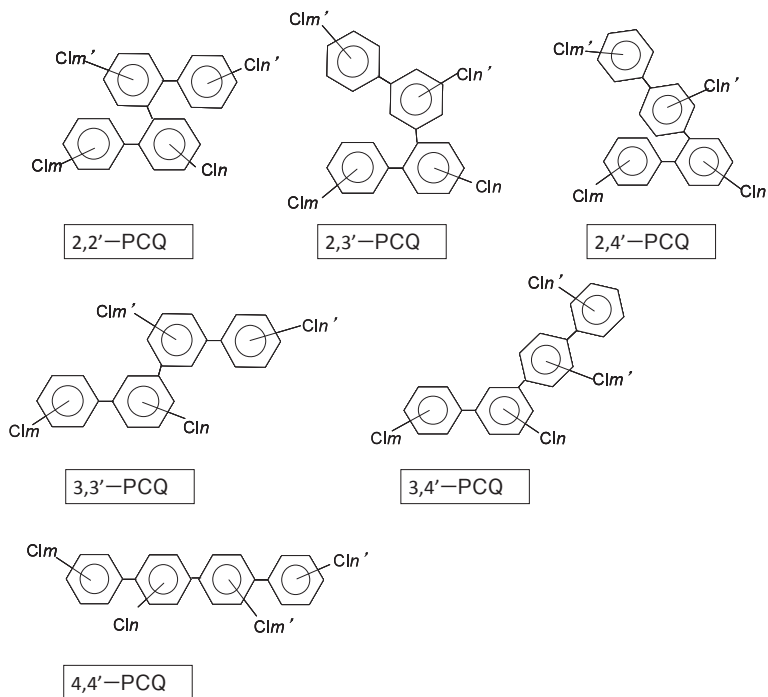


図 3.1 全 6 種の PCQ 構造異性体の化学構造

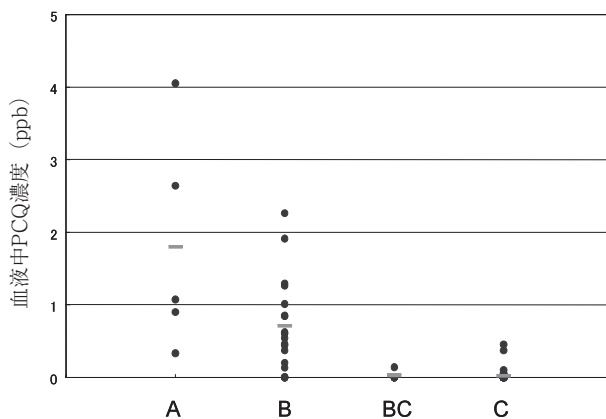


図 3.2 2005 年の定期油症検診での PCB パターンが異なる血液中 PCQ 濃度の分布。— は平均値を示す

PCQ 測定は、主として隠れた油症被害者の救済のために行われ、得られた PCQ 結果は被害者の診定会議に科学的根拠の一つとして提出されている。最近の 1999～2008 年の 10 年間の福岡県保健環境研究所で実施した PCQ 検査件数 (表 3.1) とその分布 (図 3.4) を示した。対象者は「所見無し」, 「経過観察」, 「初回受診」に区分された未認定者 160 名及び認定患者 1 名 (陽性コ

表3.1 1999～2008年までの福岡県保健環境研究所でのPCQ検査件数

| 受診者内訳    | 1999 | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 累計  | 10年間で1回以上<br>受診した人数 |
|----------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|-----|---------------------|
| 受診者数(人)  | 2    | 3    | 4    | 25   | 24   | 31   | 55   | 45   | 55   | 55   | 299 | 161                 |
| うち患者数(人) | 1    | 1    | 1    | 1    | 1    | 1    | 1    | 1    | 1    | 1    | 10  | 1                   |
| 未認定者(人)  | 1    | 2    | 3    | 24   | 23   | 30   | 54   | 44   | 54   | 54   | 289 | 160                 |

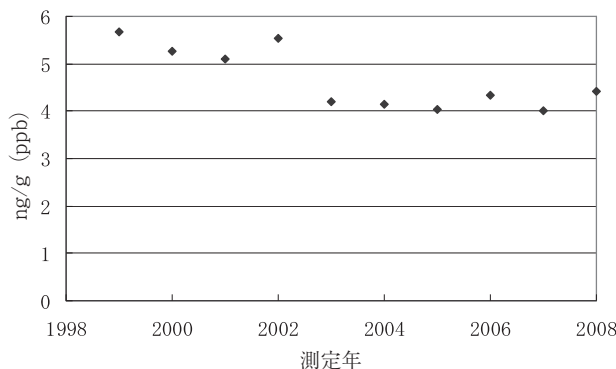


図3.3 1999～2008年における典型的油症患者血液中PCQ濃度の経年推移

ントロール)で、未認定者を出生年が油症発生の1968年を基点とした4グループに分けた(表3.2)。

表3.2に示したように、1968年当時すでに7歳以上であった受診者99名(I)の中には、20名に0.02～1.11 ppbの濃度範囲で、PCQが検出された(検出率20.2%)。1968年当時1～6歳児であった受診者(II)のグループには、12名中3名(当時2歳、4歳、6歳)にそれぞれ0.14 ppb、0.05 ppb、0.02 ppb検出された(検出率25.0%)。また、1968～1978年に出生した受診者(III)のグループには28名中1名のみPCQが0.13 ppb検出された(検出率3.6%)。その受診者は1968年に出生した2名のうちの1名であった。なお、1978年以降1991年までに出生した受診者21名(IV)にはPCQは検出されなかった。以上の事実を総合すると、福岡県の油症検診では、PCQの確たる検出は少なくとも出生が1968年以前(グループI、II及び1968年出生者)に見られることであった。

この10年間に福岡県で新たに認定された受診者11名を表3.3に示した。PCQ濃度が低い症例が見られるが、他の基準や所見を含め総合的に診定されたと思われる。

近年、1990年前後以降に出生する3世代児へのPCQの移行が今後の「小児への健康影響」問題の一つとして懸念されている。しかしながら、それを裏付ける知見が明確には得られていない。今後、この点に関して、高いPCQ濃度を有する患者家族における世代間での検証が最優先になるであろう。

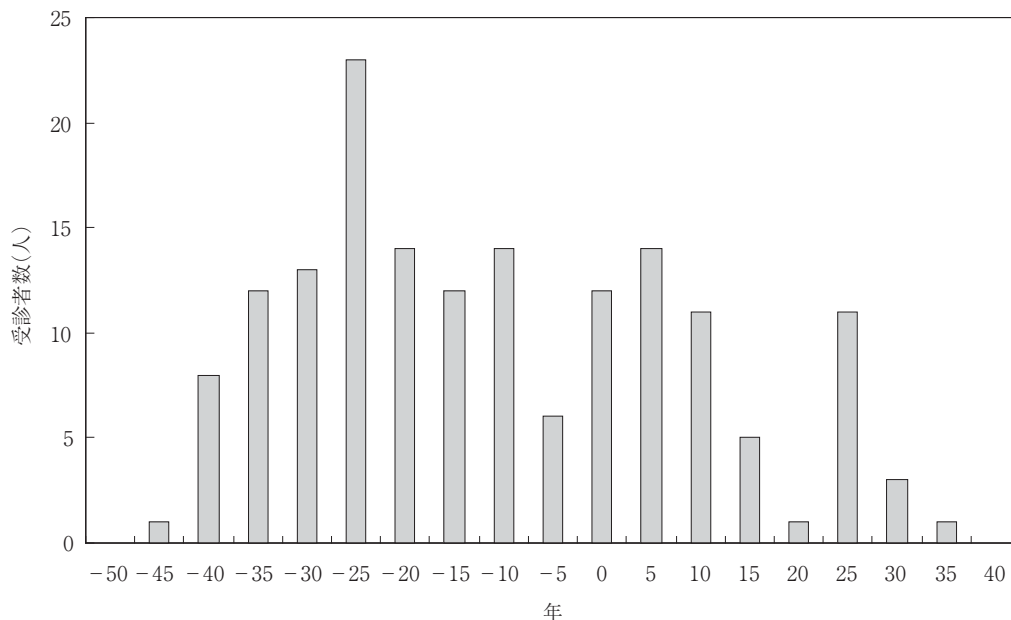


図3.4 1968年出生を0とした場合の受診者161名の年齢分布  
 正(負)の数字は1968年よりそれぞれ後(前)に出生する(した)までの年数を示す。  
 年区分0は0~4.9を、5は5~9.9を示す。

表3.2 1999~2008年の受診者の血液中PCQ検査結果の総括

|                    | 人   | PCQが0.02ppbを超え検出された人数 | 割合(%) |
|--------------------|-----|-----------------------|-------|
| 未認定者全体             | 160 | 24                    | 15.0  |
| 1968年当時7歳以上(I)     | 99  | 20                    | 20.2  |
| 1968年当時乳幼児1~6歳(II) | 12  | 3                     | 25.0  |
| 1968~1978年出生者(III) | 28  | 1                     | 3.6   |
| 1979~1991年出生者(III) | 21  | 0                     | 0.0   |

表3.3 1999~2008年に新たに認定された受診者

|   | PCQ濃度<br>(ppb) | PCB濃度<br>(ppb) | PCBパターン | PCDF濃度<br>(pg/g.lipid) |
|---|----------------|----------------|---------|------------------------|
| A | 1.11           | 2.10           | B       | 263.1                  |
| B | 1.05           | 1.82           | B       | 202.3                  |
| C | 0.87           | 1.82           | B       | 117.6                  |
| D | 0.23           | 1.39           | B       | 131.9                  |
| E | 0.20           | 0.57           | B       | 72.4                   |
| F | 0.14           | 0.72           | BC      | 16.1                   |
| G | 0.13           | 1.50           | B       | 6.8                    |
| H | 0.08           | 4.00           | C       | 83.5                   |
| I | 0.08           | 0.42           | B       | 14.3                   |
| J | 0.06           | 0.47           | C       | 4.9                    |
| K | 0.05           | 1.24           | C       | 54.9                   |
| L | 0.03           | 0.88           | C       | 61.3                   |

## 文 献

- 1) Miyata H, Kashimoto T, Kunita N (1978) Studies on the compounds related to PCB (V). Detection and determination of unknown organochlorinated compounds in Kanemi rice oil caused the Yusho. *J. Food Hyg. Soc.* 19, 364-371.
- 2) Miyata H, Murakami Y, Kashimoto T (1978) Studies on the compounds related to PCB (VI). Determination of polychlorinated quaterphenyl (PCQ) in Kanemi rice oil caused the "Yusho" and investigation on the PCQ formation. *J. Food Hyg. Soc.* 19, 417-425.
- 3) Hori S, Obana H, Kashimoto T, Otake T, Nishimura H, Ikegami N, Kunita, N. and Uda H. (1982) Effect of polychlorinated biphenyls and polychlorinated quarterphenyls in Cynomolgus monkey (*Macaca Fascicularis*). *Toxicology.* 24, 123-139.
- 4) Takenaka S, Iida T, Nagase M (1985) Accumulation, excretion and effects on hepatic enzymes of polychlorinated quaterterphenyl congeners in rats. *J. Pharmacobio-Dyn.* 8, 571-577.
- 5) Kamps LR, Trotter WJ, Young SJ, Carson L. J, Roach JAG, Sphone JA, Tanner JT and McMahan B (1978) Polychlorinated quarter-phenyls identified in rice oil associated with Japanese "Yusho" poisoning. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 20, 589-591.
- 6) Kashimoto T, Miyata H and Kunita N (1981). The presence of polychlorinated quarterphenyls in the tissues of Yusho victims. *Cosmet. Toxicol.* 19, 335-340.
- 7) 飯田隆雄, 深町和美, 竹中重幸, 中川礼子, 高橋克巳 (1988). ポリ塩化クアテルフェニルのキャピラリーガスクロマトグラフィーによる定量 (1988). *分析化学* 37, 230-235.
- 8) 芦塚由紀, 中川礼子, 平川博仙, 堀 就英, 飯田隆雄 (2005) 油症検診における血液中ポリ塩化クアテルフェニルの分析. *福岡医誌* 96, 227-231.
- 9) 飯田隆雄, 芥野岑男, 高田 智, 中村周三, 高橋克巳, 増田義人 (1981) ヒト血液中におけるポリ塩化ビフェニルおよびポリ塩化クアテルフェニル. *福岡医誌* 72, 185-191.
- 10) 片岡恭一郎, 大久保彰人, 篠原志郎, 高橋克巳, 増田義人 (1983) 福岡県における油症検診データの統計解析. *福岡医誌* 74, 296-301.
- 11) 中川礼子, 高橋克巳 (1991) PCB 及びその関連化合物体内残留濃度の油症診断への適用に関する研究. *福岡医誌* 82, 280-294.
- 12) 芦塚由紀, 中川礼子, 平川博仙, 堀 就英, 梶原淳睦, 飯田隆雄, 吉村健清 (2007) 2005年度油症検診における血液中ポリ塩化クアテルフェニルの分析. *福岡医誌* 98, 232-235.



## 第4章 油症患者の血液中 PCDF 濃度の測定

梶原淳睦

### 4.1 概 要

油症の原因であるライスオイルには PCB だけでなく、PCB を熱媒体として高温に加熱して使用したために生じたと考えられる PCDF や PCT, PCQ その他の PCB 関連化合物をも含んでいることが明らかになった (1,2)。さらに油症原因の物質の毒性を解析した結果、油症を引き起こした主役は、当初考えられた PCB ではなく、原因ライスオイル中の濃度が PCB の約 1/200 に過ぎない PCDF が、圧倒的に重要な役割を演じており、油症はこれら PCB 関連化合物による複合中毒であることが分かった (3,4)。中でも 2,3,4,7,8-ペンタクロロジベンゾフラン (PeCDF) が最も重要な原因物質であると推測された。しかし、油症患者の血液中に存在する 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度の測定には当初、数百グラム、1980 年代に入り高分解能の GC/MS が測定に用いられるようになって 50 g の血液が必要であり (5)、高齢になった個々の油症患者の血液中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度を測定することは負担が大きく困難であった。このため 2001 年より、ほとんどの患者から採血可能な 5~10 ml の血液から 2,3,4,7,8-PeCDF を正確に測定するため、抽出、クリーンアップ、高感度測定の一連の血液中ダイオキシン類分析システムを構築した (6,7)。この一斉分析法を用い 2001 年から 2008 年に延べ 2,410 名 (油症認定患者 1,606 名、未認定者 804 名) の血液中ダイオキシン類濃度を測定した (8,9,10,11)。また、2004 年に対照群として福岡県内の 60 歳以上の 127 名の一般人の血液中ダイオキシン類濃度を測定した。これらの血液中ダイオキシン類濃度測定結果のうち 2001、2002 年の油症認定患者の血液中ダイオキシン類濃度と対照群との解析により (12)、新しい油症診断基準が 2004 年に制定された。ここでは、これまでに測定した油症認定患者の血中ダイオキシン類濃度について性別、年齢群別に集計し解析した。

表 4.1 2001 年から 2008 年までの血液中ダイオキシン類濃度測定者数

|        | 2001 年 <sup>*1</sup> | 2002 年 | 2003 年 | 2004 年 | 2005 年 | 2006 年 | 2007 年 <sup>*2</sup> | 2008 年 <sup>*2</sup> | 累計    |
|--------|----------------------|--------|--------|--------|--------|--------|----------------------|----------------------|-------|
| 油症認定患者 | 78                   | 279    | 269    | 242    | 237    | 300    | 96                   | 105                  | 1,606 |
| 未認定者   | 3                    | 92     | 74     | 74     | 114    | 125    | 148                  | 174                  | 804   |
| 小計     | 81                   | 371    | 343    | 316    | 351    | 425    | 244                  | 279                  | 2,410 |

\*1: 福岡県内の油症認定患者と未認定者

\*2: 過去 3 年以内に血液中ダイオキシン類を測定していない油症認定患者と未認定者

表 4.2 油症認定患者血液中の PCDDs, PCDFs 及びノンオルソプロブナー PCB 濃度 (2001~2008 年)

| Congeners               | Yusho patients |       |          |        |              |           |        |       |              |       |       |          | Normal controls |       |          |        |              |          |       |       |              |        |       |          |             |       |          |     |              |         |        |      |              |       |       |         |     |      |        |     |     |        |
|-------------------------|----------------|-------|----------|--------|--------------|-----------|--------|-------|--------------|-------|-------|----------|-----------------|-------|----------|--------|--------------|----------|-------|-------|--------------|--------|-------|----------|-------------|-------|----------|-----|--------------|---------|--------|------|--------------|-------|-------|---------|-----|------|--------|-----|-----|--------|
|                         | 2001 (n=78)    |       |          |        | 2002 (n=279) |           |        |       | 2003 (n=269) |       |       |          | 2004 (n=242)    |       |          |        | 2005 (n=237) |          |       |       | 2006 (n=300) |        |       |          | 2007 (n=96) |       |          |     | 2008 (n=105) |         |        |      | 2004 (n=127) |       |       |         |     |      |        |     |     |        |
|                         | Mean           | SD    | Range    |        | Mean         | SD        | Range  |       | Mean         | SD    | Range |          | Mean            | SD    | Range    |        | Mean         | SD       | Range |       | Mean         | SD     | Range |          | Mean        | SD    | Range    |     | Mean         | SD      | Range  |      | Mean         | SD    | Range |         |     |      |        |     |     |        |
| 2,3,7,8-TCDD            | 1.8            | 1.1   | ND~4.1   | 1.7    | 0.8          | ND~4.4    | 1.7    | 0.8   | ND~5.6       | 1.4   | 0.8   | ND~4.4   | 1.6             | 1.4   | ND~17    | 1.8    | 1.0          | ND~6.7   | 1.4   | 0.8   | ND~5.3       | 1.3    | 0.8   | ND~4.5   | 1.9         | 0.8   | ND~4.3   | 1.9 | 0.8          | ND~4.5  | 1.9    | 0.8  | ND~4.5       | 1.9   | 0.8   | ND~4.5  |     |      |        |     |     |        |
| 1,2,3,7,8-PeCDD         | 20             | 11.0  | 3.3~54   | 11     | 5.9          | 1.5~47    | 9.7    | 5.4   | ND~45        | 9.7   | 5.6   | ND~39    | 10              | 6.0   | ND~43    | 11     | 6.0          | ND~43    | 7.6   | 4.6   | 1.2~32       | 8.8    | 5.0   | 2.3~27   | 9.0         | 3.4   | 3.2~20   | 8.8 | 5.0          | 2.3~27  | 9.0    | 3.4  | 3.2~20       | 8.8   | 5.0   | 2.3~27  | 9.0 | 3.4  | 3.2~20 |     |     |        |
| 1,2,3,4,7,8-HxCDD       | 2.4            | 1.8   | ND~7.7   | 2.9    | 1.8          | ND~11     | 2.6    | 1.6   | ND~8.5       | 2.6   | 1.6   | ND~8.5   | 3.0             | 1.9   | ND~10    | 3.3    | 1.9          | ND~12    | 2.7   | 1.6   | ND~10        | 2.8    | 1.7   | ND~10    | 3.6         | 1.9   | ND~9.8   | 3.6 | 1.9          | ND~9.8  | 3.6    | 1.9  | ND~9.8       | 3.6   | 1.9   | ND~9.8  | 3.6 | 1.9  | ND~9.8 | 3.6 | 1.9 | ND~9.8 |
| 1,2,3,6,7,8-HxCDD       | 57             | 43.4  | 4.4~230  | 53     | 41.7         | 6.0~290   | 50     | 42.6  | 3.8~350      | 49    | 41.5  | 4.8~260  | 51              | 40.8  | 4.0~270  | 50     | 41.5         | 3.9~310  | 35    | 34.6  | 5.9~240      | 36     | 27.1  | 7.7~160  | 28          | 11.0  | 7.3~70   | 36  | 27.1         | 7.7~160 | 28     | 11.0 | 7.3~70       | 36    | 27.1  | 7.7~160 | 28  | 11.0 | 7.3~70 |     |     |        |
| 1,2,3,7,8,9-HxCDD       | 4.6            | 2.3   | ND~11    | 5.1    | 3.8          | ND~41     | 3.9    | 2.7   | ND~18        | 4.3   | 3.1   | ND~23    | 4.8             | 3.2   | ND~24    | 5.2    | 3.3          | ND~24    | 3.8   | 3.0   | ND~23        | 4.7    | 3.7   | ND~31    | 4.5         | 2.8   | ND~16    | 4.7 | 3.7          | ND~31   | 4.5    | 2.8  | ND~16        | 4.7   | 3.7   | ND~31   | 4.5 | 2.8  | ND~16  |     |     |        |
| 1,2,3,4,6,7,8-HpCDD     | 27             | 20.7  | 5.4~140  | 63     | 53.7         | 11~560    | 39     | 22.9  | 8.5~170      | 50    | 25.9  | 14~200   | 47              | 30.0  | 8.1~320  | 52     | 29.9         | 13~290   | 48    | 29.3  | ND~240       | 61     | 37.8  | 16~230   | 78          | 55.4  | 18~470   | 61  | 37.8         | 16~230  | 78     | 55.4 | 18~470       |       |       |         |     |      |        |     |     |        |
| OCDD                    | 670            | 750.5 | 140~6200 | 880    | 728.2        | 170~9200  | 760    | 438.9 | 150~3700     | 720   | 370.3 | 180~2300 | 800             | 636.9 | 230~7900 | 840    | 467.6        | 230~4000 | 707.9 | 439.6 | 220~3300     | 650    | 417.2 | 190~2700 | 1200        | 938.3 | 180~7600 |     |              |         |        |      |              |       |       |         |     |      |        |     |     |        |
| Total PCDD              | 780            | 766   | 180~6400 | 1000   | 782          | 210~9800  | 870    | 470   | 180~3900     | 830   | 407   | 210~2500 | 900             | 673.1 | 290~4200 | 960    | 506.2        | 270~4200 | 800   | 488.5 | 270~4300     | 760    | 465.8 | 251~3100 | 1300        | 1003  | 210~8200 |     |              |         |        |      |              |       |       |         |     |      |        |     |     |        |
| 2,3,7,8-TCDF            | 1.8            | 2.5   | ND~14    | 1.4    | 0.9          | ND~6.3    | 1.2    | 0.7   | ND~4.9       | 1.8   | 1.6   | ND~9.7   | 3.0             | 3.8   | ND~25    | 2.2    | 1.9          | ND~13    | 1.0   | 0.7   | ND~4.5       | 2.5    | 5.3   | ND~48    | 1.0         | 0.7   | ND~4.5   |     |              |         |        |      |              |       |       |         |     |      |        |     |     |        |
| 1,2,3,7,8-PeCDF         | 1.1            | 0.9   | ND~4.2   | 0.9    | 0.8          | ND~6.3    | 0.8    | 0.7   | ND~5.6       | 0.9   | 0.8   | ND~5.4   | 1.3             | 1.7   | ND~13    | 1.2    | 1.2          | ND~9.6   | 0.7   | 0.6   | ND~5.1       | 1.6    | 3.0   | ND~27    | 0.7         | 0.5   | ND~4.6   |     |              |         |        |      |              |       |       |         |     |      |        |     |     |        |
| 2,3,4,7,8-PeCDF         | 260            | 315.3 | 6.7~1800 | 190    | 252.1        | 3.1~1900  | 180    | 240.2 | 2.6~2000     | 180   | 241.7 | 2.9~1600 | 180             | 240.1 | 3.2~1700 | 170    | 226.6        | 3.3~1800 | 70    | 120.0 | 2.9~810      | 110    | 172.4 | 3.4~900  | 17          | 7.7   | 6.0~63   |     |              |         |        |      |              |       |       |         |     |      |        |     |     |        |
| 1,2,3,4,7,8-HxCDF       | 83             | 117.2 | 2.0~630  | 59     | 99.6         | ND~770    | 52     | 87.2  | ND~740       | 50    | 83.8  | ND~600   | 48              | 86.2  | ND~700   | 45     | 77.0         | ND~580   | 20    | 62.6  | ND~560       | 27     | 47.7  | ND~260   | 5.0         | 2.7   | ND~20    |     |              |         |        |      |              |       |       |         |     |      |        |     |     |        |
| 1,2,3,6,7,8-HxCDF       | 30             | 34.4  | ND~180   | 22     | 29.1         | ND~210    | 20     | 27.0  | ND~230       | 19    | 24.5  | ND~180   | 18              | 26.1  | ND~180   | 18     | 22.7         | ND~180   | 9.5   | 18.7  | ND~170       | 12     | 14.6  | ND~80    | 5.7         | 2.6   | ND~16    |     |              |         |        |      |              |       |       |         |     |      |        |     |     |        |
| 2,3,4,6,7,8-HpCDF       | ND             | ND    | ND       | ND     | ND           | ND        | 1.2    | 0.6   | ND~5.5       | 1.2   | 0.6   | ND~5.3   | 1.2             | 0.8   | ND~9.8   | 1.1    | 0.3          | ND~2.5   | 1.4   | 1.2   | ND~8.0       | 1.2    | 0.8   | ND~5.2   |             |       |          |     |              |         |        |      |              |       |       |         |     |      |        |     |     |        |
| 1,2,3,7,8,9-HxCDF       | ND             | ND    | ND       | ND     | ND           | ND        | ND     | ND    | ND           | ND    | ND    | ND       | ND              | ND    | ND       | ND     | ND           | ND       | ND    | ND    | ND           | ND     | ND    | ND       | ND          | ND    | ND       | ND  | ND           | ND      | ND     | ND   | ND           |       |       |         |     |      |        |     |     |        |
| 1,2,3,4,6,7,8-HpCDF     | 3.9            | 2.3   | ND~11    | 3.2    | 4.0          | ND~40     | 2.8    | 2.6   | ND~230       | 2.7   | 3.1   | ND~32    | 2.7             | 2.7   | ND~22    | 2.8    | 3.1          | ND~29    | 2.6   | 2.4   | ND~13        | 5.4    | 27.1  | ND~280   | 2.2         | 2.1   | ND~14    |     |              |         |        |      |              |       |       |         |     |      |        |     |     |        |
| 1,2,3,4,7,8,9-HpCDF     | ND             | ND    | ND       | ND     | ND           | ND        | 1.0    | 0.2   | ND~3.4       | ND    | ND    | ND       | 1.0             | 0.1   | ND~2.2   | ND     | ND           | ND       | 1.0   | 0.3   | ND~3.7       | ND     | ND    | ND       | 1.0         | 0.3   | ND~3.7   | ND  | ND           | ND      | 1.0    | 0.3  | ND~3.7       | ND    | ND    | ND      |     |      |        |     |     |        |
| OCDF                    | ND             | 2.0   | 0.4      | ND~9.1 | 2.0          | 0.2       | ND~5.6 | 2.3   | 2.5          | ND~38 | 2.1   | 1.0      | ND~18           | 2.0   | 0.5      | ND~9.5 | ND           | ND       | ND    | 3.3   | 13.2         | ND~140 | 2.1   | 1.4      | ND~18       | ND    | ND       | ND  | 3.3          | 13.2    | ND~140 | 2.1  | 1.4          | ND~18 |       |         |     |      |        |     |     |        |
| Total PCDF              | 380            | 461   | 18~2600  | 280    | 375          | 13~2700   | 260    | 352   | 12~2900      | 260   | 348   | 12~2400  | 250             | 353.7 | 13~2600  | 240    | 325.8        | 12~2600  | 110   | 197.2 | 12~1600      | 170    | 234.8 | 12~1300  | 37          | 14    | 15~86    |     |              |         |        |      |              |       |       |         |     |      |        |     |     |        |
| 3,4,4',5-TCB(81)        | 5.4            | 2.3   | ND~21    | 5.6    | 3.1          | ND~41     | 5.3    | 1.8   | ND~22        | 5.5   | 3.0   | ND~38    | 5.5             | 2.3   | ND~25    | 5.5    | 2.6          | ND~35    | 5.1   | 1.0   | ND~12        | 6.0    | 4.3   | ND~29    | 5.6         | 2.3   | ND~24    |     |              |         |        |      |              |       |       |         |     |      |        |     |     |        |
| 3,3',4,4'-TCB(77)       | 7.8            | 4.7   | ND~29    | 11     | 7.2          | ND~46     | 8.6    | 6.4   | ND~72        | 11    | 8.2   | ND~70    | 11              | 20.5  | ND~160   | 6.9    | 4.5          | ND~32    | 5.6   | 2.6   | ND~21        | 13     | 31.4  | ND~290   | 8.4         | 4.8   | ND~31    |     |              |         |        |      |              |       |       |         |     |      |        |     |     |        |
| 3,3',4,4',5-PeCB(126)   | 84             | 58.5  | 18~320   | 100    | 71.7         | ND~560    | 98     | 65.3  | 11~530       | 92    | 70.4  | ND~590   | 95              | 64.4  | ND~420   | 99     | 73.3         | 13~520   | 76    | 54.4  | ND~240       | 89     | 90.7  | 11~530   | 110         | 80.5  | 17~520   |     |              |         |        |      |              |       |       |         |     |      |        |     |     |        |
| 3,3',4,4',5,5-HxCB(169) | 210            | 166.0 | 31~960   | 200    | 154.5        | 13~1100   | 180    | 139.2 | 13~1100      | 140   | 98.5  | ND~770   | 160             | 113.2 | 12~860   | 180    | 131.7        | 15~1100  | 130   | 120.7 | 12~730       | 150    | 118.7 | 24~640   | 64          | 27.0  | 16~190   |     |              |         |        |      |              |       |       |         |     |      |        |     |     |        |
| Total Non-ortho PCBs    | 310            | 168   | 66~1000  | 320    | 186          | 28~1200   | 300    | 168   | 37~1200      | 240   | 138   | 26~960   | 270             | 147.6 | 36~1000  | 290    | 166.6        | 42~1200  | 220   | 150.6 | 27~820       | 260    | 201.8 | 45~1100  | 190         | 106   | 59~740   |     |              |         |        |      |              |       |       |         |     |      |        |     |     |        |
| Total                   | 1500           | 921   | 370~6800 | 1600   | 948          | 310~10000 | 1400   | 703   | 290~4900     | 1300  | 645   | 240~4000 | 1400            | 837.1 | 340~8600 | 1500   | 730.3        | 350~5200 | 1100  | 650.1 | 320~4500     | 1200   | 685.7 | 370~4000 | 1700        | 1045  | 290~850  |     |              |         |        |      |              |       |       |         |     |      |        |     |     |        |

◆ [WHO-98]

|                    |      |       |           |      |       |           |      |       |           |      |       |           |      |       |           |      |       |           |      |      |           |      |       |           |      |      |           |
|--------------------|------|-------|-----------|------|-------|-----------|------|-------|-----------|------|-------|-----------|------|-------|-----------|------|-------|-----------|------|------|-----------|------|-------|-----------|------|------|-----------|
| PCDDs-TEQ          | 29   | 14.0  | 5.7~70    | 20   | 10.4  | 3.3~78    | 18   | 9.9   | 2.2~82    | 17   | 10.1  | 2.4~67    | 18   | 10.7  | 3.5~74    | 19   | 10.7  | 4.0~80    | 14   | 8.8  | 3.0~61    | 15   | 8.4   | 4.3~46    | 15   | 5.7  | ND~34     |
| PCDFs-TEQ          | 140  | 171.8 | 4.1~970   | 110  | 137.9 | 2.1~1000  | 96   | 131.1 | 1.8~1100  | 98   | 131.3 | 2.0~900   | 95   | 131.2 | 2.1~910   | 91   | 123.0 | 2.1~970   | 38   | 67.4 | 1.9~480   | 60   | 92.1  | 2.2~490   | 10   | 4.3  | 3.5~34    |
| Non-ortho PCBs-TEQ | 11   | 5.8   | 2.2~33    | 12   | 7.7   | 0.6~59    | 12   | 6.9   | 1.4~56    | 11   | 7.3   | 0.6~62    | 11   | 6.8   | 0.8~44    | 12   | 7.7   | 1.6~54    | 8.9  | 6.0  | 0.6~26    | 10   | 9.9   | 1.1~58    | 12   | 8.2  | 2.0~54    |
| Total TEQ          | 180  | 180.5 | 14~1000   | 140  | 148.3 | 7.0~1100  | 130  | 141.2 | 5.5~1200  | 130  | 140.7 | 5.6~980   | 120  | 141.5 | 8.7~1000  | 120  | 133.6 | 8.0~1100  | 61   | 76.7 | 5.8~560   | 86   | 100.6 | 8.8~550   | 37   | 15.9 | 12~100    |
| Lipid (%)          | 0.35 | 0.07  | 0.20~0.56 | 0.34 | 0.06  | 0.21~0.56 | 0.36 | 0.06  | 0.24~0.64 | 0.35 | 0.05  | 0.23~0.53 | 0.34 | 0.04  | 0.26~0.48 | 0.34 | 0.04  | 0.24~0.47 | 0.32 | 0.06 | 0.20~0.53 | 0.32 | 0.06  | 0.23~0.47 | 0.33 | 0.05 | 0.22~0.49 |
| Age (years)        | 65.3 | 11.2  | 33~84     | 63.6 | 12.6  | 30~88     | 65.7 | 11.7  | 32~89     | 65.5 | 11.8  | 26~90     | 67.0 | 11.4  | 36~91     | 61.7 | 12.0  | 33~94     | 57.8 | 14.5 | 31~86     | 58.1 | 12.4  | 36~90     | 68.1 | 5.4  | 60~86     |

## 4.2 油症患者の血液中 PCDF 濃度

2001年から2008年までの血液中ダイオキシン類濃度測定者数を表4.1に示した。2001年に福岡県の油症一斉検診受診者のうち血液中ダイオキシン類検査の希望者81名の測定を開始した。翌2002年から2006年までは全国の油症一斉検診受診者を対象に血液中ダイオキシン類検査希望者、さらに2007年、2008年は過去3年以内に血液中ダイオキシン類を測定していない油症認定患者と未認定者全員の血液中PCDF濃度を測定した。このため2007年から油症認定患者の測定者数は減少しているが、2004年の油症診断基準の追加、2007年のカネミ油症特例法の成立後に認定を求める未認定者の受診が増加した。

2001年から2008年までの各年の血液中ダイオキシン類濃度測定結果を表4.2に示した。各年の受診者は異なるので年度間の直接比較はできないが、油症認定患者のTotal TEQの平均値は61~180pg-TEQ/g lipidsで、一般人のTotal TEQの平均値37pg-TEQ/g lipidsの1.6~4.9倍、2,3,4,7,8-PeCDF濃度の平均値は油症患者が70~260pg/g lipidsで、一般人が17pg/g lipidsで4.1~15.3倍高かった。先にも述べたが2007年以降は油症認定患者のダイオキシン類測定対象が変わっているため平均濃度が大きく変化している。2001年から2008年に延べ2,410名（油症認定患者1,606名、未認定者804名）の血液中ダイオキシン類濃度を測定したが、複数回検診を受診した油症認定患者および未認定者が存在するため油症認定患者の実数は611名、未認定者の実数は387名であった。これは2008年に確認されている油症認定患者1,933名の31.6%に相当する。

これまでに血液中ダイオキシン濃度を測定した油症認定患者611名について血液中2,3,4,7,8-PeCDF濃度の解析を行った。血液中2,3,4,7,8-PeCDF濃度の経年変化を解析したところ数年程度の短期間ではほとんど変化しなかったため、1度しか分析していない油症認定患者はその濃度を、複数回測定している場合は最後に測定した直近の濃度をその油症認定患者の血中濃度として解析した。血液中ダイオキシン濃度を測定した油症認定患者611名の2008年時点での平均年齢は65.3歳、男女の内訳は男性300名（平均年齢64.3歳）、女性311名（66.3歳）であり、血液中ダイオキシン濃度の平均値140pg-TEQ/g lipids、中央値53pg-TEQ/g lipids、男性は平均値68pg-TEQ/g lipids、中央値32pg-TEQ/g lipids、女性は平均値210pg-TEQ/g lipids、中央値100pg-TEQ/g lipidsと女性の方が高い値を示した。血液中ダイオキシン濃度を測定した油症認定患者611名の2,3,4,7,8-PeCDF濃度の分布を図4.1に示した。約半数の306名は50pg/g lipids以下の濃度であったが、1,000pg/g lipidsを超える者も4名存在した（全て女性）。男女別では男性の64%（193名）は50pg/g lipids以下であったが、女性は36%（113名）が50pg/g lipids以下であった。また、女性の半数以上の157名は100pg/g lipidsを超えている（図4.2）。

2008年時点での年齢区分ごとの2,3,4,7,8-PeCDFの平均血液中濃度を表4.3に示した。油症事件が発生した1968年以降に生まれた39歳以下及び事件発生当時10歳以下であった40歳代では2,3,4,7,8-PeCDF濃度の平均値はほぼ一般人と同レベルであるが、一部、濃度が高い者も見られる。2,3,4,7,8-PeCDF濃度の平均値が最も高い年代は70歳代で、以下、80歳以上、60歳代、50歳代の順であった。すべての年齢層で女性の血液中2,3,4,7,8-PeCDF濃度の平均値

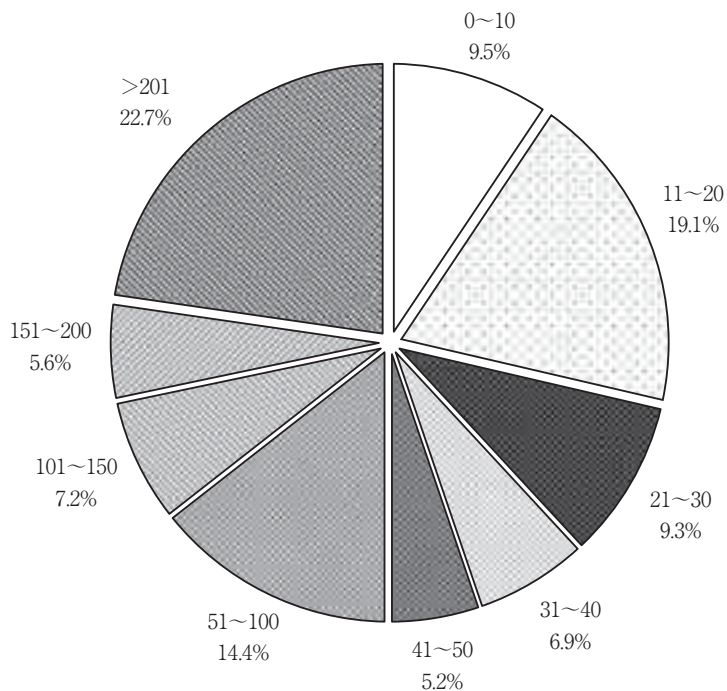


図 4.1 油症認定患者の血液中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度分布 (n = 611, pg/g lipids)

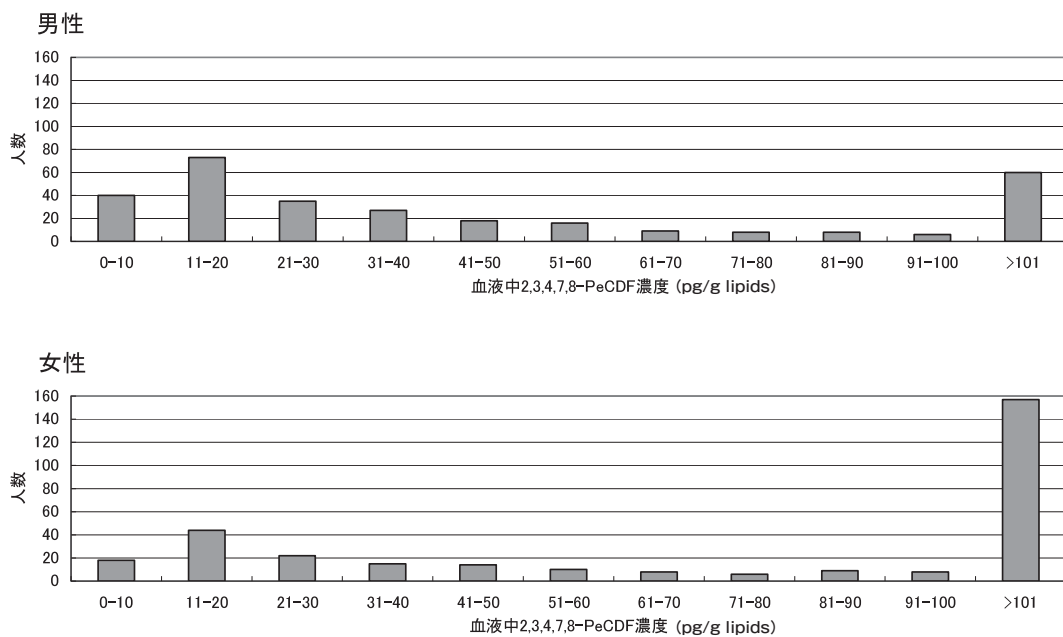


図 4.2 油症認定患者の血液中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度の分布 (男女別)

表 4.3 油症認定患者の性別、年代別血液中2,3,4,7,8-PeCDF 濃度の分布 (pg/g lipid)

|       | 全体 (n = 611) |      |     |       |     |       | 女性 (n = 311) |      |     |       |     |       | 男性 (n = 300) |      |     |       |     |     |
|-------|--------------|------|-----|-------|-----|-------|--------------|------|-----|-------|-----|-------|--------------|------|-----|-------|-----|-----|
|       | 人数           | Mean | Med | SD    | Min | Max   | 人数           | Mean | Med | SD    | Min | Max   | 人数           | Mean | Med | SD    | Min | Max |
| 39歳以下 | 19           | 14   | 11  | 11.9  | 3.0 | 53    | 7            | 22   | 14  | 15.9  | 11  | 53    | 12           | 8.5  | 8.3 | 3.9   | 3.0 | 14  |
| 40歳代  | 88           | 22   | 16  | 23.2  | 2.9 | 150   | 38           | 26   | 16  | 30.7  | 2.9 | 150   | 50           | 19   | 16  | 14.8  | 3.8 | 85  |
| 50歳代  | 98           | 100  | 47  | 154.5 | 3.4 | 900   | 49           | 160  | 97  | 194.8 | 6.1 | 900   | 49           | 40   | 28  | 50.1  | 3.4 | 280 |
| 60歳代  | 129          | 150  | 60  | 210.7 | 5.5 | 1,400 | 72           | 220  | 150 | 250.9 | 10  | 1,400 | 57           | 61   | 34  | 80.9  | 5.5 | 510 |
| 70歳代  | 176          | 200  | 110 | 223.9 | 6.5 | 1,800 | 91           | 280  | 240 | 263.4 | 9.2 | 1,800 | 85           | 120  | 69  | 130.7 | 6.5 | 560 |
| 80歳以上 | 101          | 180  | 71  | 247.6 | 7.6 | 1,200 | 54           | 270  | 120 | 306.3 | 16  | 1,200 | 47           | 83   | 46  | 76.4  | 7.6 | 290 |
| 合計    | 611          | 140  | 53  | 204.3 | 2.9 | 1,800 | 311          | 210  | 100 | 252.7 | 2.9 | 1,800 | 300          | 68   | 32  | 93.9  | 3.0 | 560 |

は男性の1.4から4倍高い値を示し、最大値、中央値も女性の方が高い。女性の方が血液中2,3,4,7,8-PeCDF濃度が高い原因は、油症原因オイルの摂取量が多い、あるいは女性の方が体脂肪が多くダイオキシン類を蓄える傾向にあるなどが考えられる。

#### 文 献

- 1) Nagayama J, Masuda Y, Kuratsune M (1975) Chlorinated dibenzofurans in Kanechols and rice oils used by patients with Yusho. *Fukuoka Acta Med.* 66, 593-599.
- 2) Miyata H, Kashimoto T, Kunita N (1977) Detection and determination of polychlorodibenzofurans in normal human tissues and Kanemi rice oils caused "Kanemi Yusho". *J. Food Hyg. Soc.* 18, 260-265.
- 3) Vos J G, Koeman J H, Van der Maas H L, et al (1970) Identification and toxicological evaluation of chlorinated dibenzofuran and chlorinated naphthalene in two commercial PCBs. *Food Cosmet. Toxicol.* 8, 625-633.
- 4) Masuda Y, Kuroki H, Haraguchi K, et al (1986) PCDFs and related compounds in humans from Yusho and Yucheng incidents. *Chemosphere* 15, 1621-1628.
- 5) 厚生省「血液中のダイオキシン類測定暫定マニュアル」(2000年12月12日)。
- 6) Todaka T, Hirakawa H, Tobiishi K, et al. (2003) New protocol for dioxins analysis of human blood. *Fukuoka Igaku Zasshi* 94, 148-157.
- 7) Iida T, Todaka T, (2003) Measurement of blood dioxin in human blood : Improvement of analytical method. *Industrial Health* Vol.41, 197-204.
- 8) 飯田隆雄, 戸高 尊, 平川博仙, 他 (2003) 油症患者血中ダイオキシン類レベルの追跡調査 (2001年). *福岡医誌* 94 (5), 126-135.
- 9) Todaka T, Hirakawa H, Hori T, et al (2005) Follow-up Survey of Dioxins Concentrations in the Blood of Yusho Patients in 2002-2003. *Fukuoka Igaku Zasshi* 96, 249-258.
- 10) Todaka T, Hirakawa H, Hori H, et al (2007) Concentrations of polychlorinated dibenzo-p-dioxins, polychlorinated dibenzofuran, and non-ortho and mono-ortho polychlorinated biphenyls in blood of Yusho patients. *Chemosphere* 66, 1983-1989.
- 11) Todaka T, Hirakawa H, Kajiwara J, et al (2007) Dioxin Concentration in Blood of Patients Collected during Medical Check-up for Yusho in 2004-2005. *Fukuoka Acta Med.* 98, 222-230.

- 12) 徳永章二, 飯田隆雄, 古江増隆 (2005) 統計学的アプローチによる新油症診断基準の概念. 福岡医誌 96, 135-145.



## 第4章補論 長崎県における油症患者の血液中 PCB・PCQ濃度の測定

山之内公子

### 4補.1 はじめに

カネミ油症発生当時から長崎県は、「長崎油症研究班」を組織し、毎年五島市（玉之浦町・奈留町）及び長崎市で油症検診を実施するなど、油症の診断と治療法に関する研究等を行ってきた。

長崎県衛生公害研究所（現在、長崎県環境保健研究センター）では、1973年から血液中のポリ塩化ビフェニル（PCB）の分析を、1979年からポリ塩化クアテルフェニル（PCQ）の分析を開始し、各年度の分析結果はカネミ油症認定診査の基礎資料として長崎県認定審査会に提供してきた。35年間で延べ6,625人の血液試料を分析し、そのうち1,338人のデータについては経年変化を解析し、認定診査会に提供してきた。

### 4補.2 分析方法

#### (1) 標準液

PCB標準は、ガスクロ工業株式会社製のカネクロール KC300, KC400, KC500, KC600 を(1:1:1:1)に混合し調製した。

PCQ標準は福岡県保健環境研究所が、熱媒体使用済カネクロール400から抽出精製したものをを用いた。

#### (2) 試薬・試液

n-ヘキサン、エタノール、ジエチルエーテル、ジクロロメタン、無水硫酸ナトリウムは、関東化学社製の残留農薬・PCB分析用を用いた。炭酸水素ナトリウムは、和光純薬株式会社製の試薬特級を、水酸化カリウムは、林純薬工業株式会社製の試薬一級を用いた。5塩化アンチモンは、シグマ・アルドリッチジャパン株式会社製のPCB分析用を用いた。フロリジルは、和光純薬製のフロリジルPRを130℃で15時間活性化させ、アルミナは、メルク社製の Aluminiumoxid (70~230 mesh) を130℃で15時間活性化させたものをを用いた。

#### (3) 前処理方法（図1.4補.1）

血液試料に、2N-KOH・エタノール溶液20mlを加え環流冷却器を付して水浴上で1時間環流した。アルカリ分解後、n-ヘキサン30mlで2回抽出を行った。そのn-ヘキサン抽出液を合わせ、水20mlで2回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水後、K.D.濃縮器で5ml以下に濃縮した。

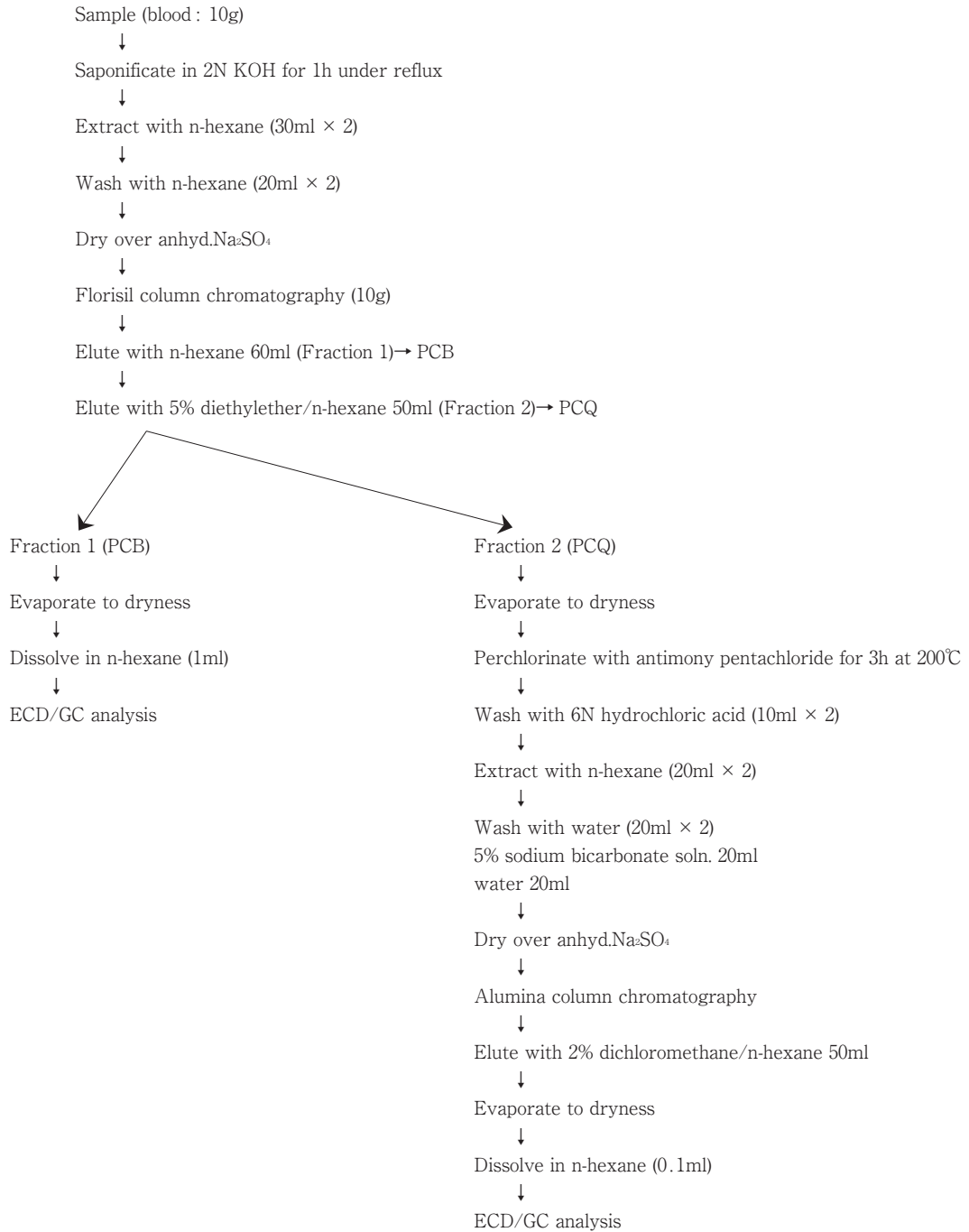


図4補.1 血中 PCB・PCQ 分析方法

この濃縮試料をフロリジルカラムクロマト（フロリジル：10 g, カラム：15 mmφ × 30 cm）により n-ヘキサン 60 ml（第1分画）で PCB, 5% ジエチルエーテル・n-ヘキサン 50 ml（第2分画）で PCQ を溶出させた。第1分画を濃縮後、ECD/GC で分析した。

PCQ 標準溶液および第2分画の濃縮液をガラスアンプルに移した後乾固し、5 塩化アンチモン 0.5ml を加え封管後、200℃ で3時間加熱し完全に塩素化を行った。この反応液の未反応の5 塩化アンチモンを 6N-HCl 10 ml で徐々に分解した後、n-ヘキサン 20 ml で2回抽出し、n-ヘキサン層を水 20 ml で2回、5% 炭酸水素ナトリウム溶液 20 ml で1回、さらに水 20 ml で1回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水した後、K.D.濃縮器で、約 1 ml に濃縮した。この濃縮試料をアルミナカラムクロマト（アルミナ：5 g, カラム：10 mmφ × 30 cm）により 2% ジクロロメタン・n-ヘキサン 50 ml で溶出させ、濃縮後 ECD/GC で分析した。

#### (4) 測定条件

##### ① PCB

機種：島津製作所株式会社 GC-2014

検出器：ECD（電子捕獲検出器）

カラム：SiliconeOV-1 2% Chromosorb W 80/100 mesh（ジーエルサイエンス株式会社）  
2.1m × 3.2mm I.D.

カラム温度：200℃

注入口温度：250℃

検出器温度：290℃

キャリアーガス：N<sub>2</sub> 40 ml/min

##### ② PCQ

機種：島津製作所株式会社 GC-2014

検出器：ECD（電子捕獲検出器）

カラム：2% SE-52 Uniport HP 100/200 mesh（ジーエルサイエンス株式会社）  
0.5m × 3.0mm I.D.

カラム温度：295℃

注入口温度：250℃

検出器温度：300℃

キャリアーガス：N<sub>2</sub> 30 ml/min

#### (5) データ処理

PCB の定量はピーク面積値と同じ数値化法 (1) により、PCQ の定量はピーク高和により行った。

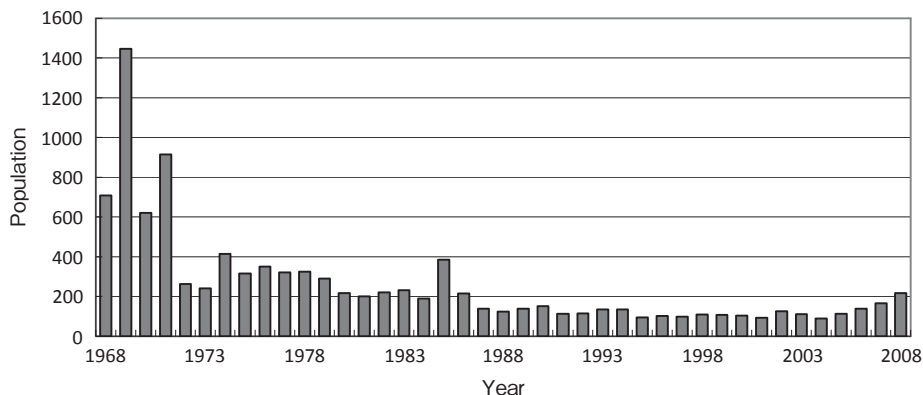


図4補.2 長崎県における油症検診受診者数の推移

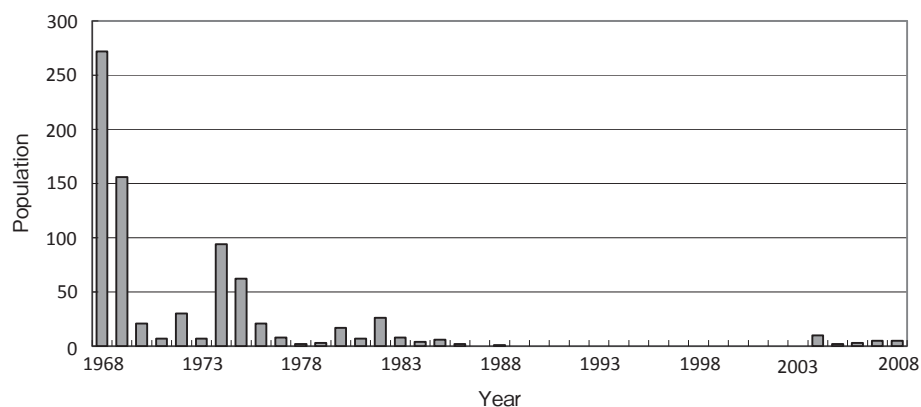


図4補.3 長崎県における認定患者数の推移

### 4補.3 結果

#### (1) 検診受診者数および認定患者数の推移

1968年から2008年までに延べ10,577人が検診を受診した(図4補.2)。

検診開始時は受診者が500人を超えていたが、1987年以降受診者は100人前後で推移してきた。2007年4月に、与党カネミ油症問題対策プロジェクトチームにおいてカネミ油症被害者救済策が決定し、カネミ油症患者の実態調査が実施されたこともあり、2008年度の受診者数は過去20年では最高になった。

認定患者数については、1988年以降認定される人はいなかったが、2004年に2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofuran (PeCDF) が油症診断基準に追加され、新たに25人が認定された(図4補.3)

2009年8月現在、長崎県の認定患者数は779人で、全国の認定患者の約4割を占める。

#### (2) 油症認定患者の血中 PCB・PCQ 濃度の経年変化

検診受診認定患者の血中 PCB・PCQ 濃度の濃度分布の経年変化を図4補.4, 5に示す。

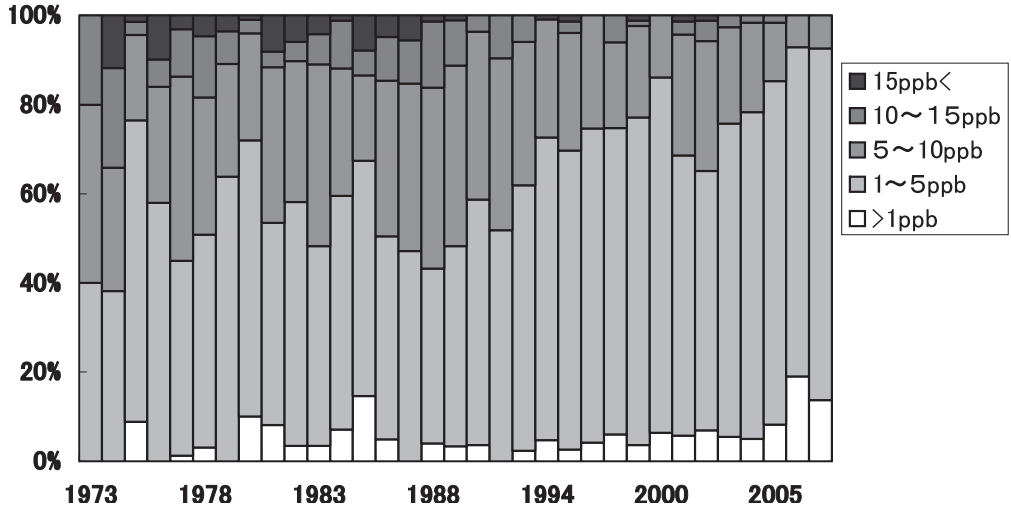


図4補.4 油症患者の血中PCB濃度分布の経年変化

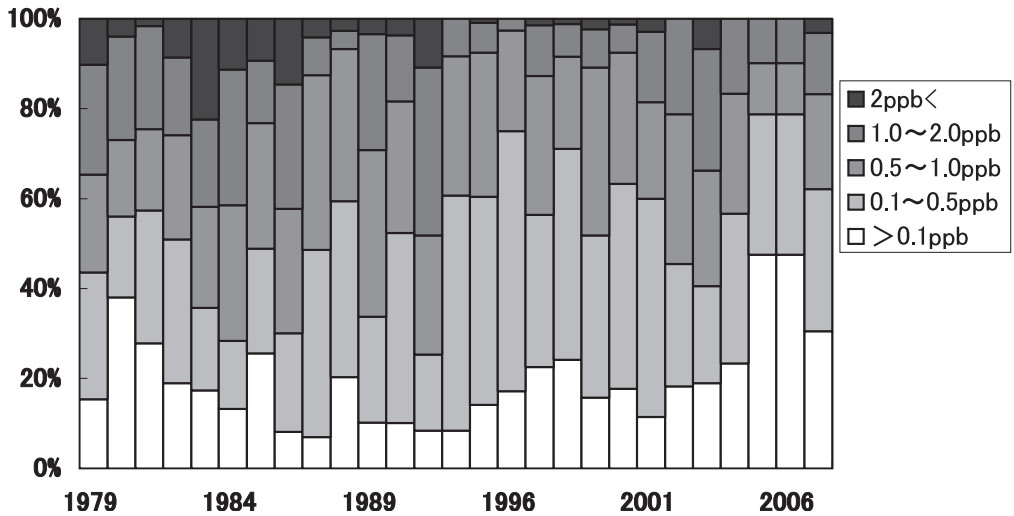


図4補.5 油症患者の血中PCQ濃度分布の経年変化

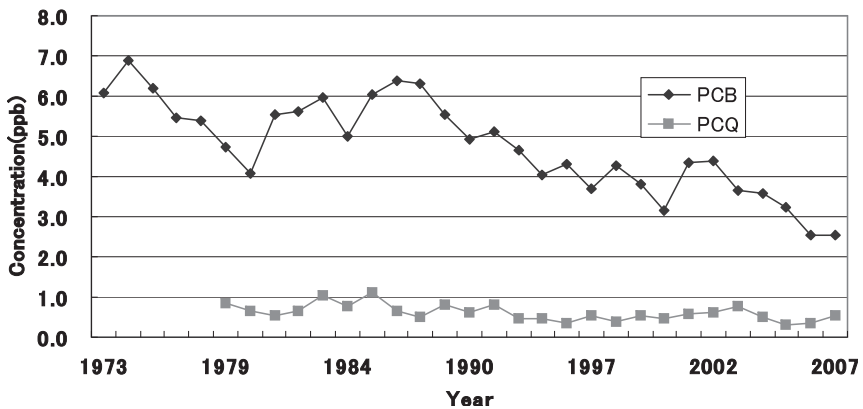


図4補.6 油症患者の血中PCB, PCQ濃度の経年変化

高濃度者の割合が年々減少し低濃度者の割合が増加している。

また、認定患者の PCB・PCQ 濃度の経年変化を図4補.6に示す。

生体内残留性の強さは、PCDF > PCB > PCQ (2) と推定されているが、PCBと比較するとPCQはあまり変化がみられず、体内半減期が長く、体外への排出が少ないと考えられる。

#### 文 献

- 1) 鵜川昌弘, 中村彰夫, 榎本 隆 (1973) PCBの数値化法に関する研究. 食品衛生学雑誌 14, 415.
- 2) 榎本 隆, 宮田秀明, 福島成彦, 他 (1983) 台湾 PCB中毒患者血液およびその原因. 福岡医誌 74 (5)255-268.



## 第5章 油症検診データベース

—— システムの構築と変遷 ——

片岡恭一郎，高尾佳子，小野塚大介，吉村健清

### 5.1 はじめに

カネミ油症事件は1968年に発生し、その後、各追跡調査班において独自の検診票を用いて検診が行われてきたが、1985年度からは検診票を統一し、全国油症一斉検診として、認定患者及び未認定患者を対象に11の追跡調査班で実施されている。その検診データを保管管理し、検診者の健康管理及び治療研究に資するために情報処理システムが構築され、1986年度から稼働した。

情報処理システムの変遷は大きく2期に分けられる。1期目は1986年度から2000年度におけるもので、汎用コンピュータを用いた集計や図表作成機能を主としたもので、単年度のバッチ処理に適したものであった(1)。2期目は2001年度から現在にいたるもので、過去の情報資源を継続しながら、検診時にノート型パソコンを用いて検診受診者と検診担当医とのコミュニケーションを図ることを主眼として油症検診データベースが構築された。ここでは、2001年度から構築が開始され2002年度から本格稼働した油症検診データベースの機能等の変遷、現状及び今後の展望について報告する。

### 5.2 油症検診データベース構築の変遷

2001年度から2008年度にかけての油症検診データベース構築の変遷を表5.1に示す。主な点について以下に詳述する。

2001年度は旧システムのデータを継続するとともに、検診会場において医師が容易に検診データを閲覧し、検診受診者とのコミュニケーションが図れるように個人検索画面を作成した。入力データは統一検診票の内科票（小児は小児科票）、皮膚科票、眼科票、歯科票及び検査票の各項目とし、そのデータベースの管理プログラムとしてはMicrosoft Accessを用いた。1986年度から2000年度の旧システムデータの957人が初期登録された。福岡県追跡調査班の一斉検診会場においてこのデータベースの稼働を試行した。

2002年度では①データベースの機能追加、②セキュリティの問題及び③データベースの運用について以下のとおり検討した。

#### ① データベースの機能追加

2001年度から一斉検診受診者の希望者における血中ダイオキシン類データの測定が福岡県追跡調査班において開始されたことに伴い、ダイオキシン類（lipid base）の個人別データを検索画面から参照できるようにし、検診受診者81人のダイオキシン類データを登録した。そのほか

表 5.1 データベース構築の変遷（2001～2008年度）

| 年度   | 事 項   |
|------|---|
| 2001 | Microsoft Access を用いたデータベースの構築開始<br>旧システムの 957 人のデータを新システムのデータベースに移行<br>検診票（内科，小児科，皮膚科，眼科，歯科，検査）の個人別検索画面（検索キーは ID，フリガナ，氏名）作成<br>福岡県追跡調査班の検診会場で検診データベースの試行   |
| 2002 | ダイオキシン類データの参照画面作成。福岡県追跡調査班のデータ 81 人登録<br>検索画面から内科，皮膚科，眼科及び検査票の新規入力及び修正機能の追加<br>検診情報画面に「検診年度」を検索項目として追加<br>追跡調査班等配布の CD-ROM の暗号化及び 2 重パスワードの付加並びにアンインストール時のデータ完全削除機能<br>追跡調査班に油症専用パソコンの配布。油症検診データベースの操作説明会実施 |
| 2003 | 検索画面から小児科及び歯科の新規入力及び修正機能の追加   |
| 2004 | 婦人科問診票データの入力フォーマット作成  |
| 2005 | 婦人科問診票及び尿中腫瘍マーカー（尿中ジアセチルスベルミン）の検索画面作成   |
| 2006 | 婦人科問診票データ及び尿中ジアセチルスベルミンデータの登録   |
| 2007 | データ量増加による操作性低下の解消，検索機能の充実等機能追加の検討<br>検診データの取り扱いについての基本方針確定  |
| 2008 | 骨密度検査及びアレルギー検査の参照画面を追加<br>検診情報画面に「受診者区分，検診受診の有無，追跡調査班」を検索項目として追加<br>一斉検診受診者と未受診者の区別項目の追加<br>（管理者用）シール印刷機能及びデータエクスポート機能の追加<br>家系図機能の追加（登録準備中）  |

パソコンから各検診票のデータ入力及びデータ修正を可能にするために入力及び修正画面の作成を行った。この作業は 2003 年度も引き続き実施された。

## ② セキュリティの問題

11 の追跡調査班で行われた検診データは当研究所においてデータベース化され，各追跡調査班に CD-ROM の形で配布される。個人情報のセキュリティ確保のために CD-ROM 内のファイルを SafeMelt（パスワード機能付きファイル圧縮・分割ソフト）を用いて暗号化した。また，CD-ROM 内のデータをパソコンで閲覧するときにインストール時とデータベース起動時の 2 度パスワードを要求するようにした。加えて，閲覧終了後ファイルがパソコン内に残らないように，アンインストール機能を付加した。

## ③ データベースの運用

セキュリティの強化とも関連するが，油症検診専用のノートパソコンを各追跡調査班に配布した。それに伴い，「油症検診データベース利用の手引き」を作成，配布し，油症検診用パソコン使用説明会を実施した。

2004 年度は，PCBs が内分泌攪乱作用を持つことが知られており油症患者への影響を調べるために産婦人科の調査が行われた (2)。また，2005 年度には尿中ジアセチルスベルミンが油症患者の尿中腫瘍マーカーになりうるかの調査が行われた (3)。これらの調査データをデータベース

から検索できるように検索画面の作成を行った。

2006年度では、2005年度に油症認定患者のうち連絡が取れた女性605人について油症相談員による婦人科疾患等のアンケート問診が実施された。そのうち問診に回答のあった357人についてデータベースに登録した。また、2005年度に福岡県追跡調査班の一斉検診を受診した者のなかで尿中腫瘍マーカー（尿中ジアセチルスベルミン）の検査に協力した129人についてデータベースに登録した。

2007年度では、2006年度の婦人科問診票及び尿中腫瘍マーカーの検査項目の増加で、データベースの操作性の低下が懸念されたため、表示方法等の全体的な見直しを行った。また、データベースの利用が進み、使用者から検索機能の充実や印刷機能、データエクスポート機能が求められていたため、機能追加の検討を行った。加えて、検診データの取り扱いについての基本方針を定めた(4)。

2008年度では、全国的に骨密度検査及びアレルギー検査を実施することとなり、検査票の検査項目として正式に検診票へ追加された。また、データベースの利便性の向上を目指し、検索機能の充実やシール印刷機能及びデータエクスポート機能の追加を行った。検索機能としては、より詳細に絞り込みが行えるように、受診者区分及び追跡調査班で検索が行えるようにした。そのほか、データベースには2005年度に実施された婦人科問診票データのように一斉検診のデータ以外も含まれているため、検索機能に一斉検診受診者と未受診者を明確に区別できる項目を追加した。シール印刷機能及びデータエクスポート機能の追加については、個人情報を含んだ形でデータが印刷あるいはエクスポートできるため、情報漏えいの危険性や運用上様々な問題が懸念される。そのため現在は当研究所担当者のみ利用に留めている。

家族情報については、家系図データとしてデータベース中に情報を登録できるようにした。現在は、集められた家族情報について精査を行っており、順次登録を進めていく予定である。

### 5.3 油症検診データベースシステムの現状

油症検診データベースとしてデータベース化する情報は、全国で統一して行われるようになった1986年の油症一斉検診後のものである。対象者は検診受診者である。全国11の自治体を中心とした追跡調査班により、1年に1度もしくは受診者の多い地域においては複数回、一斉検診が実施される。実施時期は11の追跡調査班によって異なり、2008年度は8月から11月の間に実施された。検診実施後、血液検査等付随する測定が行われ、これらの結果が出そろった3月に各追跡調査班の検診票が福岡県追跡調査班に集められ、データ入力業者により電子データ化される。その後、4月から5月にかけて当研究所へ搬入される。当研究所において、データの確認、照合作業を行った後、データベースへ登録を行い全国油症治療研究班長へ報告するとともに各追跡調査班へデータベースを配布する。各追跡調査班へデータベースを配布する場合は、各追跡調査班に該当するデータのみを抽出して配布している。表5.2に2008年度の検診終了後、各追跡調査班に配布したデータベースの登録者数1,442人の内訳を示す。

表5.2 油症検診データベース登録者数，追跡調査班・認定区分・性別

(2009年8月26日現在)

| 追跡調査班   | 認 定 |     |     | 未認定 |     |     | 総 数 |     |       |
|---------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-------|
|         | 男   | 女   | 総数  | 男   | 女   | 総数  | 男   | 女   | 総数    |
| 千 葉 県   | 4   | 6   | 10  | 4   | 1   | 5   | 8   | 7   | 15    |
| 関 東 以 北 | 10  | 10  | 20  | 9   | 11  | 20  | 19  | 21  | 40    |
| 愛 知 県   | 14  | 7   | 21  | 7   | 9   | 16  | 21  | 16  | 37    |
| 大 阪 府   | 23  | 26  | 49  | 8   | 10  | 18  | 31  | 36  | 67    |
| 島 根 県   | 2   | 7   | 9   | 1   | -   | 1   | 3   | 7   | 10    |
| 広 島 県   | 82  | 20  | 102 | 26  | 26  | 52  | 108 | 46  | 154   |
| 山 口 県   | 12  | 17  | 29  | 2   | 3   | 5   | 14  | 20  | 34    |
| 高 知 県   | 11  | 20  | 31  | 2   | 1   | 3   | 13  | 21  | 34    |
| 福 岡 県   | 154 | 191 | 345 | 66  | 102 | 168 | 220 | 293 | 513   |
| 長 崎 県   | 152 | 180 | 332 | 76  | 121 | 197 | 228 | 301 | 529   |
| 鹿 児 島 県 | 3   | 5   | 8   | -   | 1   | 1   | 3   | 6   | 9     |
| 総 数     | 467 | 489 | 956 | 201 | 285 | 486 | 668 | 774 | 1,442 |

### 5.3.1 開発環境と利用環境

油症検診データベースは、検診現場での活用を視野に入れ、パソコン単体で操作可能なものというコンセプトで検討を行った。開発環境としては、当時はOSがWindows XP、データベースソフトはMicrosoft Access 2000を使用した。現在も継続して必要な機能の検討等を行い、改良を続けている。現在は、OSがWindows XP、データベースソフトはMicrosoft Access 2003を使用している。2007年度にはWindows XPの次期バージョンであるWindows Vistaが、また、Microsoft Access 2003の次期バージョンであるMicrosoft Access 2007が発売され普及が進みつつある。これらバージョン間の互換性の問題により、前バージョンで動作していた機能が新バージョンでは動作しないといった問題が多く発生しているため、これらの改修作業もあわせて行っている。

### 5.3.2 情報の取り扱い

油症検診の情報は、受診者の氏名、住所、生年月日などの個人情報と、身体的特徴や病歴といったプライバシー情報を含む情報である。これらの情報の取り扱いについては、情報漏えい対策をはじめとした情報セキュリティ対策を行う必要がある。当研究所では、油症検診に関する情報にアクセスできる職員を限定し、検診票の写しについては施錠可能なキャビネットで管理し、油症検診データベースにはパスワードを設定するなど、セキュリティ対策を講じている。

油症検診情報を電子データ化して管理するようになり、情報の複製が容易に行えるようになった。これは、利便性としては向上したものの、情報漏えいの危険が高まったといえる。このため、利便性の向上よりも情報漏えいのリスク軽減を優先して、油症検診データベースは一括での情報の取り出しを行えない構造とした。また、油症治療研究班の研究者へ解析用データの提供を行う場合は、データの取扱要領を定め、必要としている情報について定まった様式へ詳細を記入してもらい、必要最小限の情報のみの提供を行うようにし、情報漏えいのリスク軽減に努めている。

る。

### 5.3.3 検診受診者の経年的な情報管理

各検診受診者の情報を経年的に管理していく場合には、照合作業が非常に重要な部分となる。万が一、同一人物を別人として、または、他人同士を同一人物として扱うという誤りが発生した場合、情報そのものが信頼できないものとなる。現在、各検診受診者には、ID（油症ID）と呼ばれる番号を割り振っている。氏名、生年月日などの情報を用いて管理することも可能であるが、氏名の変更や申告情報の誤りが発生した場合に、同一人物もしくは別人の特定の複雑化や照合誤りの発生が懸念される。そのため、管理を簡略化し、誤りの発生防止を目的として、氏名などの個人情報に加えIDでの管理を行っている。

### 5.3.4 データベースの運用

各追跡調査班においては、検診での活用のために、当該年度の検診時までに前年度までの検診情報を登録した油症検診データベースを送付している。油症検診データベースの閲覧には、Windowsが搭載されMicrosoft Accessがインストールされているパソコンが必要である。さらに、互換性の問題から、2008年度はWindowsのバージョンはXP、Vista、Microsoft Officeは2002、2003、2007に限定している。油症検診データベースはCD-ROMで各追跡調査班へ送付している。各追跡調査班の担当者が検診当日使用するパソコンへインストールし、使用している。

2008年度に追跡調査班へ送付した油症検診データベースのサンプル画面を示す。油症検診データベースを起動すると、図5.1のメニュー選択画面が表示される。4つのボタンがあり、検診受診者の情報の閲覧には「患者検索」ボタンを押下する。検索画面でID、フリガナ、氏名といった情報を用いて検索を行うことができる。情報を参照する人を選択し、「検診票表示」ボタンを押下すると、図5.2の画面で、過去からの情報が閲覧可能になる。

統一検診が開始されて約20年経過し、データの蓄積が進んできた。蓄積されたデータを経年的に見やすくするために、2008年度にはグラフ化機能を追加した形で配付した。図5.3に示すように、過去からの数値の推移を確認することができる。また、2008年度の新たな機能としては、図5.4に示すような家系図表示の機能を追加した。これは、親子間の症状の分析等を行うために追加した機能である。家系図表示機能については、これまでに集められてきた家族に関する情報をもとに情報の整備を行っているところである。

## 5.4 油症検診データベースシステムの今後の展望

2002年度に油症検診に関する業務専用として一部の追跡調査班へノートパソコンを配付した。現在もこのパソコンを使用しているが、データ量の増加や利用者の操作性を考慮した開発を行ったこともあり、油症検診データベースの参照時に非常に時間がかかり、操作中にハングアップして操作できなくなるなどの問題が頻発していた。また、6年経過し、複数台のパソコンについては故障が発生し、また故障には至っていないものの動作が不安定で故障が懸念されるパソコンも





図 5.1 油症検診データベース メニュー選択画面



図 5.2 油症検診データベース 検診情報画面



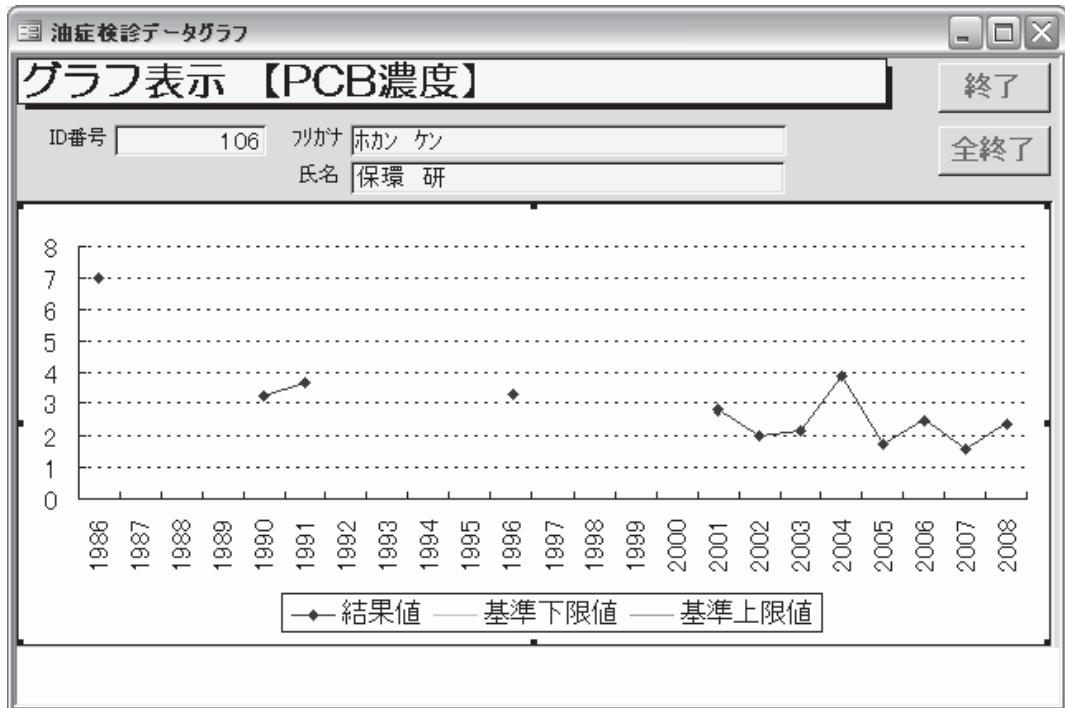


図 5.3 油症検診データベース グラフ表示画面

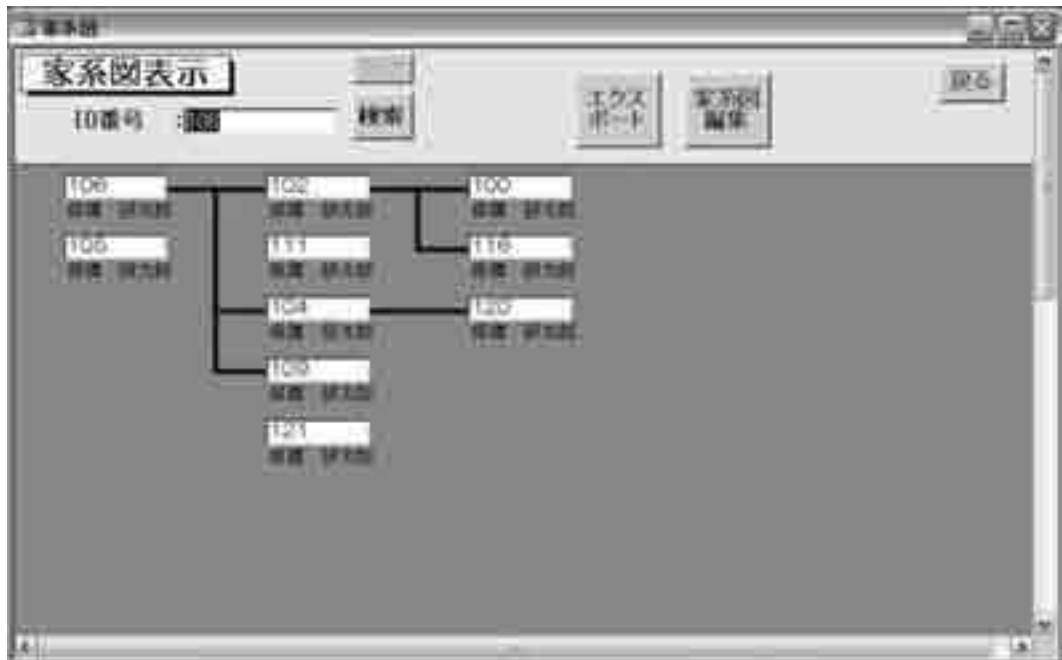


図 5.4 油症検診データベース 家系図表示機能

増え、正常に動作するパソコンが少なくなった。このため、2009年度には新たにノートパソコンが配付された。

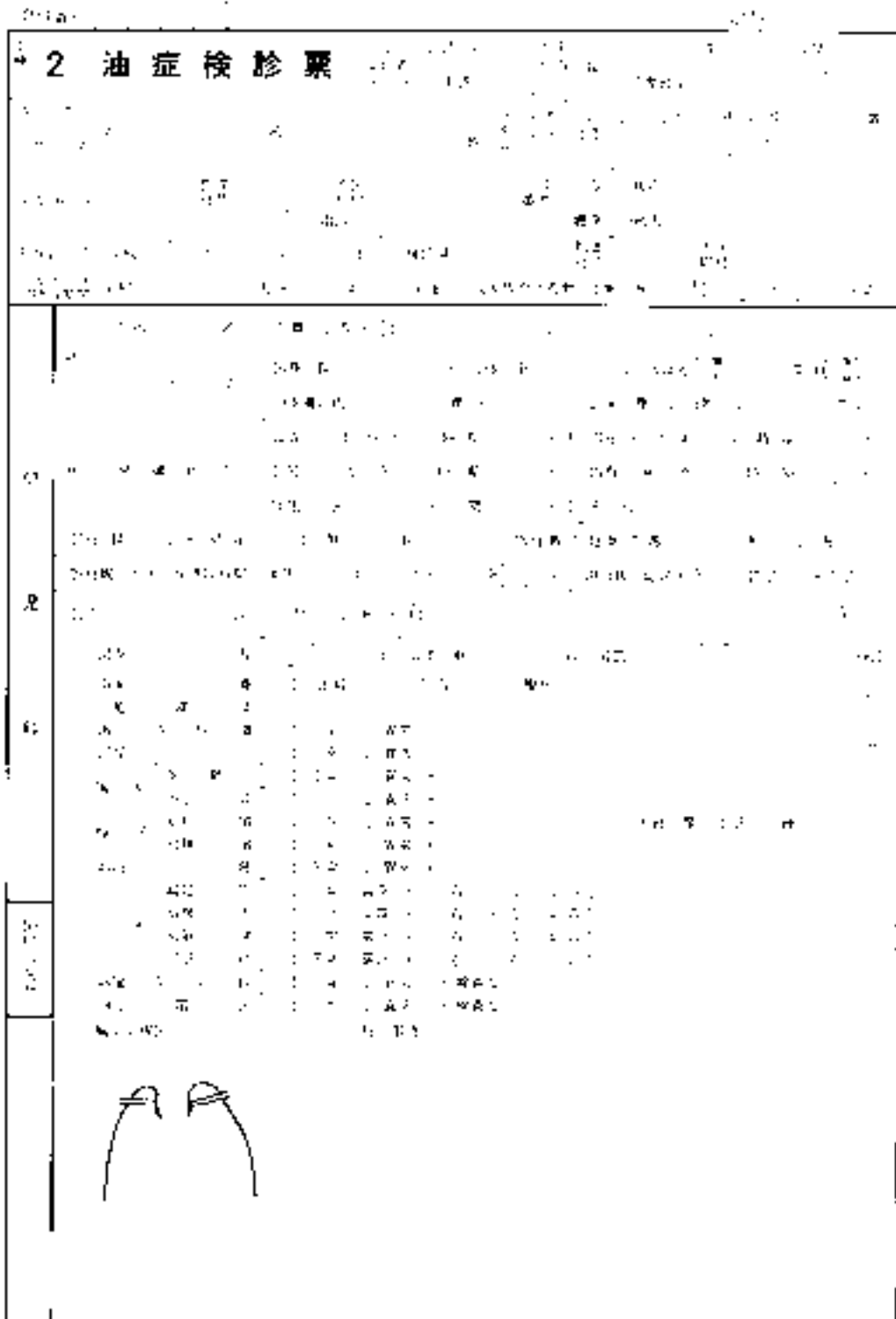
パソコンの性能向上に伴い、性能の問題で制限されていた部分が少なくなり、新しい機能追加については様々な可能性が見えてきた。その一つが情報の可視化である。既に試験的に盛り込んだ経年的なグラフ表示機能がそれにあたる。全体に対し傾向等の解析を行う場合は数値などの解析に用いやすい形でのデータ蓄積が必要であるが、検診会場で個々人の状態を短時間で確認したい場合等は、情報の可視化が望まれる。その一つの実現例として、経年的なグラフ表示機能を盛り込んだ。もう一つは、大量の情報を扱えるようになったことである。大量の情報を扱えるようになったため、画像を扱うことができるようになった。これまでは、限られた性能の中でということで、数値やコード化されたデータに限って扱ってきた。これは、先に示した図5.2などを見ればわかるように、検診票中のコード化、数値化された情報のみが油症検診データベース中に収められていた。しかし、実際には、参考図に示すように検診票には所見図や特記事項として手書きで書かれた様々な情報がある。これまでは、この手書きの情報は紙としては保存しているものの、電子データとしては保存していなかった。この手書きの部分についても、画像情報という形ではあるが参照できるようにPDF化を進めている。2008年度末現在、福岡県追跡調査班分から開始し、延べ約2,400人分、約12,000枚の検診票をPDF化した。過去の検診票の写しが劣化していることもあり、慎重な作業が求められる。今後も継続して進めていく予定である。PDF化後は油症検診データベースと連携させることで、数値データや経年変化を見て、さらに詳細に検診票に戻って状況を確認したい場合にも、シームレスに確認が行えるようにする予定である。ここではグラフ表示機能及び検診票画像表示機能の例をあげたが、この例に限らず様々な可能性が検討できるため、今後も、検診受診者にとって、現場での業務にとって、研究者にとって必要なことは何か、どのように還元していくことが望まれているのか検討を行い改善に努めたい。

## 文 献

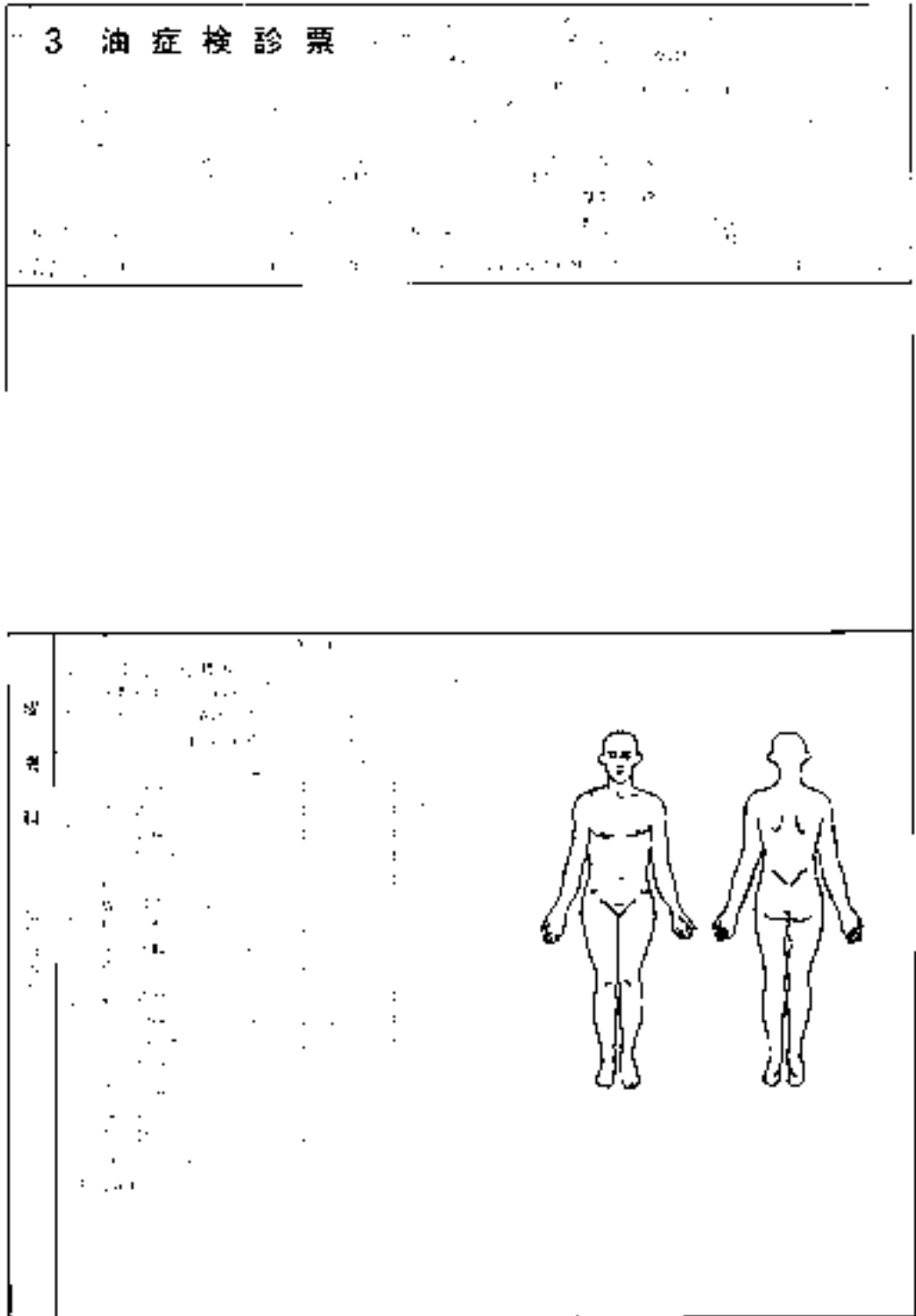
- 1) 片岡恭一郎, 大久保彰人, 篠原志郎, 廣田良夫, 廣畑富雄 (1989) 全国油症患者追跡検診の情報処理システムと昭和61年度検診結果について, 福岡医誌 80, 331-341.
- 2) Tsukimori K, Tokunaga S, Shibata S, Uchi H, Nakayama D, Ishimaru T, Nakano H, Wake N, Yoshimura T and Furue M (2008) Long-term effects of polychlorinated biphenyls and dioxins on pregnancy outcomes in women affected by the Yusho incident, *Environmental Health Perspectives* 116 (5), 626-630.
- 3) 柴田智子, 徳永章二, 古江増隆 (2007) 尿中ジアセチルスベルミンと油症に関する検討, 福岡医誌 98(5), 136-140.
- 4) 吉村健清, 片岡恭一郎, 高尾佳子, 小野塚大介, 梶原淳陸 (2008) 油症の健康影響に関する疫学的研究. 熱媒体の人体影響とその治療法に関する研究 平成19年度総括・分担研究報告書, 73-81.



参考図 (つづき)



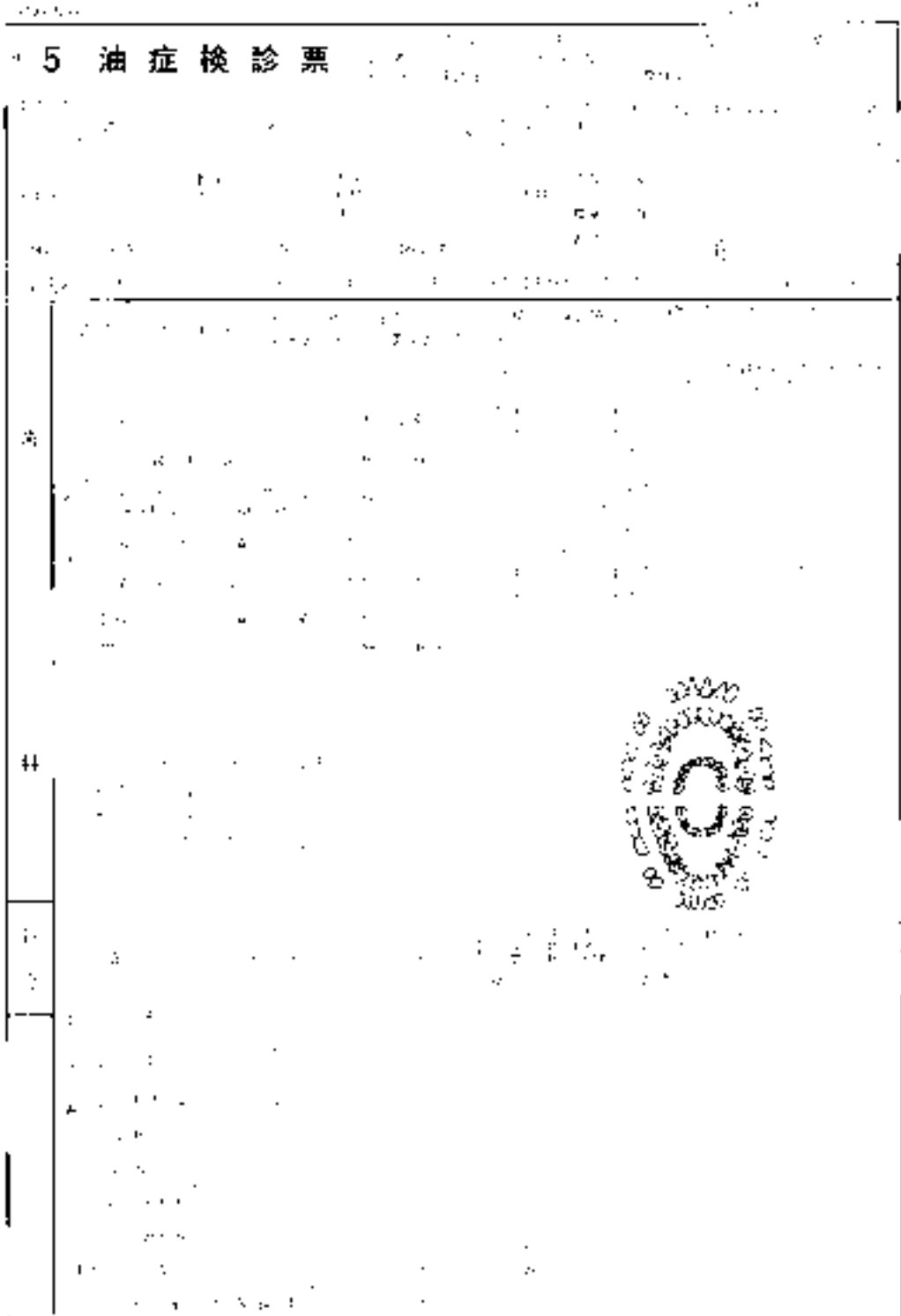
参考図 (つづき)



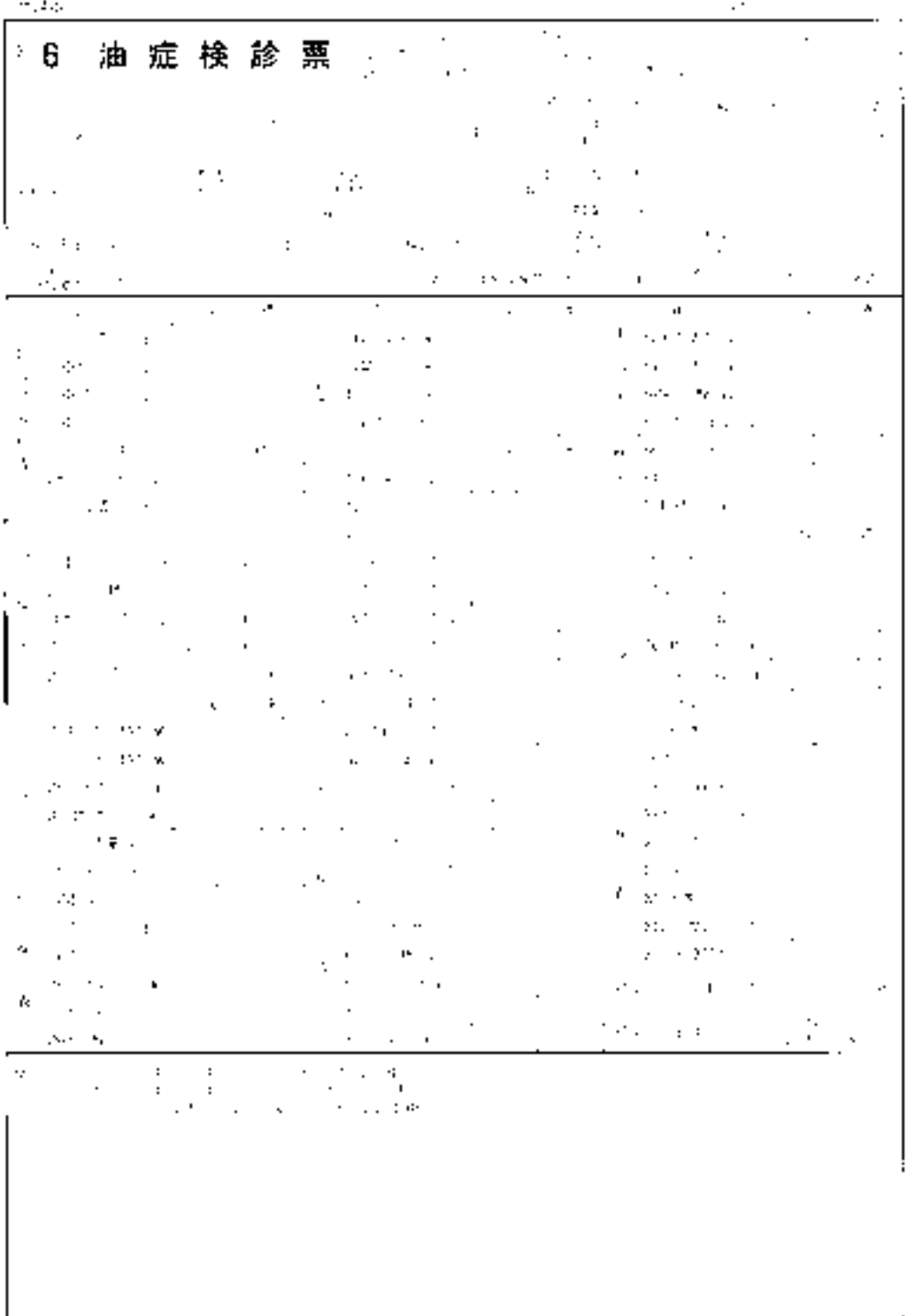




参考図 (つづき)



参考図 (つづき)



## 第6章 全国油症検診結果の総括

片岡恭一郎, 高尾佳子, 小野塚大介, 吉村健清

### 6.1 はじめに

1968年にカネミ油症中毒事件が発生し、その直後から九州大学、長崎大学などでは、患者の検診・治療が開始された。その後、旧厚生省は1984年に九州大学治療研究班、長崎大学油症研究班及び油症検診を毎年実施してきた11府県等を統合し、全国油症治療研究班を結成した(1)。それに伴い、検診票の統一が図られ、1985年度の検診から実施された。同時期に統一検診票の検診結果の電子データ化が進められて、1986年度から統一検診票のデータ処理が開始された(2)。この章では1986年度から2008年度までの全国油症検診の検診結果について総括する。

### 6.2 全国油症検診受診者の概要

全国油症検診は長崎県、福岡県など11の追跡調査班によって毎年実施されている。1986～2008年度までに延べ8,212人が受診した。追跡調査班別では、長崎県の検診受診者が延べ2,951人で最も多く、次いで福岡県の延べ2,684人、広島県の延べ1,207人、大阪府の延べ372人の順であった。検診受診者の年次推移を図6.1に示す。統一検診票による検診開始当時の検診受診者数は545人だったが、以後、減少傾向が続き、事件発生後30年経った1998年度は278人だった。その後、横ばい状態が続くが、検診受診者の血中ダイオキシン類の測定が全国的に開始された2002年度に検診受診者数が増加に転じた。2004年度からの患者相談員の配置、油症の検診と治療の手引きの配布や油症ニュースの発行、2005年度には血中PeCDF濃度が診定基準に加えられるなど患者支援や検診環境の整備が進み、2007年度には厚労省の油症患者に係る健康実態調査も実施されたこともあり、検診動機が高まり2008年度の検診受診者は1986年度以降最高の606人となった。

この全国油症検診は認定者のみならず、未認定者も受診できる。検診受診者を認定区分別に見た年次推移を図6.2に示す。検診受診者延べ8,212人のうち、認定者は延べ6,537人、未認定者は延べ1,675人だった。年度別に見ると、1986年度は認定者387人で検診受診者の70%を占め、未認定者は158人、30%だった。その後、徐々に未認定者の受診数及び率が減少し、1995年の未認定者率は9%となった。以後、10%台で推移していたが、2002年度から未認定者の受診が数、率とも増加し、2008年度は175人、29%であった。ちなみに2008年度の認定者は431人、71%であった。

延べ人数ではなく1986～2008年度までに検診に訪れた受診者数(データベース登録数。以下「登録者」という。)を表6.1に示す。登録者数は総数で1,442人であり、その内訳は認定者956人、未認定者486人だった。2008年12月末現在の認定患者総数は1,924人と報告されているの

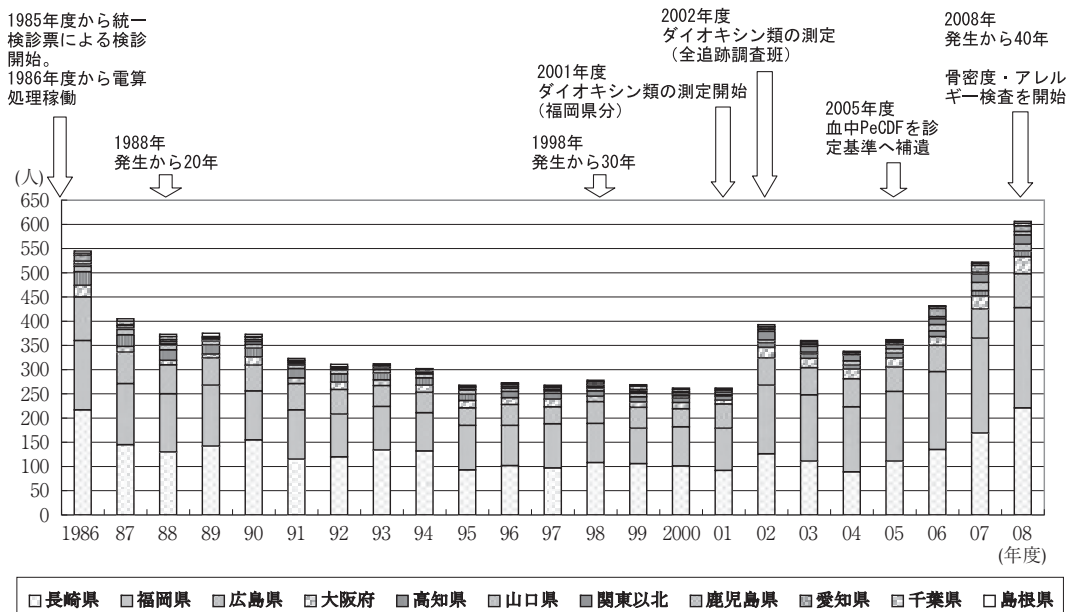


図 6.1 全国油症検診受診者数の年次推移，追跡調査班別

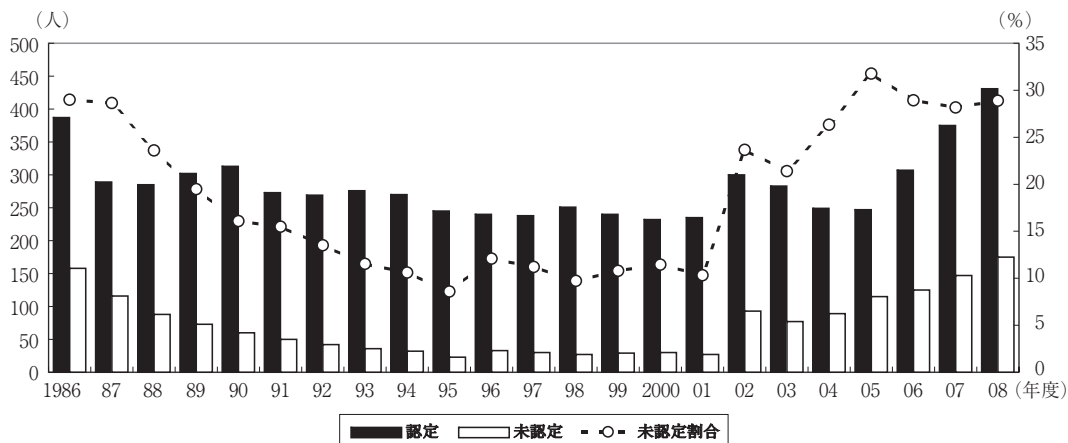


図 6.2 全国油症検診受診者数の年次推移，認定区分<sup>a</sup>別  
a: 検診年度時

で (3)，総認定患者の約 50 %がこの全国油症検診を受診したことになる。性別で見ると認定、未認定にかかわらず男性よりも女性の登録者が多いが、広島県のみは認定者の男性受診が多かった。

表 6.1 1986～2008 年度登録者数, 追跡調査班・認定区分<sup>a</sup>・性別

| 追跡調査班 | 認定  |     |     | 未認定 |     |     | 総数    |     |     |
|-------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-------|-----|-----|
|       | 総数  | 男   | 女   | 総数  | 男   | 女   | 総数    | 男   | 女   |
| 千葉県   | 10  | 4   | 6   | 5   | 4   | 1   | 15    | 8   | 7   |
| 関東以北  | 20  | 10  | 10  | 20  | 9   | 11  | 40    | 19  | 21  |
| 愛知県   | 21  | 14  | 7   | 16  | 7   | 9   | 37    | 21  | 16  |
| 大阪府   | 49  | 23  | 26  | 18  | 8   | 10  | 67    | 31  | 36  |
| 島根県   | 9   | 2   | 7   | 1   | 1   | -   | 10    | 3   | 7   |
| 広島県   | 102 | 82  | 20  | 52  | 26  | 26  | 154   | 108 | 46  |
| 山口県   | 29  | 12  | 17  | 5   | 2   | 3   | 34    | 14  | 20  |
| 高知県   | 31  | 11  | 20  | 3   | 2   | 1   | 34    | 13  | 21  |
| 福岡県   | 345 | 154 | 191 | 168 | 66  | 102 | 513   | 220 | 293 |
| 長崎県   | 332 | 152 | 180 | 197 | 76  | 121 | 529   | 228 | 301 |
| 鹿児島県  | 8   | 3   | 5   | 1   | -   | 1   | 9     | 3   | 6   |
| 総数    | 956 | 467 | 489 | 486 | 201 | 285 | 1,442 | 668 | 774 |

a : 2008 年度検診時

表 6.2 1986～2008 年度登録者数, 年齢階級<sup>a</sup>・認定区分<sup>b</sup>・性別

| 年齢階級    | 認定  |     |     | 未認定 |     |     | 総数    |     |     |
|---------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-------|-----|-----|
|         | 総数  | 男   | 女   | 総数  | 男   | 女   | 総数    | 男   | 女   |
| 0～9 歳   | -   | -   | -   | 4   | 2   | 2   | 4     | 2   | 2   |
| 10～19 歳 | -   | -   | -   | 22  | 14  | 8   | 22    | 14  | 8   |
| 20～29 歳 | -   | -   | -   | 18  | 13  | 5   | 18    | 13  | 5   |
| 30～39 歳 | 22  | 13  | 9   | 57  | 23  | 34  | 79    | 36  | 43  |
| 40～49 歳 | 118 | 66  | 52  | 56  | 21  | 35  | 174   | 87  | 87  |
| 50～59 歳 | 140 | 64  | 76  | 77  | 43  | 34  | 217   | 107 | 110 |
| 60～69 歳 | 152 | 66  | 86  | 75  | 31  | 44  | 227   | 97  | 130 |
| 70～79 歳 | 236 | 117 | 119 | 84  | 26  | 58  | 320   | 143 | 177 |
| 80～89 歳 | 197 | 103 | 94  | 59  | 19  | 40  | 256   | 122 | 134 |
| 90 歳以上  | 91  | 38  | 53  | 34  | 9   | 25  | 125   | 47  | 78  |
| 総数      | 956 | 467 | 489 | 486 | 201 | 285 | 1,442 | 668 | 774 |

a : 2009 年 3 月 31 日現在 b : 2008 年度検診時

表 6.2 に登録者 1,442 人の 2009 年 3 月 31 日時点における年齢階級別登録者数を示す。油症中毒事件発生後 40 年経った今日では認定者は男女とも 70 歳代が最も多く、認定者全体の約 25 % を占めている。次いで、80 歳代の 21 %、60 歳代の 15 % であった。一方、未認定者は 70 歳代、50 歳代及び 60 歳代が多く、事件発生後に出生した 39 歳以下の受診者も 101 人、未認定者全体の 21 % を占めている。

### 6.3 臨床所見の概要

油症検診受診者の症状を把握するために 1986～2008 年度の検診時における認定者の有所見率

の年次推移について述べる。

### 6.3.1 方法

- (1) 解析対象者は1986～2008年度の各年度の認定者とした。認定区分は検診年度時の区分を採用した。
- (2) 解析に用いた臨床所見項目は小児科を除く56項目である。この56項目は以下のように①～⑨の9つに分類されている（第5章末の参考図）。
  - ア：種別1（内科）：①生活歴（飲酒，喫煙）の2項目，②自覚症状（全身倦怠感～月経異常）の10項目，③他覚所見（栄養～肝胆脾エコー）の12項目
  - イ：種別3（皮膚科）：④問診（最近の化膿傾向～かつての色素沈着）の4項目，⑤他覚所見（黒色面皰～爪変形）の13項目
  - ウ：種別4（眼科）：⑥主訴（眼脂過多）の1項目，⑦他覚所見（眼瞼浮腫～瞼板腺チーズ様分泌物圧出）の4項目
  - エ：種別5（歯科）：⑧口腔所見（歯肉炎～咬合異常）の6項目，⑨色素沈着所見（歯肉～口唇粘膜）の4項目上記の所見項目の多くは（-，+，++），（-，±，+，++，+++）あるいは，（正常，異常），（純，不純），（正常，低下，亢進）などと半定量的に示されているので，有所見率を求めるために，各人の各年の所見を「無し」（-，±，正常，純など）と「有り」（+以上，異常，低下，亢進，不純など）の二分値に変換した。そのほか，飲酒は（無し，1日1合未満，1合～2合，3合以上）の4区分なので，（1日1合未満）以上を「有り」とした。また，喫煙は（無，中止，有）の3区分なので，（無，中止）を「無し」とし，（有）を「有り」とした。
- (3) 計算にはSPSS 16.0J for Windowsを用いた。

### 6.3.2 臨床所見の結果

解析対象とした各年度の性別認定者数を表6.3に示す。認定者の受診数は1986～2008年度までの23年間で延べ6,537人（男3,156人，女3,381人）だった。男女の内訳では，ほとんどの年度で男性よりも女性の受診者が多く，総数で男性48%，女性52%だった。

認定者の1986～2008年度の臨床項目別の有所見率を図6.3に示す。ここでは，方法の（2）で示した9分類を8分類（眼科の2分類を統合）にまとめ，各分類に属する臨床所見項目の中から有所見率の高い項目を4つずつ選び，年度別に図示した。ここで注意すべきことは，解析に用いた対象者は自発的に検診会場に訪れた者であり，連続して受診する者もいれば1回限りの者もいる。従って，年度により受診者が異なっている。このため厳密な有所見率の年度比較はできないが，おおよその傾向を表しているものと考えられる。

内科の生活歴では，飲酒有りは約35%前後で推移しているが，喫煙有りは1986年度の約30%から漸減傾向にある。ちなみに，2008年度の喫煙有りは約18%であった。また，飲酒及び喫煙は男女差が著しく，1986～2008年度全体では飲酒有りは男性約61%，女性約11%，喫煙有りは男性約35%，女性約8%であった。

表 6.3 1986～2008 年度解析対象者，年度・性別

| 年度 | 1986 | 1987 | 1988 | 1989 | 1990 | 1991 | 1992 | 1993 | 1994 | 1995 | 1996 | 1997 |
|----|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| 総数 | 387  | 289  | 285  | 302  | 313  | 273  | 269  | 276  | 270  | 245  | 240  | 238  |
| 男  | 183  | 143  | 143  | 144  | 149  | 132  | 126  | 137  | 130  | 114  | 114  | 114  |
| 女  | 204  | 146  | 142  | 158  | 164  | 141  | 143  | 139  | 140  | 131  | 126  | 124  |

| 年度 | 1998 | 1999 | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 |
|----|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| 総数 | 251  | 240  | 232  | 235  | 300  | 283  | 249  | 247  | 307  | 375  | 431  |
| 男  | 121  | 117  | 110  | 117  | 145  | 135  | 124  | 114  | 141  | 183  | 220  |
| 女  | 130  | 123  | 122  | 118  | 155  | 148  | 125  | 133  | 166  | 192  | 211  |

内科の自覚症状では，全身倦怠感，関節痛，しびれ感及び頭重・頭痛の有所見率が高く，53～78 %の範囲で推移していた。頭重・頭痛及び関節痛は男性に比べて女性に高い傾向があった。

内科の他覚所見では，肝胆脾エコーいわゆる腹部超音波検査の有所見率が高く1986年度の約37 %の有所見率から徐々に増加し，2000年度以降は約60 %で推移した。bright liver (BL：脂肪肝)が主たる異常であり，2006年度福岡県油症検診受診者の認定者118例中85例(72 %)にBLを認めており，2007年度の同県検診受診者の認定者の149例中47例(32 %)にBLを認めている(4)。

心電図，栄養及び胸部X線は20 %前後で推移していた。そのほかの他覚所見の有所見率は，けん反射や感覚障害が13 %程度，肝腫，脾腫は3 %未満であった。

皮膚科の問診では，かつての瘡瘡様皮疹の有所見率が50～60 %，かつての色素沈着が40 %前後，最近の粉りゆう再発傾向や最近の化膿傾向は20 %前後であった。最近の粉りゆう再発傾向は男性の訴えが女性よりも多い傾向にあった。

皮膚科の他覚所見では，癬痕化(顔面)，黒色面皰(顔面)，黒色面皰(躯幹)及び癬痕化(躯幹)が4～16 %の範囲，平均8 %前後で推移していた。爪変形も同様な傾向だった。黒色面皰及び癬痕化はいずれも女性よりも男性に多い傾向があった。色素沈着は顔面及び指爪が2～3 %程度，趾爪が5 %前後で推移していた。また，趾爪の色素沈着は男性よりも女性に多い傾向があった。

眼科では，主訴の眼脂過多20 %前後で推移しているが年度間の変動が大きい。他覚所見では，瞼板腺嚢胞形成が1994年度までは10 %前後で推移していたが1995年度以降は5 %以下で推移していた。そのほかの他覚所見も2000年以降は5 %未満であった。

歯科の口腔所見では辺縁性歯周炎，歯肉炎の有所見率が高いが，推移が逆の傾向を示している。すなわち，歯肉炎は1986年度の約50 %から変動しながら2008年度は約11 %まで減少したが，辺縁性歯周炎は1986年度の約21 %から変動しながら2008年度は約38 %まで増加した。そのほかの歯牙着色や咬合異常は5 %未満で推移していた。

歯科の色素沈着所見では歯肉における有所見率が約22 %程度認められた。ついで頬粘膜が10



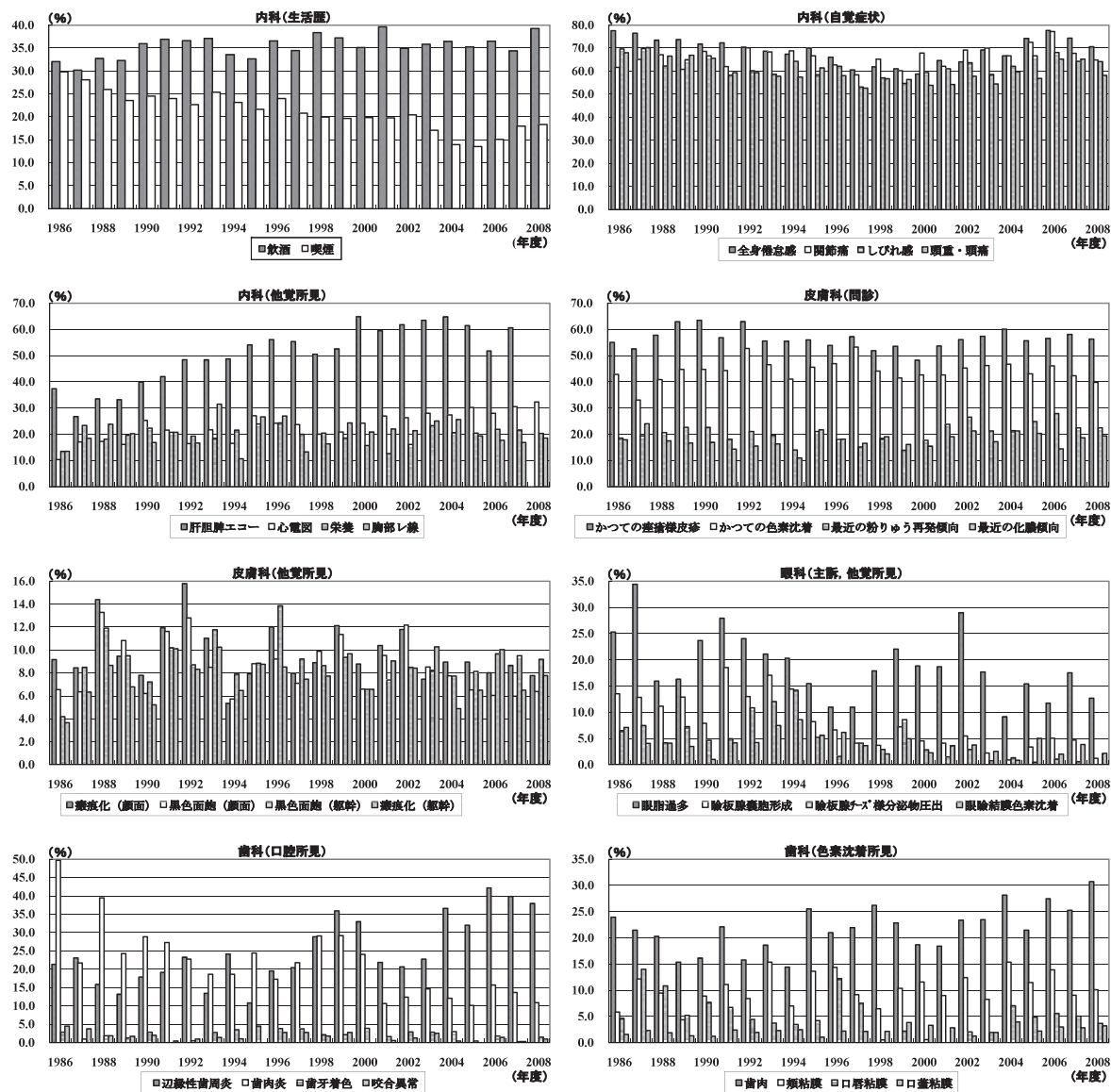


図 6.3 有所見率, 1986~2008 年度・臨床所見項目別

%程度, 口唇粘膜に5%程度所見があった。口蓋粘膜は2%前後であった。

参考として, 表 6.4 に 1986~2008 年度の認定者の性別有所見率の数値を示す。

### 6.4 まとめ

油症中毒事件が発生後 40 年を経た 2001~2008 年度における油症検診受診者の臨床所見について総括した。認定者は全身倦怠感, 関節痛, 頭重・頭痛及びしびれ感の自覚症状が多く, 53~78

%の範囲で推移していた。他覚所見では肝胆脾エコーの有所見率が高かったが、肝種、脾腫は3%未満であった。皮膚科所見では、かつての痤瘡様皮疹様や色素沈着の訴えが40~60%あったが、他覚所見の黒色面皰や痤瘡様皮疹様は16%未満であった。眼科所見では眼脂過多の主訴が20%前後あったが、他覚所見は近年5%未満であった。歯科所見では口腔所見で辺縁性歯周炎が増加し、歯肉炎が減少傾向を示していた。歯肉に22%程度の色素沈着所見を認めた。

#### 文 献

- 1) 小栗一太, 赤峰昭文, 古江増隆編 (2000) 付録3. 油症研究班, 油症治療研究班の年表. 油症研究30年の歩み, 326-327, 九州大学出版会.
- 2) 片岡恭一郎, 大久保彰人, 篠原志郎, 廣田良夫, 廣畑富雄 (1989) 全国油症患者追跡検診の情報システムと昭和61年度検診結果について. 福岡医誌80, 331-341.
- 3) 吉村健清, 小野塚大介 (2009) 油症認定患者追跡調査. 食品を介したダイオキシン類等の人体への影響の把握とその治療法の開発等に関する研究 平成20年度総括・分担研究報告書69-72.
- 4) 古江増隆 (2009) 食品を介したダイオキシン類等の人体への影響の把握とその治療法の開発等に関する研究. 平成18~20年度総合研究報告書1-17.

表 6.4 1986～2008年度の認定者有所見率、年度・臨床項目・性別

| 臨床項目         | 性     | 1986            |                 | 1991            |                 | 1996            |                 | 2001            |                 | 2006 |   | 2007 |   | 2008 |   |
|--------------|-------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|------|---|------|---|------|---|
|              |       | 男               | 女               | 男               | 女               | 男               | 女               | 男               | 女               | 男    | 女 | 男    | 女 | 男    | 女 |
| 内科<br>(生活歴)  | 飲酒    | 男               | 58.2% (99/170)  | 64.7% (77/119)  | 61.4% (70/114)  | 64.3% (74/115)  | 61.9% (83/134)  | 58.2% (103/177) | 63.5% (134/211) |      |   |      |   |      |   |
|              |       | 女               | 9.2% (18/195)   | 11.5% (15/130)  | 13.7% (17/124)  | 15.4% (18/117)  | 13.9% (21/151)  | 12.2% (23/189)  | 13.6% (27/199)  |      |   |      |   |      |   |
|              |       | 総数              | 32.1% (117/365) | 36.9% (92/249)  | 36.6% (87/238)  | 39.7% (92/232)  | 36.5% (104/285) | 34.4% (126/366) | 39.3% (161/410) |      |   |      |   |      |   |
|              | 喫煙    | 男               | 53.8% (92/171)  | 40.3% (48/119)  | 37.7% (43/114)  | 32.8% (38/116)  | 22.2% (30/135)  | 28.1% (50/178)  | 27.5% (58/211)  |      |   |      |   |      |   |
|              |       | 女               | 9.1% (18/198)   | 9.2% (12/131)   | 11.3% (14/124)  | 6.8% (8/117)    | 8.7% (13/150)   | 8.5% (16/189)   | 8.5% (17/199)   |      |   |      |   |      |   |
|              |       | 総数              | 29.8% (110/369) | 24.0% (60/250)  | 23.9% (57/238)  | 19.7% (46/233)  | 15.1% (43/285)  | 18.0% (66/367)  | 18.3% (75/410)  |      |   |      |   |      |   |
|              | 全身倦怠感 | 男               | 78.5% (139/177) | 71.8% (94/131)  | 70.2% (80/114)  | 65.8% (77/117)  | 78.0% (110/141) | 73.6% (134/182) | 68.0% (123/181) |      |   |      |   |      |   |
|              |       | 女               | 76.7% (155/202) | 72.9% (102/140) | 62.4% (78/125)  | 63.5% (73/115)  | 77.4% (127/164) | 75.0% (141/188) | 73.1% (147/201) |      |   |      |   |      |   |
|              |       | 総数              | 77.6% (294/379) | 72.3% (196/271) | 66.1% (158/239) | 64.7% (150/232) | 77.7% (237/305) | 74.3% (275/370) | 70.7% (270/382) |      |   |      |   |      |   |
|              | 頭重・頭痛 | 男               | 62.1% (110/177) | 51.9% (68/131)  | 46.0% (52/113)  | 49.6% (58/117)  | 58.1% (79/136)  | 59.9% (109/182) | 47.9% (91/190)  |      |   |      |   |      |   |
|              |       | 女               | 73.3% (148/202) | 66.4% (93/140)  | 69.0% (87/126)  | 59.1% (68/115)  | 71.3% (117/164) | 70.4% (133/189) | 68.0% (136/200) |      |   |      |   |      |   |
|              |       | 総数              | 68.1% (258/379) | 59.4% (161/271) | 58.2% (139/239) | 54.3% (126/232) | 65.3% (196/300) | 65.2% (242/371) | 58.2% (227/390) |      |   |      |   |      |   |
|              | 咳嗽    | 男               | 53.4% (93/174)  | 51.9% (67/129)  | 51.8% (59/114)  | 43.6% (51/117)  | 52.1% (73/140)  | 47.8% (87/182)  | 38.8% (73/188)  |      |   |      |   |      |   |
|              |       | 女               | 37.4% (76/203)  | 43.6% (61/140)  | 41.6% (52/125)  | 42.2% (49/116)  | 44.8% (74/165)  | 49.7% (94/189)  | 40.6% (82/202)  |      |   |      |   |      |   |
|              |       | 総数              | 44.8% (169/377) | 47.6% (128/269) | 46.4% (111/239) | 42.9% (100/233) | 48.2% (147/305) | 48.8% (181/371) | 39.7% (155/390) |      |   |      |   |      |   |
| 喀痰           | 男     | 57.4% (101/176) | 56.5% (74/131)  | 50.0% (57/114)  | 43.6% (51/117)  | 55.3% (78/141)  | 47.8% (87/182)  | 40.7% (77/189)  |                 |      |   |      |   |      |   |
|              | 女     | 34.0% (69/203)  | 42.1% (59/140)  | 38.4% (48/125)  | 40.5% (47/116)  | 37.0% (61/165)  | 41.6% (77/185)  | 40.8% (82/201)  |                 |      |   |      |   |      |   |
|              | 総数    | 44.9% (170/379) | 49.1% (133/271) | 43.9% (105/239) | 42.1% (98/233)  | 45.4% (139/306) | 44.7% (164/367) | 40.8% (159/390) |                 |      |   |      |   |      |   |
| 腹痛           | 男     | 47.5% (84/177)  | 28.2% (37/131)  | 36.0% (41/114)  | 31.6% (37/117)  | 43.2% (60/139)  | 29.3% (53/181)  | 30.8% (61/198)  |                 |      |   |      |   |      |   |
|              | 女     | 48.5% (98/202)  | 40.7% (57/140)  | 31.5% (39/124)  | 29.3% (34/116)  | 40.6% (67/165)  | 35.5% (66/186)  | 34.7% (69/199)  |                 |      |   |      |   |      |   |
|              | 総数    | 48.0% (182/379) | 34.7% (94/271)  | 33.6% (80/238)  | 30.5% (71/233)  | 41.8% (127/304) | 32.4% (119/367) | 32.7% (130/397) |                 |      |   |      |   |      |   |
| 下痢           | 男     | 47.5% (84/177)  | 46.6% (61/131)  | 41.6% (47/113)  | 39.7% (46/116)  | 51.4% (71/138)  | 40.7% (74/182)  | 39.2% (74/189)  |                 |      |   |      |   |      |   |
|              | 女     | 22.4% (45/201)  | 31.4% (44/140)  | 23.2% (29/125)  | 21.2% (24/113)  | 33.9% (56/165)  | 32.8% (62/189)  | 35.7% (71/199)  |                 |      |   |      |   |      |   |
|              | 総数    | 34.1% (129/378) | 38.7% (105/271) | 31.9% (76/238)  | 30.6% (70/229)  | 41.9% (127/303) | 36.7% (136/371) | 37.4% (145/388) |                 |      |   |      |   |      |   |
| 便秘           | 男     | 23.9% (42/176)  | 29.8% (39/131)  | 31.6% (36/114)  | 30.8% (36/117)  | 34.3% (47/137)  | 32.4% (59/182)  | 28.7% (56/195)  |                 |      |   |      |   |      |   |
|              | 女     | 41.2% (82/199)  | 46.0% (64/139)  | 42.9% (54/126)  | 52.6% (61/116)  | 51.2% (84/164)  | 46.0% (87/189)  | 53.3% (105/197) |                 |      |   |      |   |      |   |
|              | 総数    | 33.1% (124/375) | 38.1% (103/270) | 37.5% (90/240)  | 41.6% (97/233)  | 43.5% (131/301) | 39.4% (146/371) | 41.1% (161/392) |                 |      |   |      |   |      |   |
| しびれ感         | 男     | 67.6% (119/176) | 55.0% (72/131)  | 61.1% (69/113)  | 59.0% (69/117)  | 68.8% (95/138)  | 63.1% (113/179) | 61.7% (111/180) |                 |      |   |      |   |      |   |
|              | 女     | 71.4% (145/203) | 61.4% (86/140)  | 63.2% (79/125)  | 63.2% (74/117)  | 67.5% (110/163) | 65.4% (123/188) | 66.5% (133/200) |                 |      |   |      |   |      |   |
|              | 総数    | 69.7% (264/379) | 58.3% (158/271) | 62.2% (148/238) | 61.1% (143/234) | 68.1% (205/301) | 64.3% (236/367) | 64.2% (244/380) |                 |      |   |      |   |      |   |
| 関節痛          | 男     | 58.9% (103/175) | 58.8% (77/131)  | 55.9% (62/111)  | 56.9% (66/116)  | 74.8% (101/135) | 66.1% (119/180) | 60.8% (113/186) |                 |      |   |      |   |      |   |
|              | 女     | 64.0% (128/200) | 65.0% (91/140)  | 68.9% (84/122)  | 67.2% (78/116)  | 79.1% (129/163) | 69.3% (131/189) | 68.7% (138/201) |                 |      |   |      |   |      |   |
|              | 総数    | 61.6% (231/375) | 62.0% (168/271) | 62.7% (146/233) | 62.1% (144/232) | 77.2% (230/298) | 67.8% (250/369) | 64.9% (251/387) |                 |      |   |      |   |      |   |
| 月経異常         | 男     | -               | -               | -               | -               | -               | -               | -               |                 |      |   |      |   |      |   |
|              | 女     | 33.3% (30/90)   | 19.7% (12/61)   | 20.0% (5/25)    | 25.7% (9/35)    | 18.3% (11/60)   | 9.6% (7/73)     | 16.7% (15/90)   |                 |      |   |      |   |      |   |
|              | 総数    | -               | -               | -               | -               | -               | -               | -               |                 |      |   |      |   |      |   |
| 内科<br>(自覚症状) |       | 男               | 47.5% (84/177)  | 28.2% (37/131)  | 36.0% (41/114)  | 31.6% (37/117)  | 43.2% (60/139)  | 29.3% (53/181)  | 30.8% (61/198)  |      |   |      |   |      |   |
|              | 女     | 48.5% (98/202)  | 40.7% (57/140)  | 31.5% (39/124)  | 29.3% (34/116)  | 40.6% (67/165)  | 35.5% (66/186)  | 34.7% (69/199)  |                 |      |   |      |   |      |   |
|              | 総数    | 48.0% (182/379) | 34.7% (94/271)  | 33.6% (80/238)  | 30.5% (71/233)  | 41.8% (127/304) | 32.4% (119/367) | 32.7% (130/397) |                 |      |   |      |   |      |   |
|              | 男     | 47.5% (84/177)  | 46.6% (61/131)  | 41.6% (47/113)  | 39.7% (46/116)  | 51.4% (71/138)  | 40.7% (74/182)  | 39.2% (74/189)  |                 |      |   |      |   |      |   |
|              | 女     | 22.4% (45/201)  | 31.4% (44/140)  | 23.2% (29/125)  | 21.2% (24/113)  | 33.9% (56/165)  | 32.8% (62/189)  | 35.7% (71/199)  |                 |      |   |      |   |      |   |
|              | 総数    | 34.1% (129/378) | 38.7% (105/271) | 31.9% (76/238)  | 30.6% (70/229)  | 41.9% (127/303) | 36.7% (136/371) | 37.4% (145/388) |                 |      |   |      |   |      |   |
|              | 男     | 23.9% (42/176)  | 29.8% (39/131)  | 31.6% (36/114)  | 30.8% (36/117)  | 34.3% (47/137)  | 32.4% (59/182)  | 28.7% (56/195)  |                 |      |   |      |   |      |   |
|              | 女     | 41.2% (82/199)  | 46.0% (64/139)  | 42.9% (54/126)  | 52.6% (61/116)  | 51.2% (84/164)  | 46.0% (87/189)  | 53.3% (105/197) |                 |      |   |      |   |      |   |
|              | 総数    | 33.1% (124/375) | 38.1% (103/270) | 37.5% (90/240)  | 41.6% (97/233)  | 43.5% (131/301) | 39.4% (146/371) | 41.1% (161/392) |                 |      |   |      |   |      |   |
|              | 男     | 67.6% (119/176) | 55.0% (72/131)  | 61.1% (69/113)  | 59.0% (69/117)  | 68.8% (95/138)  | 63.1% (113/179) | 61.7% (111/180) |                 |      |   |      |   |      |   |
|              | 女     | 71.4% (145/203) | 61.4% (86/140)  | 63.2% (79/125)  | 63.2% (74/117)  | 67.5% (110/163) | 65.4% (123/188) | 66.5% (133/200) |                 |      |   |      |   |      |   |
|              | 総数    | 69.7% (264/379) | 58.3% (158/271) | 62.2% (148/238) | 61.1% (143/234) | 68.1% (205/301) | 64.3% (236/367) | 64.2% (244/380) |                 |      |   |      |   |      |   |
|              | 男     | 58.9% (103/175) | 58.8% (77/131)  | 55.9% (62/111)  | 56.9% (66/116)  | 74.8% (101/135) | 66.1% (119/180) | 60.8% (113/186) |                 |      |   |      |   |      |   |
|              | 女     | 64.0% (128/200) | 65.0% (91/140)  | 68.9% (84/122)  | 67.2% (78/116)  | 79.1% (129/163) | 69.3% (131/189) | 68.7% (138/201) |                 |      |   |      |   |      |   |
|              | 総数    | 61.6% (231/375) | 62.0% (168/271) | 62.7% (146/233) | 62.1% (144/232) | 77.2% (230/298) | 67.8% (250/369) | 64.9% (251/387) |                 |      |   |      |   |      |   |
|              | 男     | -               | -               | -               | -               | -               | -               | -               |                 |      |   |      |   |      |   |
|              | 女     | 33.3% (30/90)   | 19.7% (12/61)   | 20.0% (5/25)    | 25.7% (9/35)    | 18.3% (11/60)   | 9.6% (7/73)     | 16.7% (15/90)   |                 |      |   |      |   |      |   |
|              | 総数    | -               | -               | -               | -               | -               | -               | -               |                 |      |   |      |   |      |   |

表6.4 (つづき)

| 臨床項目   | 性  | 1986           | 1991           | 1996           | 2001           | 2006            | 2007            | 2008            |
|--------|----|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 栄養     | 男  | 7.4% (13/176)  | 16.8% (22/131) | 18.1% (19/105) | 7.8% (9/116)   | 15.3% (21/137)  | 16.2% (29/179)  | 16.1% (35/217)  |
|        | 女  | 18.8% (38/202) | 24.5% (34/139) | 29.8% (36/121) | 17.5% (20/114) | 27.5% (44/160)  | 26.7% (50/187)  | 24.8% (50/202)  |
|        | 総数 | 13.5% (51/378) | 20.7% (56/270) | 24.3% (55/226) | 12.6% (29/230) | 21.9% (65/297)  | 21.6% (79/366)  | 20.3% (85/419)  |
| 心音     | 男  | 1.7% (3/177)   | 1.5% (2/131)   | 1.9% (2/106)   | 2.6% (3/116)   | 3.6% (5/138)    | 2.8% (5/179)    | 1.4% (3/216)    |
|        | 女  | 2.5% (5/198)   | 2.9% (4/139)   | 6.6% (8/122)   | 2.7% (3/113)   | 5.6% (9/160)    | 3.7% (7/187)    | 3.5% (7/201)    |
|        | 総数 | 2.1% (8/375)   | 2.2% (6/270)   | 4.4% (10/228)  | 2.6% (6/229)   | 4.7% (14/298)   | 3.3% (12/366)   | 2.4% (10/417)   |
| 呼吸音    | 男  | 1.7% (3/176)   | 1.5% (2/130)   | 2.8% (3/106)   | 2.6% (3/116)   | 2.9% (4/138)    | 0.6% (1/179)    | 0.9% (2/217)    |
|        | 女  | 1.0% (2/201)   | 1.4% (2/139)   | 1.6% (2/122)   | 0.9% (1/114)   | 0.6% (1/160)    | 0.5% (1/187)    | 0.5% (1/201)    |
|        | 総数 | 1.3% (5/377)   | 1.5% (4/269)   | 2.2% (5/228)   | 1.7% (4/230)   | 1.7% (5/298)    | 0.5% (2/366)    | 0.7% (3/418)    |
| 肝腫     | 男  | 9.7% (17/176)  | 6.2% (8/129)   | 4.7% (5/106)   | 6.2% (7/113)   | 2.2% (3/137)    | 3.4% (6/179)    | 2.3% (5/214)    |
|        | 女  | 3.0% (6/197)   | 2.2% (3/139)   | 2.5% (3/121)   | 0.0% (0/113)   | 0.6% (1/159)    | 2.7% (5/185)    | 0.5% (1/200)    |
|        | 総数 | 6.2% (23/373)  | 4.1% (11/268)  | 3.5% (8/227)   | 3.1% (7/226)   | 1.4% (4/296)    | 3.0% (11/364)   | 1.4% (6/414)    |
| 脾腫     | 男  | 0.6% (1/176)   | 0.0% (0/129)   | 0.0% (0/106)   | 0.0% (0/113)   | 0.7% (1/137)    | 0.0% (0/179)    | 0.0% (0/214)    |
|        | 女  | 0.5% (1/196)   | 1.4% (2/139)   | 0.8% (1/120)   | 0.9% (1/113)   | 0.0% (0/158)    | 0.5% (1/185)    | 0.0% (0/198)    |
|        | 総数 | 0.5% (2/372)   | 0.7% (2/268)   | 0.4% (1/226)   | 0.4% (1/226)   | 0.3% (1/295)    | 0.3% (1/364)    | 0.0% (0/412)    |
| 浮腫     | 男  | 0.6% (1/176)   | 0.0% (0/128)   | 0.9% (1/106)   | 0.9% (1/112)   | 1.5% (2/136)    | 1.7% (3/179)    | 1.4% (3/217)    |
|        | 女  | 2.5% (5/197)   | 4.3% (6/138)   | 3.3% (4/120)   | 1.8% (2/114)   | 5.7% (9/158)    | 5.9% (11/186)   | 2.0% (4/200)    |
|        | 総数 | 1.6% (6/373)   | 2.3% (6/266)   | 2.2% (5/226)   | 1.3% (3/226)   | 3.7% (11/294)   | 3.8% (14/365)   | 1.7% (7/417)    |
| リンパ節腫大 | 男  | 0.0% (0/176)   | 0.8% (1/127)   | 1.0% (1/105)   | 0.9% (1/114)   | 6.1% (8/131)    | 0.6% (1/179)    | 0.5% (1/215)    |
|        | 女  | 0.0% (0/192)   | 0.0% (0/138)   | 0.0% (0/121)   | 0.0% (0/114)   | 1.3% (2/152)    | 0.0% (0/186)    | 0.0% (0/197)    |
|        | 総数 | 0.0% (0/368)   | 0.4% (1/265)   | 0.4% (1/226)   | 0.4% (1/228)   | 3.5% (10/283)   | 0.3% (1/365)    | 0.2% (1/412)    |
| 四肢けん反射 | 男  | 7.5% (13/174)  | 9.9% (12/121)  | 15.5% (16/103) | 11.7% (13/111) | 16.4% (22/134)  | 21.8% (39/179)  | 16.4% (35/213)  |
|        | 女  | 7.9% (15/190)  | 7.6% (10/132)  | 16.5% (20/121) | 16.1% (18/112) | 18.1% (28/155)  | 20.5% (38/185)  | 10.6% (21/198)  |
|        | 総数 | 7.7% (28/364)  | 8.7% (22/253)  | 16.1% (36/224) | 13.9% (31/223) | 17.3% (50/289)  | 21.2% (77/364)  | 13.6% (56/411)  |
| 感覚障害   | 男  | 8.8% (15/171)  | 5.8% (7/121)   | 22.5% (23/102) | 21.7% (23/106) | 18.7% (25/134)  | 15.2% (27/178)  | 12.8% (27/211)  |
|        | 女  | 18.9% (35/185) | 14.5% (19/131) | 19.1% (22/115) | 5.5% (6/110)   | 11.0% (17/155)  | 11.7% (21/180)  | 14.9% (29/195)  |
|        | 総数 | 14.0% (50/356) | 10.3% (26/252) | 20.7% (45/217) | 13.4% (29/216) | 14.5% (42/289)  | 13.4% (48/358)  | 13.8% (56/406)  |
| 胸部レ線   | 男  | 12.6% (13/103) | 19.8% (17/86)  | 44.4% (20/45)  | 27.1% (13/48)  | 20.0% (19/95)   | 17.8% (31/174)  | 18.9% (40/212)  |
|        | 女  | 14.2% (19/134) | 21.5% (26/121) | 15.7% (11/70)  | 18.0% (11/61)  | 16.2% (25/154)  | 15.9% (29/182)  | 18.1% (37/204)  |
|        | 総数 | 13.5% (32/237) | 20.8% (43/207) | 27.0% (31/115) | 22.0% (24/109) | 17.7% (44/249)  | 16.9% (60/356)  | 18.5% (77/416)  |
| 心電図    | 男  | 8.8% (9/102)   | 24.1% (21/87)  | 27.7% (18/65)  | 28.8% (17/59)  | 32.2% (29/90)   | 33.7% (57/169)  | 34.2% (69/202)  |
|        | 女  | 11.2% (17/152) | 19.7% (24/122) | 21.7% (20/92)  | 25.6% (23/90)  | 25.3% (37/146)  | 27.3% (47/172)  | 30.2% (57/189)  |
|        | 総数 | 10.2% (26/254) | 21.5% (45/209) | 24.2% (38/157) | 26.8% (40/149) | 28.0% (66/236)  | 30.5% (104/341) | 32.2% (126/391) |
| 肝胆脾エコー | 男  | 35.6% (21/59)  | 45.7% (37/81)  | 64.2% (34/53)  | 61.7% (29/47)  | 48.3% (42/87)   | 66.1% (78/118)  | -               |
|        | 女  | 38.3% (41/107) | 39.3% (44/112) | 50.6% (40/79)  | 58.1% (43/74)  | 54.1% (72/133)  | 56.6% (90/159)  | -               |
|        | 総数 | 37.3% (62/166) | 42.0% (81/193) | 56.1% (74/132) | 59.5% (72/121) | 51.8% (114/220) | 60.6% (168/277) | -               |

内科 (他覚所見)

| 臨床項目       | 性           | 1986           |                 | 1991            |                 | 1996            |                 | 2001            |                 | 2006 |   | 2007 |   | 2008 |   |
|------------|-------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|------|---|------|---|------|---|
|            |             | 男              | 女               | 男               | 女               | 男               | 女               | 男               | 女               | 男    | 女 | 男    | 女 | 男    | 女 |
| 皮膚科        | 最近の化膿傾向     | 男              | 15.4% (21/136)  | 18.1% (23/127)  | 16.8% (18/107)  | 20.0% (23/115)  | 13.7% (19/139)  | 15.5% (28/181)  | 16.6% (36/217)  |      |   |      |   |      |   |
|            |             | 女              | 19.7% (38/193)  | 10.8% (15/139)  | 19.2% (24/125)  | 18.1% (21/116)  | 15.0% (24/160)  | 21.7% (41/189)  | 22.2% (46/207)  |      |   |      |   |      |   |
|            |             | 総数             | 17.9% (59/329)  | 14.3% (38/266)  | 18.1% (42/232)  | 19.0% (44/231)  | 14.4% (43/299)  | 18.6% (69/370)  | 19.3% (82/424)  |      |   |      |   |      |   |
|            | 最近の粉りゆわ再発傾向 | 男              | 19.3% (26/135)  | 20.6% (26/126)  | 20.4% (22/108)  | 27.0% (31/115)  | 28.1% (39/139)  | 24.9% (45/181)  | 25.8% (56/217)  |      |   |      |   |      |   |
|            |             | 女              | 18.0% (34/189)  | 15.8% (22/139)  | 15.9% (20/126)  | 20.7% (24/116)  | 27.7% (44/159)  | 20.1% (38/189)  | 18.9% (39/206)  |      |   |      |   |      |   |
|            |             | 総数             | 18.5% (60/324)  | 18.1% (48/265)  | 17.9% (42/234)  | 23.8% (55/231)  | 27.9% (83/298)  | 22.4% (83/370)  | 22.5% (95/423)  |      |   |      |   |      |   |
|            | かっつでの瘡瘻瘻皮疹  | 男              | 49.6% (65/131)  | 60.4% (61/101)  | 50.0% (52/104)  | 44.8% (52/116)  | 48.2% (67/139)  | 45.9% (83/181)  | 52.1% (113/217) |      |   |      |   |      |   |
|            |             | 女              | 58.8% (110/187) | 54.1% (72/133)  | 57.1% (72/126)  | 62.6% (72/115)  | 63.9% (101/158) | 69.8% (132/189) | 60.7% (125/206) |      |   |      |   |      |   |
|            |             | 総数             | 55.0% (175/318) | 56.8% (133/234) | 53.9% (124/230) | 53.7% (124/231) | 56.6% (168/297) | 58.1% (215/370) | 56.3% (238/423) |      |   |      |   |      |   |
|            | かっつでの色素沈着   | 男              | 36.4% (47/129)  | 51.1% (48/94)   | 45.6% (47/103)  | 30.2% (35/116)  | 34.8% (48/138)  | 27.8% (50/180)  | 30.2% (65/215)  |      |   |      |   |      |   |
|            |             | 女              | 47.3% (87/184)  | 39.4% (52/132)  | 48.0% (60/125)  | 55.3% (63/114)  | 56.1% (88/157)  | 56.1% (106/189) | 49.8% (101/203) |      |   |      |   |      |   |
|            |             | 総数             | 42.8% (134/313) | 44.2% (100/226) | 46.9% (107/228) | 42.6% (98/230)  | 46.1% (136/295) | 42.3% (156/369) | 39.7% (166/418) |      |   |      |   |      |   |
| 黒色面皰(顔面)   | 男           | 10.5% (19/181) | 21.1% (27/128)  | 8.5% (9/106)    | 14.7% (17/116)  | 7.9% (11/139)   | 6.6% (12/181)   | 6.0% (13/218)   |                 |      |   |      |   |      |   |
|            | 女           | 3.0% (6/202)   | 2.9% (4/139)    | 9.8% (12/122)   | 4.3% (5/115)    | 4.4% (7/160)    | 5.3% (10/189)   | 6.8% (14/207)   |                 |      |   |      |   |      |   |
|            | 総数          | 6.5% (25/383)  | 11.6% (31/267)  | 9.2% (21/228)   | 9.5% (22/231)   | 6.0% (18/299)   | 5.9% (22/370)   | 6.4% (27/425)   |                 |      |   |      |   |      |   |
| 黒色面皰(耳介)   | 男           | 8.2% (15/182)  | 16.3% (21/129)  | 14.0% (15/107)  | 10.3% (12/116)  | 10.0% (14/140)  | 7.2% (13/181)   | 6.0% (13/218)   |                 |      |   |      |   |      |   |
|            | 女           | 1.5% (3/203)   | 3.6% (5/139)    | 7.4% (9/122)    | 2.6% (3/115)    | 5.6% (9/160)    | 1.6% (3/189)    | 4.3% (9/207)    |                 |      |   |      |   |      |   |
|            | 総数          | 4.7% (18/385)  | 9.7% (26/268)   | 10.5% (24/229)  | 6.5% (15/231)   | 7.7% (23/300)   | 4.3% (16/370)   | 5.2% (22/425)   |                 |      |   |      |   |      |   |
| 黒色面皰(躯幹)   | 男           | 7.7% (14/181)  | 15.1% (19/126)  | 18.7% (20/107)  | 9.5% (11/116)   | 10.0% (14/140)  | 11.1% (20/180)  | 9.2% (20/217)   |                 |      |   |      |   |      |   |
|            | 女           | 1.0% (2/202)   | 5.8% (8/139)    | 9.7% (12/124)   | 5.3% (6/114)    | 9.4% (15/160)   | 8.0% (15/188)   | 9.2% (19/207)   |                 |      |   |      |   |      |   |
|            | 総数          | 4.2% (16/383)  | 10.2% (27/265)  | 13.9% (32/231)  | 7.4% (17/230)   | 9.7% (29/300)   | 9.5% (35/368)   | 9.2% (39/424)   |                 |      |   |      |   |      |   |
| 瘡瘻瘻皮疹(顔面)  | 男           | 6.7% (12/179)  | 3.1% (4/129)    | 7.5% (8/106)    | 6.1% (7/115)    | 6.5% (9/139)    | 2.2% (4/180)    | 5.5% (12/218)   |                 |      |   |      |   |      |   |
|            | 女           | 6.9% (14/202)  | 5.1% (7/138)    | 7.3% (9/124)    | 5.2% (6/115)    | 2.5% (4/160)    | 3.7% (7/189)    | 2.9% (6/207)    |                 |      |   |      |   |      |   |
|            | 総数          | 6.8% (26/381)  | 4.1% (11/267)   | 7.4% (17/230)   | 5.7% (13/230)   | 4.3% (13/299)   | 3.0% (11/369)   | 4.2% (18/425)   |                 |      |   |      |   |      |   |
| 瘡瘻瘻皮疹(外陰部) | 男           | 1.7% (3/179)   | 2.3% (3/129)    | 3.8% (4/105)    | 2.6% (3/116)    | 4.3% (6/140)    | 0.6% (1/180)    | 0.0% (0/218)    |                 |      |   |      |   |      |   |
|            | 女           | 5.5% (11/201)  | 8.6% (12/139)   | 9.8% (12/123)   | 3.5% (4/115)    | 6.9% (11/160)   | 2.7% (5/188)    | 4.4% (9/206)    |                 |      |   |      |   |      |   |
|            | 総数          | 3.7% (14/380)  | 5.6% (15/268)   | 7.0% (16/228)   | 3.0% (7/231)    | 5.7% (17/300)   | 1.6% (6/368)    | 2.1% (9/424)    |                 |      |   |      |   |      |   |
| 瘡瘻瘻皮疹(臀部)  | 男           | 2.2% (4/179)   | 2.3% (3/129)    | 4.7% (5/106)    | 4.3% (5/116)    | 5.7% (8/140)    | 2.2% (4/181)    | 2.3% (5/218)    |                 |      |   |      |   |      |   |
|            | 女           | 1.5% (3/202)   | 4.3% (6/139)    | 7.3% (9/123)    | 3.5% (4/115)    | 5.0% (8/160)    | 3.2% (6/188)    | 3.4% (7/206)    |                 |      |   |      |   |      |   |
|            | 総数          | 1.8% (7/381)   | 3.4% (9/268)    | 6.1% (14/229)   | 3.9% (9/231)    | 5.3% (16/300)   | 2.7% (10/369)   | 2.8% (12/424)   |                 |      |   |      |   |      |   |
| 瘡瘻瘻皮疹(躯幹)  | 男           | 4.4% (8/181)   | 7.8% (10/129)   | 13.0% (14/108)  | 6.0% (7/116)    | 7.9% (11/140)   | 6.1% (11/180)   | 6.0% (13/218)   |                 |      |   |      |   |      |   |
|            | 女           | 3.0% (6/203)   | 6.5% (9/138)    | 6.4% (8/125)    | 3.5% (4/115)    | 3.1% (5/160)    | 2.1% (4/188)    | 3.4% (7/206)    |                 |      |   |      |   |      |   |
|            | 総数          | 3.6% (14/384)  | 7.1% (19/267)   | 9.4% (22/233)   | 4.8% (11/231)   | 5.3% (16/300)   | 4.1% (15/368)   | 4.7% (20/424)   |                 |      |   |      |   |      |   |
| 鞭痕化(顔面)    | 男           | 10.6% (19/180) | 18.6% (24/129)  | 12.1% (13/107)  | 11.3% (13/115)  | 8.6% (12/140)   | 9.9% (18/181)   | 7.8% (17/218)   |                 |      |   |      |   |      |   |
|            | 女           | 7.9% (16/202)  | 5.8% (8/139)    | 11.9% (15/126)  | 9.5% (11/116)   | 7.5% (12/160)   | 7.4% (14/189)   | 7.7% (16/207)   |                 |      |   |      |   |      |   |
|            | 総数          | 9.2% (35/382)  | 11.9% (32/268)  | 12.0% (28/233)  | 10.4% (24/231)  | 8.0% (24/300)   | 8.6% (32/370)   | 7.8% (33/425)   |                 |      |   |      |   |      |   |

皮膚科  
他  
泌尿科  
皮膚科  
他  
泌尿科  
皮膚科  
他  
泌尿科  
皮膚科  
他  
泌尿科

表 6.4 (つづき)

| 臨床項目       | 性            | 1986  | 1991   | 1996  | 2001   | 2006   | 2007   | 2008   |   |   |
|------------|--------------|---|--|---|--|--|--|--|---|---|
| 皮膚科 (他覚所見) | 癩痕化<br>(躯幹)  | 男 5.0% (9/180)<br>女 2.5% (5/203)<br>総数 3.7% (14/383)      | 男 15.6% (20/128)<br>女 5.0% (7/139)<br>総数 10.1% (27/267)    | 男 11.9% (13/109)<br>女 5.6% (7/116)<br>総数 8.5% (20/235)    | 男 11.2% (13/116)<br>女 6.9% (8/116)<br>総数 9.1% (21/232)   | 男 12.2% (17/139)<br>女 8.1% (13/160)<br>総数 10.0% (30/299)   | 男 6.6% (12/181)<br>女 6.3% (12/189)<br>総数 6.5% (24/370)     | 男 6.6% (12/181)<br>女 6.3% (12/189)<br>総数 6.5% (24/370)     | 男 7.3% (16/218)<br>女 8.2% (17/207)<br>総数 7.8% (33/425)      |   |
|            | 色素沈着<br>(顔面) | 男 1.1% (2/180)<br>女 2.0% (4/202)<br>総数 1.6% (6/382)       | 男 3.9% (5/129)<br>女 4.4% (6/137)<br>総数 4.1% (11/266)       | 男 5.5% (6/110)<br>女 4.0% (5/125)<br>総数 4.7% (11/235)      | 男 3.4% (4/116)<br>女 3.5% (4/115)<br>総数 3.5% (8/231)      | 男 0.7% (1/139)<br>女 0.6% (1/160)<br>総数 0.7% (2/299)        | 男 0.0% (0/181)<br>女 1.1% (2/189)<br>総数 0.5% (2/370)        | 男 0.0% (0/218)<br>女 1.5% (3/206)<br>総数 0.7% (3/424)        | 男 0.0% (0/218)<br>女 1.5% (3/206)<br>総数 0.7% (3/424)         | 男 0.0% (0/218)<br>女 1.5% (3/206)<br>総数 0.7% (3/424)         |
|            | 色素沈着<br>(指爪) | 男 0.0% (0/181)<br>女 2.0% (4/202)<br>総数 1.0% (4/383)       | 男 0.8% (1/129)<br>女 5.1% (7/138)<br>総数 3.0% (8/267)        | 男 3.6% (4/110)<br>女 5.6% (7/126)<br>総数 4.7% (11/236)      | 男 1.7% (2/116)<br>女 5.2% (6/116)<br>総数 3.4% (8/232)      | 男 1.4% (2/139)<br>女 1.9% (3/160)<br>総数 1.7% (5/299)        | 男 1.7% (3/181)<br>女 0.5% (1/189)<br>総数 1.1% (4/370)        | 男 1.7% (3/181)<br>女 0.5% (1/189)<br>総数 1.1% (4/370)        | 男 1.7% (3/181)<br>女 0.5% (1/189)<br>総数 1.1% (4/370)         | 男 2.8% (6/218)<br>女 3.4% (7/207)<br>総数 3.1% (13/425)        |
|            | 色素沈着<br>(趾爪) | 男 2.2% (4/179)<br>女 7.9% (16/202)<br>総数 5.2% (20/381)     | 男 3.1% (4/129)<br>女 9.4% (13/138)<br>総数 6.4% (17/267)      | 男 1.8% (2/109)<br>女 7.1% (9/126)<br>総数 4.7% (11/235)      | 男 1.7% (2/116)<br>女 6.1% (7/115)<br>総数 3.9% (9/231)      | 男 2.2% (3/139)<br>女 6.3% (10/159)<br>総数 4.4% (13/298)      | 男 1.1% (2/181)<br>女 3.2% (6/188)<br>総数 2.2% (8/369)        | 男 1.1% (2/181)<br>女 3.2% (6/188)<br>総数 2.2% (8/369)        | 男 1.1% (2/181)<br>女 3.2% (6/188)<br>総数 2.2% (8/369)         | 男 2.8% (6/218)<br>女 7.3% (15/206)<br>総数 5.0% (21/424)       |
|            | 爪変形          | 男 4.0% (7/176)<br>女 5.2% (10/193)<br>総数 4.6% (17/369)     | 男 10.5% (12/114)<br>女 7.4% (10/135)<br>総数 8.8% (22/249)    | 男 9.2% (10/109)<br>女 10.4% (13/125)<br>総数 9.8% (23/234)   | 男 24.3% (28/115)<br>女 8.9% (10/112)<br>総数 16.7% (38/227) | 男 7.9% (12/180)<br>女 7.5% (12/160)<br>総数 7.7% (23/299)     | 男 6.7% (12/180)<br>女 8.5% (16/189)<br>総数 7.6% (28/369)     | 男 6.7% (12/180)<br>女 8.5% (16/189)<br>総数 7.6% (28/369)     | 男 6.7% (12/180)<br>女 8.5% (16/189)<br>総数 7.6% (28/369)      | 男 8.7% (19/218)<br>女 6.3% (13/207)<br>総数 7.5% (32/425)      |
|            | 眼科 (主訴)      | 眼脂過多  | 男 21.2% (38/179)<br>女 29.2% (56/192)<br>総数 25.3% (94/371)  | 男 26.0% (33/127)<br>女 29.7% (41/138)<br>総数 27.9% (74/265) | 男 7.5% (8/107)<br>女 14.0% (17/121)<br>総数 11.0% (25/228)  | 男 13.4% (15/112)<br>女 23.9% (27/113)<br>総数 18.7% (42/225)  | 男 13.0% (18/138)<br>女 10.6% (17/160)<br>総数 11.7% (35/298)  | 男 18.0% (32/178)<br>女 17.1% (32/187)<br>総数 17.5% (64/365)  | 男 18.0% (32/178)<br>女 17.1% (32/187)<br>総数 17.5% (64/365)   | 男 15.9% (34/214)<br>女 9.3% (19/204)<br>総数 12.7% (53/418)    |
|            |              | 眼瞼浮腫  | 男 0.0% (0/179)<br>女 1.0% (2/192)<br>総数 0.5% (2/371)        | 男 2.4% (3/127)<br>女 2.2% (3/138)<br>総数 2.3% (6/265)       | 男 0.9% (1/107)<br>女 0.8% (1/120)<br>総数 0.9% (2/227)      | 男 0.0% (0/111)<br>女 1.8% (2/111)<br>総数 0.9% (2/222)        | 男 0.0% (0/138)<br>女 0.0% (0/160)<br>総数 0.0% (0/298)        | 男 6.7% (12/178)<br>女 2.1% (4/187)<br>総数 4.4% (16/365)      | 男 6.7% (12/178)<br>女 2.1% (4/187)<br>総数 4.4% (16/365)       | 男 0.9% (2/214)<br>女 0.5% (1/205)<br>総数 0.7% (3/419)         |
|            |              | 眼瞼結膜<br>色素沈着  | 男 8.9% (16/179)<br>女 5.3% (10/188)<br>総数 7.1% (26/367)     | 男 4.7% (6/127)<br>女 3.6% (5/138)<br>総数 4.2% (11/265)      | 男 5.6% (6/107)<br>女 6.7% (8/120)<br>総数 6.2% (14/227)     | 男 6.3% (7/111)<br>女 0.9% (1/111)<br>総数 3.6% (8/222)        | 男 1.4% (2/138)<br>女 2.5% (4/160)<br>総数 2.0% (6/298)        | 男 3.4% (6/178)<br>女 4.3% (8/187)<br>総数 3.8% (14/365)       | 男 3.4% (6/178)<br>女 4.3% (8/187)<br>総数 3.8% (14/365)        | 男 2.8% (6/214)<br>女 1.5% (3/205)<br>総数 2.1% (9/419)         |
|            | 眼科 (他覚所見)    | 瞼板腺<br>嚢胞形成   | 男 13.4% (24/179)<br>女 13.5% (26/192)<br>総数 13.5% (50/371)  | 男 20.5% (26/127)<br>女 16.7% (23/138)<br>総数 18.5% (49/265) | 男 8.4% (9/107)<br>女 5.0% (6/120)<br>総数 6.6% (15/227)     | 男 5.4% (6/111)<br>女 2.7% (3/111)<br>総数 4.1% (9/222)        | 男 8.0% (11/138)<br>女 2.5% (4/160)<br>総数 5.0% (15/298)      | 男 6.2% (11/178)<br>女 3.2% (6/187)<br>総数 4.7% (17/365)      | 男 6.2% (11/178)<br>女 3.2% (6/187)<br>総数 4.7% (17/365)       | 男 1.4% (3/214)<br>女 1.0% (2/205)<br>総数 1.2% (5/419)         |
|            |              | 瞼板腺<br>チーヌ様<br>分泌物圧出                                      | 男 7.4% (12/162)<br>女 5.6% (9/162)<br>総数 6.5% (21/324)      | 男 5.1% (5/98)<br>女 4.8% (5/105)<br>総数 4.9% (10/203)       | 男 3.5% (3/86)<br>女 0.0% (0/102)<br>総数 1.6% (3/188)       | 男 2.9% (3/103)<br>女 0.0% (0/100)<br>総数 1.5% (3/203)        | 男 1.6% (2/123)<br>女 0.6% (1/157)<br>総数 0.6% (1/162)        | 男 0.6% (1/162)<br>女 0.5% (1/187)<br>総数 0.6% (2/349)        | 男 0.6% (1/162)<br>女 0.5% (1/187)<br>総数 0.6% (2/349)         | 男 0.0% (0/202)<br>女 0.0% (0/199)<br>総数 0.0% (0/401)         |
|            |              | 歯肉炎   | 男 50.4% (59/117)<br>女 49.1% (80/163)<br>総数 49.6% (139/280) | 男 26.1% (34/121)<br>女 28.1% (37/131)<br>総数 27.3% (57/209) | 男 18.4% (23/88)<br>女 16.3% (21/129)<br>総数 17.2% (31/180) | 男 14.9% (17/74)<br>女 8.7% (10/114)<br>総数 10.7% (19/178)    | 男 19.8% (26/131)<br>女 12.1% (18/149)<br>総数 15.7% (44/280)  | 男 13.4% (23/172)<br>女 13.9% (25/180)<br>総数 13.6% (48/352)  | 男 13.4% (23/172)<br>女 13.9% (25/180)<br>総数 13.6% (48/352)   | 男 12.0% (25/208)<br>女 9.6% (19/198)<br>総数 10.8% (44/406)    |
|            | 辺縁性歯周炎       | 男 31.6% (37/117)<br>女 14.0% (23/164)<br>総数 21.4% (60/281) | 男 25.0% (22/88)<br>女 14.9% (18/121)<br>総数 19.1% (40/209)   | 男 23.7% (18/76)<br>女 16.5% (17/103)<br>総数 19.6% (35/179)  | 男 27.0% (20/74)<br>女 18.3% (19/104)<br>総数 21.9% (39/178) | 男 54.9% (73/133)<br>女 30.9% (46/149)<br>総数 42.2% (119/282) | 男 48.9% (85/174)<br>女 31.1% (56/180)<br>総数 39.8% (141/354) | 男 48.9% (85/174)<br>女 31.1% (56/180)<br>総数 39.8% (141/354) | 男 51.0% (106/208)<br>女 24.2% (48/198)<br>総数 37.9% (154/406) | 男 51.0% (106/208)<br>女 24.2% (48/198)<br>総数 37.9% (154/406) |

| 臨床項目   | 性  | 1986  |          | 1991  |          | 1996  |          | 2001  |          | 2006  |          | 2007  |          | 2008  |           |
|--------|----|-------|----------|-------|----------|-------|----------|-------|----------|-------|----------|-------|----------|-------|-----------|
|        |    | 男     | 女        | 男     | 女        | 男     | 女        | 男     | 女        | 男     | 女        | 男     | 女        | 男     | 女         |
| 歯牙萌出異常 | 男  | 3.6%  | (4/110)  | 1.1%  | (1/88)   | 0.0%  | (0/77)   | 0.0%  | (0/74)   | 0.0%  | (0/132)  | 0.0%  | (0/172)  | 0.0%  | (0/208)   |
|        | 女  | 0.0%  | (0/161)  | 0.0%  | (0/121)  | 0.0%  | (0/105)  | 0.0%  | (0/104)  | 0.7%  | (1/147)  | 0.0%  | (0/180)  | 0.5%  | (1/198)   |
|        | 総数 | 1.5%  | (4/271)  | 0.5%  | (1/209)  | 0.0%  | (0/182)  | 0.4%  | (0/178)  | 0.4%  | (1/279)  | 0.0%  | (0/352)  | 0.2%  | (1/406)   |
| 歯牙着色   | 男  | 3.4%  | (4/116)  | 0.0%  | (0/88)   | 6.5%  | (5/77)   | 4.1%  | (3/74)   | 3.8%  | (5/132)  | 0.6%  | (1/172)  | 1.9%  | (4/208)   |
|        | 女  | 2.4%  | (4/164)  | 0.0%  | (0/121)  | 1.9%  | (2/105)  | 0.0%  | (0/104)  | 0.0%  | (0/147)  | 0.0%  | (0/180)  | 1.0%  | (2/198)   |
|        | 総数 | 2.9%  | (8/280)  | 0.0%  | (0/209)  | 3.8%  | (7/182)  | 1.7%  | (3/178)  | 1.8%  | (5/279)  | 0.3%  | (1/352)  | 1.5%  | (6/406)   |
| 歯牙形成不全 | 男  | 1.7%  | (2/116)  | 0.0%  | (0/88)   | 0.0%  | (0/77)   | 0.0%  | (0/74)   | 0.0%  | (0/132)  | 0.0%  | (0/172)  | 0.0%  | (0/208)   |
|        | 女  | 1.2%  | (2/164)  | 0.0%  | (0/121)  | 0.0%  | (0/105)  | 0.0%  | (0/104)  | 0.0%  | (0/147)  | 0.0%  | (0/180)  | 0.5%  | (1/198)   |
|        | 総数 | 1.4%  | (4/280)  | 0.0%  | (0/209)  | 0.0%  | (0/182)  | 0.0%  | (0/178)  | 0.0%  | (0/279)  | 0.0%  | (0/352)  | 0.2%  | (1/406)   |
| 咬合異常   | 男  | 8.2%  | (9/110)  | 0.0%  | (0/88)   | 1.3%  | (1/75)   | 0.0%  | (0/74)   | 0.8%  | (1/132)  | 0.0%  | (0/171)  | 0.5%  | (1/206)   |
|        | 女  | 1.9%  | (3/156)  | 0.8%  | (1/121)  | 3.8%  | (4/104)  | 1.0%  | (1/103)  | 2.1%  | (3/146)  | 0.6%  | (1/175)  | 1.5%  | (3/195)   |
|        | 総数 | 4.5%  | (12/266) | 0.5%  | (1/209)  | 2.8%  | (5/179)  | 0.6%  | (1/177)  | 1.4%  | (4/278)  | 0.3%  | (1/346)  | 1.0%  | (4/401)   |
| 歯肉     | 男  | 29.8% | (42/141) | 25.0% | (22/88)  | 23.7% | (18/76)  | 24.0% | (18/75)  | 32.1% | (43/134) | 30.3% | (53/175) | 34.9% | (73/209)  |
|        | 女  | 19.0% | (32/168) | 20.0% | (24/120) | 19.0% | (20/105) | 14.4% | (15/104) | 23.3% | (35/150) | 20.4% | (37/181) | 26.3% | (52/198)  |
|        | 総数 | 23.9% | (74/309) | 22.1% | (46/208) | 21.0% | (38/181) | 18.4% | (33/179) | 27.5% | (78/284) | 25.3% | (90/356) | 30.7% | (125/407) |
| 頬粘膜    | 男  | 9.2%  | (10/109) | 15.9% | (14/88)  | 15.8% | (12/76)  | 13.5% | (10/74)  | 20.0% | (26/130) | 11.5% | (20/174) | 14.9% | (31/208)  |
|        | 女  | 3.4%  | (5/148)  | 7.5%  | (9/120)  | 13.3% | (14/105) | 5.8%  | (6/104)  | 8.3%  | (12/144) | 6.6%  | (12/181) | 5.1%  | (10/198)  |
|        | 総数 | 5.8%  | (15/257) | 11.1% | (23/208) | 14.4% | (26/181) | 9.0%  | (16/178) | 13.9% | (38/274) | 9.0%  | (32/355) | 10.1% | (41/406)  |
| 口蓋粘膜   | 男  | 1.8%  | (2/109)  | 5.7%  | (5/88)   | 0.0%  | (0/76)   | 2.7%  | (2/74)   | 4.8%  | (6/126)  | 4.6%  | (8/174)  | 3.9%  | (8/207)   |
|        | 女  | 1.4%  | (2/148)  | 0.0%  | (0/120)  | 3.8%  | (4/105)  | 2.9%  | (3/103)  | 1.4%  | (2/143)  | 1.1%  | (2/181)  | 2.5%  | (5/198)   |
|        | 総数 | 1.6%  | (4/257)  | 2.4%  | (5/208)  | 2.2%  | (4/181)  | 2.8%  | (5/177)  | 3.0%  | (8/269)  | 2.8%  | (10/355) | 3.2%  | (13/406)  |
| 口唇粘膜   | 男  | 8.2%  | (9/110)  | 10.2% | (9/88)   | 17.3% | (13/75)  | 0.0%  | (0/74)   | 9.5%  | (12/126) | 5.2%  | (9/174)  | 6.7%  | (14/209)  |
|        | 女  | 2.0%  | (3/148)  | 4.2%  | (5/120)  | 8.6%  | (9/105)  | 0.0%  | (0/103)  | 2.1%  | (3/143)  | 5.0%  | (9/181)  | 0.5%  | (1/198)   |
|        | 総数 | 4.7%  | (12/258) | 6.7%  | (14/208) | 12.2% | (22/180) | 0.0%  | (0/177)  | 5.6%  | (15/269) | 5.1%  | (18/355) | 3.7%  | (15/407)  |

a : 検診年度時の認定区分  
 b : 1986年度から5年間隔で表示。加えて最新データの2008年度とその前年度も付加した。



## 第7章 油症患者における PeCDF の残留濃度と半減期

松本伸哉, 赤羽 学, 神奈川芳行, 小池創一, 今村知明

カネミ油症事件は、1968年に北部九州を中心とする西日本で広く発生した米ぬか油による食品中毒である(1,2)。その主な原因物質は、米ぬか油の製造工程において熱媒体として利用されていたポリ塩化ビフェニル(PCBs)及びPCBsが熱変性した結果できたダイオキシン類である polychlorinated dibenzofurans (PCDF) と考えられている(1,2,3,4,5,6)。特に PCDF の異性体である 2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofuran (以下 PeCDF) は、油症におけるダイオキシン類の約70%を占める主要な原因物質であると報告されている(7)。

### 7.1 PeCDF 半減期のこれまでの報告

一般的に、ダイオキシン類は代謝されにくい物質であるとされており、しかも脂肪との親和性が高いため、一度体内に取り込まれると、ヒトにおいてはその排泄が容易ではないとされている(8,9,10,11)。しかし、ダイオキシン類の排泄には、種によって大きな差があり、ラットにおける半減期は、ヒトの約150倍も早いと報告されている(8)。このため、ヒトにおける PeCDF の半減期を推定する目的で、動物を用いた研究を行ったとしても、その研究結果からヒトにおける半減期を推定することは困難と考えられる。ダイオキシン類による健康被害としては、日本の油症、台湾の Yucheng およびイタリアの Seveso での被害が代表的である。Milbrath (12) は2009年にそれまでの半減期の報告をまとめ、半減期の再計算を報告している。表7.1に PeCDF の半減期を示す。

濃度が高い場合には、半減期は短く、濃度が低い場合には半減期が長い。また、年齢が若いほど半減期が短く、年齢が高いほど半減期が長いとされ、特に、幼児期においては短いとされている。いくつかの排泄経路が想定され、排便、授乳などによる影響があると考えられている。

### 7.2 油症の各患者の半減期の分布

近年のダイオキシン類の測定技術の進歩により、血中ダイオキシン類の定量的分析が比較的容易になり、2001年度の油症検診から、希望者に対してその測定が行われている(3,5,6)。その後現在までに、多数の受診者の血中 PeCDF 値の測定結果が蓄積されてきており、現在までの研究で報告されているような半減期に近い期間を経過している。油症患者においては、ダイオキシン類の測定を行った検診者の半減期の推定を行った。半減期の推定は、2001年からの6年間に3回以上油症検診を受診した326名の受診者を対象とした。

図7.1に、濃度別の減衰率(半減期逆数)の平均値を示す。50 pg/g lipids 未満の患者の平均値は、正の値であり、増加していることを示していた。これらの濃度は、一般人の濃度と同程度

表7.1 ヒトにおける PeCDF の半減期 (出典: 文献12 Milbrath 2009)

| 研究  | 半減期     | 年齢                 | 人数  | 曝露後の経過年数         | 観察期間            | コホート種類        |
|---|---------|--------------------|-----|------------------|-----------------|---------------|
| Flesch-Janys et al. 1996                    | 19.6    | 32~79<br>(平均 48.7) | 43  | 0~37<br>(平均 5.4) | 1~9<br>(平均 5.6) | 職業            |
| Rohde et al. 1999                           | 13.9    | 41~73              | 6   | -                | 4~6             | 職業            |
| Schlechter et al. 1990<br>(combined)        | 4.5     | 50代後半,<br>60代前半    | 1   | 2                | 3               | 職業            |
| Masuda et al. 1995                          | 3.1     | 25                 | 3   | 0.6              | 15              | 台湾油症          |
| Ryan et al. 1993                            | 1.9~2.3 | 17, 25, 33         | 1   | 1~10             | 9               | 台湾油症          |
| Iida et al. 1995                            | 9.1     | -                  | 7   | 14               | 1               | 油症および<br>台湾油症 |
| Masuda 2001,<br>0.6~15.6 years after onset  | 2.9     | 17~33              | 3   | 1                | 15              | 台湾油症          |
| Masuda 2001,<br>14.0~29.1 years after onset | 7.7     | 31~51              | 5   | 14               | 16              | 油症            |
| Kashimoto et al. 1983                       | 1.5     | -                  | 30  | <1               | 1~2             | 台湾油症          |
| Leung et al. 2005 (< 3ppb)                  | 5.9     | 18~80              | 8   | 1~14             | 15              | 油症および<br>台湾油症 |
| Leung et al. 2007 (> 3ppb)                  | 2.3     | 18~80              | 8   | 1~14             | 15~19           | 油症および<br>台湾油症 |
| Leung et al. 2007 (< 3ppb)                  | 5.7     | 18~80              | 8   | 1~14             | 15~19           | 油症および<br>台湾油症 |
| Masuda et al. 1995                          | 8.9     | -                  | 5   | -                | -               | 油症            |
| Ryan et al. 1993                            | 9.6     | 33~69              | 16  | 14~22            | 8               | 油症            |
| Ogura 2004 (blood)                          | 4.9     | 40~65              | 253 | -                | -               | 一般日本人         |
| Ogura 2004 (adipose)                        | 5.0     | 40~59              | 10  | -                | -               | 一般日本人         |

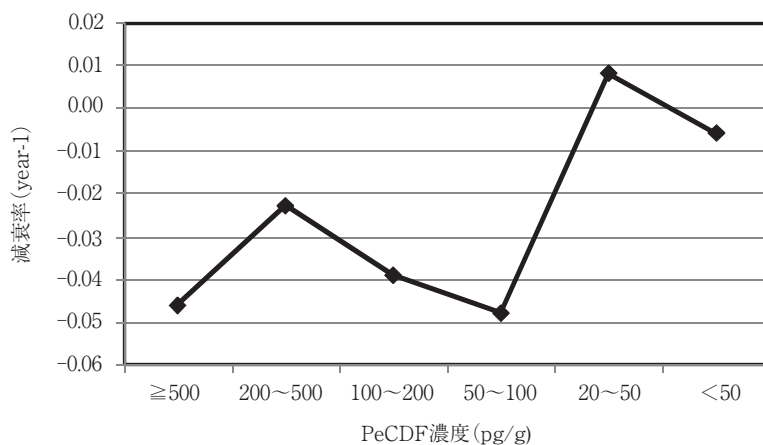


図7.1 血中 PeCDF 濃度区分ごとの平均減衰率

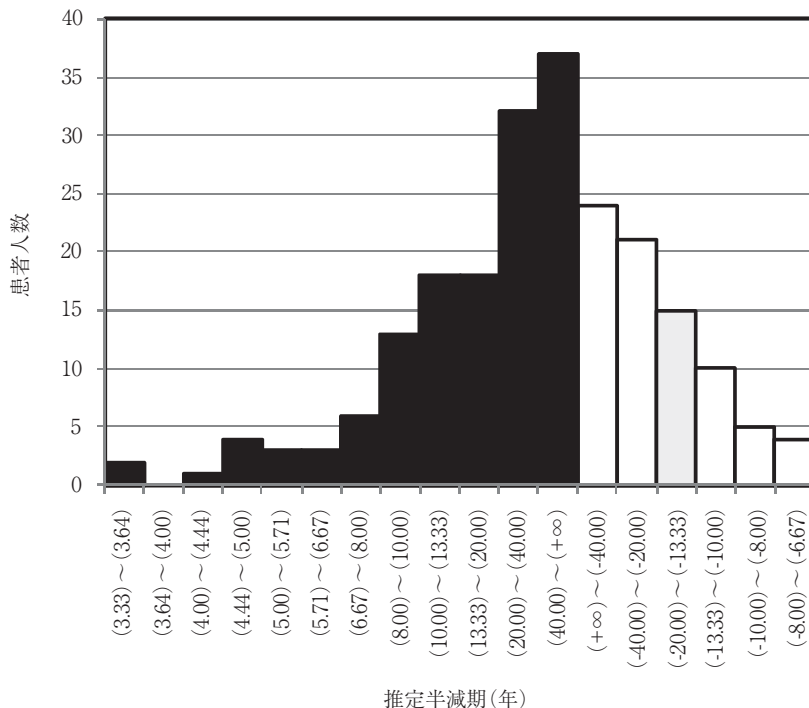


図 7.2 全患者の半減期の分布

の濃度であり、環境からの摂取と排泄が拮抗しているため、増加している患者も多く含まれていると考えられる。50 pg/g lipids 以上の患者では、-0.05 程度を示しており、減少の傾向を示しているが、半減期としては 20 年以上を示していた。これは、今までの研究より長い半減期であった。

図 7.2 に、各患者の推定半減期の分布を示す。黒い棒は減少している患者を示し、白い棒は増加している患者を示している。もっとも頻度が高いのは、半減期 40 年以上のグループであった。度数分布の形状は、釣鐘型を示しており、正規分布に近い形状と考えられる。計測誤差や受診者個々人の変化などを反映して、釣鐘型を示しているものと考えられる。ほぼ半数の受診者が推定半減期 40 年以上あるいは増加していた。今までの研究 (12) では、半減期 10 年程度であるとされてきたが、油症患者の半減期は、もっと長いと考えられる。

### 7.3 男女別の各患者の半減期の分布

男女別の各患者の半減期の分布は異なっている。女性では、半減期が 20 年から 40 年の間の受診者がもっとも多く、40% の患者が増加しており、半減期 40 年以上の患者を含めると 60% も存在した。これに対し、男性では、ふたつのピークが存在した。ひとつのピークは、半減期 40

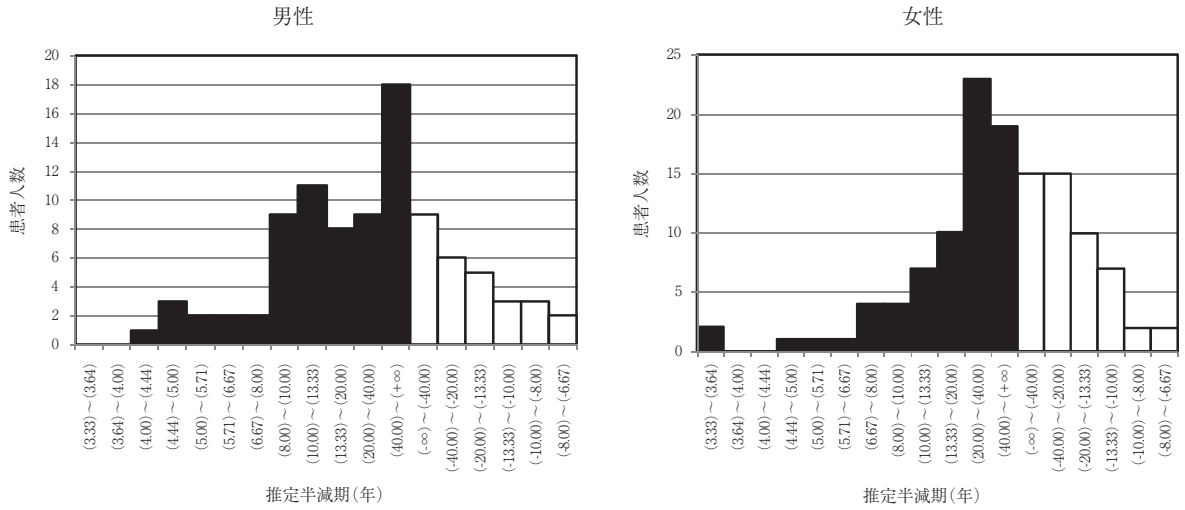


図 7.3 男女別の半減期の分布

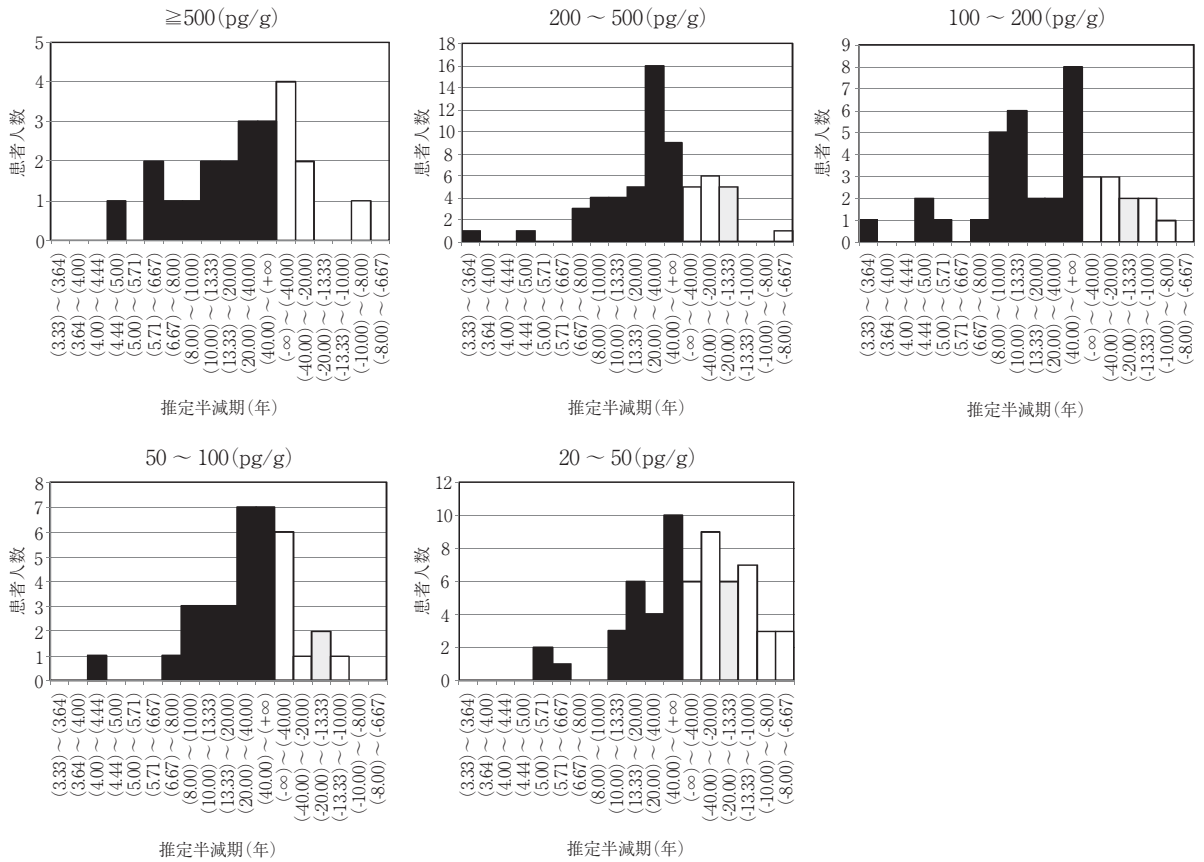


図 7.4 血中濃度別の半減期の分布

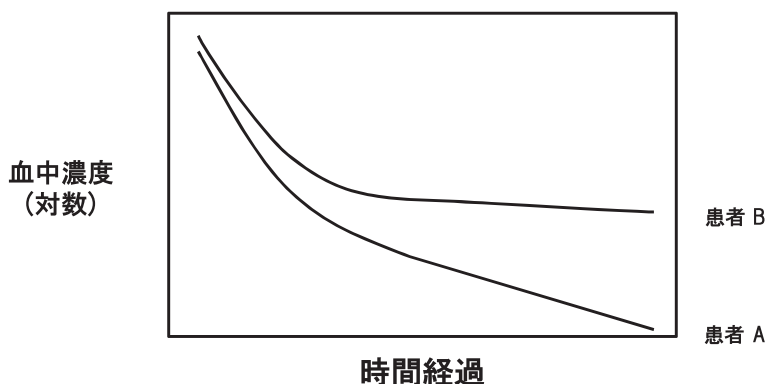


図 7.5 想定される PeCDF 値減少のイメージ図

年以上であり、もう一つのピークは半減期 10 年前後であった。半減期 10 年前後というのは、これまでの研究と同様の結果である。しかし、半減期 40 年以上のほとんど減少しない患者の方が大きなピークを形成していた。

#### 7.4 PeCDF 濃度別の各患者の半減期の分布

濃度別の半減期の分布をみると、PeCDF 濃度が 500 pg/g lipids 以上の患者では、増加している患者がいるものの、減少している患者が多かった。この群に含まれる人数が少ないため、どれがピークなのか判別は難しいが、現在までの研究と同様の結果と計測誤差の範囲とも考えられる。200～500 pg/g lipids の受診者では、半減期が 20 年から 40 年が多く、ピークとなっており、女性の受診者の特徴と似たような特徴を示していた。100～200 pg/g lipids の受診者では、男性でみられた 2 つのピークがより鮮明に見られた。50～100 pg/g lipids の受診者では、2 つのピークが存在している可能性がある形状であった。20～50 pg/g lipids の受診者では、増加している受診者も多く見られた。この濃度では、一般人の濃度に近く、食品や環境からの摂取が多いことから、摂取と排泄が拮抗していると考えられる。

#### 7.5 まとめ

ダイオキシン類による健康被害としては、日本の油症、台湾の Yucheng およびイタリアの Seveso での被害が代表的である。Leung らは、5 名の油症患者と 3 名の Yucheng 患者の調査結果から PeCDF の半減期を推定し報告している。それによると血中 PeCDF が高値であれば半減期は 1.1 年、低値では 7.2 年とされており、半減期はその濃度と患者の年齢に依存するとされている (13)。ダイオキシン類の半減期が濃度と年齢に依存しているとする研究結果は、Seveso で被害を受けた小児の調査を行った Kerger らも報告している (14)。

我々が行った PeCDF 半減期の推定は、油症検診におけるダイオキシン類の濃度調査の結果

300 名分以上を用いたものであり、これまでの報告よりも大きな対象群から推定結果を得た。その結果、血中 PeCDF 値 20 以上 50 pg/g 未満という比較的 low 濃度の受診者においては、その半減期は比較的長く、血中濃度が増加している受診者さえ存在した。これは、生体からの PeCDF の「排泄による減少」と自然界からの「摂取による増加」が拮抗している状態であろうと考えられる。血中 PeCDF 値が 50 pg/g 以上から 500 pg/g 未満の受診者群では、その値が高くなるにつれて、推定半減期が長くなる傾向が認められた。特に、高値の群では、約 30 % の受診者で血中 PeCDF 値の減少はほとんど見られないと推定された。

これまでの報告では、図 7.5 の患者 A のように、PeCDF が高値であるほど半減期が短く、低値になるとともに半減期が長くなると報告されている。しかし、油症患者では、患者 B のように、ある程度の高値において排泄がほとんど停止している患者が存在した (15,16)。油症患者の半減期は、これまでの研究と異なり、高濃度において、減少していないということがわかった。減少していない原因については、今後の研究課題である。

## 文 献

- 1) Masuda Y (2005) Behavior and toxic effects of PCBs and PCDFs in Yusho patients for 35 years. *J Dermatol Sci Suppl* 1, S11-S20.
- 2) Kuratsune M, Yoshimura H, Hori Y, Okumura M, Matsuda Y (1996) Yusho-A human disaster caused by PCB and related compounds. Kyushu University Press, Fukuoka.
- 3) Furue M, Uenotsuchi T, Urabe K, Ishikawa T, Kuwabara M (2005) Overview of Yusho. *J Dermatol Sci Suppl* 1, S3-S10.
- 4) 山口直人, 金子 聡. 「油症患者における発癌性の評価に関する研究」ならびに「油症における健康評価に関する研究」. 厚生労働科学研究 平成 13・14 年度総合研究報告書, 平成 14 年度総括・分担研究報告書.
- 5) 今村知明, 神奈川芳行. 「PCDFs 値を測定したカネミ油症患者 (2001 年 78 名, 2002 年 279 名) の臨床症状等との相関関係に関する研究」. 厚生労働科学研究 平成 15 年度総括・分担研究報告書.
- 6) Kanagawa Y, Imamura T (2005) Relationship of clinical symptoms and laboratory findings with the blood serum levels of PCDFs in patients with Yusho. *J Dermatol Sci Suppl* 1, S85-S93.
- 7) 飯田隆雄, 戸高 尊, 平川博仙, 飛石和夫, 松枝隆彦, 堀 就英, 中川礼子, 古江増隆 (2003) 油症患者血中ダイオキシン類レベルの追跡調査 (2001). *福岡医誌* 94(5), 126-135.
- 8) 戸高 尊, 平川博仙, 飛石和夫, 飯田隆雄 (2003) ヒト血液中ダイオキシン類分析の超高感度ならびに迅速化に関する検討, *福岡医誌* 94(5), 148-157.
- 9) Uenotsuchi T, Nakayama J, Asahi M, Kohro O, Akimoto T, Muto M, Shimizu K, Katayama I, Kanzaki T, Kanagawa Y, Imamura T, Furue M (2005) Dermatological manifestations in Yusho: correlation between skin symptoms and blood levels of dioxins, such as polychlorinated dibenzofurans (PCDFs) and polychlorinated biphenyls (PCBs). *J Dermatol Sci Suppl* 1, S73-S80.
- 10) Uenotsuchi T, Lio Y, Tadakuma S, Haraduka R, Kanagawa Y, Imamura T, Furue M (2005) Sex ratio in the children of Yusho patients. *J Dermatol Sci Suppl* 1, S81-S83.
- 11) 上ノ土武, 中山樹一郎, 旭 正一, 高路 修, 秋元隆道, 武藤正彦, 清水和宏, 片山一朗, 神埼保, 神奈川芳行, 今村知明, 古江増隆 (2005) 油症の皮膚症状: 皮膚症状と血中ダイオキシン濃度の関連性について. *福岡医誌* 96(5), 164-168.
- 12) Milbrath MO, Wenger Y, Chang C-W, Emond C, Garabrant D, Gillespie B, Jolliet O (2009) Apparent half-lives of dioxins, furans, and polychlorinated biphenyls as a function of age, body fat, smoking status, and breast feeding. *Env Health Perspect*. 117, 417-425.
- 13) Leung HW, Kerger BD, Paustenbach DJ, Ryan JJ, Masuda Y (2007) Concentration and age-

- dependent elimination kinetics of polychlorinated dibenzofurans in Yucheng and Yusho patients. *Toxicol. Ind. Health.* 23, 493-501.
- 14) Kerger BD, Leung HW, Scott P, Paustenbach DJ, Needham LL, Patterson DG Jr, Gerthoux PM, Mocarelli, P (2006) Age- and concentration-dependent elimination half-life of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in Seveso children. *Environ. Health Perspect.* 114, 1596-1602.
  - 15) Matsumoto S, Akahane M., Kanagawa Y., Koike S., Yoshimura T., Mitoma C., Shibata S., Uchi H., Furue M., Imamura T. 2009. Variation in half-life of penta-chlorodibenzofuran (PeCDF) blood level among Yusho patients. *Chemosphere. Chemosphere Volume 77, Issue 5, Pages 658-662*
  - 16) 赤羽 学, 松本伸哉, 神奈川芳行, 戸高 尊, 平川博仙, 梶原淳睦, 小池創一, 古江増隆, 今村知明 (2009) 油症患者における PeCDF 半減期の推定および二つの再吸収機構を考慮した排泄シミュレーション. *福岡医誌*, 100(5), 172-178.



## 第8章 全国油症検診受診者における2,3,4,7,8-五塩化ジベンゾフラン (PeCDF) レベルの時間変化

徳永章二

### 8.1 はじめに

油症発生から40年以上経過しているが、未だに油症被害者の体内には一部のダイオキシン類異性体やPCB類が一般住民以上のレベルで残存している(1)。体内の油症原因物質は油症被害者の健康に対して継続的になんらかの影響を与えていると考えられる。そこで、油症患者体内に残存するダイオキシン類やPCB類の体内レベルの時間的変化は以前から注目され、多くの研究がなされてきた。それらのうち、油症患者において総毒性等量(TEQ)のうち最も大きな割合を占める(2,3)ポリ塩化ジベンゾフラン(polychlorinated dibenzofurans, PCDFs)の時間的挙動については特に注目されてきた。

Ryanは1982年から1990年までの16人の油症患者における血中2,3,4,7,8-五塩化ジベンゾフラン(以下、PeCDFと略す)レベルの変化から、PeCDFの半減期が5.7年から36年までの範囲で、中央値が約10年であると報告した(4)。さらに、台湾のYucheng患者のデータを含めた解析から、血中レベルの減少は血中濃度に依存し、血中濃度が下がるにつれて減少速度が減少することを見出した(4)。

増田は油症患者の血中PeCDFレベルの変化について一連の研究を発表している(5~9)。1982年から1998年までの5人の油症患者の追跡で半減期の中央値は7.7年(範囲5.2~14.3年)と報告し、Yucheng患者の結果と合わせ、PeCDFレベルが時間と共に減少して低PeCDFレベルとなるにつれ半減期が増加する傾向を報告している(6)。

Leungは油症患者5人とYucheng患者3人のデータから、PeCDFレベルが1~3ppb以上であれば半減期の平均値が1.1年で、それ以下のレベルでは平均半減期7.2年へと減少速度が鈍化していることを指摘し、減少速度の濃度依存性を報告した(10)。さらに、減少速度は年齢にも関連し、年齢が高いほど半減期が増加することを示した(10)。

以上の報告では少数の患者を対象とし、対象者のPeCDFレベルは油症患者の中でも比較的高い。また、それら一連の研究から10年以上経過しており、PeCDFレベルが減少するとともに年齢が高くなっている。これらの違いはPeCDFレベルの変化速度に影響している可能性がある。そこで、本章ではダイオキシン類レベルが継続的に測定された全国油症検診者を対象にして、油症患者で特徴的なダイオキシン類のうち、特に2,3,4,7,8-PCDFに注目して血中レベルの時間的変化を調べた。その時間変化と関連する要因を探るとともに、その減少率および半減期を推定した。

## 8.2 対象者と方法

### 8.2.1 対象者

全国油症患者追跡検診は、油症患者の健康増進と慢性的となった患者の健康状況や病状を把握する目的で1986年より毎年行われている(11)。この検診は認定された油症患者だけでなく、自らを潜在的な患者と見なす「未認定者」も受診することができる。受診は自由である。受診者のうち、血中ダイオキシン濃度の測定を自発的に希望する者のみ血液サンプルを採取し分析している。血液中ダイオキシン濃度の測定は飯田・戸高(2003)の方法により福岡県保健環境研究所で行われた(12)。

本解析の対象者は認定患者、未認定者を問わず油症発生以後に出生した者で、同検診でこれまでに3回以上血中ダイオキシン類濃度が測定され、身長、体重、飲酒・喫煙習慣について情報が得られた者である。本研究ではダイオキシン類のうち、特に2,3,4,7,8-五塩化ジベンゾフラン(以下、PeCDF)に注目して統計解析を行った。

### 8.2.2 統計学的方法

PeCDFレベルの時間変化の分析は、対数変換したPeCDFレベルを従属変数としたランダム効果モデル(random effects model)によった。ランダム効果モデルは通常の回帰モデルと異なり、全対象者が単一の切片を持つという制約を緩和して、各対象者のそれぞれの切片が集団内ではランダムに変動すると想定する。また、今回の解析では時間に対する回帰係数、すなわち、回帰直線の傾きも対象者間で変動することを許容した。ランダム効果モデルによる回帰直線の傾きは、各個人におけるPeCDFレベルの時間変化の、解析集団を代表する値(平均値)と解釈できる(13)。

様々な要因がダイオキシン類レベルの時間変化に関連していることが指摘されている(14)。このため、時間変化に関連している要因を最初に検討した。本解析では、PeCDFレベル、年齢、体脂肪割合、喫煙習慣、飲酒習慣について、時間との交互作用を検定することによりその要因がPeCDFレベルの時間変化に関連しているかを調べた。説明変数は以下のように設定してモデルに加えた。時間は第1回測定時からの経過時間とした。PeCDFレベルは各個人の測定値の幾何平均値を用いた。1回目の測定値を説明変数とすると、平均への回帰(regression to the mean)によりパラメータの推定値が偏る可能性があるためである。年齢は第一回目の測定時の値を用いた。体脂肪割合の推定はGallagherらの方法(15)のアジア人の推定式により男女別に求め、各個人の平均値をもって個人の値を代表した。時間(連続変数)以外の説明変数は男女別に3分位に分け、ダミー変数とした。一度でも飲酒、または、喫煙が報告された場合に、飲酒経験、または、喫煙経験ありとし、それらの経験の有無を二値変数とした。女性について閉経の影響を検討する際は、50歳未満と50歳以上で分けて二値変数とした。対象者が比較的高齢のため授乳については解析しなかった。

全ての説明変数について時間との交互作用を含んだモデルを最尤推定法(maximum likelihood method)により観察値にあてはめて尤度(likelihood)を求め、それぞれの説明変数について交

相互作用を含まないモデルによる尤度と比較し、尤度比検定 (likelihood ratio test) により各説明変数の時間との交互作用を検定した。さらに、統計学的に有意な交互作用を残したモデルを単純化して、最終的なモデルを選択した。男女別に求めたモデルを用い、制約付き最尤推定法 (restricted likelihood method) によりパラメーターの推定、及び、統計学的検定を行った。従属変数が PeCDF レベルの対数変換値であるので、解釈を容易にするため解析結果は PeCDF レベルの1年あたりの変化割合 (%) と半減期 (年) により示した。PeCDF レベルに増加傾向があると半減期が負の値となる。この場合、推定された半減期の絶対値は2倍となるまでの期間と解釈される。

統計解析は Stata SE version 10.1 (StataCorp, Texas) を用いて行い、ランダム効果モデルによる推定は Stata の xtmixed コマンドによった (13)。両側 P 値が 0.05 未満をもって統計学的に有意 (statistically significant) とみなし、P 値が 0.05 以上、0.10 未満の場合、限界的に有意 (marginally significant) と表した。

### 8.2.3 結果

PeCDF レベルは 2001 年から 2007 年までから 809 人が測定された。このうち、1968 年以降に出生したのは 735 人であったが、その中で 3 回以上 PeCDF レベルが測定されたのは 340 人であった。これら 340 人から全て飲酒・喫煙歴と体脂肪割合の情報が得られ、解析の対象者とした。このうち油症認定患者は 274 人 (81 %) であった。初回測定年度は 2001 年度、19 %, 2002 年度 63 %, 2003 年度 11 % で、2004 年度と 2005 年度は合わせて 7 % であった。

表 8.1 に血中 PeCDF レベルが測定された回数を示す。測定回数は、男女とも平均して 4.4 回であった。解析対象者の油症発生時の年齢 (最小-最大値) は男性 28.6 (1~51) 歳、女性 28.0 (0~53) 歳で、各対象者の第 1 回測定時の平均年齢は男女とも 63 歳で、33 歳から 88 歳まで分布していた。体脂肪割合は男性で 21.5 %, 女性で 32.3 % と差があった。PeCDF レベルには顕著な性差があり、幾何平均値、最大値ともに女性は男性の 2 倍以上であった。

PeCDF レベルの時間変化に関連する要因に性差が見られ、男性では PeCDF レベルの幾何平均値と時間との交互作用が統計学的に有意 ( $P < 0.01$ ) で、各対象者の測定 1 回目の年齢と時間との交互作用が限界的に有意 ( $P = 0.06$ ) であった。体脂肪割合、喫煙経験、飲酒経験は時間との交互作用が統計学的に有意でなかった (P 値は、それぞれ、0.32, 0.50, 0.21)。さらに、体脂肪割合、喫煙経験、飲酒経験と PeCDF レベルとの関連は統計学的に有意でなかった (3 要因を合わせた  $P = 0.23$ ) ため、それらをモデルから除いた。

女性では PeCDF レベルの幾何平均値と時間との交互作用、および、体脂肪割合と時間との交互作用が統計学的に有意であった (それぞれ、 $P < 0.001$ ,  $P = 0.04$ ) (表 8.2)。測定 1 回目の年齢、喫煙経験、飲酒経験は時間との交互作用が統計学的に有意でなかった (P 値は、それぞれ、0.36, 0.24, 0.35)。さらに PeCDF レベルとの関連を検討すると、年齢、喫煙経験、飲酒経験との関連は統計学的に有意でなかった (3 要因を合わせた  $P = 0.41$ ) ため、それらをモデルから除いた。

以上より、男性では各対象者の PeCDF レベルの幾何平均値の 3 分位 (4~19.5, 20~64,

表 8.1 測定回数と対象者の背景 (その1)

|        | 男性 (n=150) |  | 女性 (n=190) |  |
|--------|------------|--|------------|--|
|        | 人数 (%)     |  | 人数 (%)     |  |
| 測定回数   |            |  |            |  |
| 3      | 38 (25)    |  | 58 (31)    |  |
| 4      | 37 (25)    |  | 42 (22)    |  |
| 5      | 55 (37)    |  | 53 (28)    |  |
| 6      | 20 (13)    |  | 36 (19)    |  |
| 7      | 0 (0)      |  | 1 (1)      |  |
| 居住地*   |            |  |            |  |
| 福岡県    | 54 (36)    |  | 73 (38)    |  |
| 長崎県    | 32 (21)    |  | 71 (37)    |  |
| その他    | 64 (43)    |  | 46 (24)    |  |
| 喫煙習慣   |            |  |            |  |
| 喫煙経験有り | 118 (79)   |  | 20 (11)    |  |
| 喫煙経験無し | 32 (21)    |  | 170 (89)   |  |
| 飲酒習慣   |            |  |            |  |
| 飲酒経験有り | 111 (74)   |  | 52 (27)    |  |
| 飲酒経験無し | 39 (26)    |  | 138 (73)   |  |

四捨五入のため、割合の合計は100%とならない場合がある。

\*全国油症検診で受診した班

表 8.2 対象者の背景 (その2)

|                                     | 男性 (n=150)             |             | 女性 (n=190)             |             |
|-------------------------------------|------------------------|-------------|------------------------|-------------|
|                                     | 平均値 (SD)               | 最小値～最大値     | 平均値 (SD)               | 最小値～最大値     |
| 第1回測定時の年齢                           | 63.3 (12.0)            | [35~86]     | 62.9 (11.6)            | [33~88]     |
| 油症発生時 (1968年) の年齢                   | 28.6 (12.0)            | [1~51]      | 28.0 (11.7)            | [0~53]      |
| 体脂肪割合 (%)                           | 21.5 ( 3.6)            | [12.0~30.5] | 32.3 ( 4.6)            | [20.5~43.6] |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )            | 23.2 ( 2.6)            | [17.9~31.6] | 22.8 ( 3.1)            | [16.7~33.7] |
|                                     | 幾何平均値<br>(25~75% tile) | 最小値～最大値     | 幾何平均値<br>(25~75% tile) | 最小値～最大値     |
| 第1回測定時の2,3,4,7,8-PCDF レベル (pg/g 脂質) | 35.6 (16.3~118)        | [4.5~789]   | 93.9 (18.7~317)        | [2.9~1771]  |

66~638 pg/g 脂質) ごとに測定1回目の年齢の3分位 (35~57, 58~69, 70~86歳) で分けて、女性では各対象者の PeCDF レベルの幾何平均値の3分位 (3~23, 24~221, 241~1775pg/g 脂質) ごとに体脂肪割合の3分位 (20.5~30.1, 30.2~34.8, 34.9~43.6%) で分け、男女それぞれ9群について PeCDF レベルの時間変化を解析した。図 8.1 に男性の血中 PeCDF レベルの時間変化を、図 8.2 に女性の血中 PeCDF レベルの時間変化を示す。

男性について PeCDF レベルの時間変化の解析結果を表 8.3 a に示す。低 PeCDF レベル群で

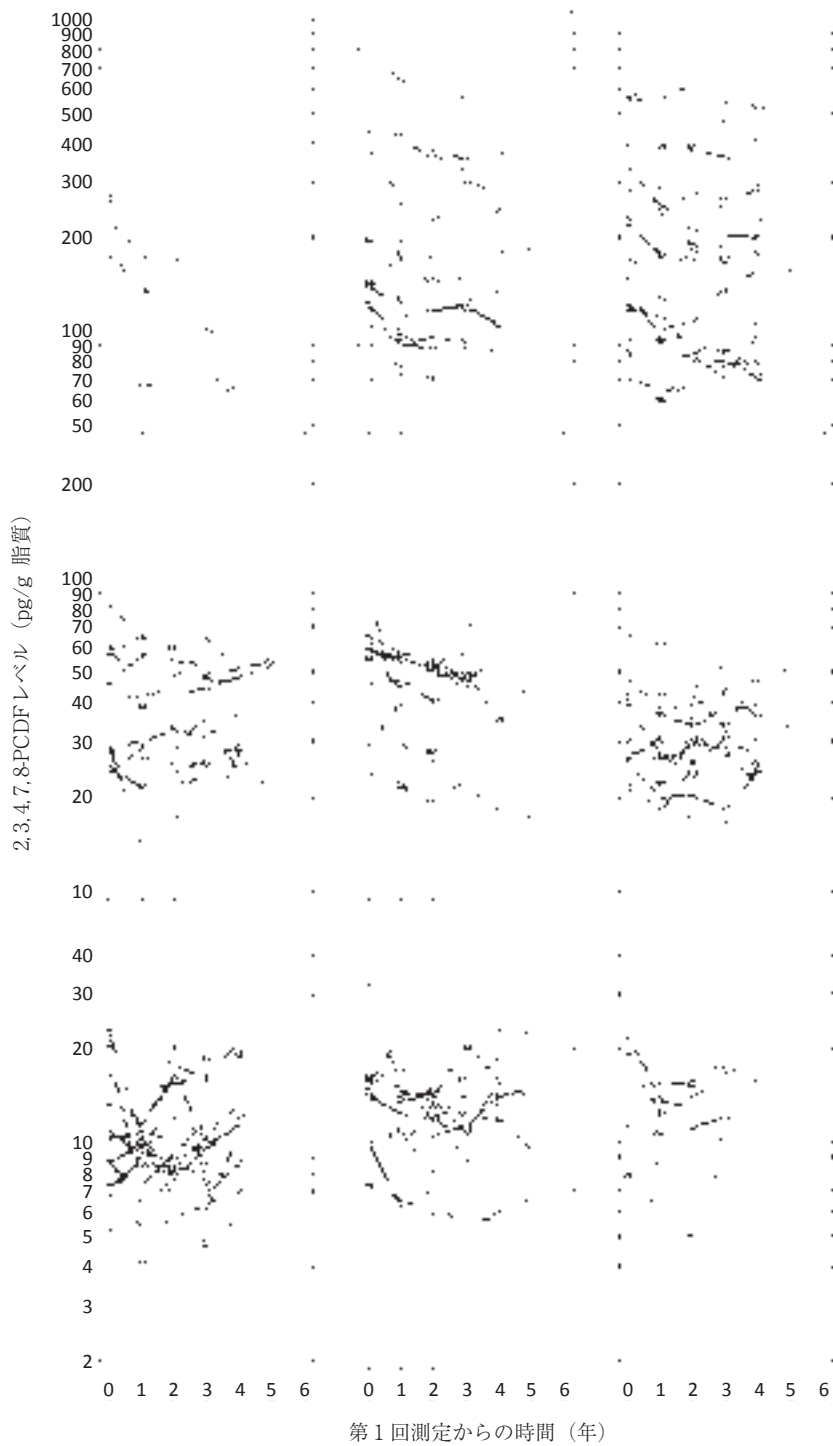


図 8.1 男性における血中2,3,4,7,8-PCDF レベル (pg/g 脂質) の時間変化。下から上へ、2,3,4,7,8-PCDF レベルの幾何平均値が4~19.5pg/g (脂質), 20~64pg/g (脂質), 66~638pg/g (脂質) の群で、左から右へ、第1回測定時の年齢が、35~57歳, 58~69歳, 70~86歳の群である。

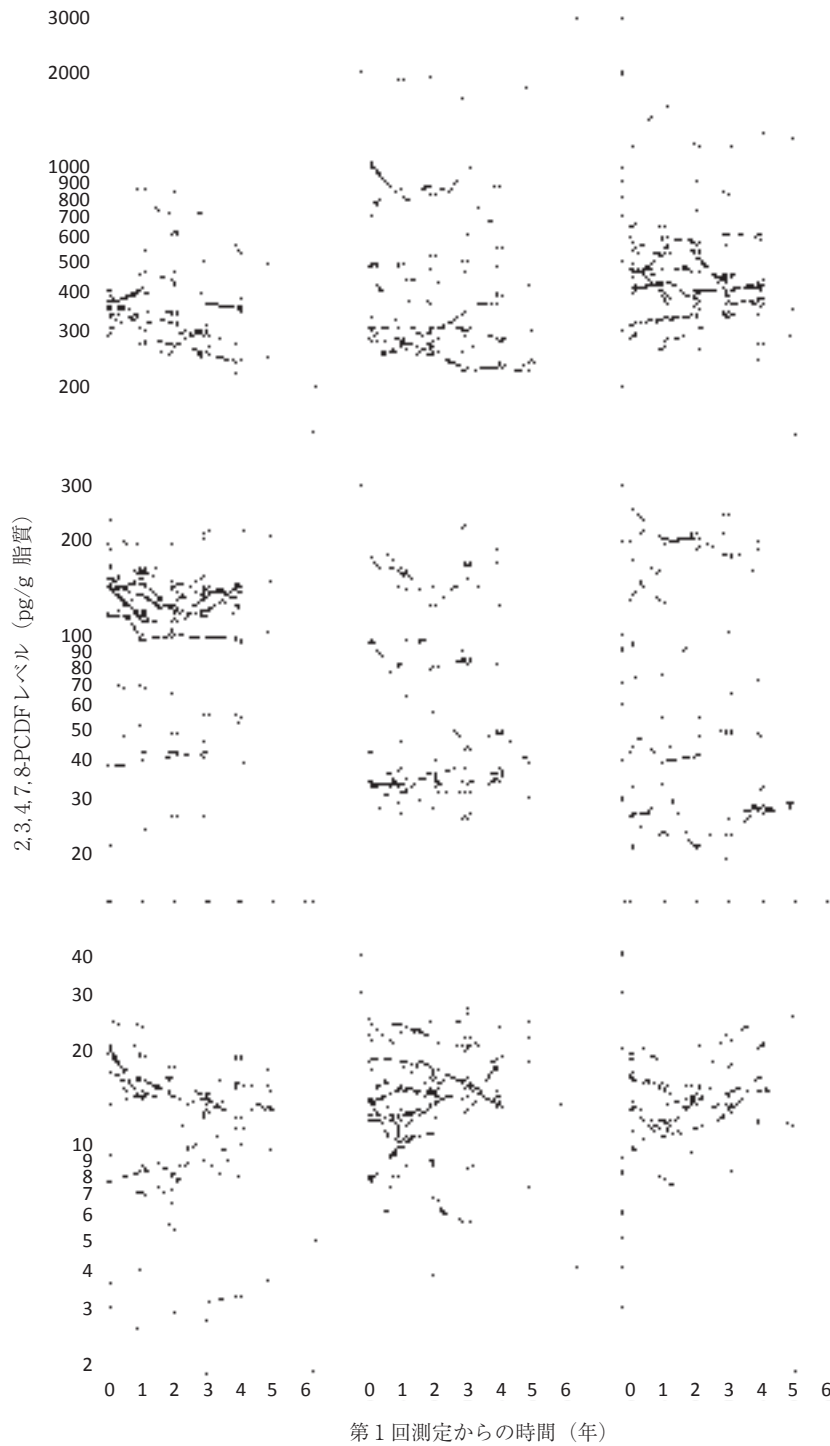


図 8.2 女性における血中2,3,4,7,8-PCDF レベル (pg/g 脂質) の時間変化。下から上へ、2,3,4,7,8-PCDF レベルの幾何平均値が3~23pg/g (脂質), 24~221pg/g (脂質), 241~1775pg/g (脂質) の群で、左から右へ、体脂肪割合が20.5~30.1%, 30.2~34.8%, 34.9~43.6%の群である。

表 8.3 a ランダム効果モデルにより推定した血中2,3,4,7,8-PCDF レベルの時間変化と半減期 (男性)

| PeCDF レベルの<br>幾何平均値 (pg/g 脂質)* | 人数 | 測定1回目<br>の年齢 | 変化 (%/年)**                    | P                 | 半減期 (年)**                |
|--------------------------------|----|--------------|-------------------------------|-------------------|--------------------------|
| 4~19.5                         | 23 | 35~57        | -2.86 (-6.70, 1.15)           | 0.16              | 23.9 (10.0, -60.6)       |
|                                | 17 | 58~69        | -1.18 (-4.73, 2.51)           | 0.53              | 58.6 (14.3, -28.0)       |
|                                | 11 | 70~86        | 0.41 (-2.92, 3.85)            | 0.81              | -170.0 (23.4, -18.3)     |
| 20~64                          | 17 | 35~57        | 0.19 (-2.00, 2.43)            | 0.87              | -362.6 (34.3, -28.8)     |
|                                | 15 | 58~69        | <b>-5.87 (-9.50, -2.09)</b>   | <b>&lt; 0.01</b>  | <b>11.5 (6.9, 32.8)</b>  |
|                                | 18 | 70~86        | -0.17 (-2.42, 2.14)           | 0.89              | 417.1 (28.3, -32.7)      |
| 66~638                         | 6  | 35~57        | <b>-11.31 (-19.36, -2.46)</b> | <b>0.01</b>       | <b>5.8 (3.2, 27.8)</b>   |
|                                | 19 | 58~69        | <b>-4.13 (-5.72, -2.52)</b>   | <b>&lt; 0.001</b> | <b>16.4 (11.8, 27.2)</b> |
|                                | 24 | 70~86        | <b>-3.31 (-5.19, -1.38)</b>   | <b>&lt; 0.001</b> | <b>20.6 (13.0, 49.7)</b> |

\*1回目の測定値を用いると平均への回帰の問題が起こるため、各個人の幾何平均値を用いた。

\*\* ( ) 内は95%信頼区間。半減期が負の場合、その絶対値は2倍になるまでの期間を示す。

表 8.3 b ランダム効果モデルにより推定した血中2,3,4,7,8-PCDF レベルの時間変化と半減期 (女性)

| PeCDF レベルの<br>幾何平均値 (pg/g 脂質)* | 人数 | 体脂肪%      | 変化 (%/年)**                  | P                | 半減期 (年)**                    |
|--------------------------------|----|-----------|-----------------------------|------------------|------------------------------|
| 3~23                           | 19 | 20.5~30.1 | -0.94 (-3.44, 1.63)         | 0.47             | 73.7 (19.8, -42.9)           |
|                                | 27 | 30.2~34.8 | 2.94 (-0.74, 6.75)          | 0.12             | -23.9 (93.2, -10.6)          |
|                                | 16 | 34.9~43.6 | <b>3.04 (0.25, 5.90)</b>    | <b>0.03</b>      | <b>-23.2 (-275.3, -12.1)</b> |
| 24~221                         | 25 | 20.5~30.1 | -1.50 (-3.08, 0.11)         | 0.07             | 46.0 (22.2, -611.4)          |
|                                | 20 | 30.2~34.8 | -0.64 (-2.71, 1.48)         | 0.55             | 108.4 (25.2, -47.2)          |
|                                | 20 | 34.9~43.6 | 1.02 (-1.19, 3.27)          | 0.37             | -68.6 (57.9, -21.5)          |
| 241~1775                       | 17 | 20.5~30.1 | -2.53 (-5.27, 0.30)         | 0.08             | 27.1 (12.8, -234.3)          |
|                                | 20 | 30.2~34.8 | <b>-2.05 (-3.51, -0.56)</b> | <b>&lt; 0.01</b> | <b>33.5 (19.4, 123.1)</b>    |
|                                | 26 | 34.9~43.6 | -0.84 (-2.88, 1.24)         | 0.42             | 81.7 (23.7, -56.5)           |

\*1回目の測定値を用いると平均への回帰の問題が起こるため、各個人の幾何平均値を用いた。

\*\* ( ) 内は95%信頼区間。半減期が負の場合、その絶対値は2倍になるまでの期間を示す。

はどの年齢群でも PeCDF レベルの時間変化は統計学的に有意でなかった。中 PeCDF レベル群では第1回測定時の年齢が58~69歳の群のみ1年に5.9% (95%信頼区間2.1~9.5%)と、統計学的に有意な減少が見られ (P<0.01), 半減期は11.5年 (95%信頼区間6.9~33年)であった。しかし、他の年齢群では統計学的に有意な時間変化は観察されなかった。高 PeCDF レベル群ではいずれの年齢群でも1年あたり3~11%の統計学的に有意な減少が見られ、半減期は5.8年から21年であった。35~57歳群では11.3% (95%信頼区間2.5~19.4%)と最も減少率が高かったが、58~69歳群では4.1% (2.5~5.7%), 70~86歳群では3.3% (1.4~5.2%)と年齢と共に減少率が低くなった。

女性について、PeCDF レベルの時間変化を表8.3 bに示す。低 PeCDF レベル群の低・中体



脂肪割合群では PeCDF レベルの時間変化は統計学的に有意でなかった。しかしながら、高体脂肪割合群では1年あたり3.0% (95%信頼区間0.3~5.9%)、統計学的に有意に増加すると推定された。中 PeCDF レベル群では低脂肪割合群でやや減少していた ( $P=0.07$ ) もの、統計学的に有意な変化は観察されなかった。高 PeCDF レベル群では、いずれの体脂肪割合群も PeCDF レベルに減少が見られたが、統計学的に有意に減少したのは中体脂肪割合群のみで、1年に2.1% (95%信頼区間0.6~3.5%) の減少であった。低脂肪割合群では1年に2.5%の限界的に有意な減少が見られた。いずれの PeCDF レベルにおいても体脂肪割合が増すほど PeCDF レベルの減少速度が小さい傾向が見られた。

女性では閉経についても PeCDF レベルの時間変化との関連を検討した。9人が追跡期間内に50歳未満から50歳以上に移行したが、解析に当たっては測定1回目の閉経の状態を採用した。解析対象者のうち161人(85%)は閉経群に分類され、閉経前の29人のうち18人は低 PeCDF レベル群(3~23 pg/g 脂質)の低及び中体脂肪割合群に含まれていた。残りの PeCDF 群と体脂肪割合群の各組合せにあてはまる閉経前女性は、いずれも4人以下と少数であったので解析は行わなかった。低 PeCDF レベル群の低及び中体脂肪割合群の対象者で交互作用の検定を行ったところ、閉経の有無による PeCDF レベルの時間変化の違いは統計学的に有意でなかった。

#### 8.2.4 議論

全国油症検診受診者を対象に血中 PeCDF の時間変化について統計学的に解析した。男性では PeCDF レベルと年齢が、女性では PeCDF レベルと体脂肪割合が PeCDF の時間変化率と関連していることが見出された。男性では PeCDF レベルと年齢でそれぞれ3群ずつに分け、女性では PeCDF レベルと体脂肪割合でそれぞれ3群ずつに分けて解析したところ、統計的に有意な減少を示した群は一部のみであった。男性では最大で年11%の減少が見られたが、女性では減少率は男性に比べて小さい傾向があり、最大の減少率は1年あたり3%であった。

本解析で得られたものは、見かけ上の減少率及び半減期であり、これらは体内からの排泄や分解、体組成の変化、環境からの摂取の総和の結果である(14)。この見かけ上の減少率に影響する要因がいくつか指摘されている。Milbrathらは油症患者の研究を含めた PCDD、PCDF、PCB の異性体群の半減期についてのこれまでの報告から、これらの化学物質の半減期には、年齢、体脂肪割合、喫煙習慣が関連していることを指摘した(14)。彼らは、年齢と体脂肪割合が増すと共に半減期が増加(減少速度が低下)し、喫煙習慣があると半減期が減少すると半減期推定式を提案している。ただし、彼らの半減期推定式は体脂肪割合で代表できるとして性別を含んでいない。また、減少速度の濃度依存性についても考察されていない。これらの点は改良の余地があるものと思われる。

今回の解析では、時間との交互作用が統計学的有意であったことと、従来の油症患者の研究で PeCDF レベルが高いほど減少速度が高い傾向が指摘されている(4~10)ことの2点から、PeCDF レベルにより対象者を3群に分けた。一般住民の血中 PeCDF レベルは、男性で2.2から22 pg/g(脂質)、女性で2.3から26 pg/g(脂質)の範囲が観察されている(1)。したがっ

て、男女とも低 PeCDF レベルのカテゴリーは、ほぼ一般住民で観察される範囲である。このレベルでは男女ともに統計学的に有意な減少は認められなかった。女性では体脂肪割合が最も高い群では統計学的に有意な増加さえみられている。この要因の一部は環境からの摂取によるのかもしれない。また、年齢に伴う体組成の変化も関連しているかもしれない。

PeCDF レベル以外に、男性では年齢が、女性では体脂肪割合が、PeCDF レベルの変化率と関連していることが見いだされた。女性で年齢が統計学的に有意でなかったのは、体脂肪割合が年齢と関連しているためであろう（女性では両者に統計学的に有意な関連が認められたが、男性では認められなかった）。男性では中 PeCDF レベル群の一部で、高 PeCDF レベル群ではいずれの年齢群でも減少傾向が統計学的に有意であった。高 PeCDF レベル群では年齢が高いほど半減期が長く、一方、女性では中・高 PeCDF レベル群では体脂肪割合が高いほど半減期が長い傾向にあった。これらは従来報告と一致している (14)。

今回の解析結果から、主に油症認定患者から成る全国油症検診受診者において近年の血中 2,3,4,7,8-PCDF レベルの減少傾向は小さいことが分かった。特に女性では男性に比べさらに僅かな減少にとどまっていた。減少が見られた対象者群でも年に数パーセントという小さな値が推定されたが、男女ともに油症検診受診者の特性によっては減少傾向が認められない場合もあった。これは従来報告と比較すると大変小さな値であり、油症患者の油症発生時の曝露レベルを推定する際に考慮すべき結果である。さらにこの小さな減少率は油症患者の健康問題の今後や治療を考える上で重要な課題を投げかける。解析対象者群では明確な減少傾向が認められないか、認められても半減期は大部分で 10 年以上であった。日本人の平均余命は 80 歳程度であるが、彼らの平均年齢は現在でも既に 60 歳以上である。これらを考慮すると、解析対象者の約 2/3 を占める高・中 PeCDF レベルの者は、この傾向が継続すれば一般住民の範囲まで PeCDF レベルが低下することを期待し難しいであろう。すなわち、時間だけでは油症の問題を解決できないのである。この観点からも、油症研究班で進行中の血中 PeCDF レベル低下を目指す療法の臨床研究や、油症の症状を緩和する薬剤を探索する臨床研究は、今後も重要性が増すものと思われる。

## 文 献

- 1) Tokunaga S, Iida T, Furue M, On behalf of the Study Group for Yusho (Japan) (2005) The concepts of the new criteria for Yusho poisoning. *J Derm Sci* 1, S95-104.
- 2) Masuda Y (1996) Approach to risk assessment of chlorinated dioxins from Yusho PCB poisoning. *Chemosphere*. 32, 583-594.
- 3) Masuda Y, Schecter A, Pöpke O (1998) Concentrations of PCBs, PCDFs and PCDDs in the blood of Yusho patients and their toxic equivalent contribution. *Chemosphere*. 37, 1773-1780.
- 4) Ryan JJ, Levesque D, Panopio LG, Sun WF, Masuda Y, Kuroki H (1993) Elimination of polychlorinated dibenzofurans (PCDFs) and polychlorinated biphenyls (PCBs) from human blood in the Yusho and Yu-Cheng rice oil poisoning. *Arch Environ Contam Toxicol*. 24, 504-512.
- 5) 増田義人, 原口浩一, 黒木広明, Ryan JJ (1995) 台湾および福岡油症患者の血液中 PCDF および PCB の 25 年間の濃度推移. *福岡医誌* 86, 178-183.
- 6) Masuda Y (2001) Fate of PCDF/PCB congeners and change of clinical symptoms in patients with Yusho PCB poisoning for 30 years. *Chemosphere*. 43, 925-930.
- 7) 増田義人, 原口浩一, 黒木広明, Ryan JJ (2001) 油症患者における PCBs, PCDFs の 30 年間の変

- 遷と症状. 福岡医誌 92, 149-157.
- 8) Masuda Y on behalf of the Study Group for Yusho (2005) Behavior and toxic effects of PCBs and PCDFs in Yusho patients for 35 years. *J Derm Sci* 1, S511-520.
  - 9) 増田義人, 吉村健清, 梶原淳睦, Ryan JJ (2007) 油症発生より38年間の患者血液中 PCBs, PCDFs の濃度変遷. 福岡医誌 98, 182-195.
  - 10) Leung HW, Kerger BD, Paustenbach DJ, Ryan JJ, Masuda Y (2007) Concentration and age-dependent elimination kinetics of polychlorinated dibenzofurans in Yucheng and Yusho patients. *Toxicol Ind Health* 23, 493-501.
  - 11) Hirota Y, Kataoka K, Hirohata T (1996) Annual health examination of Yusho patients, In Kuratsune M, Yoshimura H, Hori Y, Okumura M, Masuda Y (eds). *Yusho-A Human Disaster Caused by PCBs and Related Compounds*. pp. 249-266, Kyushu University Press Fukuoka. (訳: 廣田良夫, 片岡恭一郎, 廣畑富雄. 油症患者の追跡検診. 小栗一太, 赤峰昭文, 古江増隆 (編). (2000) 油症研究—30年の歩み—. 241-256. 九州大学出版会. 福岡)
  - 12) Iida T, Todaka T (2003) Measurement of dioxins in human blood: improvement of analytical method. *Ind Health*. 41, 197-204.
  - 13) Rabe-Hesketh S, Skrondal A (2008) *Multilevel and longitudinal modeling using Stata*, 2nd ed. Stata Press, Texas.
  - 14) Milbrath MO, Wenger Y, Chang CW, Emond C, Garabrant D, Gillespie BW, Jolliet O (2009) Apparent half-lives of dioxins, furans, and polychlorinated biphenyls as a function of age, body fat, smoking status, and breast-feeding. *Environ Health Perspect* 117, 417-425.
  - 15) Gallagher D, Heymsfield SB, Heo M, Jebb SA, Murgatroyd PR, Sakamoto Y. (2000) Healthy percentage body fat ranges: an approach for developing guidelines based on body mass index. *Am J Clin Nutr*. 72, 694-701.

## 第9章 胎児性油症の原因物質もポリ塩化ダイベンゾフラン

長山淳哉

### 9.1 緒 言

カネミ油症（油症）中毒事件が1968年に福岡県、長崎県を中心として発生して以来、41年が経過した。当初、この中毒事件の原因物質はポリ塩化ビフェニル（PCBs）と考えられていた（1）。しかし、その後の研究で、いわゆるダイオキシン類の一種であるポリ塩化ダイベンゾフラン（PCDFs）がその原因物質であることが解明された（2～5）。

ダイオキシン類にはPCDFsのほかにポリ塩化ダイベンゾダイオキシン（PCDDs）やダイオキシン様ポリ塩化ビフェニル（ダイオキシン様PCBs）も分類され、またPCBsもこれらの化学物質同様に脂溶性で体内残留性・蓄積性が高い。このような有害化学物質の毒性発現のターゲットの第一は受精卵から胎児の時期であり、次が乳児期ということになる。油症の場合にも当時、油症と認定された母親からは皮膚の色が黒っぽい赤ちゃん、いわゆるコーラベイビーが生まれて、大きな関心事となっていた。このコーラベイビーあるいは胎児性油症の原因物質もやはりPCDFsと考えられるけれども、それは科学的には証明されていなかった。臍帯の一部を未長く保存する習慣があるのは世界的にもわが国だけのようである。この習慣が幸いし、油症発生から40年以上が経過した今、我々は胎児性油症と考えられる油症患者の臍帯を入手することができた。臍帯は胎児の組織であるから、臍帯に含まれる化学物質の濃度が測定できれば、その化学物質への受精卵から胎児の時期での曝露レベルが解明できる。ということで、胎児性油症の原因物質もやはり、PCDFsであるのかどうか、その臍帯を用いて研究した。

### 9.2 分析した保存臍帯

今回の研究の分析検体として用いた保存臍帯に関する情報を表9.1にまとめて示す。対象の胎児性油症児は油症中毒事件の発生から3年と5年が経過した1971年と1973年に油症の母親から誕生している。そして、それから2年後と3年後に油症と認定されている。表9.2にこれら3名の胎児性油症児の誕生当時の臨床症状と母乳栄養の有無を示したが、これら3名はいずれも母乳を与えられていないので、PCDFsへの曝露があるとすれば、胎盤経由しか考えられない。また、このうちの1名は皮膚の色素沈着が顕著であり、いわゆるコーラベイビーであった。その他の臨床症状たとえば、口唇・歯肉の色素沈着、皮膚の落屑、眼脂の過多、歯肉炎なども1971年に報告された胎児性油症のものと同じである（6）。ただし、当時はまだPCBsしか発見されていなかったもので、この論文ではPCBsによる胎児症と記されているが、それは致し方のないことである。

胎児性油症児が高濃度のPCDFsに曝露していたことを証明するためには、ほぼ同じ時期に誕

表 9.1 胎児性油症児と健常児の性別、出生年および油症診断年

| 群      | 性別 | 出生年  | 油症診断年 |
|--------|----|------|-------|
| 胎児性油症児 |    |      |       |
| 1      | 男  | 1971 | 1974  |
| 2      | 男  | 1971 | 1974  |
| 3      | 男  | 1973 | 1975  |
| 健常児    |    |      |       |
| 1      | 女  | 1966 | -     |
| 2      | 女  | 1973 | -     |
| 3      | 男  | 1973 | -     |

表 9.2 胎児性油症児の出生時の臨床症状および母乳栄養の有無

| 臨床症状*<br>母乳栄養*     | 胎児性油症児** |   |   |
|--------------------|----------|---|---|
|                    | 1        | 2 | 3 |
| 色素沈着               |          |   |   |
| 皮膚全般・爪近傍・毛包・外陰部・腋窩 | +        | - | - |
| 色素沈着               |          |   |   |
| 口唇・歯肉・口蓋           | -        | + | + |
| 皮膚落屑               | -        | + | + |
| 眼脂過多               | +        | + | + |
| 歯肉炎                | +        | + | + |
| 歯牙発生               | -        | - | - |
| 母乳栄養               | -        | - | - |

\*：母親の記憶による

\*\*：表 9.1 の番号と同一

生した健常児の曝露レベルと比較せねばならない。そのために表 9.1 に示してあるように、1966 年と 1973 年に誕生した健常児の保存臍帯についても同様の化学分析を行った。

### 9.3 保存臍帯中のダイオキシン類と PCBs 濃度

PCDFs をはじめとするダイオキシン類と PCBs の全同族体の分析・定量は高分解能ガスクロマトグラフィ/高分解能マスマスペクトロメトリーを用いた従来的方法で行った (7~9)。

まず、PCDFs に関する分析結果を表 9.3 に示す。この結果、健常児の保存臍帯からはいかなる PCDF 同族体も検出されなかった。しかし、胎児性油症児の臍帯からは PCDFs のなかでは最も毒性の高い 2,3,4,7,8-五塩化ダイベンゾフランと、その次に毒性の高い 1,2,3,4,7,8-六塩化ダイベンゾフランがそれぞれ相対的に極めて高い濃度で検出された。油症の原因物質も正確にはこの 2 つの同族体であるが、胎児性油症でもそのことが示されたと言える。

表 9.4 と表 9.5 にはそれぞれ PCDDs とダイオキシン様 PCBs に関する分析結果を示した。PCDDs の場合、1,2,3,6,7,8-六塩化ダイベンゾダイオキシンは胎児性油症児でのみ検出された

表 9.3 保存臍帯中の PCDFs 濃度

| PCDF 同族体       | 濃度 (平均±標準偏差), pg/g |             |
|----------------|--------------------|-------------|
|                | 健常児                | 胎児性油症児      |
| 2,3,7,8-       | ND                 | 8.4 ± 14.5  |
| 1,2,3,7,8-     | ND                 | ND          |
| 2,3,4,7,8-     | ND                 | 33.5 ± 14.0 |
| 1,2,3,4,7,8-   | ND                 | 37.1 ± 13.8 |
| 1,2,3,6,7,8-   | ND                 | 2.8 ± 4.8   |
| 2,3,4,6,7,8-   | ND                 | ND          |
| 1,2,3,7,8,9-   | ND                 | ND          |
| 1,2,3,4,6,7,8- | ND                 | 9.2 ± 8.3   |
| 1,2,3,4,7,8,9- | ND                 | ND          |
| OCDF           | ND                 | ND          |
| 合計             | ND                 | 91.0 ± 25.3 |

ND：検出限界以下

表 9.4 保存臍帯中の PCDDs 濃度

| PCDD 同族体       | 濃度 (平均±標準偏差), pg/g |            |
|----------------|--------------------|------------|
|                | 健常児                | 胎児性油症児     |
| 2,3,7,8-       | ND                 | ND         |
| 1,2,3,7,8-     | ND                 | ND         |
| 1,2,3,4,7,8-   | ND                 | ND         |
| 1,2,3,6,7,8-   | ND                 | 7.3 ± 6.7  |
| 1,2,3,7,8,9-   | ND                 | ND         |
| 1,2,3,4,6,7,8- | 11.0 ± 8.6         | 21.5 ± 8.3 |
| OCDD           | 64.2 ± 34.9        | 160 ± 68.9 |
| 合計             | 75.2 ± 43.4        | 189 ± 75.6 |

ND：検出限界以下

表 9.5 保存臍帯中のダイオキシン様 PCBs および PCBs 濃度

| ダイオキシン様 PCB 同族体   | 濃度 (平均±標準偏差), pg/g |                  |
|-------------------|--------------------|------------------|
|                   | 健常児                | 胎児性油症児           |
| 3,4,4',5-         | 14.5 ± 25.1        | 33.0 ± 57.1      |
| 3,3',4,4'-        | 281 ± 293          | 612 ± 741        |
| 3,3',4,4',5-      | ND                 | ND               |
| 3,3',4,4',5,5'-   | ND                 | ND               |
| 2,3,3',4,4'-      | 720 ± 338          | 859 ± 939        |
| 2,3,4,4',5-       | 55.9 ± 24.8        | 171 ± 110        |
| 2,3',4,4',5-      | 1,329 ± 637        | 1,331 ± 1,146    |
| 2',3,4,4',5-      | 38.2 ± 19.1        | 32.8 ± 36.9      |
| 2,3,3',4,4',5-    | 137 ± 53.5         | 771 ± 419        |
| 2,3,3',4,4',5'-   | 31.5 ± 10.1        | 197 ± 177        |
| 2,3',4,4',5,5'-   | 52.4 ± 30.6        | 92.9 ± 65.3      |
| 2,3,3',4,4',5,5'- | 2.7 ± 2.4          | 67.1 ± 46.4      |
| 合計                | 2,662 ± 1,258      | 4,165 ± 3,701    |
| PCBs              | 65,604 ± 27,688    | 107,180 ± 76,350 |

ND：検出限界以下



が、1,2,3,4,6,7,8-七塩化ダイベンゾダイオキシンと八塩化ダイベンゾダイオキシン (OCDD) は両群から検出された。両同族体とも胎児性油症児のほうが、それぞれ2倍と2.5倍高濃度であったが、統計上の有意差は認められなかった。

ダイオキシン様 PCBs は12同族体中、両群とも同一の10同族体が検出された。この中で、2,3,3',4,4'-五塩化ビフェニル (PenCB)、2,3',4,4',5-PenCB および 2',3,4,4',5-PenCB の濃度は両群でほぼ同じであった。一方、2,3,3',4,4',5-六塩化ビフェニル (HxCB) と 2,3,3',4,4',5'-HxCB は6倍前後、そして特に2,3,3',4,4',5,5'-七塩化ビフェニルは25倍も胎児性油症児のほうが高かったが、いずれの同族体についても統計上の有意差は認められなかった。ダイオキシン様 PCBs 全体の濃度では胎児性油症児が1.6倍高濃度であった。

表9.5には、また PCBs の全同族体を合計した PCBs の総濃度も示している。健常児の平均濃度 65.6 ng/g に対し、胎児性油症児のそれは 107.2 ng/g で、胎児性油症児が1.6倍高いだけで、両群の汚染レベルに大差は認められなかった。

#### 9.4 胎児性油症の原因物質

ダイオキシン類の毒性評価は、最も毒性の高い2,3,7,8-四塩化ダイベンゾダイオキシン (TCDD) を基準として、各同族体の毒性を相対的に評価する毒性当量係数 (TEF) 法が世界的に一般的に行われている方法である。そこで、まず、表9.3、表9.4および表9.5のダイオキシン類に WHO が2006年に公表した WHO 2005 TEF 値 (10) を適用し、PCDFs、PCDDs およびダイオキシン様 PCBs を2,3,7,8-TCDD 毒性当量 (TEQ) 濃度で示すと、図9.1のようになる。ダイオキシン類の TEQ 濃度は健常児、胎児性油症児でそれぞれ 0.29 pg-TEQ/g と 16.3 pg-TEQ/g で、胎児性油症児のほうが56倍も高く、統計上も有意差が認められる ( $p=0.04$ )。ここで、健常児のダイオキシン類への曝露を当時のバックグラウンドレベルの曝露と考え、各々のダイオキシン類について補正すると図9.2のようになる。ダイオキシン類濃度は 16.0 pg-TEQ/g となり、これへの PCDFs、PCDDs およびダイオキシン様 PCBs の寄与率はそれぞれ 93.8%、5.4%、0.8% となり、大部分の毒性は PCDFs に由来することがわかる。

WHO 2005 TEF 値は最新のものであるが、ちなみにこれまで長い間使用されていた WHO 1998 TEF 値 (11) を用いて同様の TEQ 濃度への変換を行ってみると、図9.3のようになる。ダイオキシン類としては健常児と胎児性油症児でそれぞれ 0.94 pg-TEQ/g と 23.7 pg-TEQ/g となり、胎児性油症児のほうが25倍高い ( $p=0.05$ )。ここでも図9.2の場合と同様にバックグラウンドの曝露レベルを補正すると図9.4のようになる。ダイオキシン類濃度は 22.7 pg-TEQ/g となり、WHO 2005 TEF 値で換算した場合よりも1.4倍高くなる。しかし、PCDFs、PCDDs およびダイオキシン様 PCBs の寄与率はそれぞれ 95.5%、3.7%、0.8% で、やはり、大部分は PCDFs からの毒性と評価できる。

#### 9.5 総括

油症の原因物質の究明では、熱媒体として使用され、変性した PCBs から、それぞれ PCBs、PCDFs およびポリ塩化クォータフェニル (PCQs) の各成分を抽出・分離、精製し、それらをサ



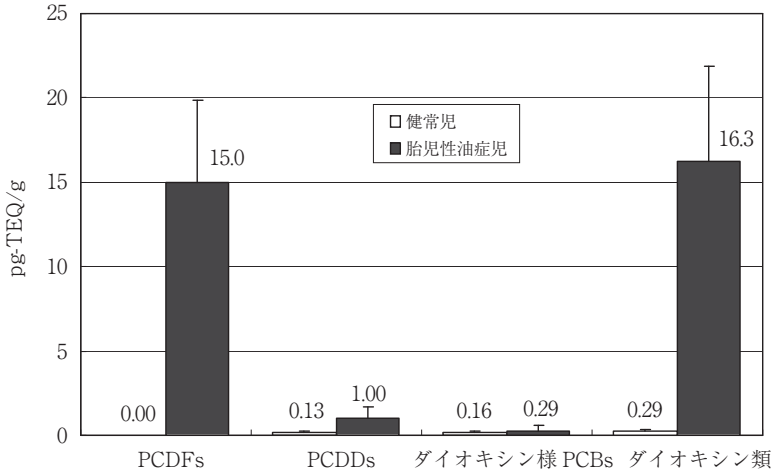


図 9.1 保存臍帯中の TEQ 濃度 (WHO 2005 TEF 値による)

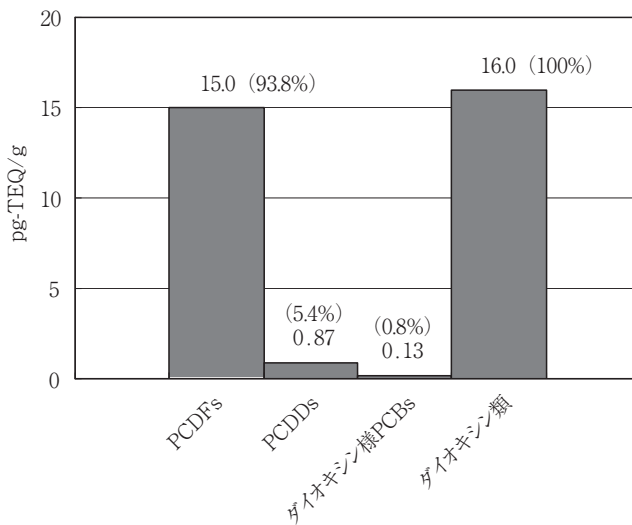


図 9.2 WHO 2005 TEF 値によるバックグラウンドの曝露レベルで補正した場合の胎児性油症児のダイオキシン類 TEQ 濃度

ルに投与した毒性研究 (5) が最も重要である。この研究で油症患者が摂取した PCBs と PCQs の 13 倍もの多量の PCBs と PCQs をそれぞれ投与しても、サルには何の症状も認められなかった。ところが、油症患者が摂取したのと同量の PCDFs を投与すると、サルは油症とまったく同様の症状を呈した。このように、油症中毒の原因物質は 1979 年、台湾中部で発生した台湾油症 (12) の場合も含めて PCDFs と考えられている (5)。胎児性油症の原因物質もやはり PCDFs と考えられているが、これまで実際にそのことは解明されていなかった。そこで、この研究では、

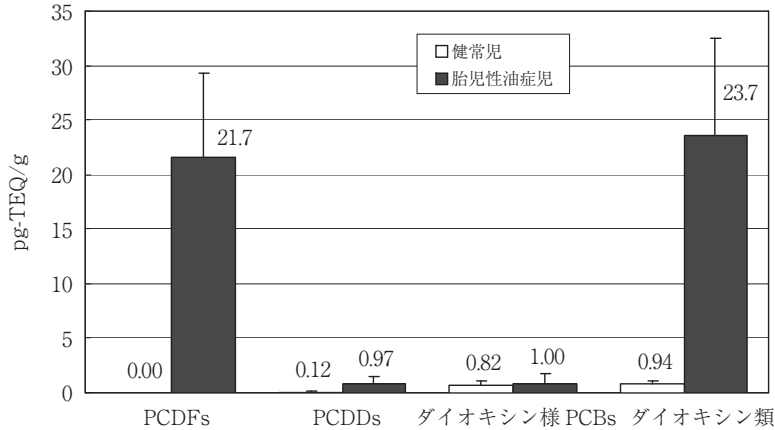


図9.3 保存臍帯中のTEQ濃度 (WHO 1998 TEF 値による)

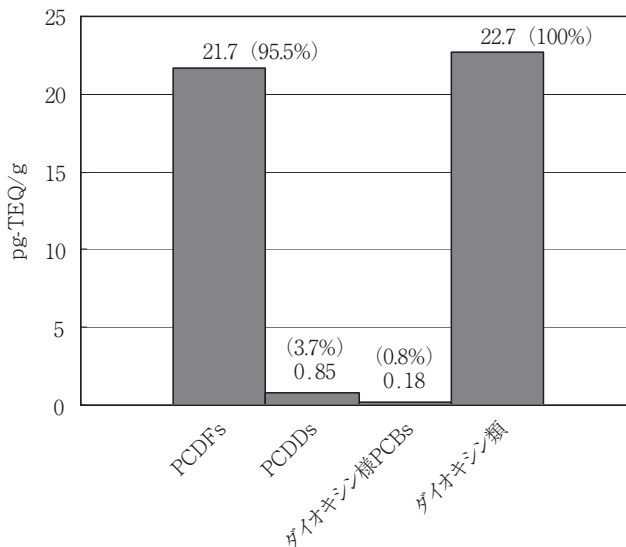


図9.4 WHO 1998 TEF 値によるバックグラウンドの曝露レベルで補正した場合の胎児性油症児のダイオキシン類TEQ濃度

油症と認定された母親から生まれた胎児性油症児と健常な母親から生まれた健常児の極めて貴重な保存臍帯を用いて、両群のダイオキシン類とPCBsの濃度を測定し、それらの毒性を比較・検討することにより、胎児性油症の原因物質を評価した。PCBs濃度は胎児性油症児が1.6倍しか高くなかったため、PCBsの毒性は無関係と考えられた。PCDFsは胎児性油症児でのみ検出され、その濃度は通常では考えられないほどの高い濃度であった。TEQ濃度でPCDFs、PCDDsおよびダイオキシン様PCBsの毒性を考えると、胎児性油症への毒性寄与はPCDFsが94～96%であり、胎児性油症も、やはり、PCDFs中毒であることが判明した。

## 文 献

- 1) Kuratsune M, Yoshimura T, Matsuzaka J and Yamaguchi A (1972) Epidemiological 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) Nagayama J, Masuda Y and Kuratsune M (1975) Chlorinated dibenzofurans in Kanechlors and rice oil used by patients with Yusho. *Fukuoka Acta Med.* 66, 593-599.
- 3) Nagayama J, Kuratsune M and Masuda Y (1976) Determination of chlorinated dibenzofurans in Kanechlors and "Yusho oil". *Bull. Environ. Contam. Toxicol. (U.S.)* 15, 9-13.
- 4) Nagayama J, Masuda Y and Kuratsune M (1977) Determination of polychlorinated dibenzofurans in tissues of patients with 'Yusho'. *Food Cosmet. Toxicol.* 15, 195-198.
- 5) Kunita N, Kashimoto T, Miyata H, Fukushima S, Hori S and Obana H (1984) Causal agents of Yusho. *Am. J. Ind. Med.* 5, 45-58.
- 6) 船津維一郎, 山下文雄, 吉兼 尚, 他 (1971) Chlorobiphenyls による胎児症. *福岡医誌*62, 139-149.
- 7) Todaka T, Hirakawa H, Tobiishi K and Iida T (2003) New protocol of dioxins analysis in human blood. *Fukuoka Acta Med.* 94, 148-157.
- 8) Todaka T, Hirakawa H, Hori T et al (2005) Improvement in dioxin analysis of human blood and their concentrations in blood of Yusho patients. *J. Dermatol. Sci.* 1, S21-S28.
- 9) 堀 就英, 飛石和大, 芦塚由紀, 中川礼子, 戸高 尊, 平川博仙, 飯田隆雄 (2005) ゲル浸透クロマトグラフィー (GPC) 及び高分解能ガスクロマトグラフィー/高分解能質量分析法 (HRGC/HRMS) による血中 PCB 異性体別分析. *福岡医誌* 96, 220-226.
- 10) Van den Berg M, Birnbaum LS, Denison M et al (2006) The 2005 World Health Organization reevaluation of human and mammalian toxic equivalency factors for dioxins and dioxin-like compounds. *Toxicological Sci.* 93, 223-241.
- 11) Van den Berg M, Birnbaum LS, Bosveld ATC et al (1998) Toxic equivalency factors (TEFs) for PCBs, PCDDs, PCDFs for human and wildlife. *Environ. Health Perspect.* 106, 775-792.
- 12) Wong C-K (1981) PCB poisoning special issue. *Clin. Med (Taipei)* 7, 1-100.