

平成23年度厚生労働科学研究費補助金
食品の安全確保推進研究事業

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

平成21～23年度 総合研究報告書
平成23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 古江 増隆

平成24（2012）年3月

平成21～23年度 総合研究報告書

平成23年度 総括・分担研究報告書

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

平成23年度研究班構成員氏名

研究代表者

古江 増隆 (九州大学大学院医学研究院皮膚科学分野 教授)

研究分担者

赤羽 学 (奈良県立医科大学健康政策医学講座 准教授)

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

石橋 達朗 (九州大学大学院医学研究院眼科学分野 教授)

岩本 幸英 (九州大学大学院医学研究院整形外科学分野 教授)

宇谷 厚志 (長崎大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚病態学 教授)

内 博史 (九州大学病院油症ダイオキシン研究診療センター 准教授)

隈上 武志 (長崎大学病院眼科 准教授)

古賀 信幸 (中村学園大学栄養科学部 教授)

重藤 寛史 (九州大学大学院医学研究院神経内科 講師)

月森 清巳 (福岡市立こども病院 産科科長)

辻 博 (北九州津屋崎病院内科 部長)

徳永 章二 (九州大学病院メディカル・インフォメーションセンター 講師)

中西 洋一 (九州大学大学院医学研究院呼吸器内科学分野 教授)

中山 樹一郎 (福岡大学医学部皮膚科 教授)

長山 淳哉 (九州大学大学院医学研究院保健学部門 准教授)

平田 輝昭 (福岡県保健環境研究所 所長)

松本 主之 (九州大学大学院病態機能内科学 講師)

山田 英之 (九州大学大学院薬学研究院分子衛生薬学分野 教授)

吉村 健清 (福岡女子大学国際文理学部 教授)

吉村 俊朗 (長崎大学医歯薬学総合研究科保健学専攻 教授)

吉村 恵 (熊本保健科学大学大学院保健科学研究科 教授)

(五十音順)

研究協力者

- 旭 正一 (産業医科大学 名誉教授)
芦塚 由紀 (福岡県保健環境研究所 生活化学課 研究員)
東 晃一 (九州大学大学院病態機能内科学)
飯田 隆雄 ((財)北九州生活科学センター 理事)
石井 祐次 (九州大学大学院薬学研究院分子衛生薬学分野 准教授)
石黒 靖尚 ((財)北九州生活科学センター 理事)
今村 知明 (奈良県立医科大学 健康政策医学講座 教授)
太田 千穂 (中村学園大学栄養科学部 講師)
大場 純奈 (九州大学大学院医学研究院皮膚科学分野)
大八木 保政 (九州大学大学院医学研究院神経内科 准教授)
梶原 淳睦 (福岡県保健環境研究所 生活化学課 課長)
片岡 恭一郎 (福岡県保健環境研究所 企画情報管理課 研究員)
神奈川 芳行 (東京大学大学院医学系研究科社会医学専攻 客員研究員)
川崎 涼子 (長崎大学医歯薬学総合研究科保健学専攻 助教)
北岡 隆 (長崎大学大学院医歯薬学総合研究科眼科・視覚科学分野 教授)
吉良 潤一 (九州大学大学院医学研究院神経内科 教授)
久保 達彦 (産業医科大学公衆衛生学教室 講師)
黒川 陽一 (福岡県保健環境研究所 計測技術課 課長)
鍬塚 大 (九州大学病院油症ダイオキシン研究診療センター 助教)
小池 雄太 (九州大学病院油症ダイオキシン研究診療センター 助教)
古賀 沙緒里 (九州大学大学院医学研究院皮膚科学分野 学術研究員)
櫻井 利彦 (福岡県保健環境研究所 企画情報管理課 課長)
清水 和宏 (長崎大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚病態学 准教授)
鈴木 邦裕 (九州大学大学院医学研究院呼吸器内科学分野)
高尾 佳子 (福岡県保健環境研究所 企画情報管理課 主任技師)
高橋 浩司 (福岡県保健環境研究所 生活化学課 研究員)
武田 知起 (九州大学大学院薬学研究院分子衛生薬学分野 助教)
千々和 勝己 (福岡県保健環境研究所 保健科学部 部長)
戸高 尊 (九州大学医学部 学術研究員)
飛石 和大 (福岡県保健環境研究所 水質課 研究員)
中川 礼子 (福岡県保健環境研究所 生活化学課 研究員)
中野 治郎 (長崎大学医歯薬学総合研究科保健学専攻 准教授)
橋口 勇 (九州大学大学院歯学研究院口腔機能修復学講座歯科保存学研究分野 准助教)
濱田 直樹 (九州大学大学院医学研究院呼吸器内科学分野 助教)
平川 博仙 (福岡県保健環境研究所 生活化学課 専門研究員)
福士 純一 (九州大学病院整形外科 助教)
藤野 善久 (産業医科大学公衆衛生学教室 准教授)
堀 就英 (福岡県保健環境研究所 生活化学課 専門研究員)
堀川 和美 (福岡県保健環境研究所 病理細菌課 課長)
松本 伸哉 (東京大学大学院医学系研究科社会医学専攻 客員研究員)
宮脇 崇 (福岡県保健環境研究所 計測技術課 主任技師)
安川 史子 (九州大学病院油症ダイオキシン研究診療センター 助教)
安武 大輔 (福岡県保健環境研究所 計測技術課 主任技師)
横山 哲也 (九州大学大学院医学研究院呼吸器内科学分野)

(五十音順)

平成22年度研究班構成員氏名

研究代表者

古江 増隆 (九州大学大学院医学研究院皮膚科学分野 教授)

研究分担者

赤羽 学 (奈良県立医科大学健康政策医学講座 講師)

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

石橋 達朗 (九州大学大学院医学研究院眼科学分野 教授)

岩本 幸英 (九州大学大学院医学研究院整形外科学分野 教授)

宇谷 厚志 (長崎大学医学部皮膚科 教授)

内 博史 (九州大学病院油症ダイオキシン研究診療センター 准教授)

隈上 武志 (長崎大学病院眼科 講師)

古賀 信幸 (中村学園大学栄養科学部 教授)

重藤 寛史 (九州大学大学院医学研究院神経内科 講師)

月森 清巳 (福岡市立こども病院 産科科長)

辻 博 (北九州津屋崎病院内科 部長)

徳永 章二 (九州大学病院医療情報部 講師)

中西 洋一 (九州大学大学院医学研究院呼吸器内科学分野 教授)

中山 樹一郎 (福岡大学医学部皮膚科 教授)

長山 淳哉 (九州大学大学院医学研究院保健学部門 准教授)

平田 輝昭 (福岡県保健環境研究所 所長)

松本 主之 (九州大学大学院病態機能内科学 講師)

山田 英之 (九州大学大学院薬学研究院分子衛生薬学分野 教授)

吉村 俊朗 (長崎大学医歯薬学総合研究科保健学専攻 教授)

吉村 恵 (熊本保健科学大学大学院保健科学研究科 教授)

(五十音順)

研究協力者

- 穂山 雄一郎 (九州大学病院油症ダイオキシン研究診療センター 助教)
旭 正一 (産業医科大学 名誉教授)
芦塚 由紀 (福岡県保健環境研究所 生活化学課 研究員)
東 晃一 (九州大学大学院病態機能内科学)
飯田 隆雄 ((財)北九州生活科学センター 理事長)
石井 祐次 (九州大学大学院薬学研究院分子衛生薬学分野 准教授)
今村 知明 (奈良県立医科大学 健康政策医学講座 教授)
太田 千穂 (中村学園大学栄養科学部 助教)
大八木 保政 (九州大学大学院医学研究院神経内科 准教授)
小野塚 大介 (福岡県保健環境研究所 企画情報管理課 主任技師)
梶原 淳睦 (福岡県保健環境研究所 生活化学課 課長)
片岡 恭一郎 (福岡県保健環境研究所 企画情報管理課 研究員)
神奈川 芳行 (東京大学大学院医学系研究科社会医学専攻 客員研究員)
川崎 涼子 (長崎大学医歯薬学総合研究科保健学専攻 助教)
北岡 隆 (長崎大学大学院医歯薬学総合研究科眼科・視覚科学分野 教授)
吉良 潤一 (九州大学大学院医学研究院神経内科 教授)
黒川 陽一 (福岡県保健環境研究所 計測技術課 課長)
鍬塚 大 (九州大学病院油症ダイオキシン研究診療センター 助教)
櫻井 利彦 (福岡県保健環境研究所 企画情報管理課 課長)
清水 和宏 (長崎大学医学部皮膚科 准教授)
高尾 佳子 (福岡県保健環境研究所 企画情報管理課 主任技師)
高橋 浩司 (福岡県保健環境研究所 生活化学課 研究員)
高原 正和 (九州大学大学院医学研究院皮膚科学分野 講師)
武田 知起 (九州大学大学院薬学研究院分子衛生薬学分野 助教)
千々和 勝己 (福岡県保健環境研究所 保健科学部 部長)
千葉 貴人 (九州大学大学院医学研究院皮膚科学分野 特任助教)
辻 学 (九州大学大学院医学研究院皮膚科学分野)
戸高 尊 (九州大学医学部 学術研究員)
飛石 和夫 (福岡県保健環境研究所 水質課 研究員)
中川 礼子 (福岡県保健環境研究所 生活化学課 研究員)
中野 治郎 (長崎大学医歯薬学総合研究科保健学専攻 助教)
橋口 勇 (九州大学大学院歯学研究院口腔機能修復学講座歯科保存学研究分野 准助教)
平川 博仙 (福岡県保健環境研究所 生活化学課 専門研究員)
福士 純一 (九州大学病院整形外科 助教)
堀 就英 (福岡県保健環境研究所 生活化学課 専門研究員)
堀川 和美 (福岡県保健環境研究所 病理細菌課 課長)
松本 伸哉 (東京大学大学院医学系研究科社会医学専攻 客員研究員)
宮脇 崇 (福岡県保健環境研究所 計測技術課 主任技師)
師井 洋一 (九州大学大学院医学研究院皮膚科学分野 准教授)
安川 史子 (九州大学病院油症ダイオキシン研究診療センター 助教)
安武 大輔 (福岡県保健環境研究所 計測技術課 主任技師)

(五十音順)

平成 2 1 年度研究班構成員氏名

研究代表者

古江 増隆 (九州大学大学院医学研究院皮膚科学分野 教授)

研究分担者

赤羽 学 (奈良県立医科大学健康政策医学講座 講師)

赤峰 昭文 (九州大学大学院歯学研究院口腔機能修復学講座歯内疾患制御学研究分野 教授)

石橋 達朗 (九州大学大学院医学研究院眼科学分野 教授)

岩本 幸英 (九州大学大学院医学研究院整形外科学分野 教授)

内 博史 (九州大学病院油症ダイオキシン研究診療センター 准教授)

隈上 武志 (長崎大学医学部歯学部附属病院眼科 講師)

古賀 信幸 (中村学園大学栄養科学部 教授)

栄 信孝 (九州大学病院神経内科 助教)

清水 和宏 (長崎大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚病態学分野 准教授)

月森 清巳 (福岡市立こども病院 周産期医療企画部長)

辻 博 (北九州津屋崎病院内科 部長)

徳永 章二 (九州大学病院医療情報部 助教)

中西 洋一 (九州大学大学院医学研究院呼吸器内科学分野 教授)

中山 樹一郎 (福岡大学医学部皮膚科 教授)

長山 淳哉 (九州大学大学院医学研究院保健学部門 准教授)

松本 主之 (九州大学大学院医学研究院病態機能内科学 助教)

山田 英之 (九州大学大学院薬学研究院分子衛生薬学専攻分野 教授)

吉村 健清 (福岡県保健環境研究所 所長)

吉村 俊朗 (長崎大学医歯薬学総合研究科保健学専攻 教授)

(五十音順)

研究協力者

- 穉山雄一郎 (九州大学病院油症ダイオキシン研究診療センター 助教)
- 旭 正一 (産業医科大学 名誉教授)
- 芦塚由紀 (福岡県保健環境研究所 生活化学課研究員)
- 東 晃一 (九州大学大学院病態機能内科学)
- 飯田隆雄 ((財)北九州生活科学センター 理事長)
- 石井祐次 (九州大学大学院薬学研究院分子衛生薬学専攻分野 准教授)
- 石田卓巳 (九州大学大学院薬学研究院分子衛生薬学専攻分野 助教)
- 今村知明 (奈良県立医科大学健康政策医学講座 教授)
- 太田千穂 (中村学園大学栄養科学部 助教)
- 大八木保政 (九州大学大学院医学研究院神経内科 准教授)
- 小野塚大介 (福岡県保健環境研究所企画情報管理課 主任技師)
- 梶原淳睦 (福岡県保健環境研究所生活化学課 専門研究員)
- 片岡恭一郎 (福岡県保健環境研究所企画情報管理課 研究員)
- 神奈川芳行 (東京大学医学部付属病院企画情報運営部)
- 北岡 隆 (長崎大学大学院医歯薬学総合研究科眼科・視覚科学分野 教授)
- 吉良潤一 (九州大学大学院医学研究院神経内科 教授)
- 黒川陽一 (福岡県保健環境研究所生活化学課 課長)
- 小池創一 (東京大学医学部付属病院企画情報運営部 准教授)
- 桜井利彦 (福岡県保健環境研究所企画情報管理課 課長)
- 佐藤伸一 (東京大学大学院医学系研究科皮膚科学 教授)
- 新谷依子 (福岡県保健環境研究所生活化学課 技師)
- 高尾佳子 (福岡県保健環境研究所企画情報管理課 主任技師)
- 高原正和 (九州大学大学院医学研究院皮膚科学分野 講師)
- 千々和勝己 (福岡県保健環境研究所保健科学部 部長)
- 千葉貴人 (九州大学大学院医学研究院皮膚科学分野 特任助教・学術研究員)
- 辻 学 (九州大学大学院医学研究院皮膚科学分野)
- 戸高 尊 (九州大学医学部 学術研究員)
- 飛石和大 (福岡県保健環境研究所水質課 研究員)
- 中川礼子 (福岡県保健環境研究所生活化学課 研究員)
- 中野治郎 (長崎大学医歯薬学総合研究科保健学専攻 助教)
- 橋口 勇 (九州大学大学院歯学研究院口腔機能修復学講座歯内疾患制御学研究分野 准助教)
- 平川博仙 (福岡県保健環境研究所生活化学課 専門研究員)
- 福土純一 (九州大学病院整形外科 助教)
- 堀 就英 (福岡県保健環境研究所生活化学課 専門研究員)
- 堀川和美 (福岡県保健環境研究所病理細菌課 課長)
- 松本伸哉 (東京大学医学部付属病院企画情報運営部 客員研究員)
- 三苦千景 (九州大学病院油症ダイオキシン研究診療センター 助教)
- 宮脇 崇 (福岡県保健環境研究所計測技術課 主任技師)
- 師井洋一 (九州大学大学院医学研究院皮膚科学分野 准教授)
- 安武大輔 (福岡県保健環境研究所計測技術課 主任技師)

(五十音順)

目 次

I. 平成21～23年度総合研究報告書

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

II. 平成23年度総括研究報告書

- 食品を介したダイオキシン類等の人体への影響の把握と
その治療法の開発等に関する研究…………… 1 4
研究代表者 古江 増隆

III. 平成23年度分担研究報告書

01. 油症の健康影響に関する疫学的研究…………… 2 1
研究分担者 平田輝昭
研究協力者 櫻井利彦, 片岡恭一郎, 高尾佳子, 梶原淳睦
02. 一般成人を対象とした健康実態調査と
カネミ油症患者実態調査との比較に関する研究…………… 3 0
研究分担者 赤羽 学
研究協力者 松本伸哉, 今村知明, 神奈川芳行, 吉村健清,
古江増隆, 内 博史, 安川史子
03. 熱媒体の人体影響とその治療法に関する研究 (総括)
油症認定患者追跡調査…………… 6 4
研究分担者 吉村健清
研究協力者 藤野善久, 久保達彦
04. 食品を介したダイオキシン類等の人体への影響の把握と
その治療法の開発等に関する研究…………… 7 0
研究分担者 赤峰昭文
研究協力者 橋口 勇
05. 福岡県油症検診における皮膚科受診者の検討…………… 7 6
研究分担者 古江増隆, 中山樹一郎
研究協力者 内 博史, 安川史子, 大場純奈, 旭 正一

06. 油症皮膚病変の推移に関する研究…………… 8 1
研究分担者 中山樹一郎
07. 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…………… 8 3
研究分担者 石橋達朗
08. 油症患者における網膜細動脈硬化性変化と
血中ダイオキシン類濃度に関する研究…………… 8 4
研究分担者 隈上武志
研究協力者 北岡 隆
09. 油症患者における骨密度の解析…………… 8 7
研究分担者 岩本幸英
研究協力者 福土純一
10. 長崎県カネミ油症検診者の血清アルドラーゼ、
血清 CK 年次変化と骨密度と骨代謝マーカー…………… 9 1
研究分担者 吉村俊朗
研究協力者 川崎涼子, 中野治郎
11. 油症における甲状腺機能および自己抗体の検討…………… 9 8
研究分担者 辻 博
12. 油症患者における血清アディポカイン濃度に関する研究…………… 1 0 4
研究分担者 内 博史
研究協力者 安川史子, 古賀沙緒里
13. 油症認定患者における IL-21 の検討…………… 1 0 6
研究分担者 宇谷厚志
研究協力者 小池雄太
14. 油症患者血中 Heat shock protein 60 の検討…………… 1 1 0
研究分担者 宇谷厚志
研究協力者 清水和宏, 鍬塚 大
15. 油症患者における婦人科疾患に関する研究…………… 1 1 4
研究分担者 月森清巳

16. 胎児性油症の原因物質に関する研究…………… 1 2 3
 研究分担者 長山 淳哉
17. 油症患者血液中の PCDF 類実態調査…………… 1 2 7
 分担研究者 平田輝昭
 研究協力者 梶原淳睦, 平川博仙, 堀 就英, 中川礼子,
 芦塚由紀, 高橋浩司, 飛石和大, 黒川陽一,
 安武大輔, 宮脇 崇, 櫻井利彦, 片岡恭一郎,
 高尾佳子, 堀川和美, 千々和勝己, 戸高 尊, 飯田隆雄
18. カネミ油症患者の症状と 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF の半減期の関係に関する研究…………… 1 3 9
 研究分担者 赤羽 学
 研究協力者 松本伸哉, 今村知明, 神奈川芳行
19. 体内におけるダイオキシン類異性体間の変性に関する研究…………… 1 4 7
 研究分担者 赤羽 学
 研究協力者 松本伸哉, 今村知明, 神奈川芳行
20. 油症についての疫学・統計学的研究
 —油症に対するコレステミド (コレバイン) 内服療法—…………… 1 6 3
 研究分担者 徳永章二
21. 胃癌発症における Helicobacter pylori 除菌の意義 :
 ダイオキシンの関与を想定して…………… 1 7 2
 研究分担者 松本主之
 研究協力者 東 晃一
22. ダイオキシンの末梢神経および脊髄神経に及ぼす作用に関する研究…………… 1 7 4
 研究分担者 吉村 恵
23. 感覚認知機能の客観的評価法の開発…………… 1 7 6
 研究分担者 重藤寛史
 研究協力者 吉良潤一, 大八木保政
24. ダイオキシン類により気道症状が引き起こされるメカニズムに関する研究
 —動物実験モデルの作成—…………… 1 8 0
 研究分担者 中西洋一
 研究協力者 濱田直樹, 横山哲也, 鈴木邦裕

25. ダイオキシンによるマウス・セレン結合性タンパク質誘導の毒性学的意義：
 遺伝子欠損マウスを用いた検討…………… 1 8 4
 研究分担者 山田英之
 研究協力者 石井祐次，武田知起
26. ダイオキシンによるメタボローム変動：
 毒性発現に寄与する変動成分の探索…………… 1 9 1
 研究分担者 山田英之
 研究協力者 石井祐次，武田知起
27. 油症患者血液中 PCB 等追跡調査における分析法の改良および
 その評価に関する研究…………… 1 9 9
 分担研究者 平田輝昭
 研究協力者 梶原淳睦，平川博仙，堀 就英，飛石和大，
 安武大輔，戸高 尊，飯田隆雄
28. 高分解能ガスクロマトグラフ質量分析計を用いた
 異径キャピラリーカラムによる血液中ポリ塩化クアテルフェニルの
 迅速測定法開発に関する研究…………… 2 0 4
 研究分担者 平田輝昭
 研究協力者 安武大輔，芦塚由紀，堀 就英，黒川陽一，
 梶原淳睦，石黒靖尚，飯田隆雄
29. 4'-Hydroxy-2, 4, 5, 3', 5'-五塩素化ビフェニル(PCB120)の親 PCB の検索…………… 2 1 7
 研究分担者 古賀信幸
 研究協力者 太田千穂

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表…………… 2 2 4

総合研究報告書

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

研究代表者 古江増隆 九州大学大学院医学研究院皮膚科学分野 教授

研究要旨 油症は polychlorinated biphenyl (PCB) と polychlorinated dibenzofuran (PCDF) の混合中毒であり、発生後 43 年経過した。2002 年度の全国検診時より PCDF を含めた血液中ダイオキシン類濃度検査が始まり、2004 年 9 月 29 日に 2,3,4,7,8-polychlorinated dibenzofuran (PeCDF) に関する項目を追加した新しい診断基準を作成した。この診断基準に基づいて 2008 年度に 14 名、2009 年度に 14 名、2010 年度に 14 名を新たに油症患者と認定でき、全認定患者は 1,961 名になった (2011 年 12 月末現在)。油症患者の一斉検診で今なお継続する症状を把握し、症状とダイオキシン類濃度や各種検査項目との相関について解析し、ダイオキシン類の生体への影響を検討した。また、体内に残存するダイオキシン類の測定方法・排泄方法や、様々な症状を緩和する方法を開発するために基礎的研究を行った。

油症相談員による患者の健康相談の他、アンケート調査による健康実態調査を行った。2009 年度は、福岡、長崎県油症検診を受診した未認定者 147 名にもアレルギー疾患の既往歴に関する、2010 年度は骨粗鬆症に関する、また 2011 年度は油症 2 世、3 世の食生活に関するアンケート調査を実施した。また、2008 年度に実施された油症患者健康実態調査 (認定患者 1,420 名を対象とし、1,131 名から回答) の結果解析を行った。その結果は、2010 年 3 月に「油症患者に係る健康実態調査結果の報告」としてホームページで参照できるようになっている。現在もより詳細な解析を施行中であり、その一つとして、2008 年度に実施された油症患者健康実態調査の調査結果と、一般成人 (対照群) を対象とした健康実態調査の結果を比較することにより、油症由来の健康状態 (症状) の特性を解析した。

油症の諸症状を軽減するための臨床試験を行った。2007 年度に、体内に残存するダイオキシン類の排泄を促進するためにコレステラミドの臨床試験を開始し、現在は終了、解析を行い、報告した。2009 年度はざ瘡の治療薬としてアダパレンの外用による臨床試験を開始、現在は終了、解析中である。

また台湾油症の研究者との情報交換も行い、これからの研究の方向性を議論した。

2010 年度データベースには認定患者、1986 年度から 2010 年度検診までの検診受診者ならびに油症外来での検診情報を含めた 2,549 名が登録された。未認定患者を含めた検診受診者数は、検診でダイオキシン類濃度測定を開始してから増加傾向にあるが、認定患者の高齢化に伴い、最近では未認定者の占める割合が増加している。内科の自覚症状では関節痛、全身倦怠感、しびれ感の訴えが多かった。眼科検診では、眼脂過多の自覚症状が多いが、症状は軽度であった。長崎の眼科検診にて網膜血管の高血圧性、網膜細動脈硬化性変化を検査し検討

した。歯科検診では認定患者の歯周炎ならびに口腔内色素沈着の罹患率は健常者に対して高い割合を示していた。皮膚科検診ではざ瘡や面皰など油症特有の症状が残存する患者が認められた。全科とも患者の高齢化に伴い、油症特有の症状に加齢による影響が伴っており注意深い観察を要する。患者の高齢化に伴い、油症検診項目を適時改正している。2008 年度の全国一斉検診から、IgE、AFP や CEA の腫瘍マーカーの測定、骨密度検査を開始し、継続中である。また、その他、血清クレアチン・キナーゼ、血清アルドラーゼ値、血清 I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド (type I collagen cross-linked N-telopeptide: NTX)、血清骨型アルカリフォスファターゼなどの測定も行い、解析・検討した。

2007-2009 年度の全国油症一斉検診において骨密度を測定し、ダイオキシン類濃度との関連について検討したところ、569 名のうち、女性の 33.3%、男性 5.0% が骨粗鬆症と判定された。末梢血ダイオキシン類濃度と骨密度との関連を解析すると、複数の異性体においてダイオキシン類濃度と骨密度との間に正の関連を認めた。

2008-2010 年度も、未認定者のべ 571 名と油症認定患者のべ 407 名の血液中ダイオキシン類濃度を測定した。2001 年から 2010 年の 10 年間に血液中ダイオキシン類検査を実施した油症認定患者の実数は 681 名で、油症認定患者の約 35% の血液中ダイオキシン類濃度を測定した。内訳は男性 323 名、女性 358 名、平均年齢は 67.3 歳、血液中 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF 濃度の平均は 170pg/g lipid であった。受診認定患者の血液中 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF 濃度の分布は 2.9~1800pg/g lipid と広範囲であるが、約 50% の患者は 50pg/g lipid 以下であった。

次世代への影響を調べるため、油症患者ならびに油症患者より出生した児における母乳栄養や出生体重などについて検討を行った。保存臍帯ならびに保存臍帯血に存在する PCDFs、PCDDs、ダイオキシン様 PCBs および PCBs の化学分析を行い、胎児性油症の原因物質に関する研究ならびに油症診断法についての検討を行った。

油症患者の血中ダイオキシン類の血中濃度の時間変化や半減期等についても検討を行った。

ダイオキシン類が神経に及ぼす作用の解明のための研究や胃癌との関与に関する研究も行った。

基礎的研究として、下記にあげる様々な研究を行った。ダイオキシンと肺傷害の検討としては、TCDD 誘導肺障害マウスモデルにて、マウス肺組織での SP-D 産生の亢進が認められ、TCDD による肺胞上皮の傷害を反映していると考えられた。たばこに含まれる benzo(a)pyrene (BaP) はヒト気道上皮細胞に作用してムチンの産生上昇作用があることが確認され、油症患者の咳や痰症状に関与すると考えられた。ダイオキシン類による肺傷害の動物実験モデルの確立のための研究を行った。またダイオキシン類化合物によるダイオキシン受容体 (AhR) 活性化は、気道上皮細胞からの活性酸素産生を促進していることを示した。表皮細胞に及ぼす影響として、BaP はヒト表皮細胞に作用して AhR シグナル経路によって生じた reactive oxygen species (ROS) によって IL-8 の産生を増加した。また、抗炎症作用を有する抗真菌剤であるケトコナゾール(ketoconazole:KCZ)はヒト表皮細

胞の AhR シグナルを活性化した。また、KCZ は酸化・電化ストレスを軽減するのに重要なタンパクである Nuclear factor-erythroid 2-related 2 (Nrf2) の発現を誘導し、BaP によって誘導される IL-8 と DNA 障害のマーカーである 8-OHdG 産生を抑制したため、ダイオキシン類の毒性を軽減する有用な薬剤となりうる可能性が示唆された。さらにまた、 α -リポ酸はダイオキシン類によって惹起される酸化ストレスに対しては用量依存的な軽減効果を示した。2, 3, 4, 7, 8-PeCDF および 2, 3, 7, 8-TCDD 母体曝露による胎児脳下垂体/性腺・性ホルモン合成系への影響を検討した。ラットへのダイオキシン曝露により肝臓においてセレン結合性タンパク質 (SeBP1) が顕著に誘導される機構を検討した。ダイオキシンの代謝経路・代謝産物の検索の一環として、CB183 をラットおよびモルモットに投与し、血液、肝、糞における CB183 代謝物を調べた。

油症患者血液中ダイオキシン類分析法の改良およびその測定法に関する研究を継続して行った。

最後に 2008 年 5 月 8 日、油症の治療法開発の推進および発症機序の解明に向けた研究を推進する研究診療拠点として、九州大学病院油症ダイオキシン診療研究センター (以下 油症センター) が開設された。研究を通じて明らかになった様々な事実について論文化したものは、日本語、英語でホームページに掲載し、また患者への広報のため、パンフレットや油症新聞も定期的に発行し、情報の発信に努めている。

A. 研究目的

PCB と PCDF の混合中毒である油症が発生して 43 年が経過した。油症は人類が経口的に PCB とダイオキシン類に曝露した、人類史上きわめてまれな事例である。ダイオキシン類曝露後、長期間経過した場合の人体への影響については明確になっておらず、今後も検診を継続し、油症患者の症状を注意深く把握し、検討する必要がある。

近年、多くの患者はその症状が徐々に軽快している一方で、いまだに、症状が持続する患者も認められる。患者の高齢化に伴い、油症特有の症状に加齢による変化や老年期障害が加わっており、その評価は難しい。2002 年、全国一斉検診にて生体内に微量に存在する PCDF の測定が始まって 9 年が経過した。油症患者の PCB、PCDF 濃度とその値の推移、症状、検診検査項目との相関について引き続き解析、検討を行い、これらの化学物質が油症の

症状形成にいかに関与したかを確認する。

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

(倫理面に対する配慮)

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

B. 研究方法

I. 班長が担当する研究

1. 班長は、九州大学病院油症ダイオキシン診療研究センター (以下 油症センター) センター長を兼任する。
2. 班の総括と研究会議開催
3. 油症検診の実施 (各自治体に委託) と検診結果の全国集計

4. 油症相談員制度

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

5. 台湾油症との情報交換

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

6. 情報の提供

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

7. 検診体制の見直し

患者の症状の変遷と高齢化にあわせて検診科目、検診項目を見直す。

8. コレスチミドやアダパレンの臨床試験

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

II. 九州大学油症治療研究班と長崎油症研究班が行う調査、治療および研究

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

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

3. 油症の次世代に及ぼす影響に関する

検討を行う。

4. 油症原因物質などの体外排泄促進に関する研究を行う。

5. 油症発症機構に関する基礎的研究を行う。

C. 結果および考察

1. 油症相談員制度および、アンケート調査

高齢化や社会的偏見により検診を受診していない患者の健康状態や近況を把握し、高齢化に伴い健康に対する不安を抱く認定患者の健康相談を行うために、2002年に油症相談員事業を開始し、継続している。油症相談員による聞き取り、もしくは文書にて患者の健康実態調査を行っている。2009年度は、福岡、長崎県油症検診を受診した未認定者 147 名にもアレルギー疾患の既往歴に関する、2010年度は骨粗鬆症に関する、また 2011年度は油症 2 世、3 世の食生活に関するアンケート調査を実施した。

2. 情報の提示

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

<http://www.kyudai-derm.org/yusho/index.html>に掲載し、油症研究 - 30 年の歩み - は

http://www.kyudai-derm.org/yusho_kenkyu/index.htmlとして掲載した。2009 年あらたに“油症研究II 治療と研究の最前線”を刊行した。

また 2011 年 7 月に、今まで蓄積された知見をもとに、油症の現状と治療の手引き (<http://www.kyudai-derm.org/yusho/in>

[dex.html](#)) を更新作成し、自治体を通し、認定患者に送付した。

3. 油症患者追跡調査・健康実態調査および油症一斉検診結果の集計およびデータベースの構築

2008 年度に 14 名、2009 年度に 14 名、2010 年度に 14 名を新たに油症患者と認定でき、全認定患者は 1,961 名になった

(2011 年 12 月末現在)。生存状況および死因の追跡調査は、油症患者の居住地、または居住していたとされる地域の行政機関の協力を得て実施している。なお、2011 年 12 月末現在における全認定患者 1,961 名中、死亡の確認がとれている者が 547 名であった。油症一斉検診受診者の検診電子データの維持管理及び「全国油症検診集計結果」報告を継続的に実施している。2010 年度データベースには認定患者、1986 年度から 2010 年度検診までの検診受診者ならびに油症外来での検診情報を含めた 2,549 名が登録された。

4. 油症患者の臨床症状を軽減するための臨床試験

a) コレステミド (コレバイン) 内服療法

2007 年から開始した、ダイオキシン排泄促進効果が期待されるコレステミドによる治験を終了・解析した。この臨床試験は、投薬期間 6 ヶ月間、観察期間(無投薬期間) 6 ヶ月間のクロスオーバー試験である。2007 年 4 月より 2009 年 10 月までに 42 人 (男性 16、女性 26) が試験に参加し、うち 39 人についてダイオキシン類を 2 回以上測定した。2, 3, 4, 7, 8-PCDF は無投薬期間に比較してコレステミド投与期間に統計学的に有意に減少した (片側 $P = 0.038$) が、その減少は -1.05% であった。3, 3', 4, 4', 5-PeCB (#126) の変化は -0.42% で、統計学的に有意でなかった (片側 $P = 0.35$)。

3, 3', 4, 4', 5, 5'-HxCB (169) は統計学的に

有意な 2.16% の増加が見られた (片側 $P = 0.017$)。投与期間中、便秘や腹部膨満感が多く報告された。重大な有害作用は観察されなかった。

b) アダパレン外用療法

2009 年度から開始した、ざ瘡に対する外用治療薬であるアダパレンの臨床試験を終了し、現在解析中である。

5. 油症患者を対象とした健康実態調査

この調査は油症発生以来、全認定患者 1,420 名 (2008 年度時点) を対象とした初めての調査で、1,131 名から回答を得た。結果の概要の報告書は厚生省のホームページから閲覧でき、現在も詳細に解析中である。

(<http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r98520000005hks.html>)

a) 油症患者の症状と PeCDF 濃度の関係に関する研究

2008 年度に実施された健康実態調査の結果と 2000 年から 2008 年の油症一斉検診の PeCDF 濃度の測定結果を用いて、調査項目や症状と PeCDF 濃度の関係の有無や関係の強さを分散分析により調査した。関係が強いと考えられた項目や症状の多くは、現在までに報告されているものと同様の症状であった。また、「がん」など人数の少ない疾患でも PeCDF 濃度との関係が疑われた。

b) 一般成人を対象とした健康実態調査と油症患者実態調査との比較に関する研究

2008 年度に実施された油症患者健康実態調査の調査結果と、一般成人 (対照群) を対象とした健康実態調査の結果を比較することにより、油症由来の健康状態 (症状) の特性を解析した。その結果、対照群と比べ油症患者で高い割合を示す症状には、油症診断基準に関わる症状や、PeCDF 濃度、PCB、PCQ 濃度との関連が強いと評価された症状の多くが含まれていることが明らかになった。

6. 油症患者検診結果

新たに認定された、2008 年度の 14 名、2009 年度の 14 名、2010 年度の 14 名を加えると、2011 年 12 月末現在における全認定患者数は 1,961 名であった。内科の自覚症状では関節痛、全身倦怠感、しびれ感の訴えが多かった。歯科検診では認定患者の辺縁歯周炎ならびに口腔内色素沈着の発現率は健常者に対して高い割合を示していた。辺縁歯周炎の発現率は男女とも二相性を示した。皮膚科検診では油症特有の症状が残存している受診者が確認された。また、症状が軽微となってきた現状に即した皮膚の評価方法について検討を行った。眼科検診では、眼脂過多の自覚症状が多いが、程度は軽度で油症の影響とは考えにくかった。また、油症との直接の関係はないが、白内障の手術を受けた受診者が多く見られた。これは受診者の高齢化が主な原因と思われる。油症検診受診者における網膜血管の高血圧性変化及び動脈硬化性変化を評価したところ、年齢が上がると有意に網膜細動脈硬化性変化が進むという結果が得られた。また認定患者において血清中性脂肪濃度が、未認定患者において高血圧症の有無が網膜細動脈硬化性変化と有意に関連した。また、2008 年度から 2010 年度の一斉検診と油症外来での検診情報を含めた集計結果を示した。

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

7. 検診時の血液検査、尿検査など検査項目の解析

油症患者に認める血清クレアチン・キナーゼ、血清アルドラーゼ値、血清 I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド (type I collagen cross-linked N-telopeptide:

NTX)、血清骨型アルカリフォスファターゼなどとダイオキシン類との関連性について検討を行い、報告した。

8. 油症患者における骨密度の解析

2007-2009 年度の全国油症一斉検診において骨密度を測定し、ダイオキシン類濃度との関連について検討した。骨密度測定に参加した 569 名のうち、女性の 33.3%、男性 5.0%が骨粗鬆症と判定された。末梢血ダイオキシン類濃度と骨密度との関連を解析すると、複数の異性体においてダイオキシン類濃度と骨密度との間に正の関連を認めた。油症発症当時年齢が 19 歳以上で、2010 年の検診で 61 歳以上の長崎県カネミ油症検診者において、骨代謝マーカーと骨密度を測定し比較したところ、BAP のみ 61 歳以上の認定検診者で骨密度と負の相関を認めた。

9. 油症患者における甲状腺機能および甲状腺自己抗体の解析

2010 年度福岡県油症一斉検診の受診者 177 名に甲状腺の機能検査を、2011 年度福岡県油症一斉検診を受診した 20 歳以上の 190 例について甲状腺機能検査および甲状腺自己抗体検査を行い、検討を行った。その結果、PCB の T_3 、Free T_3 に対する慢性的影響および PeCDF の Free T_3 に対する慢性的影響が考えられた。しかし、油症患者において Free T_3 値が低下しているものは少なく、その影響は潜在的なものと考えられた。また、血中 PCB 濃度とトリヨードサイロニンの間に有意の負の相関を認め、血中 PCB 高濃度群において低濃度群に比ベトリヨードサイロニン、サイロキシン、遊離サイロキシンの有意の低下を認めた。そして、血中 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF 濃度と遊離サイロキシンの間に有意の負の相関を認めた。

10. 油症患者におけるリンパ球幼若化反応の検討

2009 年度福岡県油症一斉検診の受診者 200 例について PHA および Con-A によるリンパ球幼若化反応を測定し、血中 PCB 濃度および血中

2, 3, 4, 7, 8-pentachlorodibenzofuran (PeCDF) 濃度との関連について検討した。血中 PCB 濃度と PHA によるリンパ球幼若化反応、Con A によるリンパ球幼若化反応の間に有意の負の相関を認め、血中 PCB 高濃度群において低濃度群に比べ PHA によるリンパ球幼若化反応、Con A によるリンパ球幼若化反応の有意の低下を認めた。血中 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF 濃度と PHA によるリンパ球幼若化反応、Con A によるリンパ球幼若化反応の間に相関をみなかったが、血中 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF 高濃度群において低濃度群に比べ PHA によるリンパ球幼若化反応、Con A によるリンパ球幼若化反応の有意の低下を認めた。

11. 油症患者におけるアトピー性皮膚炎有病率、血清 IgE および TARC 濃度に関する研究

生存する全油症認定患者のうち回答の得られた 1, 131 名のアトピー性皮膚炎の生涯有病率は平均 5.7% だった。一方、2009 年福岡、長崎県油症検診を受診した未認定者 147 名にも同様のアンケートを実施し、有病率は 13.6% であった。2007 年、2008 年度検診を受診した認定者 448 名と未認定者 177 名での血清 IgE 値には有意差は認めず、血中ダイオキシン類濃度との相関も認められなかった。また、これまでに福岡県油症検診を受診した認定者 133 名と未認定者 94 名での血清 thymus and activation-regulated chemokine (TARC) 値には有意差は認めず、血中ダイオキシン類濃度との相関も認められなかった。

12. 油症患者における血清サイトカイン濃度などに関する研究

2006 年度から 2009 年度に福岡県油症検診を受診し、かつ 1697 年以前に出生した認定者 230 名と未認定者 97 名での血清ケモカイン濃度 (MCP-1/CCL2, RANTES/CCL5, TARC/CCL17, MDC/CCL22, CTACK/CCL27, IL-8/CXCL8, Mig/CXCL9, IP10/CXCL10) を ELISA 法で測定し、血中ダイオキシン類濃度との相関を調べた。CCL5/RANTES, CCL17/TARC, CCL27/CTACK の血清濃度は、認定者が未認定者より有意に低値であった。さらに認定者の CCL5 濃度では、男性が女性より有意に低値であった。油症認定者でアトピー性皮膚炎に関連するケモカインの有意な増加は認められなかった。長崎県の油症検診受診の認定者と健常人の比較では、有意差をもって油症認定患者血清において TNF- α 値の上昇を認めた。長崎県の油症患者では健常人と比べて、自己免疫の制御に関与しているヘルパー T17 細胞が産生する IL-21、IL-22 値の低下が認められた。PCB はその代謝過程で superoxide を発生するため、高 PCB 血症である油症は酸化ストレス状態といえる。酸化ストレスの亢進により CD163 は単核球膜上から血液中に soluble CD163 としてその量を増す。認定患者と健常人の血清中の soluble CD163 を測定して比較したが、有意差は認めなかった。

13. 油症認定患者における血中 Heat shock protein 90 α 、60 の検討

PCB はその代謝過程で superoxide を発生するため、高 PCB 血症である油症患者は酸化ストレスを長期間受け続けているといえる。酸化ストレスは Heat shock protein (Hsp) に誘導をかけると考えられている。Hsp の中でも Hsp 90 α 、60 を認定患者と健常人の血清中で測定して比較したが、有意差は認めなかった。

1 4. 油症患者における血清アディポカイン濃度に関する研究

2006年度から2009年度に福岡県油症検診を受診し、かつ1967年以前に出生した油症認定患者232名、健常者96名について血清アディポネクチン濃度および血清レプチン濃度をELISA法で測定し、血中ダイオキシン類濃度との相関を検討した。アディポネクチン、レプチンともに血中ダイオキシン類濃度との相関を認めなかった。

1 5. 油症患者および油症患者より出生した児における婦人科疾患の研究

a) 油症検診受診者の中で、母児双方の血中ダイオキシン類濃度を測定した母親16例、その児26例のうち、人工栄養を行った母児11組(母親9例、児11例)を解析の対象とした。油症児におけるダイオキシン類の血中TEQ濃度は母親の値と比して有意に低値を示し、正常健常人の値と有意差はなかった。油症子宮内暴露においてはダイオキシン類の児への移行は少なく、胎盤のバリア機能が存在することが示唆された。

b) 油症患者より出生した児を栄養方法により人工栄養群と母乳栄養群の2群に分け、母児双方のダイオキシン類血中濃度について比較検討した(人工栄養群11例(母親9例)、母乳栄養群15例(母親10例))。油症患者より出生した児のなかには出生後30数年経過した時点でもPeCDFが血中に高濃度に存在するものがあり、その主要な曝露源は母乳を介する母児間移行であることが示唆された。

c) 母体ダイオキシン類曝露が児の出生体重に及ぼす影響を明らかにすることを目的として、カネミ油症患者における母体のダイオキシン類血中濃度と児の出生体重との関連について検討した。(対象は油症発生後に妊娠・出産となった油症患者

101例(190出産))。これらの検討結果から、母体の高濃度のダイオキシン類曝露では胎児発育を抑制すること、この胎児発育抑制効果は油症の原因物質である2,3,4,7,8-PeCDFよりPCDDs、なかでもHxCDDsに強く認められること、男児の方が女児に比べこのダイオキシン類による影響を受けやすいことが明らかとなった。

1 6. 胎児性油症の原因物質に関する研究

油症中毒事件発生後の1970年～1973年に出生した胎児性油症患者と同時期に誕生した健常者および1981年～1992年と1995年～2002年に油症の母親から出生した未認定者とそれぞれ同時期に誕生した健常者の保存臍帯ならびに保存臍帯血に存在するPCDFs、PCDDs、ダイオキシン様PCBsおよびPCBsの化学分析を行い、胎児性油症の原因物質に関する研究ならびに油症診断法についての検討を行った。

1 7. 油症患者血液中のPCDF類実態調査

2008-2010年度も、未認定者のべ571名と油症認定患者認定患者のべ407名の血液中ダイオキシン類濃度を測定した。2001年から2010年の10年間に血液中ダイオキシン類検査を実施した油症認定患者の実数は681名で、油症認定患者の約35%の血液中ダイオキシン類濃度を測定した。内訳は男性323名、女性358名、平均年齢は67.3歳、血液中2,3,4,7,8-PeCDF濃度の平均は170pg/g lipidであった。受診認定患者の血液中2,3,4,7,8-PeCDF濃度の分布は2.9～1800pg/g lipidと広範囲であるが、約50%の患者は50pg/g lipid以下であった。また、男性より女性の方が血液中2,3,4,7,8-PeCDF濃度が高い傾向にあった。

1 8. 油症患者の血中ダイオキシン類の変化に関する研究

a) 油症検診受診者における 2, 3, 4, 7, 8-塩化ベンゾジフラン血中濃度の時間変化

2, 3, 4, 7, 8-PeCDF (PeCDF) の血中レベルの時間的変化を調べた。2001 年から 2007 年までの受診者のうち 340 名を解析の対象とした。男性では年齢が高いほど、女性では体脂肪割合が高いほど PeCDF が減少しがたい傾向があった。また、血中レベルの半減期は 6-34 年で、一部の対象群では減少が見られなかった。解析対象者の約 2/3 を占める高、中 PeCDF 濃度の患者では、自然経過にて一般住民レベルまで濃度が低下しない可能性も考えられる。

b) 油症検診受診者における 2, 3, 4, 7, 8-塩化ベンゾジフラン血中濃度の時間変化

2001 年から 2008 年までの受診者のうち 4 回以上 PeCDF レベルが測定された 340 人を解析の対象者とし、PeCDF 血中レベルの時間的変化を調べた。。重み付き非線形モデルによる解析によると、男女とも PeCDF レベル濃度が高いほど PeCDF がより減少する傾向があった。しかし、PeCDF レベルの高い対象者でも PeCDF レベルの減少は平均して年に 5% 以下と推定された。時間の経過による減少を待つだけでは、高 PeCDF レベルの対象者の PeCDF レベルが一般住民のレベルまで減少する事を期待し難い。

c) 油症患者の血中ダイオキシン類の半減期の関係に関する研究

油症患者のダイオキシン類の化合物間の半減期の関係について比較した。今回測定したダイオキシン類の中で、PeCDF が高値の患者の場合、低値の患者に比べて、3, 3, 4, 4, 5, 5-HxCB (HxCB) の濃度が高く、HxCB を供給する機構が存在する可能性が考えられた。また、PeCDF の半減期と症状の関係について解析したところ、検査項目・症状のうち、1) 骨密度 BMD、2) 赤血球数、3) スギ特異的 IgE (クラス) との間に関係が強いと判断された。

d) 油症患者の症状と 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF の

半減期の関係に関する研究

2002 年以降に油症一斉検診を受け、ダイオキシン類の測定を行った患者のうち、一定条件を満たす患者を対象とし、体重が直接濃度に影響を及ぼすかどうかの調査を行った。PeCDF の濃度は、体重の変動が反映していた。また、血中の脂質割合も濃度に影響を与えていた。

e) 体内におけるダイオキシン類異性体間の変性に関する研究

ダイオキシン類異性体間で、変性が発生していると想定した場合に特徴的な結果を出す下記 3 種類の分析を実施した。ダイオキシン類の濃度と症状の関係の分析、異性体の濃度と他の異性体の半減期の関係に関する分析、異性体間の濃度の相関係数と半減期の相関係数を求めた。それぞれの結果は異性体間の変性が発生している可能性を示すものであった。

19. 胃癌発症における Helicobacter pylori 除菌の意義：ダイオキシンの関与を想定して

Helicobacter pylori 除菌のみが胃癌発症を予防するか否かを明らかにするため、早期胃癌内視鏡治療後の二次胃癌の発症におよぼす *Helicobacter pylori* 除菌の影響を検討した。その結果、除菌の有無や効果とは無関係に二次胃癌が発症していた。以上より、ダイオキシンを含めた環境要因が胃癌の発症に関与する可能性が示唆された。

20. ダイオキシンが神経に及ぼす作用について

a) PCB, PCDF, dioxin による末梢神経障害は感覚神経障害が主であるが、油症患者の客観的感覚障害と自覚的感覚障害には乖離があり、客観的評価が難しい。評価方法を検討し、神経所見や温度閾値検査、ニューローメーターを含む神経電気生理学的検査に加え、皮膚パッチ生検が

有用であることを示した。

慢性期油症患者で想定される小径線維ニューロパチーの評価方法の開発を目的として、脳磁図と Phase locking 解析法を用いて、微細な皮質機能障害をもつと想定される疾患でコントロールとの差を検出することができた。また触覚刺激で皮膚を刺激して得られた脳磁界反応を記録することにより、皮膚受容器を含め末梢神経の伝導と大脳感覚野における認知を客観的に評価する方法などが有用であることがわかった。

b) 正常ラットとダイオキシン投与ラットの後根神経節細胞から記録を行い、A-beta 線維の伝導速度が有意に緩徐化していることを見いだした。伝導速度の変化がしびれなどの感覚異常に関与している可能性が示唆された。

また、ラットにおいてダイオキシンの慢性投与は末梢神経の伝導速度を変化させたが、シナプス応答に対しては有意な変化を示さないことが明らかになった。

2 1. 油症発症機構と PCB/ダイオキシン類に関する基礎的検討

a) ダイオキシン類による気道症状を引き起こすメカニズムに関する検討

1) マウスを用いて

2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) を摂食させ、肺組織での SP-D、CC10 タンパクの発現を免疫組織学的に検討した結果、SP-D 産生亢進が認められた。

2) マウスに Benzo(a)pyrene を経気管的に投与することにより、気道分泌物が増加するマウスモデルを作成した。ダイオキシン類による肺傷害の動物実験モデルとして有用と考えられた。

3) ヒト気道上皮細胞株を用いて AhR を刺激し、産生する接着分子、サイトカイン産生、ムチン産生を測定した。その結果、ムチン産生の増強が認められ、ダイオキシン類化合物による AhR の活性化が

気道粘液産生増強を開始、咳や痰などの呼吸器障害に関与している可能性が示唆された。

4) ダイオキシン受容体 (AhR) 刺激によるムチン産生のシグナル経路について検討した。AhR 刺激による (NCI-H₂₉₂) からの活性酸素産生を測定したところ、その産生が増強され、活性酸素中和剤により、ムチン産生が抑制された。以上より、ダイオキシン類化合物による AhR 活性化は、気道上皮細胞からの活性酸素産生を促進し、気道粘液産生を増強させることにより、咳・痰などの呼吸器障害に関与している可能性が示唆された。

b) ダイオキシン類がヒト表皮細胞に作用して誘導される炎症反応についての研究

1) たばこに含まれる benzo(a)pyrene (BaP) はヒト表皮細胞に作用してダイオキシン受容体 (AhR) シグナル経路を活性化し、炎症性サイトカインの一つである IL-8 の産生を亢進する。これには、reactive oxygen species (ROS) の産生増加の必要性が確認された。

2) ダイオキシン受容体抗炎症作用を有する抗真菌剤であるケトコナゾール (ketoconazole:KCZ) はヒト表皮細胞の AhR シグナルを活性化した。また、KCZ は酸化・電化ストレスを軽減するのに重要なタンパクである Nuclear factor-erythroid 2-related 2 (Nrf2) の発現を誘導し、BaP によって誘導される IL-8 と DNA 障害のマーカーである 8-OHdG 産生を抑制したため、ダイオキシン類の毒性を軽減する有用な薬剤となりうる可能性が示唆された。

3) ケトコナゾール (ketoconazole:KCZ) は、タバコに含まれるダイオキシン類であるベンゾピレン (benzo(a)pyrene: BaP) による活性酸素の産生を抑制し、BaP 誘導性の IL-8 (炎症反応に関わるケモカイン)、8-OHdG (DNA 障害のマーカー) 産生を抑制した。さらに TNF- α 誘導性の活性酸素

の産生、IL-8 の産生も抑制した。TNF- α 誘導性の酸化ストレスを軽減するメカニズムについては、AhR と Nrf 2 が重要である可能性が示唆された。これらの結果は、AhR を介した Nrf 2 活性化による抗炎症作用というメカニズムを示すものであり、このメカニズムを発揮する薬剤・化学物質を検証していくことで、ダイオキシン類を含め様々な要因による酸化ストレスに効果のある薬剤の開発につながるものと考えられる。

c) α -リポ酸の TCDD 急性毒性に対する効果

ダイオキシン類の急性毒性に対する α -リポ酸の効果を検証した。その結果、 α -リポ酸は TCDD による体重増加抑制、肝肥大、胸腺萎縮に対して軽減効果は認めず、芳香族炭化水素受容体の活性化に対して影響を示さなかったが、酸化的ストレスの惹起に対しては用量依存的な軽減効果を示した。

d) Resveratrol によるダイオキシン毒性軽減の試み：食物成分の併用に伴う resveratrol の bioavailability への影響

赤ワインなどに含まれる resveratrol は、ダイオキシンの中毒症状に対して有効であることが明らかになっている。食物成分の併用が、resveratrol の生物学的利用率に及ぼす影響を調べた。その結果、赤ワイン中のポリフェノールやエタノールは、resveratrol の生物学的利用率を軽減される因子となりうることを明らかになった。

e) 2, 3, 4, 7, 8-PenCDF および 2, 3, 7, 8-TCDD 母体曝露による胎児脳下垂体/性腺・性ホルモン合成系への影響

ダイオキシンの一種である 2, 3, 4, 7, 8-pentachlorodibenzofuran (PenCDF) の妊娠ラットへの投与により、胎児脳下垂体ゴナドトロピンの発現が低下し、精巣における性ホルモン合成系が

障害されるか否かを検証した。その結果、PenCDF による性ホルモン合成系の低下は 5 mg/kg より有意に観察された。一方、TCDD による障害出現は、0.1 mg/kg より認められ、両者の障害発現に要する用量には少なくとも 20 倍以上の差があることが明らかとなった。このように、PenCDF も TCDD と同様の機構により胎児障害を発現するものの、その効果発現には従来の毒性等価係数では説明できない要因が存在することが示唆された。

f) ダイオキシンおよび 3-メチルコランスレンによるマウス・セレン結合性タンパク質の誘導とその機構

ラットへのダイオキシン曝露により肝臓においてセレン結合性タンパク質 (SeBP1) が顕著に誘導される機構を検討し、リガンドとの親和性が異なるダイオキシン受容体 (AhR) を発現する二系統のマウス (C57BL/6J：高親和性 AhR、DBA/2J：低親和性 AhR) に、3-methylcholanthrene あるいは 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin を腹腔内投与し、肝臓中の SeBP1 mRNA を解析した。その結果、C57BL/6J マウスの方に顕著な誘導が観察され、ダイオキシンは AhR を介して SeBP1 を誘導することが示された。

g) ダイオキシンによるマウス・セレン結合性タンパク質誘導の毒性学的意義：遺伝子欠損マウスを用いた検討

過去の検討から、ダイオキシン曝露により、肝臓のセレン結合性タンパク質 (SeBP1) が顕著に誘導されることを見出した。本研究では、SeBP1 ノックアウト (KO) マウスを作製し、SeBP1 誘導とダイオキシン毒性との関連性を検討した。ダイオキシンによる SeBP1 の発現誘導は、体重増加抑制、肝臓肥大・脂質過酸化および胸腺萎縮の毒性発現には寄与しないことが示唆された。

h) ダイオキシンによるメタボローム変

動: 毒性発現に寄与する変動成分の探索

ダイオキシン毒性に関与しうる生体内成分を探索するため、雄性ラットに 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin を処理し、肝臓、血清、尿および糞におけるメタボローム解析を行った。その結果、1) 糞および肝臓中における多数の脂肪酸および胆汁酸類の変動、2) 尿および血清中における複数のビタミンおよびアミノ酸類の変動、および 3) ロイコトリエン B4 (LTB4) の肝臓への蓄積が推定された。

i) 2, 2', 3, 4, 4', 5' -六塩化ビフェニル (CB138) のモルモットにおける in vivo 代謝

ヒト血液中には CB153 や CB138 など未変化体に加え、PCB 代謝物が存在する。ヒト肝では代謝物のうち 3' -OH-CB138 が特異的に高濃度に分布することが報告されている。モルモットを用いて、CB138 の in vivo での代謝物の血中、肝中、糞中への分布を調べた。その結果、3' -OH 代謝物は特に肝への分布が多く、3-OH-CB138 はヒトと同様に、肝に高い親和性を有することが示唆された。

j) 2, 2', 3, 4', 4, 5', 6-七塩素化ビフェニル (CB183) の in vivo 代謝

今まで、本代謝物の親 PCB としては CB187 と CB183 が考えられるが、これまでに CB187 代謝を数種類の実験動物で検討したところ、主代謝物ではないがラットおよびモルモットで生成されることを確認した。

CB183 をラットおよびモルモットに投与し、血液、肝、糞における CB183 代謝物を調べた。その結果、両動物の血液、肝および糞のいずれからとも 4-OH-CB187 は検出されなかった。このことから、4-OH-CB187 はラットおよびモルモットの in vivo 代謝系においても、CB183 からは生成されないことが確認された。なお、CB183 の in vivo 代謝において、ラット

とモルモットで大きな種差が明らかになった。すなわち、CB183 投与動物の糞中 CB183 量の比較から、ラットの方が CB183 未変化体の排泄能力はるかに高いことが示唆された。また、各組織中の代謝物 (3' -OH 体、5-OH 体) をみると、モルモットでは 3' -OH-183 の生成量がラットよりはるかに多いことも示唆された。

k) 4' -Hydroxy-2, 4, 5, 3', 5' -五塩素化ビフェニル (PCB120) の親 PCB の検索

最近、油症発症から 37 年経過した油症患者の血中から、これまで健常者で報告されていない 4' -hydroxy (OH) -PCB120 が新たに検出された。本代謝物の親 PCB としては、PCB118 と PCB120 が考えられたが、すでにラットにおいて PCB118 から微量ではあるが生成されることが報告されている。そこで、4' -OH-PCB120 が PCB120 から生成されるか否かを明らかにするため、ラットおよびモルモット肝ミクロゾーム (Ms) による PCB120 の in vitro 代謝を調べ、ラットでのみ PCB120 から 4' -OH-PCB120 が生成されることを明らかにした。

2 2. 油症患者血液中ダイオキシン類分析法の改良およびその測定法に関する研究

血液中 PCB 濃度の測定、分析データの信頼性を確保するため、国内の 5 分析機関に依頼し、同一試料を用いたクロスチェックを実施した。また、分析ロットごとにブランク補正を行い、またコントロール血清の分析を行った。

油症認定患者は体内のダイオキシン、PCB 濃度が高いため PCB 代謝能が変化していると推察されている。PCB の代謝物である水酸化 (OH) PCB を測定するため血液中ダイオキシン及び PCB 類一斉分析法の精製工程を検討し、少量の血液から OH-PCB 類を同時に測定できる分析法を開発した。

また、PCQ の高速分析を開発し、従来の

ガスクロマトグラフ ECD/GC の測定結果と比較・検証した。その結果、高分解能 GC/MS (HRGC/HRMS) と異径キャピラリーカラムの組み合わせにより、分析時間の大幅な短縮と検出感度の向上が確認された。

D. 結論

2004 年 9 月 29 日に

2,3,4,7,8-polychlorinated dibenzofuran (PeCDF) に関する項目を追加した新しい診断基準を作成した。この診断基準に基づいて 2008 年度に 14 名、2009 年度に 14 名、2010 年度に 14 名を新たに油症患者と認定でき、全認定患者は 1,961 名になった(2011 年 12 月末現在)。検診結果では、全科とも患者の高齢化に伴い、油症特有の症状に加齢による影響が伴っており注意深い観察を要する。

血液中ダイオキシン類濃度測定が開始し、9 年経過し、結果の蓄積、解析が進み、知見が集積されつつある。

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

E. 健康危険情報

なし

総括研究報告書

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

研究代表者 古江増隆 九州大学大学院医学研究院皮膚科学分野 教授

研究要旨 油症は polychlorinated biphenyl (PCB) と polychlorinated dibenzofuran (PCDF) の混合中毒であり、発生後 43 年が経過した。2002 年度の全国検診時より PCDF を含めた血液中ダイオキシン類濃度検査が始まり、2004 年、2, 3, 4, 7, 8-polychlorinated dibenzofuran (以下 PeCDF) に関する項目を追加した新しい診断基準を作成した。2010 年度に新たに認定された 14 名を含めると、2011 年 12 月末における全認定患者数は 1, 961 名であった。油症患者に残存する症状を把握し、その症状とダイオキシン類濃度や各種検査項目との関連性について解析し、ダイオキシン類が生体へ及ぼす慢性の影響を検討した。また、体内に残存するダイオキシン類の改良測定方法・排泄方法や、様々な症状を緩和する方法を開発するために基礎的研究を行った。油症の諸症状を軽減する目的で施行したダイオキシン類の排泄を促進するコレステラミドの内服試験と、ざ瘡の治療薬であるアダパレンの外用試験は 2009 年度で終了し、今回はコレステラミドの内服試験についての解析について報告する。

人体におけるダイオキシン類の健康影響を明らかにし、患者の予後改善に資するために、台湾油症、日本油症それぞれにおける死因追跡調査を継続して行った。歯科検診・皮膚科検診・眼科検診で、油症に特徴的な所見について検討した。また 1986 年以降、検診情報は一元管理しており、2009 年度と 2010 年度の一斉検診と油症外来での検診情報を含めた集計結果を示した。ダイオキシン類濃度と網膜細動脈硬化性変化・骨密度・甲状腺機能検査および甲状腺自己抗体検査・血清アディポカイン濃度との相関関係についても検討した。また、サイトカインの IL-21・酸化ストレスで出現すると考えられる Heat shock protein (Hsp) などについても油症患者と健常者での比較検討を行った。

母体ダイオキシン類曝露が児の出生体重に及ぼす影響を明らかにすることを目的として、カネミ油症患者における母体のダイオキシン類血中濃度と児の出生体重との関連について検討した。また、胎児性油症患者と同時期に誕生した健常者および油症の母親から出生した未認定者と同時期に誕生した健常者の保存臍帯に存在する PCDFs、PCDDs、ダイオキシン様 PCBs および PCBs の化学分析を行い、各グループの濃度を比較検討した。

体内におけるダイオキシン類異性体間の変性ならびに、カネミ油症患者の症状と 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF の半減期の関係に関して、油症一斉検診結果より、統計学的手法を用いて検討を行った。

胃癌発症におけるダイオキシンの関与を想定して、早期胃癌内視鏡治療後の二次胃癌の発症におよぼす *Helicobacter pylori* 除菌の影響を検討した。

PCB, PCDF, dioxin による末梢神経障害は感覚神経障害が主であるが、油症患者の客観的感覚障害と自覚的感覚障害には乖離がある。この原因として皮膚受容器の障害や感覚異常を評価する大脳認知機能の変化が考えられる。触覚刺激で皮膚

を刺激して得られた脳磁界反応を記録することにより、皮膚受容器を含め末梢神経の伝導と大脳感覚野における認知を客観的に評価する方法を試みた。また、ラットに対してダイオキシンの慢性投与を行い、末梢神経の伝導速度・シナプス応答に対して検討を行った。

基礎的研究では、1) ダイオキシン類による肺傷害の動物実験モデルの確立のための研究、2) ダイオキシン毒性に関与しうる生体内成分を探索するため、ラットにおけるダイオキシン曝露によるメタボローム変動の解析、3) セレン結合性タンパク質 (SeBP1) ノックアウト (KO) マウスを作製し、SeBP1 誘導とダイオキシン毒性との関連性の検討、4) 油症患者の血中から検出された 4'-hydroxy (OH)-PCB120 の本代謝物の親 PCB の検索を目的として、ラットおよびモルモット肝ミクロゾーム (Ms) による PCB120 の *in vitro* 代謝の検討などを行った。

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

A. 研究目的

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

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

(倫理面に対する配慮)

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

B. 研究方法

I. 班長が担当する研究

1. 班長は、九州大学病院油症ダイオキシン診療研究センター（以下 油症センター）センター長を兼任する。
2. 班の総括と研究班会議開催
3. 油症検診の実施（各自治体に委託）と検診結果の全国集計
4. 油症相談員制度

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

5. 台湾油症との情報交換

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

6. 情報の提供

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

7. 検診体制の見直し

患者の症状の変遷と高齢化にあわせて検

診科目、検診項目を見直す。

8. コレスチミドやアダパレンの臨床試験の解析

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

II. 九州大学油症治療研究班と長崎油症研究班が行う調査、治療および研究

1. 検診を実施し、油症患者の皮膚科、眼科、内科、歯科症状について詳細な診察を行い、年次的な推移を検討する。血液検査、尿検査、骨密度検査、神経学的検査を行う。検査結果は他覚的統計手法などを用いて、統計学的に解析し、経年変化の傾向について調査する。
2. 油症患者体内に残存する PCBs, PCQ や PCDF を含めたダイオキシン類を把握するために、血中濃度分析を行う。患者の症状、検査結果と血中ダイオキシン類濃度との相関について分析、検討する。
3. 油症の次世代に及ぼす影響に関する検討を行う。
4. 油症原因物質などの体外排泄促進に関する研究を行う。
5. 油症発症機構に関する基礎的研究を行う。

C. 結果および考察

1. 油症相談員制度

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

2. 情報の提示

パンフレットの更新作成、ホームページ、あるいは直接書面にて研究内容を患者に伝達した。さらに患者への情報提供のために、油症新聞を定期的に発行した。また、これまでの研究内容をひろく知らし

めることを目的として、油症の検診と治療の手引きは、

<http://www.kyudai-derm.org/yusho/index.html>に掲載し、油症研究 - 30 年の歩み - は

http://www.kyudai-derm.org/yusho_kenkyu/index.htmlとして掲載した。2009 年あらたに“油症研究II 治療と研究の最前線”を刊行した。

3. 油症認定患者追跡調査およびデータベースの構築

人体におけるダイオキシン類の健康影響を明らかにし、患者の予後改善に資するために、台湾油症、日本油症それぞれにおける死因追跡調査を継続して行った。2010 年度に新たに認定された 14 名を含めると、2011 年 12 月末現在における全認定患者数は 1,961 名になった。このうち、死亡の確認がとれている者が 547 名であった。

油症一斉検診受診者の検診電子データの維持管理及び「全国油症検診集計結果」報告を継続的に実施している。2010 年度データベースには認定患者、1986 年度から 2010 年度検診までの検診受診者ならびに油症外来での検診情報を含めた 2,549 名が登録されている。

4. 油症患者の臨床症状を軽減するための臨床試験

1) コレスチミド (コレバイン) 内服療法
ダイオキシン排泄促進効果が期待されるコレスチミドによる治療は終了し、解析を行った。

2) アダパレン外用療法

ざ瘡に対する外用治療薬であるアダパレンの臨床試験は終了し、現在解析、検討中である。

5. 一般成人を対象とした健康実態調査とカネミ油症患者実態調査との比較に関する研究

2008 年度に実施されたカネミ油症患者健

康実態調査の調査結果と、一般成人（対照群）を対象とした健康実態調査の結果を比較することにより、油症由来の健康状態（症状）の特性を解析した。その結果、対照群と比べ油症患者で高い割合を示す症状には、油症診断基準に関わる症状や、PeCDF 濃度、PCB、PCQ 濃度との関連が強いと評価された症状の多くが含まれていることが明らかになった。

6. 油症患者検診結果

2010年度に新たに認定された14名を含めると、2011年12月末現在における全認定患者数は1,961名であった。歯科検診では認定患者の辺縁歯周炎ならびに口腔内色素沈着の発現率は健常者に対して高い割合を示していた。辺縁歯周炎の発現率は男女とも二相性を示した。皮膚科検診では油症特有の症状が残存している受診者が確認された。また、症状が軽微となってきた現状に即した皮膚の評価方法について検討を行った。眼科検診では、眼脂過多の自覚症状が多いが、程度は軽度で油症の影響とは考えにくかった。また、油症との直接の関係はないが、白内障の手術を受けた受診者が多く見られた。これは受診者の高齢化が主な原因と思われる。油症検診受診者における網膜血管の高血圧性変化及び動脈硬化性変化を評価したところ、年齢が上がると有意に網膜細動脈硬化性変化が進むという結果が得られた。また認定患者において血清中性脂肪濃度が、未認定患者において高血圧症の有無が有意に関連した。また、2009年度と2010年度の一斉検診と油症外来での検診情報を含めた集計結果を示した。患者の高齢化とともに、油症特有の症状に、加齢に伴う症状が加わる傾向にある。今後、注意深く観察を続ける必要がある。

7. 油症患者における骨密度の解析

2007-2009年度の全国油症一斉検診において骨密度を測定し、ダイオキシン類濃度との関連について検討した。骨密度測

定に参加した569名のうち、女性の33.3%、男性5.0%が骨粗鬆症と判定された。末梢血ダイオキシン類濃度と骨密度との関連を解析すると、複数の異性体においてダイオキシン類濃度と骨密度との間に正の関連を認めた。油症発症当時年齢が19歳以上で、2010年の検診で61歳以上の長崎県カネミ油症検診者において、骨代謝マーカーと骨密度を測定し比較したところ、BAPのみ61歳以上の認定検診者で骨密度と負の相関を認めた。

8. 油症患者における甲状腺機能および甲状腺自己抗体の解析

2011年度福岡県油症一斉検診を受診した20歳以上の190例について甲状腺機能検査および甲状腺自己抗体検査を行った。血中PCB濃度とトリヨードサイロニンの間に有意の負の相関を認め、血中PCB高濃度群において低濃度群に比べトリヨードサイロニン、サイロキシン、遊離サイロキシンの有意の低下を認めた。そして、血中2,3,4,7,8-PeCDF濃度と遊離サイロキシンの間に有意の負の相関を認めた。

9. 油症患者における血清アディポカイン濃度に関する研究

2006年度から2009年度に福岡県油症検診を受診し、かつ1967年以前に出生した油症認定患者232名、健常者96名について血清アディポネクチン濃度および血清レプチン濃度をELISA法で測定し、血中ダイオキシン類濃度との相関を検討した。アディポネクチン、レプチンともに血中ダイオキシン類濃度との相関を認めなかった。

10. 油症患者における血清サイトカイン濃度に関する研究

長崎県の油症検診受診の認定者と健常人の比較では、有意差をもって油症認定患者血清においてIL-21の減少を認めた。

11. 油症認定患者における血中Heat

shock protein 60 の検討

PCB はその代謝過程で superoxide を発生するため、高 PCB 血症である油症患者は酸化ストレスを長期間受け続けているといえる。酸化ストレスは Heat shock protein (Hsp) に誘導をかけると考えられている。Hsp の中でも Hsp 60 を認定患者と健常人の血清中で測定して比較したが、有意差は認めなかった。

1 2. 油症患者における婦人科疾患に関する研究

母体ダイオキシン類曝露が児の出生体重に及ぼす影響を明らかにすることを目的として、カネミ油症患者における母体のダイオキシン類血中濃度と児の出生体重との関連について検討した。(対象は油症発生後に妊娠・出産となった油症患者 101 例(190 出産))。これらの検討結果から、母体の高濃度のダイオキシン類曝露では胎児発育を抑制すること、この胎児発育抑制効果は油症の原因物質である 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF より PCDDs、なかでも HxCDDs に強く認められること、男児の方が女兒に比べこのダイオキシン類による影響を受けやすいことが明らかとなった。

1 3. 胎児性油症の原因物質に関する研究
油症中毒事件発生後の 1970 年～1973 年に出生した胎児性油症患者と同時期に誕生した健常者および 1981 年～1992 年と 1995 年～2002 年に油症の母親から出生した未認定者とそれぞれ同時期に誕生した健常者の保存臍帯に存在する PCDFs、PCDDs、ダイオキシン様 PCBs および PCBs の化学分析を行い、各グループの濃度を比較検討した。その結果、PCDFs は胎児性油症患者でのみ高濃度で検出されたのに対して、ダイオキシン様 PCBs と PCBs として PCDDs については油症群が健常群よりも 2 倍ほど高濃度であることがわかった。

1 4. 油症患者血液中の PCDF 類実態調査

2010 年度は、未認定者 208 名と油症認定患者のうち初回及び過去 3 年以内に測定歴の無い認定患者 230 名の血液中ダイオキシン類濃度を測定した。2010 年度に血液中ダイオキシン類濃度を測定した油症認定患者の平均 Total TEQ (WHO2005) は 88pg/g lipid、2, 3, 4, 7, 8-PeCDF 濃度の平均は 160pg/g lipid であった。2001 年から 2010 年の 10 年間に血液中ダイオキシン類検査を実施した油症認定患者の実数は 681 名で、油症認定患者の約 35% の血液中ダイオキシン類濃度を測定した。内訳は男性 323 名、女性 358 名、平均年齢は 67.3 歳、血液中 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF 濃度の平均は 170pg/g lipid であった。受診認定患者の血液中 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF 濃度の分布は 2.9 ～1800pg/g lipid と広範囲であるが、約 50% の患者は 50pg/g lipid 以下であった。また、男性より女性の方が血液中 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF 濃度が高い傾向にあった。

1 5. カネミ油症患者の症状と 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF の半減期の関係に関する研究

2002 年以降に油症一斉検診を受け、ダイオキシン類の測定を行った患者のうち、一定条件を満たす患者を対象とし、体重が直接濃度に影響を及ぼすかどうかの調査を行った。PeCDF の濃度は、体重の変動が反映していた。また、血中の脂質割合も濃度に影響を与えていた。

1 6. 体内におけるダイオキシン類異性体間の変性に関する研究

ダイオキシン類異性体間で、変性が発生していると想定した場合に特徴的な結果を出す下記 3 種類の分析を実施した。ダイオキシン類の濃度と症状の関係の分析、異性体の濃度と他の異性体の半減期の関係に関する分析、異性体間の濃度の相関係数と半減期の相関係数を求めた。それぞれの結果は異性体間の変性が発生している可能性を示すものであった。

17. 胃癌発症における Helicobacter pylori 除菌の意義：ダイオキシンの関与を想定して

Helicobacter pylori 除菌のみが胃癌発症を予防するか否かを明らかにするため、早期胃癌内視鏡治療後の二次胃癌の発症におよぼす *Helicobacter pylori* 除菌の影響を検討した。その結果、除菌の有無や効果とは無関係に二次胃癌が発症していた。以上より、ダイオキシンを含めた環境要因が胃癌の発症に関与する可能性が示唆された。

18. ダイオキシンの神経に及ぼす作用について

PCB, PCDF, dioxin による末梢神経障害は感覚神経障害が主であるが、油症患者の客観的感覚障害と自覚的感覚障害には乖離がある。この原因として皮膚受容器の障害や感覚異常を評価する大脳認知機能の変化が考えられる。触覚刺激で皮膚を刺激して得られた脳磁界反応を記録することにより、皮膚受容器を含め末梢神経の伝導と大脳感覚野における認知を客観的に評価する方法を試み、接触刺激装置を用いた誘発脳磁界を計測する方法を確立した。今後、皮膚受容器や末梢神経障害だけでなく、認知障害はじめ高次脳機能を非侵襲的かつ客観的に計測できると期待される。

ラットにおいてダイオキシンの慢性投与は末梢神経の伝導速度を変化させたが、シナプス応答に対しては有意な変化を示さないことが明らかになった。

19. 油症発症機構と PCB/ダイオキシン類に関する基礎的検討

1) ダイオキシン類による気道症状を引き起こすメカニズムに関する検討

マウスに Benzo(a)pyrene を経気管的に投与することにより、気道分泌物が増加するマウスモデルを作成した。ダイオキシン類による肺傷害の動物実験モデルとして有用と考えられるが、安定したモデル

の確立のためには、更に検討が必要である。

2) ダイオキシンによるマウス・セレン結合性タンパク質誘導の毒性学的意義：遺伝子欠損マウスを用いた検討

過去の検討から、ダイオキシン曝露により、肝臓のセレン結合性タンパク質 (SeBP1) が顕著に誘導されることを見出した。本研究では、SeBP1 ノックアウト (KO) マウスを作製し、SeBP1 誘導とダイオキシン毒性との関連性を検討した。ダイオキシンによる SeBP1 の発現誘導は、体重増加抑制、肝臓肥大・脂質過酸化および胸腺萎縮の毒性発現には寄与しないことが示唆された。

3) ダイオキシンによるメタボローム変動：毒性発現に寄与する変動成分の探索

ダイオキシン毒性に関与しうる生体内成分を探索するため、雄性ラットに 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin を処理し、肝臓、血清、尿および糞におけるメタボローム解析を行った。その結果、1) 糞および肝臓中における多数の脂肪酸および胆汁酸類の変動、2) 尿および血清中における複数のビタミンおよびアミノ酸類の変動、および 3) ロイコトリエン B4 (LTB4) の肝臓への蓄積が推定された。

4) 4'-Hydroxy-2, 4, 5, 3', 5' -五塩素化ビフェニル (PCB120) の親 PCB の検索

最近、油症発症から 37 年経過した油症患者の血中から、これまで健常者で報告されていない 4'-hydroxy (OH)-PCB120 が新たに検出された。本代謝物の親 PCB としては、PCB118 と PCB120 が考えられたが、すでにラットにおいて PCB118 から微量ではあるが生成されることが報告されている。そこで、4'-OH-PCB120 が PCB120 から生成されるか否かを明らかにするため、ラットおよびモルモット肝ミクロゾーム (Ms) による PCB120 の *in vitro* 代謝を調べ、ラットでのみ PCB120 から 4'-OH-PCB120 が生成されることを明らかにした。

20. 油症患者血液中ダイオキシン類分析法の改良およびその測定法に関する研究

油症認定患者は体内のダイオキシン、PCB 濃度が高いため PCB 代謝能が変化していると推察されている。PCB の代謝物である水酸化 (OH) PCB を測定するため血液中ダイオキシン及び PCB 類一斉分析法の精製工程を検討し、少量の血液から OH-PCB 類を同時に測定できる分析法を開発した。また、PCQ の高速分析を開発し、従来のガスクロマトグラフ ECD/GC の測定結果と比較・検証した。その結果、高分解能 GC/MS (HRGC/HRMS) と異径キャピラリーカラムの組み合わせにより、分析時間の大幅な短縮と検出感度の向上が確認された。

D. 結論

2010 年度に新たに認定された 14 名を含めて、全認定患者数は 1,961 名になった。検診結果では、全科とも患者の高齢化に伴い、油症特有の症状に加齢による影響が伴っていた。また、2009 年度と 2010 年度の一斉検診と油症外来での検診情報を含めた集計結果を示した。血液中ダイオキシン類濃度測定が開始し、9 年経過し、結果の蓄積、解析が進んでいる。2011 年度は、ダイオキシン類濃度と網膜細動脈硬化性変化・骨密度・甲状腺機能検査および甲状腺自己抗体検査・血清アディポカイン濃度との相関関係についても検討した。また、サイトカインの IL-21・酸化ストレスで出現すると考えられる Heat shock protein (Hsp) などについても油症患者と健常者での比較検討を行った。次世代への影響を調べるために、カネミ油症患者における母体のダイオキシン類血中濃度と児の出生体重との関連について検討した。油症患者の PeCDF 血中レベルの時間的変化の解析、2008 年度に実施された油症患者実態調査の結果と PeCDF 濃度の測定結果を用いた調査項目や症状と PeCDF 濃度の

関係の解析も進めている。

基礎的実験では、ダイオキシンが及ぼす呼吸器症状の病態解明・ダイオキシン曝露により肝臓において誘導されるセレン結合性タンパク質 (SeBP1) の誘導機構の毒性学的意義・ダイオキシンによるメタボローム変動・ダイオキシン類である PCB120 の親 PCB の検索などについて、知見が集積してきている。

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

E. 健康危険情報

なし。

分担研究報告書

油症の健康影響に関する疫学的研究

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

研究要旨 2009 年度の油症検診は、561 名が受診し、認定者 372 名 (66.3%)、未認定者 189 名 (33.7%) であった。2010 年度は、557 名が受診し、認定者 349 名 (62.7%)、未認定者 208 名 (37.3%) であった。各科の検診においては、問診での症状の訴えは多いものの、医師の診察により症状が認められたものの割合は低い傾向が見られ、これまでの報告と同様の傾向であった。

A. 研究目的

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

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

B. 研究方法

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

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

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

(倫理面への配慮)

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

C. 研究結果及び考察

2009 年度、2010 年度の検診結果を示す。受診者の内訳を表 1, 2 に示す。2009 年度は、561 名が受診し、認定者は 372 名 (66.3%)、未認定者は 189 名 (33.7%)、男は 256 名 (45.6%)、女は 305 名 (54.4%) であった。年齢階級別では、70~79 歳が一番多く、次いで、60~69 歳、50~59 歳の順で多く、50 歳以上は全体の 79.5%と約

8割を占めていた。2010年度は、557名が受診し、認定者は349名(62.7%)、未認定者は208名(37.3%)、男は260名(46.7%)、女は297名(53.3%)であった。年齢階級別では、70～79歳が一番多く、次いで、60～69歳で、50～59歳の順で多く、50歳以上は、83.8%と8割を超えていた。

表3,4に内科検診の集計結果を示す。自覚症状については、+、++を所見有、他覚所見では、正常、純、-以外を所見有とし、全体に占める所見有の割合を有所見率として集計した。肝・胆・脾エコーについては、1名のみ検査であったため、表からは除外した。自覚症状について訴えの多かった項目は、全身倦怠感(2009年は76.1%、2010年は75.0%)、関節痛(2009年は69.6%、2010年は71.2%)、しびれ感(2009年は67.8%、2010年は67.2%)で、7割近くの受診者が訴えていた。他覚所見においては、心電図(2009年は30.2%、2010年は33.6%)、胸部レ線(2009年は22.3%、2010年は33.7%)、栄養(2009年は21.8%、2010年は18.0%)が高かった。

表5,6に皮膚科検診の集計結果を示す。皮膚科所見は、問診項目においては、有を、他覚所見においては、+、++、+++を所見有とし、黒色面皰、ざ瘡様皮疹、瘢痕化、色素沈着の項目については、いずれかの部位に所見が認められれば、所見有として集計を行った。問診項目では、かつてのざ瘡様皮疹(2009年は52.4%、2010年は51.5%)の訴えは5割を超えており、次いで、かつての色素沈着(2009年は34.7%、2010年は27.1%)の訴えが多かった。他覚所見のざ瘡様皮疹(2009年は8.3%、2010年は9.4%)、色素沈着(2009年は8.3%、2010年は4.4%)は有所見率が1割未満となっており、かつて症状があったと訴えがあるもののうち、8割以上が、現在では症状が見られなくなっていた。他覚所見では、黒色面皰(2009年は16.2%、2010年は15.9%)、瘢痕化(2009年は14.8%、2010

年は10.2%)が高かった。

表7,8に眼科検診の集計結果を示す。+、++、+++を所見有とすると、主訴である眼脂過多(2009年は7.9%、2010年は8.5%)の訴えは、1割未満で、他覚所見の中で、最も有所見率の高い、眼瞼結膜色素沈着(2009年は2.1%、2010年は1.9%)は2%程度と少なく、症状を示す人の割合は少なかった。

表9,10に歯科検診の集計結果を示す。主訴、口腔所見については、有を、色素沈着所見は、+、++、+++を所見有とし、色素沈着所見は、上歯肉、下歯肉を歯肉、右頬粘膜と左頬粘膜を頬粘膜、上口唇粘膜と下口唇粘膜を口唇粘膜として集計した。主訴(2009年は31.6%、2010年は29.9%)は、約3割が訴えており、歯痛、歯肉腫脹、その他の訴えが多かった。口腔所見の有所見率は、辺縁性歯周炎(2009年は40.7%、2010年は43.4%)、歯肉炎(2009年は15.4%、2010年は19.1%)が高く、それら以外の項目は、3%未満と低かった。色素沈着の有所見率は、歯肉の色素沈着(2009年は25.8%、2010年は21.4%)が高く、それ以外の項目は、1割未満であった。

D. 結論

2009年度、2010年度の油症検診受診者は、50歳以上で約8割を占めており、発生から40年以上経過し、受診者の年齢が高くなっている事がうかがえた。各科の検診については、これまでの報告と同様、自覚症状や問診、主訴については、訴えが多いものの、他覚所見については、低い傾向がみられた。

E. 研究発表

1. 論文発表
なし

F. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表 1 2009 年度検診受診者内訳

	総数						認定						未認定					
	総数		男性		女性		総数		男性		女性		総数		男性		女性	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
総数	561	100.0	256	100.0	305	100.0	372	100.0	172	100.0	200	100.0	189	100.0	84	100.0	105	100.0
0-9 歳	2	0.4	2	0.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	1.1	2	2.4	0	0.0
10-19 歳	6	1.1	3	1.2	3	1.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	6	3.2	3	3.6	3	2.9
20-29 歳	7	1.2	5	2.0	2	0.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	7	3.7	5	6.0	2	1.9
30-39 歳	28	5.0	17	6.6	11	3.6	8	2.2	6	3.5	2	1.0	20	10.6	11	13.1	9	8.6
40-49 歳	72	12.8	33	12.9	39	12.8	42	11.3	21	12.2	21	10.5	30	15.9	12	14.3	18	17.1
50-59 歳	112	20.0	45	17.6	67	22.0	69	18.5	27	15.7	42	21.0	43	22.8	18	21.4	25	23.8
60-69 歳	122	21.7	54	21.1	68	22.3	92	24.7	41	23.8	51	25.5	30	15.9	13	15.5	17	16.2
70-79 歳	151	26.9	70	27.3	81	26.6	112	30.1	57	33.1	55	27.5	39	20.6	13	15.5	26	24.8
80-89 歳	58	10.3	26	10.2	32	10.5	46	12.4	19	11.0	27	13.5	12	6.3	7	8.3	5	4.8
90 歳以上	3	0.5	1	0.4	2	0.7	3	0.8	1	0.6	2	1.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

表 2 2010 年度検診受診者内訳

	総数						認定						未認定					
	総数		男性		女性		総数		男性		女性		総数		男性		女性	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
総数	557	100.0	260	100.0	297	100.0	349	100.0	171	100.0	178	100.0	208	100.0	89	100.0	119	100.0
0-9 歳	3	0.5	2	0.8	1	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	1.4	2	2.2	1	0.8
10-19 歳	5	0.9	3	1.2	2	0.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	5	2.4	3	3.4	2	1.7
20-29 歳	4	0.7	2	0.8	2	0.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	4	1.9	2	2.2	2	1.7
30-39 歳	17	3.1	10	3.8	7	2.4	2	0.6	2	1.2	0	0.0	15	7.2	8	9.0	7	5.9
40-49 歳	61	11.0	28	10.8	33	11.1	33	9.5	16	9.4	17	9.6	28	13.5	12	13.5	16	13.4
50-59 歳	115	20.6	45	17.3	70	23.6	65	18.6	27	15.8	38	21.3	50	24.0	18	20.2	32	26.9
60-69 歳	120	21.5	58	22.3	62	20.9	84	24.1	42	24.6	42	23.6	36	17.3	16	18.0	20	16.8
70-79 歳	159	28.5	76	29.2	83	27.9	111	31.8	57	33.3	54	30.3	48	23.1	19	21.3	29	24.4
80-89 歳	68	12.2	35	13.5	33	11.1	49	14.0	26	15.2	23	12.9	19	9.1	9	10.1	10	8.4
90 歳以上	5	0.9	1	0.4	4	1.3	5	1.4	1	0.6	4	2.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0

表 7 2009 年度眼科検診集計結果

所見		総数						認定						未認定						
		総数		男性		女性		総数		男性		女性		総数		男性		女性		
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
主訴	眼脂過多	総数	534	100.0	244	100.0	290	100.0	347	100.0	161	100.0	186	100.0	187	100.0	83	100.0	104	100.0
		無	492	92.1	228	93.4	264	91.0	315	90.8	147	91.3	168	90.3	177	94.7	81	97.6	96	92.3
		有	42	7.9	16	6.6	26	9.0	32	9.2	14	8.7	18	9.7	10	5.3	2	2.4	8	7.7
他覚所見	眼瞼浮腫	総数	535	100.0	244	100.0	291	100.0	347	100.0	161	100.0	186	100.0	188	100.0	83	100.0	105	100.0
		無	528	98.7	241	98.8	287	98.6	341	98.3	158	98.1	183	98.4	187	99.5	83	100.0	104	99.0
		有	7	1.3	3	1.2	4	1.4	6	1.7	3	1.9	3	1.6	1	0.5	0	0.0	1	1.0
他覚所見	眼瞼結膜色素沈着	総数	535	100.0	244	100.0	291	100.0	347	100.0	161	100.0	186	100.0	188	100.0	83	100.0	105	100.0
		無	524	97.9	239	98.0	285	97.9	338	97.4	157	97.5	181	97.3	186	98.9	82	98.8	104	99.0
		有	11	2.1	5	2.0	6	2.1	9	2.6	4	2.5	5	2.7	2	1.1	1	1.2	1	1.0
他覚所見	瞼板腺	総数	535	100.0	244	100.0	291	100.0	347	100.0	161	100.0	186	100.0	188	100.0	83	100.0	105	100.0
		無	532	99.4	242	99.2	290	99.7	346	99.7	160	99.4	186	100.0	186	98.9	82	98.8	104	99.0
		有	3	0.6	2	0.8	1	0.3	1	0.3	1	0.6	0	0.0	2	1.1	1	1.2	1	1.0
他覚所見	瞼板腺子一ズ様分泌物圧出	総数	512	100.0	226	100.0	286	100.0	330	100.0	146	100.0	184	100.0	182	100.0	80	100.0	102	100.0
		無	506	98.8	222	98.2	284	99.3	327	99.1	144	98.6	183	99.5	179	98.4	78	97.5	101	99.0
		有	6	1.2	4	1.8	2	0.7	3	0.9	2	1.4	1	0.5	3	1.6	2	2.5	1	1.0

表 8 2010 年度眼科検診集計結果

所見		総数						認定						未認定						
		総数		男性		女性		総数		男性		女性		総数		男性		女性		
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
主訴	眼脂過多	総数	483	100.0	205	100.0	278	100.0	276	100.0	117	100.0	159	100.0	207	100.0	88	100.0	119	100.0
		無	442	91.5	191	93.2	251	90.3	243	88.0	104	88.9	139	87.4	199	96.1	87	98.9	112	94.1
		有	41	8.5	14	6.8	27	9.7	33	12.0	13	11.1	20	12.6	8	3.9	1	1.1	7	5.9
他覚所見	眼瞼浮腫	総数	484	100.0	206	100.0	278	100.0	276	100.0	117	100.0	159	100.0	208	100.0	89	100.0	119	100.0
		無	479	99.0	205	99.5	274	98.6	271	98.2	116	99.1	155	97.5	208	100.0	89	100.0	119	100.0
		有	5	1.0	1	0.5	4	1.4	5	1.8	1	0.9	4	2.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0
他覚所見	眼瞼結膜色素沈着	総数	483	100.0	205	100.0	278	100.0	276	100.0	117	100.0	159	100.0	207	100.0	88	100.0	119	100.0
		無	474	98.1	201	98.0	273	98.2	268	97.1	113	96.6	155	97.5	206	99.5	88	100.0	118	99.2
		有	9	1.9	4	2.0	5	1.8	8	2.9	4	3.4	4	2.5	1	0.5	0	0.0	1	0.8
他覚所見	瞼板腺	総数	484	100.0	206	100.0	278	100.0	276	100.0	117	100.0	159	100.0	208	100.0	89	100.0	119	100.0
		無	475	98.1	200	97.1	275	98.9	273	98.9	115	98.3	158	99.4	202	97.1	85	95.5	117	98.3
		有	9	1.9	6	2.9	3	1.1	3	1.1	2	1.7	1	0.6	6	2.9	4	4.5	2	1.7
他覚所見	瞼板腺子一ズ様分泌物圧出	総数	484	100.0	206	100.0	278	100.0	276	100.0	117	100.0	159	100.0	208	100.0	89	100.0	119	100.0
		無	484	100.0	206	100.0	278	100.0	276	100.0	117	100.0	159	100.0	208	100.0	89	100.0	119	100.0
		有	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

表 9 2009 年度歯科検診集計結果

所見		総数						認定						未認定						
		総数		男性		女性		総数		男性		女性		総数		男性		女性		
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
主訴	総数	516	100.0	237	100.0	279	100.0	334	100.0	157	100.0	177	100.0	182	100.0	80	100.0	102	100.0	
	無	353	68.4	172	72.6	181	64.9	235	70.4	111	70.7	124	70.1	118	64.8	61	76.3	57	55.9	
	有	163	31.6	65	27.4	98	35.1	99	29.6	46	29.3	53	29.9	64	35.2	19	23.8	45	44.1	
歯肉炎	総数	518	100.0	237	100.0	281	100.0	338	100.0	159	100.0	179	100.0	180	100.0	78	100.0	102	100.0	
	無	438	84.6	194	81.9	244	86.8	294	87.0	133	83.6	161	89.9	144	80.0	61	78.2	83	81.4	
	有	80	15.4	43	18.1	37	13.2	44	13.0	26	16.4	18	10.1	36	20.0	17	21.8	19	18.6	
辺縁性 歯周炎	総数	518	100.0	237	100.0	281	100.0	338	100.0	159	100.0	179	100.0	180	100.0	78	100.0	102	100.0	
	無	307	59.3	119	50.2	188	66.9	195	57.7	69	43.4	126	70.4	112	62.2	50	64.1	62	60.8	
	有	211	40.7	118	49.8	93	33.1	143	42.3	90	56.6	53	29.6	68	37.8	28	35.9	40	39.2	
歯牙萌出 異常	総数	518	100.0	237	100.0	281	100.0	338	100.0	159	100.0	179	100.0	180	100.0	78	100.0	102	100.0	
	無	516	99.6	237	100.0	279	99.3	338	100.0	159	100.0	179	100.0	178	98.9	78	100.0	100	98.0	
	有	2	0.4	0	0.0	2	0.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	1.1	0	0.0	2	2.0	
口腔所見	歯牙着色	総数	518	100.0	237	100.0	281	100.0	338	100.0	159	100.0	179	100.0	180	100.0	78	100.0	102	100.0
	無	515	99.4	235	99.2	280	99.6	336	99.4	158	99.4	178	99.4	179	99.4	77	98.7	102	100.0	
	有	3	0.6	2	0.8	1	0.4	2	0.6	1	0.6	1	0.6	1	0.6	1	1.3	0	0.0	
歯牙形成 不全	総数	518	100.0	237	100.0	281	100.0	338	100.0	159	100.0	179	100.0	180	100.0	78	100.0	102	100.0	
	無	516	99.6	237	100.0	279	99.3	338	100.0	159	100.0	179	100.0	178	98.9	78	100.0	100	98.0	
	有	2	0.4	0	0.0	2	0.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	1.1	0	0.0	2	2.0	
咬合異常	総数	511	100.0	235	100.0	276	100.0	332	100.0	157	100.0	175	100.0	179	100.0	78	100.0	101	100.0	
	無	508	99.4	233	99.1	275	99.6	331	99.7	156	99.4	175	100.0	177	98.9	77	98.7	100	99.0	
	有	3	0.6	2	0.9	1	0.4	1	0.3	1	0.6	0	0.0	2	1.1	1	1.3	1	1.0	
その他	総数	510	100.0	235	100.0	275	100.0	331	100.0	157	100.0	174	100.0	179	100.0	78	100.0	101	100.0	
	無	507	99.4	234	99.6	273	99.3	330	99.7	156	99.4	174	100.0	177	98.9	78	100.0	99	98.0	
	有	3	0.6	1	0.4	2	0.7	1	0.3	1	0.6	0	0.0	2	1.1	0	0.0	2	2.0	
歯肉	総数	520	100.0	238	100.0	282	100.0	339	100.0	159	100.0	180	100.0	181	100.0	79	100.0	102	100.0	
	無	386	74.2	170	71.4	216	76.6	247	72.9	108	67.9	139	77.2	139	76.8	62	78.5	77	75.5	
	有	134	25.8	68	28.6	66	23.4	92	27.1	51	32.1	41	22.8	42	23.2	17	21.5	25	24.5	
頬粘膜	総数	520	100.0	238	100.0	282	100.0	338	100.0	158	100.0	180	100.0	182	100.0	80	100.0	102	100.0	
	無	478	91.9	214	89.9	264	93.6	305	90.2	139	88.0	166	92.2	173	95.1	75	93.8	98	96.1	
	有	42	8.1	24	10.1	18	6.4	33	9.8	19	12.0	14	7.8	9	4.9	5	6.3	4	3.9	
口蓋粘膜	総数	520	100.0	238	100.0	282	100.0	338	100.0	158	100.0	180	100.0	182	100.0	80	100.0	102	100.0	
	無	509	97.9	231	97.1	278	98.6	328	97.0	152	96.2	176	97.8	181	99.5	79	98.8	102	100.0	
	有	11	2.1	7	2.9	4	1.4	10	3.0	6	3.8	4	2.2	1	0.5	1	1.3	0	0.0	
口唇粘膜	総数	520	100.0	238	100.0	282	100.0	338	100.0	158	100.0	180	100.0	182	100.0	80	100.0	102	100.0	
	無	493	94.8	223	93.7	270	95.7	318	94.1	148	93.7	170	94.4	175	96.2	75	93.8	100	98.0	
	有	27	5.2	15	6.3	12	4.3	20	5.9	10	6.3	10	5.6	7	3.8	5	6.3	2	2.0	

表 10 2010 年度歯科検診集計結果

所見		総数						認定						未認定						
		総数		男性		女性		総数		男性		女性		総数		男性		女性		
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
主訴	総数	518	100.0	241	100.0	277	100.0	316	100.0	156	100.0	160	100.0	202	100.0	85	100.0	117	100.0	
	無	363	70.1	171	71.0	192	69.3	219	69.3	102	65.4	117	73.1	144	71.3	69	81.2	75	64.1	
	有	155	29.9	70	29.0	85	30.7	97	30.7	54	34.6	43	26.9	58	28.7	16	18.8	42	35.9	
歯肉炎	総数	519	100.0	243	100.0	276	100.0	315	100.0	156	100.0	159	100.0	204	100.0	87	100.0	117	100.0	
	無	420	80.9	191	78.6	229	83.0	264	83.8	124	79.5	140	88.1	156	76.5	67	77.0	89	76.1	
	有	99	19.1	52	21.4	47	17.0	51	16.2	32	20.5	19	11.9	48	23.5	20	23.0	28	23.9	
辺縁性 歯周炎	総数	519	100.0	243	100.0	276	100.0	315	100.0	156	100.0	159	100.0	204	100.0	87	100.0	117	100.0	
	無	294	56.6	109	44.9	185	67.0	175	55.6	65	41.7	110	69.2	119	58.3	44	50.6	75	64.1	
	有	225	43.4	134	55.1	91	33.0	140	44.4	91	58.3	49	30.8	85	41.7	43	49.4	42	35.9	
歯牙萌出 異常	総数	519	100.0	243	100.0	276	100.0	315	100.0	156	100.0	159	100.0	204	100.0	87	100.0	117	100.0	
	無	517	99.6	242	99.6	275	99.6	315	100.0	156	100.0	159	100.0	202	99.0	86	98.9	116	99.1	
	有	2	0.4	1	0.4	1	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	1.0	1	1.1	1	0.9	
口腔所見	歯牙着色	総数	519	100.0	243	100.0	276	100.0	315	100.0	156	100.0	159	100.0	204	100.0	87	100.0	117	100.0
	無	518	99.8	243	100.0	275	99.6	315	100.0	156	100.0	159	100.0	203	99.5	87	100.0	116	99.1	
	有	1	0.2	0	0.0	1	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.5	0	0.0	1	0.9	
歯牙形成 不全	総数	519	100.0	243	100.0	276	100.0	315	100.0	156	100.0	159	100.0	204	100.0	87	100.0	117	100.0	
	無	519	100.0	243	100.0	276	100.0	315	100.0	156	100.0	159	100.0	204	100.0	87	100.0	117	100.0	
	有	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	
咬合異常	総数	512	100.0	239	100.0	273	100.0	315	100.0	155	100.0	160	100.0	197	100.0	84	100.0	113	100.0	
	無	507	99.0	237	99.2	270	98.9	311	98.7	153	98.7	158	98.8	196	99.5	84	100.0	112	99.1	
	有	5	1.0	2	0.8	3	1.1	4	1.3	2	1.3	2	1.3	1	0.5	0	0.0	1	0.9	
その他	総数	509	100.0	238	100.0	271	100.0	312	100.0	154	100.0	158	100.0	197	100.0	84	100.0	113	100.0	
	無	498	97.8	234	98.3	264	97.4	304	97.4	152	98.7	152	96.2	194	98.5	82	97.6	112	99.1	
	有	11	2.2	4	1.7	7	2.6	8	2.6	2	1.3	6	3.8	3	1.5	2	2.4	1	0.9	
歯肉	総数	519	100.0	243	100.0	276	100.0	315	100.0	156	100.0	159	100.0	204	100.0	87	100.0	117	100.0	
	無	408	78.6	190	78.2	218	79.0	235	74.6	116	74.4	119	74.8	173	84.8	74	85.1	99	84.6	
	有	111	21.4	53	21.8	58	21.0	80	25.4	40	25.6	40	25.2	31	15.2	13	14.9	18	15.4	
頬粘膜	総数	517	100.0	242	100.0	275	100.0	313	100.0	155	100.0	158	100.0	204	100.0	87	100.0	117	100.0	
	無	485	93.8	222	91.7	263	95.6	285	91.1	137	88.4	148	93.7	200	98.0	85	97.7	115	98.3	
	有	32	6.2	20	8.3	12	4.4	28	8.9	18	11.6	10	6.3	4	2.0	2	2.3	2	1.7	
口蓋粘膜	総数	517	100.0	242	100.0	275	100.0	313	100.0	155	100.0	158	100.0	204	100.0	87	100.0	117	100.0	
	無	512	99.0	238	98.3	274	99.6	310	99.0	153	98.7	157	99.4	202	99.0	85	97.7	117	100.0	
	有	5	1.0	4	1.7	1	0.4	3	1.0	2	1.3	1	0.6	2	1.0	2	2.3	0	0.0	
口唇粘膜	総数	517	100.0	242	100.0	275	100.0	313	100.0	155	100.0	158	100.0	204	100.0	87	100.0	117	100.0	
	無	506	97.9	236	97.5	270	98.2	304	97.1	150	96.8	154	97.5	202	99.0	86	98.9	116	99.1	
	有	11	2.1	6	2.5	5	1.8	9	2.9	5	3.2	4	2.5	2	1.0	1	1.1	1	0.9	

分担研究報告書

一般成人を対象とした健康実態調査と カネミ油症患者実態調査との比較に関する研究

分担研究者	赤羽 学	奈良県立医科大学	健康政策医学講座	准教授
研究協力者	松本 伸哉	東京大学大学院医学系研究科社会医学専攻	客員研究員	
	今村 知明	奈良県立医科大学	健康政策医学講座	教授
	神奈川芳行	東京大学大学院医学系研究科社会医学専攻	客員研究員	
	吉村 健清	福岡女子大学国際文理学部	食・健康科学	教授
	古江 増隆	九州大学大学院医学研究院皮膚科学分野	教授	
	内 博史	九州大学病院油症ダイオキシン研究診療センター	准教授	
	安川 史子	九州大学病院油症ダイオキシン研究診療センター	助教	

研究要旨 平成 20 年度に実施されたカネミ油症患者健康実態調査の調査結果と、一般成人（対照群）を対象とした健康実態調査の結果を比較することにより、油症由来の健康状態（症状）の特性を解析した。その結果、対照群と比べ油症患者で高い割合を示す症状には、油症診断基準に関わる症状や、PeCDF 濃度、PCB、PCQ 濃度との関連が強いと評価された症状の多くが含まれていることが明らかになった。

A. 目的

本研究は、平成 20 年度に実施されたカネミ油症患者の健康実態に関するアンケート調査¹に基づき、油症による健康状態（症状）の特性を解析することを目的とした。具体的には、油症患者が多い福岡県・長崎県・大阪府など、九州地方を中心とした 30～80 歳代の一般成人を対象とする健康実態に関するアンケート調査（以下、「対照群調査」とする。）を実施し、対象年代の健康状態（加齢等に由来する症状）のベースラインを把握するとともに、油症患者の健康実態調査との比較を通じて、油症による健康状態（症状）の特性を解析した。

B. 研究方法

本研究では、一般成人を対象とした

対照群調査を実施し、平成 20 年度に実施されたカネミ油症患者の健康実態に関するアンケート調査（以下、「患者実態調査」とする。）の結果と比較した。

以下に患者実態調査および対照群調査の概要および比較方法を示す。

B.1 患者実態調査

B.1.1 調査対象

平成 19 年 4 月 24 日時点で生存している認定患者および平成 20 年度に新たに認定された計 1420 名のうち、所在不明者等を除いた 1331 名を調査対象とした。

調査の回答者は 1131 名であった（回収率 85.0%）。

B.1.2 調査方法

調査対象 1331 名に対し、郵送によるアンケート調査を実施した。

また、調査員等が返送された調査票の内容を確認し、必要に応じて回答者あるいはかかりつけ医等に照会して回答内容を補足した。

¹ 調査の詳細については「油症患者に係る健康実態調査結果の報告（本文）」を参照のこと。
<http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r98520000005hks.html>

なお、調査は平成 20 年度に実施した。

B.2 対照群調査

B.2.1 調査対象

調査対象は、アンケート調査会社のモニターに登録している 30 代から 80 代の男女とした²。患者実態調査の結果と比較するため、患者実態調査の回答者の居住地分布に近似させて調査対象 1,800 名を抽出した。

調査の結果、最終的に 1,212 名から回答が得られた(回収率 67.3%) (表 1、2)。

B.2.2 調査方法

調査対象 1800 名に対し、平成 22 年 12 月から平成 23 年 1 月にかけて FAX によるアンケート調査を実施した。

調査項目は患者実態調査の設問項目をベースとした(表 3)。

なお、対照群結果の確認のため同様の調査を他社のモニターでも行った。

B.3 対照群の属性把握

対照群調査ではモニター調査方式を採用しており、一般国民の無作為抽出ではないことから、対照群の属性を把握するため、国民生活基礎調査³結果との比較分析を行った。

対照群調査における回答者の居住地をみると、福岡県、長崎県、大阪府で全体の約 8 割を占めていた。そこで、この 3 府県に限定して国民生活基礎調査の集計データを再集計し、対照群調査の集計結果との比較を行った。

B.4 対照群調査と患者実態調査の比較

B.4.1 解析方法

患者実態調査および対照群調査それ

ぞれの回答者総数(対照群調査:n=1212、患者実態調査:n=1131)に占める各設問の回答者の割合をそれぞれ比較した。

なお、対照群調査と患者実態調査では年齢階級別の回収割合が異なっているため、患者実態調査の年齢階級別割合に合わせて対照群調査の回答数を補正した(表中の「対象群(補正)」)。それらの補正值をもとに回答者の割合を算出し、比較分析に用いた。

B.4.2 解析の視点

本研究では、「これまでにかかったことのある病気」について、次の 3 つの視点で比較を行った。

第 1 に、油症の診断基準[1]となっている症状との関係、第 2 に、患者実態調査(平成 20 年実施)で得られた結果(症状)のうち油症一斉検診時の PeCDF 濃度との間で強い関連が認められた症状⁴[2]との関係、第 3 に、油症一斉検診で得られた症状のうち血中 PeCDF、PCB、PCQ 濃度との関係が強いと評価された症状⁵[3]との関係について解析した。

結果の比較にあたっては、統計解析ソフトウェア PASW® Statistics 18 を用いたカイ二乗検定を実施した。ただし、患者実態調査では油症患者から、対照群調査ではモニターからそれぞれ客体を抽出したことにより、客体にある程度のバイアスがあると予測されることから、統計学的に有意差が認められた症状についても差の解釈が困難な場合がある。そこで本研究においては、

⁴ 患者実態調査の調査結果と油症一斉検診における PeCDF 濃度の測定結果について分散分析を行った結果、症状と濃度に強い関連が認められた症状。

⁵ 2001 年度から 2004 年度の油症患者一斉検診で PeCDF 値を測定した油症患者の血中 PeCDF、PCB、PCQ 濃度と、検診結果から主成分分析により抽出した検査項目との関連をみた結果、特に強い関連が認められた検査項目。

² (株)日本能率協会総合研究所のモニター会員

³ 厚生労働省が全国の世帯および世帯員を対象に 3 年ごとに実施している調査。

有意差があり、かつある程度のバイアスを考慮しても差があると考えられる 1.5 倍以上の開きがあった症状について「回答割合が高い」と表現した。ただし、「これまでにかかったことがある病気」で「かかったことがある」と回答した人の割合が両調査とも 1%未満の症状については、回答者の人数が少ないため評価しないこととした。

C. 結果

C.1 対照群調査

C.1.1 回答者属性

1212 名の回答者のうち、男性は 572 名 (47.2%)、女性は 640 名 (52.8%) であった。

また、回答者の年齢は男性 30 代が 11.0%、40 代が 18.4%、50 代が 17.7%、60 代が 15.7%、70 代が 23.6%、80 代が 13.6% であった。一方、女性では 30 代が 10.6%、40 代が 13.3%、50 代が 17.2%、60 代が 18.0%、70 代が 21.4%、80 代が 19.5% であった。

C.1.2 国民生活基礎調査との比較

国民生活基礎調査との比較結果を表 4～7 に示す。設問のうち「疾病に関する事項」及び「悩みやストレスに関する事項」を比較項目とした。

比較した結果、症状がある、悩みやストレスがある等の回答の割合は、対照群調査の方が国民生活基礎調査よりも総じて高い傾向が見られた。

C.2 患者実態調査と対照群調査の比較

患者実態調査と対照群調査における「これまでにかかったことがある病気」についての比較結果を表 8～28 に示す。

対照群調査と比べると、総じて患者実態調査の方が「これまでにかかったことがある」との回答割合が高い傾向にあった。とくに油症診断基準に含ま

れる症状や PeCDF 濃度、PCB、PCQ 濃度との関連が強いと評価された症状の大半で回答割合に差が認められた。なお、カイ二乗検定の結果有意差がみられた症状については、表 8～28 において有意水準を付記した。

C.2.1 油症診断基準との関係

「脳・精神・神経の病気」では、油症診断基準に含まれる症状である「頭痛」および「頭重」において、油症患者群の回答割合が 1.5 倍以上高かった (表 8)。

「眼の病気」では、油症診断基準に含まれる症状である「眼脂過多 (めやに)」「眼瞼腺からのチーズ状分泌物」「結膜の色素沈着」において、油症患者群の回答割合が 1.5 倍以上高かった (表 10)。

「口の中の病気」については、油症診断基準に含まれる「歯牙形成不全」「歯肉の色素沈着」で油症患者群の回答割合が 1.5 倍以上高かった (表 11)。

「のど・気管支・肺の病気」では、油症診断基準に含まれる症状のうち「慢性気管支炎」「たん」では油症患者群の回答割合が 1.5 倍以上高かった。「せき」については患者群の回答割合が有意に高かったものの、1.5 倍以上の差は認められなかった (表 14)。

「肝臓・胆のう・脾臓の病気」では、油症診断基準には血清 γ -GTP の増加が含まれているが、「肝機能障害」では油症患者群の回答割合が 1.5 倍以上高かった (表 17)。

「子宮・卵巣・婦人科系の病気」については、油症診断基準に含まれる症状 (月経の変化) のうち「過多月経」「過少月経」で油症患者群の回答割合が 1.5 倍以上高かった。なお、「月経不順」については、本解析においては有意な差は認められなかった (表 22)。

「皮膚・爪の病気」については、油症診断基準に含まれる全ての症状で油

症患者群の回答割合が 1.5 倍以上高かった (表 2 5)。

「その他の病気」については、油症診断基準に含まれる症状である「全身倦怠感」及び「手足のしびれ」において、対照群よりも油症患者群で「これまでにかかったことがある」との回答割合が 1.5 倍以上高かった (表 2 8)。

C.2.2 患者実態調査結果のうち油症一斉検診時のPeCDF濃度との関連が強いと評価された症状との関係

「脳・精神・神経の病気」では、PeCDF濃度との関連が強いと評価された「頭痛」「神経痛」「認知症」「物忘れ」において、油症患者群の回答割合が 1.5 倍以上高かった。一方、「脳梗塞」については、本解析では有意な差は認められなかった (表 8)。

また「自律神経系の病気」では、PeCDF濃度との関連が強いと評価された「多汗症」および「不眠」において、油症患者群の回答割合が 1.5 倍以上高かった (表 9)。

「眼の病気」では、PeCDF濃度との関連が強いと評価された「眼脂過多 (めやに)」「眼瞼腺からのチーズ状分泌物」「結膜の色素沈着」で油症患者群の回答割合が 1.5 倍以上高かった。「白内障」は油症患者の回答割合が有意に高かったものの、1.5 倍以上の差は認められなかった。また、「緑内障」は PeCDF濃度と相関が高いものの、本解析では有意な差は認められなかった。PeCDF濃度との関連が強いと評価された「近視」については、本解析においては対象群の回答割合が有意に高いという結果が得られた (表 1 0)。

「口の中の病気」では「歯肉の色素沈着」で本解析においても、油症患者群の回答割合が 1.5 倍以上高かった (表 1 1)。

「耳・鼻の病気」では、PeCDF濃度との関連が強いと評価された症状である

「鼻血が止まりにくい」で、油症患者群の回答割合が 1.5 倍以上高かった。一方、「メニエール病」については、本解析においては有意な差は認められなかった (表 1 2)。

「のど・気管支・肺の病気」では、「風邪が治りにくい」で本解析においても油症患者群の回答割合が 1.5 倍以上高かった (表 1 4)。

「心臓の病気」では、「心肥大」「動悸」で油症患者群の回答割合が 1.5 倍以上高かった (表 1 5)。

「高血圧や血管の病気」では、「動脈硬化」で油症患者群の回答割合が 1.5 倍以上高かった。また、「高血圧」についても患者群の回答割合が有意に高かったものの、1.5 倍以上の差は認められなかった。一方、「静脈炎」については、本解析においては有意な差は認められなかった。ただし、本調査では有症状者が両群ともに 1%以下と少なく、有意差の評価は難しいと考えられた (表 1 6)。

「すい臓の病気」では「糖尿病」で対照群よりも油症患者群の回答割合が 1.5 倍以上高かった。一方、「すい臓がん」については、本解析においては有意な差は認められなかった。ただし、本調査では有症状者が両群ともに 1%以下と少なく、有意差の評価は難しいと考えられた (表 1 8)。

「食道・胃・腸・肛門の病気」については、PeCDF濃度との関連が強いと評価された症状のうち「十二指腸潰瘍」は油症患者群の回答割合が 1.5 倍以上高かった。なお、「十二指腸潰瘍」については男性で特に大きな差が認められた。一方、「大腸がん」「胃がん」については、本解析では有意な差は認められなかった。しかし、「本調査では有症状者が両群ともに少なく、有意差の評価は難しいと考えられた。(表 2 0)。

「血液・リンパの病気」については、PeCDF濃度との関連が強いと評価され

た症状である「高脂血症」では本解析でも油症患者群の回答割合が 1.5 倍以上高かった。一方、「悪性リンパ腫」については対照群の回答割合が有意に高いという結果が得られたが、本調査においては有症状者が両群ともに 1%以下と少なく、有意差の評価は難しいと考えられた(表 2 1)。

「骨・関節の病気」については、「骨粗しょう症」「骨の変形」で本解析においても、油症患者群の回答割合が 1.5 倍以上高かった(表 2 4)。

「皮膚・爪の病気」については、「爪の変形」「粉瘤(皮膚のふくら)」「紫斑(内出血)」全てにおいて油症患者群の回答割合が 1.5 倍以上高かった(表 2 5)。

「膠原病」については、PeCDF 濃度との関連が強いと評価された「強皮症」で油症患者の回答割合が有意に高かったものの、本調査においては有症状者が両群ともに 1%以下と少なく、有意差の評価は難しいと考えられた。一方、「シェーグレン症候群」は本解析では有症状者が両群ともに 1%以下と少なく、有意な差は得られなかった(表 2 7)。

「その他の病気」については、PeCDF 濃度との関連が強いと評価された「手足のしびれ」において、油症患者群の回答割合が 1.5 倍以上高かった(表 2 8)。

C.2.3 油症一斉検診時の症状のうち血中PeCDF、PCB、PCQ濃度との関連が強いと評価された症状との関係

「脳・精神・神経の病気」では、血中 PeCDF、PCB、PCQ 濃度との関連が強いと評価された「頭痛」「頭重」において、油症患者群の回答割合が 1.5 倍以上高かった(表 8)。

「眼の病気」では、血中 PeCDF、PCB、PCQ 濃度との関連が強いと評価された「眼脂過多(めやに)」において、油症

患者群の回答割合が 1.5 倍以上高かった(表 1 0)。

「口の中の病気」では、血中 PeCDF、PCB、PCQ 濃度との関連が強いと評価された「歯肉の色素沈着」において、油症患者群の回答割合が 1.5 倍以上高かった(表 1 1)。

また、「骨・関節の病気」については、血中 PeCDF、PCB、PCQ 濃度との関連が強いと評価された「関節痛」で対照群よりも油症患者群で「これまでにかかったことがある」との回答割合が顕著に高かった(表 2 4)。

「皮膚・爪の病気」については、血中 PeCDF、PCB、PCQ 濃度との関連が強いと評価された「ざ瘡(にきび)」「爪の変形」で油症患者群の回答割合が 1.5 倍以上高かった(表 2 5)。

「その他の病気」については、血中 PeCDF、PCB、PCQ 濃度との関連が強いと評価された「全身倦怠感(体がだるい)」「手足のしびれ」において、油症患者群の回答割合が 1.5 倍以上高かった(表 2 8)。

C.2.4 対照群調査にて新たに油症との関連の検討が必要と思われた症状

「脳・精神・神経の病気」では、「躁うつ病」「統合失調症」「幻覚」「かっとなりやすい・短気」で油症患者群の回答割合が 1.5 倍以上高かった(表 8)。

「自律神経系の病気」では、「起立性低血圧」「過敏性腸症候群」「汗がでにくい」「不安神経症」「自律神経失調症」で油症患者群の回答割合が 1.5 倍以上高かった(表 9)。

「眼の病気」では「弱視」で油症患者群の回答割合が 1.5 倍以上高かった(表 1 0)。

「口の中の病気」では、「歯周病(歯槽膿漏)」「顎関節症」「味覚異常」「口内炎になりやすい」「虫歯になりやすい」「歯の知覚過敏」といった症状において、油症患者群の回答割合が 1.5 倍

以上高かった（表 1 1）。

「耳・鼻の病気」については、「めまい」「鼻炎を起こしやすい」「難聴」「鼻血がよく出る」で油症患者群の回答割合が 1.5 倍以上高かった（表 1 2）。

「甲状腺の病気」では、「甲状腺機能低下症」「バセドウ病」で油症患者群の回答割合が 1.5 倍以上高かった（表 1 3）。

「のど・気管支・肺の病気」では、「肺がん」「嗄声（声がかれる）」「呼吸困難」「息切れ」「風邪を引きやすい」といった症状について油症患者群の回答割合が 1.5 倍以上高かった（表 1 4）。

「心臓の病気」では、「心不全」「不整脈」「頻脈」で油症患者群の回答割合が 1.5 倍以上高かった（表 1 5）。

「高血圧や血管の病気」では、「低血圧」「静脈瘤」で油症患者群の回答割合が 1.5 倍以上高かった（表 1 6）。

「肝臓・胆のう・脾臓の病気」では、「B型肝炎」「胆石症」で油症患者群の回答割合が 1.5 倍以上高かった（表 1 7）。

「すい臓の病気」では「すい炎」で油症患者群の回答割合が 1.5 倍以上高かった（表 1 8）。

「腎臓・膀胱の病気」については、「腎炎」「血尿」「蛋白尿」で対照群よりも油症患者群で「これまでにかかったことがある」との回答割合が 1.5 倍以上高かった（表 1 9）。

「食道・胃・腸・肛門の病気」では、「大腸ポリープ」「慢性胃炎」「腸閉塞」「腹部膨満感（おなかが張る）」で油症患者群の回答割合が 1.5 倍以上高かった（表 2 0）。

「血液・リンパの病気」では、「リンパ節の腫大」で油症患者群の回答割合が 1.5 倍以上高かった（表 2 1）。

「骨・関節の病気」については、本解析では「椎間板ヘルニア」「ガングリオン」「骨痛」で油症患者群の回答割合が 1.5 倍以上高かった（表 2 4）。

「皮膚・爪の病気」については、「掌蹠膿疱症」「湿疹がしやすい」「皮膚の瘙痒（かゆみ）」「乾燥肌（さめ肌）」「脱毛」「白斑」で油症患者群の回答割合が 1.5 倍以上高かった（表 2 5）。

「アレルギー疾患」については、「喘息」および「薬物アレルギー」で油症患者群の回答割合が 1.5 倍以上高かった（表 2 6）。

「膠原病」では、「関節リウマチ」で油症患者群の回答割合が 1.5 倍以上高かった（表 2 7）。

また、「その他の病気」としては「体がつる」「のどがつる」「筋肉の痛み」「体がむくむ」で油症患者群の回答割合が 1.5 倍以上高かった（表 2 8）。

D. 考察

D.1 対照群の属性について

国民生活基礎調査を再集計し、「疾病に関する事項」及び「悩みやストレスに関する事項」を、対照群調査の結果と比較したところ、対照群調査の方が国民生活基礎調査よりも、総じて得られた値が高い傾向が見られた。この理由として、対照群調査が、モニター調査方式を採用したものであり、一般国民から無作為抽出された対象者ではないことが影響した可能性が考えられる。

また、国民生活基礎調査は調査時点で感じている自覚症状や通院の要因となっている傷病数を集計しているため、対照群調査や油症患者実態調査で用いられた「これまでにかかったことのある…」というものと質問形式が異なる点も影響すると考えられる。

D.2 疾患・症状の比較結果について

D.2.1 先行研究で示唆された指標との関連

今回実施した対照群調査の値と比べたところ、患者実態調査の回答割合が総じて高い傾向であり、とくに油症診断基準に含まれる症状や油症一斉検診

時の症状のうち PeCDF 濃度、PCB、PCQ 濃度との関連が強いと評価された症状の大半で回答割合に差が見られた。しかし、油症診断基準に含まれず、また、患者実態調査結果のうち油症一斉検診時の PeCDF 濃度などとの関連[2]も確認されていないにもかかわらず、対照群調査との差が大きかった項目も一部で見られており、今後各領域の専門家によるさらに詳細な検討が必要であると考えられる。

また逆に、PeCDF 濃度との関連[2]が強いと指摘されていたにもかかわらず、本解析においては有意な差が認められなかった項目もあった。静脈炎、すい臓がん、胃がん、大腸がん、シェーグレン症候群については、回答者人数が少なかったため対照群調査で明確な差が認められなかったのではないかと考えられる。また、脳梗塞、緑内障については、先行研究[2]において、年齢補正を含んでいない対象患者全体に対して関連があるとさせている項目である。PeCDF 濃度は年齢との関係があると考えられており、年齢の影響が出ているものと考えられる。本調査においては年齢による修正を行っており、年齢影響が排除されたことにより、差が認められなかったと考えられる。

近視に関しては対象群の回答割合が有意に高く、PeCDF 濃度が高いほど近視になりにくいという結果が得られたが、この理由は本解析結果からは推測できない。悪性リンパ腫についても対照群の回答割合が有意に高いという結果が得られたが、回答者人数が少ないことが影響している可能性も考えられ、さらなる検証が必要であると考えられる。メニエール病についても有意差は得られなかったが、この件についてもさらなる検証が必要であると考えられる。

D.2.2 差の解釈について

「自律神経失調症」や「めまい」、「動

悸」などについては本人の訴えによる面もあるため、差の有無について今回調査の結果だけで判断することは難しい。また「大腸ポリープ」は検査を受けなければ発見されない疾患であるため、受診率が影響している可能性がある。「B型肝炎」についても、健診等で血液検査を受ける機会が多い患者群の方がより発見率が高いということも考えられる。さらに、「膠原病」については、本解析ではほとんどの症状で回答割合が低く、差に関する判断ができなかった。

「骨折」や「花粉症」など、油症の影響を認めにくい疾患では、差は少なく、油症患者群と対象群の割合はほぼ同じであった。

「糖尿病」の割合は、国民生活基礎調査、患者実態調査ともに 10%程度であるのに対し、対象群調査では 6%と低くなっている理由は評価ができなかった。

本研究においては、有意差があり、かつ 1.5 倍以上の差があった症状について「回答割合が高い」と表現したが、カイ二乗検定で有意差が認められたものの、1.5 倍以上の差がなかった症状については今後の検討課題となる。今回得られた有意差が油症によるものか否かを別途調査も踏まえつつ慎重に見極めてゆく必要がある。

また、1.5 倍以上の差が認められた場合でも、患者群あるいは対照群における有病者数が 1%未満のものについては、本解析結果のみからの評価は難しい。こうしたケースについても今後さらなる検討が必要である。

先に述べた生活基礎調査の項目と同じく、「これまでににかかった病気」の項目でも無作為抽出した一般国民を対象にしたものよりも対照群調査の結果の方が高い値が出ている可能性がある(いわゆる「over-estimate」)。そのような中で、対照群調査の値と比べて患

者実態調査の回答割合が高かった点は注目すべきことであり、実態をさらに検証する必要がある。

E. 参考文献

[1]油症診断基準（2004年9月29日補遺

[2]赤羽学、松本伸哉、今村知明、神奈川芳行：カネミ油症患者の症状と2,3,4,7,8-PeCDF濃度に関する研究：熱媒体の人体影響とその治療法に関する研究、平成22年度総括・分担研究報告書、平成23年3月

[3]神奈川芳行、松本伸哉、赤羽学、小池創一、吉村健清、内博史、古江増隆、今村知明：2001年度～2004年度に血中PeCDF値を測定したカネミ油症認定患者の血液検査等の集計結果とその関係に関する研究、福岡医学雑誌100:166-171, 2009.

表 1 対象者数（地域別）

	福岡県	大阪	長崎県	広島県	山口県	その他	計
回収数(件)	543	258	147	146	41	77	1,212
構成比	44.8%	21.3%	12.1%	12.0%	3.4%	6.4%	100.0%

※その他の都道府県は佐賀県、熊本県、大分県、宮崎県、鹿児島県、鳥取県、高根県、岡山県、徳島県、香川県、愛媛県、高知県、兵庫県、京都府

表 2 対象者数（男女別）

	30代	40代	50代	60代	70代	80代	計
回収数(件)	63	105	101	90	135	78	572
構成比	11.0%	18.4%	17.7%	15.7%	23.6%	13.6%	100.0%
回収数(件)	68	85	110	115	137	125	640
構成比	10.6%	13.3%	17.2%	18.0%	21.4%	19.5%	100.0%

表 3 調査項目

項目	設問番号	設問
回答者属性	F1	性別
	F2	生年月日
	F3	居住地
	F4	身長
	F5	体重
生活習慣について	Q1	1日の歩行時間
	Q2	運動する頻度
	Q3	飲酒頻度、飲酒量
	Q4	喫煙の有無、本数、やめた時期
	Q5	睡眠時間
	Q6	1日の労働時間
	Q7	日常生活でのストレスの有無
	Q8	ストレスの原因
健康・悩み・ストレスについて	Q9	人際、介護施設入所の有無
	Q10	要介護認定の有無
	Q11	要介護度
	Q12	要介護状態になった原因
	Q13	介助なしに行える動作
	Q14	行うことができない日常生活動作(※)
	Q15	診断名の認知度(※)
	Q16	運動器障害による通院治療の有無(※)
	Q17	何歳まで生きたいか(※)
	Q18	これまでにかけたことのある病気
	Q19	初経・閉経の有無、時期
	Q20	これまでにかけたことのある病気(子宮・卵巣・婦人科系)
	Q21	不妊症の有無、妊娠回数
	Q22	1回目の妊娠について(妊娠中の異常、新生児の異常等)
	Q23	2回目の妊娠について(妊娠中の異常、新生児の異常等)
Q24	3回目の妊娠について(妊娠中の異常、新生児の異常等)	
【女性のみ対象の設問】		※油症患者健康実態調査にない設問

表 4. 対照群調査と国民生活基礎調査との比較（「総傷病数」の抜粋）

	計													
	男性						女性							
	件数		割合		件数		割合		件数		割合			
	国民生活 福岡県	対照群	福岡県	長崎県	福岡県	長崎県	国民生活 福岡県	対照群	福岡県	長崎県	福岡県	長崎県		
N	1,589	516	1,212	100.0%	100.0%	669	225	572	379	920	291	640	100.0%	100.0%
眼の病気	192	77	828	12.1%	14.9%	69	28	379	66.3%	122	50	449	13.3%	17.2%
高血圧	392	158	352	24.7%	30.6%	174	69	174	30.7%	218	90	178	23.7%	30.9%
糖尿病	165	48	72	10.4%	9.3%	99	25	52	14.8%	66	23	20	7.2%	7.9%
高脂血症	143	50	102	9.0%	9.7%	53	17	52	7.9%	91	90	50	9.9%	30.9%
前立腺肥大						42	17	78	6.3%					
骨粗しょう症	62	22	70	3.9%	4.3%	5	2	11	0.7%	58	20	59	6.3%	6.9%
アレルギー性鼻炎	72	19	210	4.5%	3.7%	32	9	96	4.8%	40	10	114	4.3%	3.4%
喘息	60	20	70	3.8%	3.9%	30	11	37	4.5%	30	9	33	3.3%	3.1%
(腰痛症)	245	91	584	15.4%	17.6%	90	37	277	13.3%	155	55	307	16.8%	18.9%

注 1：「国民生活基礎調査」の「第 22 表 総傷病数、性・年齢・傷病・都道府県-18 大都市別」を元に加工した。

注 2：対照群調査では「これまでになかったことのある病気」について回答しているのに対し、国民生活基礎調査では「現在かかっている病気」について回答しているため、厳密な比較は難しい。

表 5. 対照群調査と国民生活基礎調査との比較（「総症状数」の抜粋）

	計													
	男性						女性							
	件数		割合		件数		割合		件数		割合			
	国民生活 福岡県	対照群	福岡県	長崎県	福岡県	長崎県	国民生活 福岡県	対照群	福岡県	長崎県	福岡県	長崎県		
N	1,707	493	1,212	100.0%	100.0%	700	206	572	206	1,008	287	640	100.0%	100.0%
もの忘れ	228	54	159	14.3%	10.5%	84	20	65	12.6%	144	35	94	15.7%	12.0%
腰痛	568	173	584	35.1%	33.5%	218	69	277	32.6%	340	104	307	37.0%	35.7%

注 1：「国民生活基礎調査」の「第 19 表 総症状数、性・年齢・傷病・都道府県-18 大都市別」を元に加工した。

注 2：対照群調査では「これまでになかったことのある病気」について回答しているのに対し、国民生活基礎調査では「現在かかっている病気」について回答しているため、厳密な比較は難しい。

表 6. 対照群調査と国民生活基礎調査との比較 (悩みやストレスの有無)

	総数						男性						女性					
	国民生活			対照群			国民生活			対照群			国民生活			対照群		
	全国	福岡県	長崎県	全国	福岡県	長崎県	全国	福岡県	長崎県	全国	福岡県	長崎県	全国	福岡県	長崎県	全国	福岡県	長崎県
総数	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
悩みやストレスあり	48.7%	49.0%	44.8%	64.9%	44.7%	43.9%	44.7%	43.9%	40.3%	62.2%	48.7%	52.3%	53.3%	48.7%	67.3%	48.7%	48.7%	67.3%
悩みやストレスなし	44.6%	45.4%	46.4%	34.6%	48.9%	50.4%	48.9%	51.1%	37.4%	40.8%	41.1%	40.8%	41.1%	42.4%	32.0%	41.1%	42.4%	32.0%
不明	6.7%	5.6%	8.8%	0.5%	6.4%	5.7%	6.4%	5.7%	8.7%	0.3%	8.7%	7.0%	5.6%	8.9%	0.6%	8.9%	8.9%	0.6%

注:「国民生活基礎調査」の「第9表 世帯人員数、悩みやストレスの有無-性・年齢・都道府県-18 大都市別」を元に加工した。

表 7. 対照群調査と国民生活基礎調査との比較 (悩みやストレスの原因)

	総数						男性						女性					
	国民生活			対照群			国民生活			対照群			国民生活			対照群		
	全国	福岡県	長崎県	全国	福岡県	長崎県	全国	福岡県	長崎県	全国	福岡県	長崎県	全国	福岡県	長崎県	全国	福岡県	長崎県
総数	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
家族との人間関係	8.0%	14.9%	14.2%	27.2%	5.2%	0.1%	5.2%	0.1%	10.1%	21.3%	17.1%	10.5%	0.2%	17.1%	32.0%	10.5%	0.2%	17.1%
家族以外との人間関係	8.0%	17.8%	17.5%	27.2%	6.6%	0.1%	6.6%	0.1%	14.5%	26.4%	19.6%	9.3%	0.2%	19.6%	27.8%	9.3%	0.2%	19.6%
恋愛・性に関すること	1.0%	4.7%	3.3%	3.2%	1.2%	0.0%	1.2%	0.0%	3.1%	2.8%	3.4%	0.9%	0.1%	3.4%	3.5%	0.9%	0.1%	3.4%
結婚	1.2%	2.4%	2.2%	1.4%	1.4%	0.0%	1.4%	0.0%	2.6%	1.4%	1.9%	1.0%	0.0%	1.9%	1.4%	1.0%	0.0%	1.9%
離婚	0.5%	0.9%	0.9%	0.9%	0.4%	0.0%	0.4%	0.0%	0.9%	0.8%	0.9%	0.5%	0.0%	0.9%	0.9%	0.5%	0.0%	0.9%
いじめ、セクシュアル・ハラスメント	0.4%	0.9%	0.9%	1.0%	0.3%	0.0%	0.3%	0.0%	0.8%	0.8%	0.9%	0.5%	0.0%	0.9%	1.2%	0.5%	0.0%	0.9%
生きがいに関すること	5.4%	10.8%	9.6%	19.1%	4.9%	0.1%	4.9%	0.1%	11.0%	18.0%	8.7%	5.7%	0.1%	8.7%	20.0%	5.7%	0.1%	8.7%
自由にできる時間がない	4.9%	10.3%	8.9%	12.2%	4.2%	0.1%	4.2%	0.1%	7.9%	12.1%	9.9%	5.5%	0.1%	9.9%	12.3%	5.5%	0.1%	9.9%
収入・家計・借金等	15.6%	30.1%	29.1%	38.9%	15.0%	0.3%	15.0%	0.3%	29.8%	36.8%	28.6%	16.1%	0.3%	28.6%	40.6%	16.1%	0.3%	28.6%
自分の病気や介護	10.4%	18.4%	20.5%	37.0%	8.8%	0.2%	8.8%	0.2%	20.2%	29.5%	20.8%	11.9%	0.2%	20.8%	43.2%	11.9%	0.2%	20.8%
家族の病気や介護	7.6%	12.5%	12.2%	23.8%	5.6%	0.1%	5.6%	0.1%	9.6%	19.1%	14.0%	9.3%	0.1%	14.0%	27.6%	9.3%	0.1%	14.0%
妊娠・出産	0.6%	1.3%	1.1%	0.5%	0.1%	0.0%	0.1%	0.0%	0.0%	0.3%	0.7%	1.0%	0.0%	0.7%	0.7%	1.0%	0.0%	0.7%
育児	2.3%	4.8%	3.8%	4.2%	0.7%	0.0%	0.7%	0.0%	0.9%	1.7%	3.8%	3.8%	0.1%	3.8%	6.3%	3.8%	0.1%	3.8%
家事	2.8%	5.1%	4.9%	8.0%	0.7%	0.0%	0.7%	0.0%	1.8%	1.7%	7.1%	4.7%	0.1%	7.1%	13.2%	4.7%	0.1%	7.1%
自分の学業・受験・進学	0.6%	8.9%	6.4%	2.2%	0.4%	0.1%	0.4%	0.1%	7.0%	1.7%	5.9%	0.8%	0.1%	5.9%	2.6%	0.8%	0.1%	5.9%
子どもの教育	5.4%	9.2%	8.0%	12.6%	3.1%	0.1%	3.1%	0.1%	5.3%	10.7%	7.4%	7.4%	0.1%	7.4%	14.2%	7.4%	0.1%	7.4%
自分の仕事	16.9%	34.3%	31.8%	35.3%	21.4%	0.5%	21.4%	0.5%	42.1%	49.2%	24.5%	12.7%	0.3%	24.5%	23.9%	12.7%	0.3%	24.5%
家族の仕事	3.4%	5.8%	6.7%	10.4%	1.9%	0.0%	1.9%	0.0%	4.4%	5.9%	8.4%	4.8%	0.1%	8.4%	14.2%	4.8%	0.1%	8.4%
住まいや生活環境	5.0%	10.1%	8.9%	13.0%	4.0%	0.1%	4.0%	0.1%	7.0%	10.7%	10.2%	5.8%	0.1%	10.2%	14.8%	5.8%	0.1%	10.2%
その他	3.7%	7.1%	6.7%	10.0%	2.9%	0.1%	2.9%	0.1%	6.6%	10.4%	6.8%	4.4%	0.1%	6.8%	9.7%	4.4%	0.1%	6.8%
わからない	0.8%	1.8%	2.0%	1.0%	0.8%	0.0%	0.8%	0.0%	2.2%	0.8%	1.9%	0.9%	0.0%	1.9%	1.2%	0.9%	0.0%	1.9%
不明	2.7%	5.4%	6.5%	0.0%	2.6%	0.1%	2.6%	0.1%	7.0%	0.0%	6.2%	2.8%	0.0%	6.2%	0.0%	2.8%	0.0%	6.2%

注:「国民生活基礎調査」の「第9表 世帯人員数、悩みやストレスの有無-性・年齢・都道府県-18 大都市別」を元に加工した。

表 8. 疾患割合の比較 (脳・精神・神経の病気)

項目	FragPF 濃度と FOE、POE 濃度の関係が強いと評価された項目	疾患基準	計						男性						女性					
			件数		割合		割合		件数		割合		割合		件数		割合			
			患者群	対照群(補正)	患者群	対照群(補正)	患者群	対照群(補正)	患者群	対照群(補正)	患者群	対照群(補正)	患者群	対照群(補正)	患者群	対照群(補正)	患者群	対照群(補正)		
			1,131	1,212	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	550	572	100.0%	100.0%	581	640	100.0%	100.0%				
N																				
脳腫瘍	○	6	2	3	0.5%	0.2%	2	1	0.4%	0.2%	4	2	0.7%	0.3%						
脳卒中	○	7	14	15	0.6%	1.2%	1	12	1.1%	2.0%	2	3	0.2%	0.5%						
脳梗塞	○	59	41	50	5.2%	3.7%	30	32	5.5%	4.8%	29	18	5.0%	2.8%						
頭痛	○	434	261	271	38.4%	23.1%**	159	102	28.9%	19.3%**	155	169	47.3%	26.6%						
頭重	○	197	50	52	17.4%	4.4%**	66	17	15.2%	3.2%**	33	37	22.5%	5.6%						
神経痛	○	203	80	83	17.9%	7.1%**	81	31	14.7%	5.4%**	122	48	21.0%	8.3%						
知的障害	○	8	3	3	0.7%	0.2%	2	2	0.4%	0.3%	1	1	1.0%	0.1%						
うつ病	○	63	33	34	7.3%	3.0%**	26	18	4.7%	3.3%	57	15	9.8%	2.7%						
統合失調症	○	16	5	5	1.4%	0.4%**	7	4	1.3%	0.7%**	9	1	1.5%	0.2%						
幻覚	○	28	15	18	2.5%	1.3%**	11	4	2.0%	0.7%**	17	11	2.8%	1.9%						
認知症	○	40	13	16	3.5%	1.2%**	12	7	2.2%	1.3%**	28	7	4.6%	1.1%						
その他の忘れ	○	314	141	159	27.6%	12.5%**	129	56	65	23.5%	10.2%	185	85	31.8%	14.7%					
かっとなりやすい短気		179	91	96	15.6%	8.1%**	96	64	68	17.5%	11.7%	83	30	14.3%	4.7%					

*P<0.05 ** P<0.01 ***

＜男女別年齢層別＞

項目	総数		30代		40代		50代		60代		70代		80歳以上		
	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	
総数	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	
脳腫瘍	0.5%	0.2%	2.3%	0.8%	0.4%	0.0%	0.0%	0.0%	1.0%	0.5%	0.0%	0.0%	1.2%	0.5%	
脳卒中	0.6%	1.2%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.4%	1.4%	0.0%	0.0%	0.5%	1.5%	3.0%	3.0%	
脳梗塞	5.2%	4.1%	0.0%	0.8%	0.0%	0.0%	1.7%	0.5%	6.2%	2.9%	9.5%	7.4%	12.0%	10.8%	
頭痛	38.4%	22.4%	41.9%	25.2%	30.6%	28.4%	32.4%	30.2%	47.2%	18.0%	46.2%	19.1%	38.0%	14.8%	
頭重	9.3%	3.1%	11.7%	3.1%	11.7%	4.2%	14.1%	6.2%	21.0%	2.9%	24.9%	4.8%	19.3%	3.9%	
神経痛	17.9%	6.8%	11.6%	0.8%	8.7%	5.3%	9.5%	7.6%	18.5%	5.4%	29.4%	9.9%	30.7%	8.9%	
知的障害	0.7%	0.2%	0.0%	0.0%	0.8%	0.0%	0.8%	0.0%	0.5%	0.0%	0.0%	0.0%	1.8%	1.0%	
うつ病	7.3%	2.8%	11.6%	1.5%	6.4%	3.2%	7.1%	3.3%	10.8%	2.0%	7.7%	2.6%	3.6%	3.9%	
幻覚	1.4%	0.4%	0.0%	0.0%	0.4%	0.5%	1.7%	0.5%	2.1%	0.5%	2.7%	0.4%	0.6%	0.5%	
認知症	2.5%	1.3%	4.7%	0.0%	0.0%	0.0%	0.3%	0.0%	2.6%	0.5%	2.3%	0.7%	4.8%	7.4%	
その他の忘れ	27.8%	13.1%	9.3%	3.1%	10.6%	5.3%	17.8%	6.2%	31.8%	12.2%	46.2%	21.0%	45.2%	24.6%	
かっとなりやすい短気	15.8%	7.9%	18.6%	6.9%	13.2%	10.0%	12.4%	7.6%	19.0%	5.4%	16.7%	9.9%	19.3%	6.9%	
男性	総数	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群
男性	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	
脳腫瘍	0.4%	0.2%	4.0%	0.0%	0.7%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	1.1%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	
脳卒中	1.1%	2.1%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	1.1%	1.0%	3.0%	7.5%	5.1%	
脳梗塞	5.5%	5.6%	0.0%	0.0%	1.4%	0.0%	1.6%	0.0%	5.5%	4.4%	11.8%	10.4%	13.4%	17.9%	
頭痛	28.9%	17.8%	32.0%	15.9%	26.2%	27.6%	19.4%	24.8%	36.3%	13.3%	36.3%	13.3%	29.9%	10.3%	
頭重	12.0%	2.6%	8.0%	0.0%	10.6%	4.8%	8.1%	5.0%	15.4%	2.2%	13.7%	0.0%	16.4%	3.8%	
神経痛	14.7%	5.4%	16.0%	0.0%	7.1%	4.8%	7.3%	6.9%	16.5%	5.6%	24.5%	6.7%	26.9%	6.4%	
知的障害	0.4%	0.3%	0.0%	0.0%	1.4%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	1.1%	0.0%	0.0%	1.3%	1.3%	
うつ病	4.7%	2.8%	8.0%	0.0%	4.3%	3.8%	5.6%	5.0%	5.5%	4.4%	4.9%	1.5%	1.5%	1.3%	
統合失調症	1.3%	0.7%	0.0%	0.0%	0.7%	1.0%	3.2%	0.0%	0.7%	1.1%	1.0%	0.7%	0.0%	1.3%	
幻覚	2.0%	0.7%	4.0%	0.0%	0.0%	0.0%	3.2%	0.0%	2.2%	1.1%	1.0%	1.0%	4.5%	3.8%	
認知症	2.2%	1.4%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.8%	0.0%	0.0%	1.1%	3.9%	0.7%	10.4%	7.7%	
その他の忘れ	23.5%	11.4%	4.0%	3.2%	7.8%	1.9%	14.5%	4.0%	27.5%	10.0%	43.1%	20.7%	44.8%	25.6%	
かっとなりやすい短気	17.5%	11.5%	16.0%	7.9%	14.2%	13.3%	10.5%	11.9%	18.7%	5.6%	24.5%	15.6%	25.4%	11.5%	
その他	0.2%	1.9%	0.0%	1.6%	0.0%	0.0%	0.0%	2.0%	0.0%	2.2%	1.0%	2.2%	0.0%	3.8%	

項目	総数		30代		40代		50代		60代		70代		80歳以上	
	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群
	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
女性	0.7%	0.3%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	1.9%	0.0%	0.0%	0.0%	2.0%	0.8%
脳腫瘍	0.2%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
脳卒中	5.0%	2.8%	1.5%	0.0%	0.0%	0.0%	1.7%	0.9%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	1.6%	1.6%
脳神経腫瘍	47.3%	26.4%	33.8%	35.5%	29.4%	48.2%	36.4%	56.7%	21.7%	54.6%	24.8%	43.4%	17.6%	6.4%
頭痛	22.5%	5.8%	11.1%	12.9%	3.5%	20.5%	7.3%	26.0%	3.5%	34.5%	9.5%	21.2%	4.0%	4.0%
神経痛	21.0%	8.1%	5.6%	10.5%	5.9%	12.0%	8.2%	20.2%	5.2%	33.6%	13.1%	33.3%	10.4%	10.4%
知的障害	1.0%	0.2%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	1.7%	0.0%	1.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.8%
腰痛	9.8%	2.8%	16.7%	8.9%	2.4%	8.5%	1.8%	15.4%	0.0%	10.1%	3.6%	5.1%	5.6%	5.6%
統合失調症	1.5%	0.2%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	2.9%	0.0%	4.2%	0.0%	1.0%	0.0%	0.0%
幻覚	2.9%	2.2%	5.6%	0.0%	0.0%	3.4%	0.0%	2.9%	0.0%	3.4%	1.5%	5.1%	9.6%	9.6%
認知症	4.8%	1.3%	0.0%	0.8%	0.0%	0.0%	0.0%	1.0%	0.0%	3.4%	2.2%	22.2%	4.0%	4.0%
その他	31.8%	14.7%	16.7%	2.9%	13.7%	9.4%	21.4%	8.2%	35.6%	13.9%	48.7%	21.2%	45.5%	24.0%
かっどなりやすい・短気	14.3%	4.7%	22.2%	5.9%	12.1%	14.5%	3.6%	19.2%	5.2%	10.1%	4.4%	15.2%	4.0%	4.0%
その他	0.2%	3.1%	0.0%	4.4%	0.0%	0.0%	0.9%	0.0%	0.0%	0.9%	0.0%	3.6%	0.0%	8.0%

表9. 疾患割合の比較 (自律神経系の病気)

項目	計		男性		女性	
	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群
	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
N	1,131	1,212	550	572	581	640
起立性低血圧	83	16	34	2	14	12
過敏性腸症候群	70	29	32	13	38	16
多汗症	185	26	75	9	110	19
汗が出にくい	64	11	24	4	40	7
不眠	294	120	104	54	190	67
不安神経症	102	27	34	9	68	18
自律神経失調症	182	85	49	22	137	64

P<0.05**・P<0.01***

<男女別年齢層別>

項目	総数		30代		40代		50代		60代		70代		80歳以上	
	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群
	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
起立性低血圧	8.2%	1.2%	0.0%	0.0%	6.0%	2.1%	7.5%	2.4%	9.7%	1.0%	9.0%	1.1%	12.0%	0.5%
過敏性腸症候群	6.2%	3.0%	11.6%	6.1%	4.2%	1.1%	5.4%	2.8%	9.2%	3.4%	6.3%	4.0%	5.4%	1.0%
多汗症	16.4%	2.2%	0.0%	0.8%	7.2%	2.6%	16.6%	2.8%	24.6%	1.5%	25.3%	2.9%	13.3%	2.0%
汗が出にくい	5.7%	1.0%	4.7%	2.3%	5.3%	1.6%	5.4%	0.5%	8.7%	1.5%	5.0%	0.7%	4.2%	0.0%
不眠	26.0%	10.6%	14.0%	6.1%	14.7%	7.9%	18.7%	10.4%	35.4%	7.8%	35.7%	15.1%	33.7%	13.3%
不安神経症	9.0%	2.6%	9.3%	3.8%	6.4%	2.1%	6.6%	1.4%	12.3%	2.9%	12.7%	3.3%	7.8%	2.0%
自律神経失調症	16.1%	7.5%	11.6%	6.9%	12.1%	6.8%	15.4%	10.4%	20.5%	6.8%	19.5%	6.3%	15.1%	7.9%
男性	8.2%	0.5%	0.0%	0.0%	6.0%	2.1%	7.5%	2.4%	9.7%	1.0%	9.0%	1.1%	12.0%	0.5%
起立性低血圧	6.2%	2.3%	12.0%	0.0%	3.5%	1.9%	5.6%	3.0%	8.8%	3.3%	5.9%	3.0%	4.5%	1.3%
過敏性腸症候群	13.6%	1.6%	0.0%	1.6%	7.1%	1.0%	20.2%	0.0%	16.5%	1.1%	17.6%	3.7%	10.4%	1.3%
多汗症	4.4%	0.7%	0.0%	1.6%	3.5%	1.0%	4.8%	1.0%	7.7%	1.1%	2.0%	0.0%	6.0%	0.0%
汗が出にくい	18.9%	9.4%	4.0%	4.8%	12.1%	7.6%	14.5%	10.9%	26.4%	10.0%	23.5%	11.1%	29.9%	10.3%
不眠	6.2%	1.6%	12.0%	1.6%	5.7%	1.9%	4.8%	2.0%	6.6%	2.2%	7.8%	1.5%	4.5%	0.0%
自律神経失調症	8.2%	3.8%	4.0%	3.2%	6.4%	3.8%	8.1%	5.0%	7.7%	3.3%	9.8%	3.7%	11.9%	3.8%

女性	総数		30代		40代		50代		60代		70代		80歳以上	
	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群
	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
女性性低血圧	10.2%	1.9%	0.0%	0.0%	7.3%	4.7%	11.1%	4.5%	12.5%	1.7%	12.6%	0.7%	9.1%	0.0%
起立性低血圧	6.5%	3.6%	11.1%	1.8%	4.8%	0.0%	5.1%	6.7%	3.5%	6.1%	5.1%	6.1%	0.8%	
過敏性腸症候群	18.9%	2.8%	0.0%	0.0%	7.3%	4.7%	12.8%	5.5%	31.7%	1.7%	31.9%	2.2%	15.2%	2.4%
多汗症	6.9%	1.3%	11.1%	2.9%	7.3%	2.4%	6.0%	0.0%	9.6%	1.7%	7.6%	1.5%	3.0%	0.0%
汗が出にくい	32.7%	11.7%	27.8%	7.4%	17.7%	8.2%	23.1%	10.0%	43.3%	6.1%	46.2%	19.0%	36.4%	15.2%
不眠	11.7%	3.4%	5.6%	5.9%	7.3%	2.4%	8.5%	0.9%	17.3%	3.5%	16.8%	5.1%	10.1%	3.2%
不安神経症	23.6%	10.8%	22.2%	10.3%	18.5%	10.6%	23.1%	15.5%	31.7%	9.6%	27.7%	8.8%	17.2%	10.4%

表 10. 疾患割合の比較 (眼の病気)

項目	計		男性		女性	
	件数		割合		割合	
	患者群	対照群(補正)	患者群	対照群(補正)	患者群	対照群(補正)
N	1,131	1,212	48	43.9%	3.8%	**
眼底腫からのチーヌ状分泌物	0	1	1	12.5%	0.1%	**
結膜の色素沈着	0	3	3	5.5%	0.3%	**
白内障	266	200	234	23.5%	17.7%	**
緑内障	44	41	46	3.9%	3.6%	**
近視	317	434	443	28.0%	38.3%	**
遠視	161	112	117	14.2%	9.9%	**
乱視	312	270	283	23.5%	23.8%	**
弱視	45	15	17	2.6%	1.3%	**

P<0.05⇒*・P<0.01⇒**

< 男女別年齢層別 >

項目	総数		30代		40代		50代		60代		70代		80歳以上	
	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群
	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
総数	43.9%	4.0%	25.6%	4.6%	31.7%	4.2%	40.2%	1.4%	57.9%	3.9%	54.8%	4.8%	42.8%	4.9%
眼底腫からのチーヌ状分泌物	12.5%	0.1%	0.0%	0.0%	5.7%	0.0%	14.5%	0.0%	19.5%	0.5%	14.5%	0.0%	12.7%	0.0%
結膜の色素沈着	5.5%	0.2%	0.0%	0.0%	6.0%	0.5%	5.0%	0.0%	4.6%	0.0%	8.1%	0.7%	4.2%	0.0%
白内障	23.5%	19.3%	0.0%	0.0%	0.8%	1.6%	3.3%	2.8%	19.5%	19.5%	47.5%	33.1%	68.1%	46.8%
緑内障	3.9%	3.8%	0.0%	0.0%	0.4%	0.5%	0.4%	2.4%	4.6%	3.4%	7.7%	7.7%	9.6%	5.9%
近視	28.0%	36.6%	27.9%	49.6%	45.3%	53.7%	34.4%	55.0%	25.1%	33.2%	14.5%	21.7%	12.7%	16.3%
遠視	14.2%	9.7%	2.3%	5.3%	8.3%	5.8%	14.5%	11.4%	22.1%	14.1%	18.1%	9.9%	12.0%	9.4%
乱視	27.6%	23.3%	16.3%	32.1%	26.8%	30.0%	32.0%	29.4%	33.3%	23.4%	28.1%	17.6%	18.1%	12.8%
弱視	4.0%	1.4%	0.0%	1.5%	1.5%	0.5%	2.5%	2.8%	6.2%	6.2%	5.0%	2.2%	7.2%	1.0%

	女性		30代		40代		50代		60代		70代		80歳以上	
	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群
女性	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
眼瞼腺からのチーニ分泌	44.8%	4.4%	38.9%	5.9%	29.0%	7.1%	38.5%	1.8%	63.5%	4.3%	54.6%	5.1%	41.4%	3.2%
眼瞼腺からのチーニ分泌	14.3%	0.0%	0.0%	0.0%	6.5%	0.0%	13.7%	0.0%	24.0%	0.0%	16.0%	0.0%	15.2%	0.0%
結膜の色素沈着	6.4%	0.2%	0.0%	0.0%	6.5%	1.2%	6.0%	0.0%	6.7%	0.0%	9.2%	0.0%	4.0%	0.0%
白内障	27.9%	21.1%	0.0%	0.0%	0.8%	2.4%	3.4%	2.7%	25.0%	23.5%	53.8%	35.0%	67.7%	43.2%
線内障	4.6%	4.2%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	2.7%	5.8%	5.2%	11.8%	9.5%	7.1%	4.0%
近視	25.1%	36.7%	22.2%	63.2%	41.9%	56.5%	32.5%	61.8%	28.8%	18.2%	12.6%	7.1%	14.4%	14.4%
遠視	16.7%	8.3%	5.6%	4.4%	9.7%	7.1%	17.9%	6.4%	26.0%	10.4%	19.3%	9.5%	13.1%	9.6%
乱視	26.9%	23.8%	16.7%	41.2%	24.2%	37.6%	35.0%	33.6%	35.6%	18.3%	25.2%	15.3%	15.2%	10.4%
弱視	4.5%	1.4%	0.0%	1.5%	1.6%	0.0%	3.4%	3.6%	7.7%	0.0%	5.0%	2.2%	6.1%	0.8%

表 1.1. 疾患割合の比較 (口の中の病気)

疾患項目	計		男性		女性	
	割合		件数		割合	
	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群
N	1,131	1,212	550	572	581	640
舌がん	0	2	0	1	0	1
歯牙形成不全	24	2	15	1	9	1
歯周病(歯槽膿漏)	434	285	224	143	210	133
歯肉炎	216	164	100	84	116	75
顎関節症	59	37	19	7	40	34
味覚異常	46	9	17	4	29	4
歯肉の色素沈着(歯茎が黒い)	227	23	99	7	128	19
口内炎になりやすい	408	192	170	79	238	118
虫歯になりやすい	497	272	288	121	263	152
歯の知覚過敏(歯がしみる)	364	234	163	85	201	150

<男女別年齢層別>

疾患項目	総数		30代		40代		50代		60代		70代		80歳以上	
	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群
総数	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
舌がん	0.0%	0.2%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.5%	0.0%	0.4%	0.0%	0.0%
歯牙形成不全	2.1%	0.2%	2.3%	0.0%	5.7%	0.0%	0.4%	0.0%	1.0%	0.0%	1.4%	0.7%	1.2%	0.0%
歯周病(歯槽膿漏)	38.4%	23.5%	16.3%	13.0%	24.2%	17.9%	38.2%	20.9%	52.8%	32.2%	51.6%	26.8%	32.5%	25.1%
歯肉炎	19.1%	13.5%	16.3%	13.7%	12.1%	16.8%	21.2%	10.9%	25.1%	12.2%	22.6%	13.6%	16.3%	14.3%
顎関節症	5.2%	3.4%	7.0%	7.6%	6.0%	3.7%	7.9%	6.2%	5.6%	2.4%	2.3%	1.5%	3.0%	1.0%
味覚異常	4.1%	0.8%	0.0%	1.5%	2.8%	0.5%	3.7%	0.9%	5.6%	0.5%	4.1%	1.1%	6.0%	0.5%
歯肉の色素沈着(歯茎が黒い)	20.1%	2.1%	11.6%	3.8%	20.4%	2.1%	24.1%	0.9%	20.5%	3.4%	21.7%	2.6%	13.3%	0.5%
口内炎になりやすい	36.1%	16.8%	20.9%	18.4%	34.0%	18.4%	33.6%	18.0%	43.6%	17.6%	44.8%	17.3%	26.5%	12.8%
虫歯になりやすい	43.9%	23.8%	53.5%	29.8%	48.3%	31.1%	45.2%	24.6%	53.3%	24.4%	41.2%	19.1%	25.3%	17.7%
歯の知覚過敏(歯がしみる)	32.2%	20.0%	31.2%	19.1%	29.8%	24.7%	36.9%	24.6%	42.1%	19.5%	32.6%	17.3%	15.7%	15.8%

	総数		30代		40代		50代		60代		70代		80歳以上	
	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群
男性	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
舌がん	0.0%	0.2%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.7%	0.0%	0.0%
歯牙形成不全	2.7%	0.2%	0.0%	0.0%	5.7%	0.0%	0.8%	1.1%	0.0%	2.9%	0.7%	3.0%	0.0%	0.0%
歯周病(歯槽膿漏)	40.7%	26.6%	16.0%	19.0%	26.2%	16.2%	38.7%	21.8%	50.5%	41.1%	60.8%	28.9%	40.3%	32.1%
歯肉炎	18.2%	14.7%	12.0%	12.7%	10.8%	14.3%	20.2%	11.9%	25.3%	13.3%	22.5%	18.5%	16.4%	15.4%
顎関節症	3.5%	1.2%	8.0%	1.6%	2.8%	0.0%	4.8%	4.0%	3.3%	1.1%	1.0%	0.7%	4.5%	0.0%
味覚異常	31.0%	1.0%	0.0%	3.2%	1.4%	0.0%	1.6%	1.0%	4.4%	0.0%	4.9%	1.5%	6.0%	1.3%
歯肉の色赤洗瘡(歯茎が黒い)	18.0%	1.2%	12.0%	1.6%	18.4%	1.9%	21.8%	1.0%	13.2%	2.2%	22.5%	0.7%	11.9%	0.0%
口内炎になりやすい	30.9%	13.8%	16.0%	14.3%	30.3%	12.4%	32.3%	13.9%	34.1%	15.6%	36.3%	17.8%	22.4%	6.4%
虫歯になりやすい	42.5%	21.3%	44.0%	25.4%	50.5%	30.5%	45.2%	19.8%	46.2%	22.2%	39.2%	17.8%	20.9%	12.8%
歯の知覚過敏(歯がしみる)	29.6%	14.9%	36.0%	14.3%	27.7%	17.1%	29.8%	16.8%	37.4%	15.6%	32.4%	16.3%	16.4%	6.4%
女性	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
舌がん	0.0%	0.2%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.9%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
歯牙形成不全	1.5%	0.2%	5.6%	0.0%	5.6%	0.0%	0.0%	0.0%	1.0%	0.0%	0.0%	0.7%	0.0%	0.0%
歯周病(歯槽膿漏)	36.1%	20.8%	16.7%	7.4%	21.8%	20.0%	37.6%	20.0%	54.8%	25.2%	43.7%	24.8%	27.5%	20.8%
歯肉炎	20.0%	12.5%	14.7%	13.7%	20.0%	20.0%	22.2%	10.0%	29.0%	11.3%	22.7%	8.8%	16.2%	13.6%
顎関節症	6.9%	5.3%	5.6%	13.2%	9.7%	8.2%	11.1%	8.2%	7.7%	3.5%	3.4%	2.2%	2.0%	1.6%
味覚異常	5.0%	0.6%	0.0%	0.0%	4.0%	1.2%	6.0%	0.9%	6.7%	0.9%	3.4%	0.7%	6.1%	0.0%
歯肉の色赤洗瘡(歯茎が黒い)	22.0%	3.0%	11.1%	5.9%	22.6%	2.4%	26.5%	0.9%	26.9%	4.3%	21.0%	4.4%	14.1%	0.8%
口内炎になりやすい	41.0%	19.5%	27.8%	19.1%	37.9%	25.8%	35.0%	21.8%	51.9%	19.1%	52.1%	16.8%	29.3%	16.8%
虫歯になりやすい	45.3%	25.9%	66.7%	33.5%	46.0%	31.8%	45.3%	29.1%	59.6%	26.1%	42.9%	20.4%	28.3%	20.8%
歯の知覚過敏(歯がしみる)	34.6%	24.7%	38.9%	23.5%	32.3%	34.1%	44.4%	31.8%	46.2%	22.6%	32.8%	18.2%	15.2%	21.6%

表 1 2 . 疾患割合の比較 (耳・鼻の病気)

項目	計		男性		女性	
	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群
N	1,131	1,212	550	572	581	640
メニエール病	86	88	20	18	66	66
めまい	366	161	137	42	229	122
中耳炎	168	205	76	99	92	109
真珠腫性中耳炎	13	11	9	4	4	7
鼻炎を起しやすい	273	149	82	89	151	66
難聴	223	84	52	58	111	32
蓄膿症	126	99	73	48	53	51
鼻血がよく出る	142	28	76	14	66	14
鼻血が止まりにくい	37	8	20	5	17	4
割合	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群
	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
補正	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群
	7.5%	14.2%	3.3%	7.0%	3.3%	11.4%
**	18.1%	18.1%	7.3%	17.5%	39.4%	21.1%
*	0.8%	0.8%	0.5%	0.7%	15.8%	18.7%
**	13.2%	13.2%	15.0%	15.6%	26.0%	11.4%
**	7.4%	7.4%	9.5%	10.1%	19.1%	5.5%
**	8.8%	8.8%	8.8%	8.8%	9.1%	8.8%
**	2.5%	2.5%	2.6%	2.6%	2.8%	2.4%
**	0.7%	0.7%	0.8%	0.8%	1.4%	0.6%

P<0.05⇒*・ P<0.01⇒**

<男女別年齢層別>

	総数		30代		40代		50代		60代		70代		80歳以上	
	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群
	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
総数	7.6%	2.3%	3.4%	6.3%	7.1%	7.8%	11.3%	11.2%	11.3%	12.7%	10.7%	9.6%	6.4%	100.0%
メニール病	32.4%	14.7%	23.3%	13.7%	8.4%	8.4%	28.2%	20.4%	43.6%	42.1%	18.8%	33.7%	13.3%	100.0%
めまい	14.9%	17.9%	20.9%	25.2%	26.4%	22.6%	13.3%	20.9%	8.7%	18.5%	11.3%	13.6%	9.0%	10.8%
中耳炎	1.1%	0.9%	2.3%	1.5%	0.8%	0.8%	0.8%	0.5%	0.0%	0.5%	1.4%	0.0%	0.5%	0.0%
真珠腫性中耳炎	24.1%	13.8%	20.9%	25.2%	17.4%	17.4%	25.7%	11.8%	29.2%	8.8%	20.8%	12.8%	18.7%	11.3%
鼻炎を起しやすしい	19.7%	7.9%	9.3%	4.6%	4.7%	10.8%	3.8%	3.8%	23.1%	5.9%	27.6%	12.1%	35.5%	13.8%
難聴	11.1%	8.7%	9.3%	8.4%	10.2%	8.4%	13.7%	10.4%	14.9%	9.3%	10.0%	9.9%	6.8%	5.4%
香腸症	12.6%	2.6%	18.6%	6.1%	16.6%	3.2%	12.9%	2.4%	11.3%	1.0%	9.0%	4.0%	10.2%	0.0%
鼻血がよく出る	3.3%	0.8%	7.0%	0.8%	5.3%	0.5%	1.7%	0.0%	3.1%	0.0%	2.3%	2.2%	3.0%	1.0%
鼻血が止まりにくい														
男性														
総数	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
患者群	3.6%	0.0%	3.2%	0.0%	2.9%	5.0%	2.4%	4.4%	4.4%	1.1%	7.8%	4.4%	7.5%	2.6%
対照群	24.9%	7.3%	16.0%	7.9%	16.3%	3.8%	23.4%	11.9%	36.3%	1.1%	30.4%	11.9%	25.4%	5.1%
メニール病	13.8%	17.3%	28.0%	27.0%	26.2%	21.9%	12.1%	20.8%	6.6%	15.6%	5.9%	14.1%	7.5%	6.4%
めまい	1.6%	0.7%	4.0%	3.2%	4.3%	1.0%	0.8%	0.0%	0.0%	0.0%	1.0%	0.0%	0.0%	1.3%
真珠腫性中耳炎	22.2%	15.6%	16.0%	20.6%	17.1%	17.1%	21.8%	12.9%	23.1%	8.9%	24.5%	19.3%	22.4%	14.1%
鼻炎を起しやすしい	20.4%	10.1%	8.0%	4.8%	12.1%	7.6%	10.5%	3.0%	20.9%	8.9%	33.3%	16.3%	40.3%	17.9%
難聴	13.3%	8.9%	12.0%	3.2%	9.9%	5.7%	16.1%	8.9%	17.6%	8.9%	13.7%	14.1%	9.0%	9.0%
香腸症	13.8%	2.8%	16.0%	7.9%	19.1%	3.8%	12.1%	3.0%	12.1%	0.0%	9.8%	13.4%	3.0%	0.0%
鼻血がよく出る	3.6%	0.9%	8.0%	0.0%	7.1%	1.0%	1.6%	0.0%	2.2%	0.0%	2.0%	2.2%	3.0%	1.3%
鼻血が止まりにくい														
女性														
総数	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
患者群	11.4%	10.8%	0.0%	1.5%	7.3%	10.6%	6.8%	9.1%	17.3%	13.0%	16.8%	16.8%	11.1%	8.8%
対照群	39.4%	21.3%	33.3%	19.1%	25.0%	14.1%	33.3%	28.2%	50.0%	19.1%	52.1%	25.5%	39.4%	18.4%
メニール病	15.8%	18.4%	11.1%	23.5%	26.6%	23.5%	14.5%	20.9%	10.6%	20.9%	16.0%	13.1%	10.1%	13.6%
めまい	0.7%	1.1%	0.0%	0.0%	0.8%	0.0%	0.9%	0.9%	0.0%	0.9%	1.7%	3.6%	0.0%	0.0%
真珠腫性中耳炎	26.0%	12.2%	27.8%	29.4%	30.6%	17.6%	29.9%	10.9%	34.6%	8.7%	17.6%	6.6%	16.2%	9.6%
鼻炎を起しやすしい	19.1%	5.9%	11.1%	4.4%	8.9%	1.2%	11.1%	4.5%	25.0%	3.5%	22.7%	8.0%	32.3%	11.2%
難聴	9.1%	8.6%	5.6%	13.2%	10.5%	11.8%	11.1%	11.8%	12.5%	9.6%	6.7%	5.8%	5.1%	3.2%
香腸症	11.4%	2.5%	22.2%	4.4%	13.7%	2.4%	13.7%	1.8%	10.6%	1.7%	8.4%	5.1%	8.1%	0.0%
鼻血がよく出る	2.9%	0.8%	5.6%	1.5%	3.2%	0.0%	1.7%	0.0%	3.8%	0.0%	2.5%	2.2%	3.0%	0.8%
鼻血が止まりにくい														

表 1 3. 疾患割合の比較 (甲状腺の病気)

項目	計				男性				女性			
	件数		割合		件数		割合		件数		割合	
	患者群	対照群(補正)	患者群	対照群(補正)	患者群	対照群(補正)	患者群	対照群(補正)	患者群	対照群(補正)	患者群	対照群(補正)
N	1,131	1,131	1,212	1,212	550	550	572	572	581	581	640	640
甲状腺がん	8	6	7	0.7%	2	2	3	0.4%	4	6	4	1.0%
甲状腺腫	14	11	11	1.2%	1	3	3	0.2%	8	13	8	2.2%
慢性甲状腺炎	10	1	2	0.9%	4	1	1	0.7%	0	6	1	1.0%
ハセトノ病	22	6	7	1.9%	1	3	3	0.2%	3	21	4	3.6%
甲状腺機能低下症	36	13	14	3.2%	7	2	2	1.3%	11	29	12	5.0%

P<0.05**・P<0.01***

<男女別年齢層別>

	総数											
	30代		40代		50代		60代		70代		80歳以上	
	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群
総数	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
甲状腺がん	0.7%	0.6%	1.5%	0.0%	0.5%	0.4%	1.0%	0.5%	0.9%	0.0%	1.8%	1.0%
甲状腺腫	1.2%	0.9%	0.8%	0.0%	1.6%	0.9%	1.5%	1.0%	1.8%	0.4%	2.4%	1.0%
慢性甲状腺炎	0.9%	0.2%	0.8%	0.0%	0.0%	0.4%	0.0%	0.5%	1.8%	0.0%	1.8%	0.5%
ハセドウ病	1.9%	0.6%	0.8%	1.5%	0.0%	2.9%	0.9%	3.1%	1.8%	0.4%	0.6%	0.5%
甲状腺機能低下症	3.2%	1.2%	0.0%	1.1%	0.5%	2.5%	1.9%	5.1%	6.3%	0.4%	1.8%	3.0%
男性												
総数	30代		40代		50代		60代		70代		80歳以上	
患者群	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
対照群	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
甲状腺がん	0.4%	0.5%	3.2%	0.0%	0.0%	1.0%	0.0%	0.0%	1.0%	0.0%	1.5%	0.0%
甲状腺腫	0.2%	0.5%	0.0%	0.7%	1.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	2.6%
慢性甲状腺炎	0.7%	0.2%	4.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	1.1%	2.0%	0.0%	1.3%	0.0%
ハセドウ病	0.2%	0.5%	0.0%	0.0%	0.8%	1.0%	0.0%	1.1%	0.0%	0.0%	0.0%	1.3%
甲状腺機能低下症	1.3%	0.3%	0.0%	1.4%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	4.9%	0.7%	0.0%	1.3%
女性												
総数	30代		40代		50代		60代		70代		80歳以上	
患者群	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
対照群	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
甲状腺がん	1.0%	0.6%	0.0%	0.0%	1.2%	0.9%	0.0%	1.9%	0.9%	0.8%	2.0%	1.6%
甲状腺腫	2.2%	1.3%	0.0%	1.5%	0.8%	2.4%	0.9%	1.8%	1.7%	3.4%	4.0%	0.0%
慢性甲状腺炎	1.0%	0.2%	0.0%	1.5%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	1.7%	0.0%	3.0%	0.0%
ハセドウ病	3.6%	0.6%	0.0%	1.5%	3.2%	0.0%	5.1%	0.9%	3.4%	0.7%	1.0%	0.0%
甲状腺機能低下症	5.0%	1.9%	0.0%	0.8%	1.2%	5.1%	3.6%	1.7%	7.6%	0.0%	3.0%	4.0%

表 1 4 . 疾患割合の比較 (のど・気管支・肺の病気)

項目	P<0.05 疾患と 強い関連が認められた 項目	血中P<0.05、 PCB、POC濃 度の関係が 強いと評価された 項目	抽出基準	計																
				男性						女性										
				30代		40代		50代		60代		70代		80歳以上						
N				1,131	1,131	1,212	1,000	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	550	572	100.0%	100.0%	581	640	100.0%	100.0%	
肺がん				14	4	5	1.2%	0.4%	0.4%	*	9	3	1.6%	1.6%	0.5%	0.5%	2	2	0.9%	0.3%
肺線維症				1	1	1	0.1%	0.1%	0.1%		0	1	0.0%	0.1%	0.2%	0.1%	0	0	0.2%	0.0%
無気肺				0	2	2	0.0%	0.1%	0.1%		0	2	0.0%	0.3%	0.3%	0	0	0.0%	0.0%	
肺水腫				23	3	3	2.0%	0.3%	0.3%		0	2	0.0%	0.3%	0.3%	0	1	0.0%	0.2%	
肺気腫				108	88	98	9.5%	7.8%	7.8%		16	12	13	2.9%	2.1%	2.1%	6	7	1.2%	1.0%
慢性気管支炎				111	35	39	9.8%	3.1%	3.1%	**	55	44	49	9.3%	7.9%	8.6%	45	49	9.8%	7.7%
喘息 (声がかれる)				126	37	43	11.1%	3.3%	3.3%	**	53	19	20	9.6%	3.5%	3.5%	24	27	9.6%	4.2%
呼吸困難				74	25	27	6.5%	2.2%	2.2%	**	27	10	11	4.9%	1.7%	1.8%	15	16	8.1%	2.6%
息切れ				230	86	92	20.3%	7.6%	7.6%	**	114	39	40	20.7%	7.1%	7.0%	47	52	20.0%	8.1%
風邪を引きやすい				447	176	192	39.5%	15.6%	15.6%	**	201	88	93	36.5%	16.0%	16.3%	88	99	42.3%	15.1%
風邪が治りにくい				332	104	112	29.4%	9.2%	9.2%	**	139	37	41	25.3%	6.7%	7.2%	68	71	33.2%	11.6%
せき				482	416	434	42.6%	36.8%	36.8%	**	240	203	207	43.6%	37.0%	36.2%	242	212	41.7%	36.5%
たん				481	312	336	42.5%	27.6%	27.6%	**	254	172	177	46.2%	31.2%	30.9%	141	159	39.1%	24.2%

P<0.05⇒**、P<0.01⇒***

＜男女別年齢層別＞

	総数		30代		40代		50代		60代		70代		80歳以上	
	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群
	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
男性														
総数	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
肺がん	1.2%	0.4%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.4%	0.0%	0.0%	1.0%	2.3%	1.1%	3.6%	0.0%
肺線維症	0.1%	0.1%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.5%	0.0%	0.0%	0.0%
無気肺	0.0%	0.2%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.4%	0.0%	0.5%
肺水腫	0.0%	0.2%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.5%	0.0%	0.0%	0.0%	0.4%	0.0%	0.0%
肺炎	2.0%	1.7%	0.0%	0.0%	1.1%	0.0%	0.4%	0.4%	1.5%	2.0%	3.6%	0.7%	4.8%	6.9%
慢性気管支炎	9.5%	8.1%	14.0%	6.9%	8.3%	5.8%	7.1%	6.2%	8.7%	6.8%	14.5%	8.5%	8.4%	13.8%
嚔声(声が分れる)	9.8%	11.6%	3.1%	9.1%	9.1%	5.8%	5.8%	3.8%	11.8%	2.9%	12.7%	4.0%	10.2%	3.4%
呼吸困難	11.1%	3.5%	2.3%	5.3%	3.2%	3.2%	10.4%	2.4%	13.8%	1.7%	2.6%	2.2%	12.0%	4.9%
息切れ	6.5%	2.2%	2.3%	2.3%	5.3%	2.1%	3.3%	2.8%	8.7%	0.5%	8.6%	2.2%	9.0%	3.4%
風邪を引きやすい	20.3%	7.6%	11.6%	1.5%	9.1%	5.3%	16.2%	6.6%	29.2%	5.4%	29.9%	11.4%	23.5%	11.8%
風邪が治りにくい	39.5%	15.8%	41.9%	19.8%	40.4%	15.8%	30.7%	13.7%	47.7%	15.1%	44.8%	15.8%	33.7%	16.3%
せき	29.4%	9.2%	27.9%	9.9%	28.3%	10.0%	35.7%	8.5%	35.4%	8.8%	37.1%	9.6%	19.3%	8.9%
たん	42.6%	35.8%	32.6%	38.9%	32.5%	47.4%	34.9%	35.5%	52.8%	35.6%	54.8%	31.6%	44.6%	29.1%
	42.5%	27.7%	30.2%	31.3%	31.3%	30.0%	35.7%	25.1%	59.5%	28.3%	55.7%	25.7%	36.1%	28.1%
女性														
総数	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
肺がん	1.6%	0.5%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.8%	0.0%	1.1%	1.1%	2.0%	1.5%	7.5%	0.0%
肺線維症	0.0%	0.2%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.7%	0.0%	0.0%
無気肺	0.0%	0.3%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	1.3%
肺水腫	0.0%	0.3%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.7%	0.0%	0.0%
肺炎	2.9%	2.3%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.8%	0.0%	2.2%	3.3%	5.9%	0.7%	10.4%	11.5%
慢性気管支炎	9.3%	8.6%	16.0%	7.9%	7.8%	4.8%	6.5%	4.0%	6.6%	8.9%	14.7%	8.9%	10.4%	19.2%
嚔声(声が分れる)	10.0%	2.1%	16.0%	3.2%	7.8%	1.0%	8.1%	2.0%	9.9%	1.1%	11.8%	2.2%	13.4%	3.8%
呼吸困難	4.9%	1.9%	4.0%	3.2%	6.4%	1.9%	2.4%	2.0%	5.5%	0.0%	2.0%	2.2%	10.4%	7.7%
息切れ	20.7%	7.0%	20.0%	0.0%	9.9%	5.7%	18.5%	5.9%	29.7%	5.6%	25.5%	10.4%	28.4%	11.5%
風邪を引きやすい	36.5%	16.3%	48.0%	17.5%	38.3%	13.3%	29.8%	17.8%	34.1%	15.6%	40.2%	15.6%	38.8%	19.2%
風邪が治りにくい	25.3%	7.2%	32.0%	7.9%	22.0%	3.8%	21.0%	6.9%	29.7%	4.4%	31.4%	9.6%	22.4%	10.3%
せき	43.6%	36.2%	32.0%	38.1%	35.5%	45.7%	37.1%	35.6%	52.7%	33.3%	52.9%	31.1%	50.7%	34.6%
たん	46.2%	30.9%	28.0%	28.6%	33.3%	33.3%	40.3%	28.7%	58.2%	31.1%	65.7%	28.1%	44.8%	37.2%
80歳以上														
総数	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
肺がん	0.9%	0.3%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	1.0%	0.9%	2.5%	0.7%	1.0%	0.0%
肺線維症	0.2%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.8%	0.0%	0.0%	0.0%
無気肺	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
肺水腫	0.0%	0.2%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.9%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
肺炎	1.2%	1.1%	0.0%	0.0%	2.4%	0.0%	0.0%	0.0%	1.0%	0.9%	1.7%	0.7%	1.0%	4.0%
慢性気管支炎	9.8%	7.7%	11.1%	5.9%	8.9%	7.7%	7.7%	10.6%	5.2%	4.3%	8.0%	7.1%	10.4%	10.4%
嚔声(声が分れる)	9.6%	4.2%	5.6%	2.9%	10.5%	2.4%	3.4%	5.5%	13.5%	4.3%	13.4%	5.8%	8.1%	3.2%
呼吸困難	12.6%	3.6%	0.0%	8.8%	5.6%	2.4%	11.1%	2.7%	19.2%	4.3%	16.8%	2.2%	13.1%	3.2%
息切れ	8.1%	2.5%	0.0%	1.5%	4.0%	2.4%	4.3%	4.5%	11.5%	0.9%	14.3%	2.2%	8.1%	3.2%
風邪を引きやすい	20.0%	8.1%	0.0%	2.9%	8.1%	4.7%	13.7%	7.3%	28.8%	5.2%	33.6%	12.4%	20.2%	12.0%
風邪が治りにくい	42.3%	15.5%	33.3%	22.1%	42.7%	18.8%	31.6%	10.0%	59.6%	14.8%	48.7%	16.1%	30.3%	14.4%
せき	33.2%	11.1%	22.2%	11.8%	35.5%	17.6%	30.8%	32.5%	40.4%	12.2%	42.0%	9.5%	17.2%	8.0%
たん	41.7%	35.5%	33.3%	39.7%	29.0%	49.4%	32.5%	35.5%	52.9%	37.4%	56.3%	32.1%	40.4%	25.6%
	39.1%	24.8%	33.3%	33.8%	29.0%	25.9%	30.8%	21.8%	60.6%	26.1%	47.1%	23.4%	30.3%	22.4%

表 1.5. 疾患割合の比較 (心臓の病気)

項目	計		男性				女性						
	件数	割合	患者群		対照群 (補正)		患者群		対照群 (補正)				
			件数	割合	件数	割合	件数	割合	件数	割合			
			患者群	対照群 (補正)	患者群	対照群 (補正)	患者群	対照群 (補正)	患者群	対照群 (補正)			
N	1,131	1,212	100.0%	100.0%	590	572	100.0%	100.0%	581	640	100.0%	100.0%	
心筋梗塞	26	18	22	2.3%	1.6%	11	15	18	2.0%	3	4	2.6%	0.6%
狭心症	76	51	57	6.7%	4.5%	36	35	35	5.5%	20	22	6.9%	3.4%
心不全	26	8	10	2.3%	0.7%	13	5	6	2.4%	3	4	2.2%	0.6%
心肥大	75	21	25	6.6%	1.9%	29	11	12	5.3%	10	13	7.9%	2.0%
不整脈	229	141	153	20.2%	12.5%	117	72	77	21.3%	112	69	16.3%	11.9%
頻脈	43	14	16	3.8%	1.2%	13	4	5	2.4%	10	11	5.2%	1.7%
動悸	262	89	94	23.2%	7.8%	102	33	34	18.5%	160	60	27.5%	9.4%

P<0.05⇨**、 P<0.01⇨***

<男女別年齢層別>

疾患	総数	年齢層別											
		30代		40代		50代		60代		70代		80歳以上	
		患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群
		割合	割合	割合	割合	割合	割合	割合	割合	割合	割合	割合	割合
		100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
男性	総数	2.0%	3.1%	0.0%	0.8%	0.0%	1.2%	0.5%	1.5%	0.5%	4.5%	3.3%	4.8%
	心筋梗塞	6.5%	2.3%	1.9%	2.1%	2.5%	2.4%	10.3%	5.4%	11.3%	7.7%	12.0%	6.4%
	狭心症	2.4%	0.8%	1.1%	0.0%	0.0%	0.5%	3.6%	0.5%	2.3%	0.4%	6.6%	3.0%
	心不全	5.3%	2.1%	0.0%	0.5%	4.1%	9.2%	0.5%	10.9%	2.2%	10.8%	5.9%	16.3%
	心肥大	21.3%	13.5%	16.0%	9.3%	5.3%	12.1%	17.4%	7.6%	24.1%	11.2%	29.0%	18.3%
	不整脈	2.4%	0.9%	0.0%	0.8%	2.3%	0.5%	4.6%	1.5%	6.3%	2.2%	3.6%	2.0%
	頻脈	18.5%	7.8%	7.0%	13.2%	6.8%	21.2%	7.6%	30.3%	13.6%	30.8%	27.7%	6.9%
	動悸	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
	心筋梗塞	3.1%	1.4%	0.0%	0.0%	2.4%	1.0%	1.1%	1.1%	2.9%	6.7%	3.0%	9.0%
	狭心症	6.1%	4.8%	2.8%	1.9%	4.0%	3.0%	11.0%	7.8%	12.7%	10.4%	6.0%	7.7%
心不全	2.4%	1.0%	2.1%	0.0%	0.0%	0.0%	4.4%	1.1%	2.0%	0.7%	6.0%	3.8%	
心肥大	5.3%	2.1%	0.0%	0.0%	4.8%	2.0%	5.5%	1.1%	9.8%	3.7%	6.0%	5.1%	
不整脈	21.3%	13.5%	16.0%	4.8%	12.8%	14.3%	18.5%	5.0%	25.3%	10.0%	28.4%	16.7%	
頻脈	2.4%	0.9%	0.0%	1.6%	2.8%	0.0%	2.4%	1.1%	2.9%	2.2%	3.0%	1.3%	
動悸	18.5%	5.9%	12.0%	11.3%	4.8%	17.7%	7.9%	20.9%	2.2%	26.5%	11.9%	22.4%	
女性	総数	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
	心筋梗塞	2.6%	0.6%	0.0%	1.5%	0.0%	0.0%	1.9%	0.0%	5.9%	0.0%	6.1%	2.4%
	狭心症	6.9%	3.4%	0.0%	0.8%	0.9%	1.8%	9.6%	3.5%	10.1%	5.1%	16.2%	5.6%
	心不全	2.2%	0.6%	0.0%	0.0%	0.0%	0.9%	2.9%	0.0%	2.5%	0.0%	7.1%	2.4%
	心肥大	7.9%	2.0%	0.0%	2.9%	1.2%	3.4%	12.5%	0.0%	11.8%	0.7%	14.1%	6.4%
	不整脈	19.3%	11.9%	0.0%	5.6%	9.4%	16.2%	10.0%	23.1%	12.2%	29.4%	13.9%	16.0%
	頻脈	5.2%	1.7%	0.0%	1.2%	4.3%	0.9%	7.7%	2.6%	9.2%	2.2%	4.0%	2.4%
	動悸	27.5%	9.4%	0.0%	5.9%	15.3%	9.4%	38.5%	7.0%	34.5%	15.3%	31.3%	8.8%
	心筋梗塞	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
	狭心症	6.9%	3.4%	0.0%	0.8%	0.9%	1.8%	9.6%	3.5%	10.1%	5.1%	16.2%	5.6%
心不全	2.2%	0.6%	0.0%	0.0%	0.0%	0.9%	2.9%	0.0%	2.5%	0.0%	7.1%	2.4%	
心肥大	7.9%	2.0%	0.0%	2.9%	1.2%	3.4%	12.5%	0.0%	11.8%	0.7%	14.1%	6.4%	
不整脈	19.3%	11.9%	0.0%	5.6%	9.4%	16.2%	10.0%	23.1%	12.2%	29.4%	13.9%	16.0%	
頻脈	5.2%	1.7%	0.0%	1.2%	4.3%	0.9%	7.7%	2.6%	9.2%	2.2%	4.0%	2.4%	
動悸	27.5%	9.4%	0.0%	5.9%	15.3%	9.4%	38.5%	7.0%	34.5%	15.3%	31.3%	8.8%	

表 1.6. 疾患割合の比較 (高血圧や血管の病気)

項目	計				男性				女性				
	件数		割合		件数		割合		件数		割合		
	患者群	対照群(補正)	患者群	対照群(補正)	患者群	対照群(補正)	患者群	対照群(補正)	患者群	対照群(補正)	患者群	対照群(補正)	
N	1,131	1,212	100.0%	100.0%	590	572	100.0%	100.0%	581	581	100.0%	100.0%	
高血圧	386	319	34.1%	28.2%	**	162	174	34.0%	30.4%	199	157	34.3%	27.8%
低血圧	143	78	12.6%	6.9%	**	87	20	7.1%	3.7%	104	61	17.9%	9.5%
動脈硬化	64	31	3.6%	2.7%	**	29	24	2.5%	4.4%	35	7	6.0%	1.3%
動脈瘤	18	11	1.3%	1.0%		14	11	2.5%	1.9%	4	1	0.7%	0.2%
静脈炎	3	0	0.3%	0.0%		0	0	0.0%	0.0%	3	0	0.5%	0.0%
静脈瘤	39	19	3.4%	1.7%	**	13	7	2.4%	1.2%	26	13	4.5%	2.2%

P<0.05⇒*・P<0.01⇒**

<男女別年齢層別>

総数	30代		40代		50代		60代		70代		80歳以上	
	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群
総数	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
高血圧	34.1%	29.0%	0.0%	5.3%	10.5%	26.1%	20.9%	45.1%	34.1%	50.2%	41.2%	59.0%
低血圧	12.6%	6.8%	16.3%	5.3%	15.1%	13.7%	10.4%	10.3%	3.9%	14.5%	5.9%	6.6%
動脈硬化	5.7%	3.0%	0.0%	0.0%	1.1%	3.7%	0.0%	5.6%	2.4%	9.5%	5.5%	12.0%
動脈瘤	1.6%	1.1%	0.0%	0.0%	0.5%	0.0%	0.0%	1.0%	1.5%	3.2%	2.9%	5.4%
静脈炎	0.3%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.5%	0.0%	0.5%	0.0%	0.6%
静脈瘤	3.4%	1.7%	0.0%	0.0%	1.1%	1.7%	1.9%	5.6%	1.5%	5.0%	1.5%	4.8%
男性	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
高血圧	34.0%	30.4%	0.0%	7.9%	14.2%	1.0%	28.2%	0.0%	42.9%	0.0%	50.0%	62.7%
低血圧	7.1%	3.7%	4.0%	23.8%	5.7%	1.9%	5.6%	2.0%	5.5%	1.1%	13.7%	0.0%
動脈硬化	5.3%	4.9%	0.0%	41.3%	1.4%	3.8%	4.0%	0.0%	5.5%	0.0%	8.8%	0.0%
動脈瘤	2.5%	2.1%	0.0%	42.9%	0.0%	1.9%	0.0%	3.0%	1.1%	3.3%	4.9%	0.0%
静脈炎	0.0%	0.0%	0.0%	95.2%	0.0%	6.7%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	7.8%	0.0%
静脈瘤	2.4%	1.2%	0.0%	65.1%	0.0%	4.8%	0.0%	5.5%	1.1%	4.9%	0.0%	4.5%
女性	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
高血圧	34.3%	27.8%	0.0%	2.9%	4.8%	5.9%	23.9%	16.4%	47.1%	37.4%	50.4%	56.6%
低血圧	17.9%	9.5%	33.3%	8.8%	25.8%	12.9%	22.2%	16.4%	14.4%	5.2%	15.1%	6.6%
動脈硬化	6.0%	1.3%	0.0%	0.0%	0.8%	0.0%	3.4%	0.0%	5.8%	1.7%	10.1%	1.5%
動脈瘤	0.7%	0.2%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	1.0%	0.0%	0.0%	1.7%	0.0%
静脈炎	0.5%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	1.0%	0.0%	0.8%	0.0%	0.0%
静脈瘤	4.5%	2.0%	0.0%	0.0%	2.4%	3.4%	2.7%	5.8%	0.9%	5.0%	0.0%	5.1%

表 1.7. 疾患割合の比較 (肝臓・胆のう・脾臓の病気)

項目	計						男性						女性							
	件数		割合		割合		件数		割合		割合		件数		割合		割合			
	患者群	対照群(補正)	患者群	対照群(補正)	患者群	対照群(補正)	患者群	対照群(補正)	患者群	対照群(補正)	患者群	対照群(補正)	患者群	対照群(補正)	患者群	対照群(補正)	患者群	対照群(補正)		
N	1,131	1,212	100.0%	100.0%	550	572	100.0%	100.0%	581	640	100.0%	100.0%	550	572	100.0%	100.0%	581	640	100.0%	100.0%
肝臓がん	13	9	1.1%	0.8%	7	4	1.3%	0.8%	6	5	1.0%	0.8%	7	4	1.3%	0.8%	6	5	1.0%	0.7%
胆のうがん	2	4	0.2%	0.3%	2	4	0.4%	0.3%	0	2	0.0%	0.2%	0	3	0.0%	0.2%	0	3	0.0%	0.4%
B型肝炎	33	11	2.9%	1.0%	15	6	2.7%	1.1%	18	5	3.1%	1.0%	15	6	2.7%	1.1%	18	5	3.1%	0.9%
C型肝炎	24	16	2.1%	1.4%	8	7	1.5%	1.0%	16	9	2.8%	1.5%	8	7	1.5%	1.0%	16	9	2.8%	1.6%
肝機能障害	132	35	11.7%	3.1%	71	21	12.9%	3.8%	61	14	10.5%	2.3%	71	21	12.9%	3.8%	61	14	10.5%	2.3%
胆のう炎	28	23	2.5%	2.1%	13	14	2.4%	2.6%	15	9	2.6%	1.7%	13	14	2.4%	2.6%	15	9	2.6%	1.6%
胆石症	95	62	8.4%	5.3%	43	30	7.8%	5.5%	52	32	9.0%	5.6%	43	30	7.8%	5.5%	52	32	9.0%	5.4%
黄疸	29	17	1.9%	1.5%	14	8	2.5%	1.5%	15	9	2.6%	1.5%	14	8	2.5%	1.5%	15	9	2.6%	1.4%
脾腫	7	3	0.6%	0.2%	2	2	0.4%	0.3%	5	1	0.9%	0.1%	2	2	0.4%	0.3%	5	1	0.9%	0.2%

P<0.05⇒*・P<0.01⇒**

<男女別年齢層別>

項目	総数		30代		40代		50代		60代		70代		80歳以上		
	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	
総数	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	
肝臓がん	1.1%	0.8%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.4%	0.0%	2.6%	1.5%	1.4%	1.8%	2.4%	1.0%	
胆のうがん	0.2%	0.3%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.5%	0.5%	0.0%	0.4%	0.6%	1.0%	
B型肝炎	2.9%	1.0%	7.0%	0.8%	1.5%	0.0%	3.3%	1.4%	3.6%	1.0%	4.5%	1.5%	0.6%	1.0%	
C型肝炎	2.1%	1.5%	0.0%	0.0%	1.1%	0.0%	1.7%	0.5%	3.1%	2.0%	3.6%	3.7%	1.8%	1.5%	
肝機能障害	11.7%	2.9%	7.0%	0.8%	6.8%	2.1%	11.2%	4.7%	16.9%	2.4%	14.5%	3.7%	11.4%	2.5%	
胆のう炎	2.5%	2.1%	2.3%	0.8%	0.4%	1.6%	1.9%	2.6%	2.9%	5.0%	2.4%	2.4%	3.4%	3.4%	
胆石症	8.4%	5.6%	4.7%	3.1%	3.0%	2.1%	5.8%	5.2%	5.1%	8.8%	12.7%	7.4%	19.9%	5.4%	
黄疸	2.6%	1.6%	0.0%	0.6%	0.5%	1.7%	0.9%	4.1%	2.9%	5.0%	2.2%	2.4%	1.5%	1.5%	
脾腫	0.6%	0.2%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.4%	0.0%	0.5%	0.5%	1.8%	0.7%	0.6%	0.0%	
男性	総数	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群
肝臓がん	1.3%	0.9%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	2.2%	2.2%	2.9%	1.5%	3.0%	1.3%	
胆のうがん	0.4%	0.2%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	1.1%	0.0%	0.0%	0.0%	1.5%	1.3%	
B型肝炎	2.7%	1.0%	0.0%	1.6%	1.4%	0.0%	2.4%	3.0%	4.4%	1.1%	4.9%	0.7%	1.5%	0.0%	
C型肝炎	1.5%	1.4%	0.0%	0.0%	0.0%	1.0%	1.6%	0.0%	3.3%	2.2%	2.9%	3.0%	0.0%	1.3%	
肝機能障害	12.9%	3.5%	8.0%	1.6%	10.6%	3.8%	10.5%	6.9%	14.3%	1.1%	19.6%	3.0%	11.9%	3.8%	
胆のう炎	2.4%	2.4%	0.0%	0.0%	0.7%	2.9%	2.4%	2.0%	2.2%	5.9%	3.0%	1.5%	3.8%	3.8%	
胆石症	7.8%	5.6%	0.0%	1.6%	4.3%	1.9%	8.1%	5.0%	4.4%	10.0%	11.8%	8.1%	16.4%	5.1%	
黄疸	2.5%	1.7%	0.0%	1.6%	1.4%	0.0%	1.6%	0.0%	5.5%	3.3%	2.9%	2.2%	3.0%	3.8%	
脾腫	0.4%	0.3%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.8%	0.0%	0.0%	1.1%	1.0%	0.7%	0.0%	0.0%	
女性	総数	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群
肝臓がん	1.0%	0.8%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.9%	0.0%	2.9%	0.9%	0.0%	2.2%	2.0%	0.8%	
胆のうがん	0.0%	0.5%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.9%	0.0%	0.7%	0.0%	0.8%	
B型肝炎	3.1%	0.9%	16.7%	0.0%	1.6%	0.0%	4.3%	0.0%	2.9%	0.9%	4.2%	2.2%	0.0%	1.6%	
C型肝炎	2.8%	1.6%	0.0%	0.0%	2.4%	0.0%	1.7%	0.0%	2.9%	1.7%	4.2%	4.4%	3.0%	1.6%	
肝機能障害	10.5%	2.3%	5.6%	0.0%	2.3%	0.0%	12.0%	2.7%	19.2%	3.5%	10.1%	4.4%	11.1%	1.6%	
胆のう炎	2.6%	1.7%	5.6%	1.5%	0.0%	0.0%	2.6%	1.8%	2.9%	3.5%	4.2%	0.0%	3.0%	3.2%	
胆石症	9.0%	5.6%	11.1%	4.4%	1.6%	3.4%	5.5%	7.8%	13.4%	6.6%	13.4%	6.6%	22.2%	5.6%	
黄疸	2.6%	1.4%	0.0%	0.0%	1.2%	1.7%	1.8%	2.9%	2.6%	2.2%	2.2%	2.2%	2.0%	0.0%	
脾腫	0.9%	0.2%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	1.0%	0.0%	2.5%	0.7%	1.0%	0.0%	

表 1 8. 疾患割合の比較 (すい臓の病気)

項目	計													
	男性						女性							
	患者群		対照群(補正)		割合		患者群		対照群(補正)		割合			
N	1,131	1,131	1,212	100.0%	100.0%	100.0%	550	572	100.0%	100.0%	640	581	100.0%	100.0%
すい臓がん	6	2	2	0.5%	0.1%	0.1%	3	1	0.5%	0.1%	1	3	0.5%	0.1%
すい炎	44	19	20	3.9%	1.7%	1.7%	17	9	3.1%	1.5%	11	27	4.6%	1.8%
糖尿病	113	67	72	10.0%	6.0%	6.0%	63	49	11.5%	8.9%	20	50	8.6%	3.2%

P<0.05⇒*・P<0.01⇒**

<男女別年齢層別>

項目	計																																			
	30代						40代						50代						60代						70代						80歳以上					
	患者群		対照群		割合		患者群		対照群		割合		患者群		対照群		割合		患者群		対照群		割合		患者群		対照群		割合							
総数	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%						
すい臓がん	0.5%	0.2%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.5%						
すい炎	3.9%	1.7%	2.3%	1.5%	1.6%	1.0%	1.8%	2.0%	4.8%	2.0%	2.2%	2.2%	2.2%	4.9%	5.0%	1.8%	1.5%	5.0%	5.0%	5.0%	1.8%	1.8%	6.0%	1.5%	6.0%	1.5%	6.0%	1.5%	7.4%							
糖尿病	10.0%	5.9%	0.0%	0.8%	4.7%	5.8%	4.3%	5.9%	7.3%	5.9%	7.8%	14.3%	16.3%	23.5%	17.9%	12.8%	9.6%	11.8%	5.9%	20.8%	9.6%	13.9%	7.4%	13.9%	7.4%	13.9%	7.4%	13.9%	7.4%							
男性	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%							
女性	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%						
すい臓がん	0.5%	0.2%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%						
すい炎	4.6%	1.7%	0.0%	1.5%	3.2%	2.4%	5.1%	1.8%	3.8%	0.9%	5.0%	1.5%	7.1%	2.4%	2.4%	2.4%	4.3%	9.6%	4.3%	16.5%	2.9%	11.1%	4.0%	11.1%	4.0%	11.1%	4.0%	11.1%	4.0%							
糖尿病	8.6%	3.1%	0.0%	1.5%	1.6%	2.4%	4.3%	2.7%	4.3%	2.7%	4.3%	9.6%	4.3%	16.5%	2.9%	11.1%	4.3%	16.5%	4.3%	16.5%	2.9%	11.1%	4.0%	11.1%	4.0%	11.1%	4.0%	11.1%	4.0%							

P<0.05⇒*・P<0.01⇒**

表 1 9. 疾患割合の比較 (腎臓・膀胱の病気)

項目	計																
	男性						女性										
	患者群		対照群(補正)		割合		患者群		対照群(補正)		割合		患者群		対照群(補正)		割合
N	1,131	1,131	1,212	100.0%	100.0%	100.0%	550	572	100.0%	100.0%	100.0%	640	581	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
腎臓がん	4	3	4	0.4%	0.3%	0.3%	3	2	0.5%	0.3%	0.3%	2	2	0.2%	0.3%	0.3%	0.3%
膀胱がん	9	3	3	0.8%	0.3%	0.3%	8	3	1.5%	0.5%	0.5%	1	0	0.2%	0.0%	0.0%	0.0%
腎炎	68	38	42	6.0%	3.4%	3.4%	21	11	3.8%	2.0%	2.1%	47	27	8.1%	4.6%	4.7%	4.7%
膀胱炎	201	173	190	17.8%	15.3%	15.3%	95	18	17.2%	3.3%	3.7%	166	155	26.0%	26.7%	26.4%	26.4%
腎臓石	38	23	23	3.4%	2.0%	2.0%	29	13	5.3%	2.3%	2.7%	9	10	1.5%	1.8%	1.7%	1.7%
尿管結石	58	68	72	5.1%	6.0%	6.0%	49	52	8.2%	9.5%	9.4%	13	16	2.2%	2.7%	2.8%	2.8%
膀胱結石	14	10	12	1.2%	0.9%	0.9%	11	8	2.0%	1.4%	1.6%	3	2	0.5%	0.4%	0.5%	0.5%
血尿	155	70	75	13.7%	6.2%	6.2%	55	28	10.0%	5.1%	5.1%	100	42	17.2%	7.2%	7.2%	7.2%
蛋白尿	88	54	56	7.8%	4.8%	4.8%	39	23	7.1%	4.3%	4.4%	49	30	8.4%	5.2%	5.2%	5.2%

P<0.05⇒*・P<0.01⇒**

＜男女別年齢層別＞

	総数		30代		40代		50代		60代		70代		80歳以上	
	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群
	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
総数	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
腎がん	0.4%	0.3%	0.0%	0.0%	0.4%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.5%
膀胱がん	0.8%	0.2%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
腎炎	6.0%	3.5%	7.0%	1.5%	4.2%	1.6%	5.8%	3.3%	7.2%	5.4%	7.2%	3.3%	6.0%	4.9%
膀胱炎	17.8%	15.7%	16.3%	13.0%	14.0%	11.8%	17.8%	16.6%	18.5%	18.0%	26.2%	18.4%	12.0%	14.3%
腎結石	3.4%	1.9%	2.3%	0.0%	2.1%	3.3%	3.3%	1.9%	4.6%	2.4%	2.5%	2.4%	2.4%	1.5%
尿管結石	5.1%	5.9%	9.3%	6.9%	3.4%	6.8%	5.8%	5.7%	4.6%	6.3%	7.7%	5.1%	3.0%	5.4%
膀胱結石	1.2%	1.0%	0.0%	0.0%	0.8%	0.8%	0.4%	0.5%	1.5%	0.5%	1.8%	2.2%	2.4%	1.5%
血尿	13.7%	6.2%	7.0%	6.1%	9.8%	5.8%	11.2%	6.2%	19.5%	8.3%	15.8%	5.1%	15.7%	5.9%
蛋白尿	7.8%	4.6%	2.3%	6.1%	6.4%	8.4%	10.0%	3.3%	9.7%	2.0%	7.2%	5.1%	6.6%	3.4%
男性	総数	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
腎がん	0.5%	0.3%	0.0%	0.0%	0.7%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	1.3%
膀胱がん	1.5%	0.5%	0.0%	0.0%	0.7%	1.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
腎炎	3.8%	2.1%	4.0%	0.0%	2.8%	1.0%	3.2%	1.0%	5.5%	3.3%	5.9%	3.0%	1.5%	3.8%
膀胱炎	6.4%	3.7%	12.0%	4.8%	5.7%	2.9%	4.8%	1.0%	3.3%	3.3%	10.8%	6.7%	6.0%	2.6%
腎結石	5.3%	2.1%	4.0%	0.0%	4.3%	2.9%	2.4%	3.0%	8.8%	1.1%	7.8%	2.2%	4.5%	2.6%
尿管結石	8.2%	9.4%	16.0%	9.5%	6.4%	10.5%	7.3%	8.9%	9.9%	8.9%	9.8%	8.1%	6.0%	11.5%
膀胱結石	2.0%	1.6%	0.0%	0.0%	1.4%	1.0%	0.0%	1.0%	3.3%	0.0%	2.0%	4.4%	6.0%	1.3%
血尿	10.0%	5.1%	12.0%	4.8%	9.9%	4.8%	4.8%	5.0%	11.0%	5.6%	9.8%	4.4%	17.9%	6.4%
蛋白尿	7.1%	4.4%	0.0%	6.3%	5.0%	6.7%	9.7%	3.0%	9.9%	1.1%	7.8%	5.9%	4.5%	2.6%
女性	総数	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
腎がん	0.2%	0.3%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
膀胱がん	0.2%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
腎炎	8.1%	4.7%	11.1%	2.9%	5.6%	2.4%	8.5%	5.5%	8.7%	7.0%	8.4%	3.6%	9.1%	5.6%
膀胱炎	28.6%	26.4%	22.2%	20.6%	23.4%	22.4%	31.6%	30.9%	31.7%	29.6%	39.5%	29.9%	16.2%	21.6%
腎結石	1.5%	1.7%	0.0%	0.0%	1.2%	1.2%	4.3%	0.9%	1.0%	3.5%	1.7%	2.9%	1.0%	0.8%
尿管結石	2.2%	2.8%	0.0%	4.4%	0.0%	2.4%	4.3%	2.7%	0.0%	4.3%	5.9%	2.2%	1.0%	1.6%
膀胱結石	0.5%	0.5%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.9%	0.0%	0.0%	0.9%	1.7%	0.0%	0.0%	1.6%
血尿	17.2%	7.2%	0.0%	7.4%	9.7%	7.1%	17.9%	7.3%	26.9%	10.4%	21.0%	5.8%	14.1%	5.6%
蛋白尿	8.4%	4.8%	5.6%	5.9%	8.1%	10.6%	10.3%	3.6%	9.6%	2.6%	6.7%	4.4%	8.1%	4.0%

表 2.0. 疾患割合の比較 (食道・胃・腸・肛門の病気)

項目	Fiedor 疾患と POB、POQ 間の関連が強いと思われる項目		Fiedor 疾患と POB、POQ 間の関連が弱いと思われる項目		計						男性						女性					
	疾患基準		疾患基準		件数		割合		件数		割合		件数		割合		件数		割合			
	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群		
	1,131	1,131	1,212	1,212	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	550	572	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	581	640	100.0%	100.0%	581	640		
N	1,131	1,131	1,212	1,212	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	550	572	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	581	640	100.0%	100.0%	581	640		
食道がん	2	2	2	0.2%	0.1%	0.1%	0.1%	2	2	0.4%	0.3%	0.3%	0.3%	0	0	0.0%	0.0%	0	0			
胃がん	19	10	12	1.7%	0.9%	0.9%	0.7%	14	10	2.5%	1.5%	1.7%	1.5%	5	2	0.9%	0.3%	5	2			
大腸がん	20	19	21	1.8%	1.7%	1.7%	1.7%	13	9	2.4%	1.7%	1.7%	1.7%	7	10	1.2%	1.6%	7	11			
大腸ポリープ	139	82	91	12.3%	7.3%	7.3%	**	89	54	16.2%	9.8%	10.5%	9.8%	50	28	8.6%	4.8%	48	31			
慢性胃炎	127	72	81	11.2%	6.4%	6.4%	**	62	65	11.8%	6.3%	6.8%	6.3%	62	38	10.7%	6.5%	62	43			
胃潰瘍	148	101	103	13.1%	9.0%	9.0%	**	95	59	17.3%	10.8%	10.7%	10.8%	53	42	9.1%	7.2%	53	42			
十二指腸潰瘍	113	64	67	10.0%	5.7%	5.7%	**	82	44	14.9%	8.0%	8.2%	8.0%	31	20	5.3%	3.4%	31	20			
腸閉塞	26	8	10	2.3%	0.7%	0.7%	**	10	6	1.8%	1.2%	1.2%	1.2%	16	2	2.8%	0.3%	16	3			
下痢	388	398	417	34.3%	35.2%	35.2%	**	203	210	36.9%	38.2%	37.6%	38.2%	185	188	31.8%	32.4%	185	202			
便秘	456	352	387	40.3%	31.1%	31.1%	**	160	107	29.1%	19.5%	20.3%	19.5%	296	245	50.9%	42.1%	296	245			
腹部膨満感(おなかが張る)	278	119	126	24.6%	10.5%	10.5%	**	107	40	19.5%	7.3%	7.2%	7.3%	171	79	29.4%	13.6%	171	65			
痔疾(ち)	311	238	277	27.5%	22.8%	22.8%	**	164	146	29.8%	26.9%	26.9%	26.9%	147	112	25.3%	19.3%	147	123			

* P<0.05 ** P<0.01 ***

< 男女別年齢層別 >

疾患	総数		30代		40代		50代		60代		70代		80歳以上	
	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群
	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
総数	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
食道がん	0.2%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.4%	0.4%	0.5%	
胃がん	1.7%	1.0%	0.0%	0.4%	0.0%	0.4%	0.0%	0.4%	0.0%	1.5%	2.7%	2.2%	4.8%	
大腸がん	1.8%	1.7%	0.0%	0.0%	0.0%	0.8%	0.9%	3.1%	3.1%	3.6%	2.2%	1.8%	3.0%	
大腸ポリープ	12.3%	7.5%	4.7%	0.8%	3.4%	2.6%	9.5%	5.2%	15.4%	9.3%	20.8%	14.3%	17.5%	
慢性胃炎	11.2%	6.7%	11.6%	6.1%	4.2%	3.7%	12.9%	7.1%	17.9%	5.9%	14.0%	9.2%	8.4%	
胃潰瘍	13.1%	8.5%	4.7%	3.8%	10.6%	8.9%	13.3%	10.0%	15.9%	8.8%	17.2%	8.8%	10.2%	
十二指腸潰瘍	10.0%	5.5%	4.7%	2.3%	8.3%	4.2%	9.5%	6.2%	13.8%	7.8%	12.7%	7.0%	6.6%	
腸閉塞	2.3%	0.8%	2.3%	0.8%	3.0%	0.0%	1.7%	0.9%	1.5%	3.6%	1.1%	1.2%	2.0%	
下痢	34.3%	34.4%	37.2%	45.0%	30.6%	46.3%	36.9%	39.3%	42.1%	33.9%	28.3%	27.1%	21.7%	
便秘	40.3%	31.9%	37.2%	33.6%	26.4%	28.4%	34.4%	31.8%	44.6%	25.4%	50.7%	35.7%	53.0%	
腹部膨満感(おなかが張る)	24.6%	10.4%	16.3%	11.5%	18.5%	13.7%	27.0%	11.4%	32.3%	8.8%	28.5%	9.9%	18.7%	
痔疾(ち)	27.5%	22.9%	9.3%	16.8%	18.1%	17.4%	32.4%	24.6%	32.8%	24.9%	33.9%	26.1%	25.3%	
男性	総数	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群
	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
食道がん	0.4%	0.3%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.7%	0.0%	
胃がん	2.5%	1.7%	0.0%	0.0%	0.7%	0.0%	0.8%	0.0%	2.2%	3.9%	3.7%	3.0%	3.8%	
大腸がん	2.4%	1.7%	0.0%	0.0%	0.7%	0.0%	0.8%	1.0%	3.3%	4.4%	5.9%	2.2%	3.0%	
大腸ポリープ	16.2%	10.5%	0.0%	1.6%	5.7%	3.8%	12.1%	5.9%	17.6%	14.4%	31.4%	22.2%	26.9%	
慢性胃炎	11.8%	6.6%	12.0%	3.2%	5.5%	1.9%	13.7%	6.9%	17.6%	6.7%	15.7%	11.9%	11.9%	
胃潰瘍	17.3%	10.7%	8.0%	6.3%	16.3%	8.6%	18.5%	11.1%	22.0%	11.1%	22.5%	11.1%	6.0%	
十二指腸潰瘍	14.9%	8.2%	8.0%	3.2%	12.8%	4.8%	16.9%	6.9%	20.9%	10.0%	15.7%	12.6%	9.0%	
腸閉塞	1.8%	1.2%	4.0%	0.0%	3.5%	0.0%	0.8%	2.0%	0.0%	2.0%	2.0%	1.5%	2.6%	
下痢	36.9%	37.6%	44.0%	49.2%	31.9%	47.6%	37.9%	41.6%	41.8%	33.3%	40.2%	31.9%	24.4%	
便秘	29.1%	20.3%	16.0%	17.5%	14.9%	14.3%	25.0%	19.8%	29.7%	15.6%	42.2%	28.9%	50.7%	
腹部膨満感(おなかが張る)	19.5%	7.2%	8.0%	6.3%	13.5%	10.5%	23.4%	4.0%	27.5%	8.9%	17.6%	9.6%	20.9%	
痔疾(ち)	29.8%	26.9%	8.0%	14.3%	19.1%	18.1%	31.5%	24.8%	35.2%	30.0%	39.2%	34.1%	35.9%	

項目	総数		30代		40代		50代		60代		70代		80歳以上	
	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群
	100.0%	100.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
女性	100.0%	100.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
食道がん	0.9%	0.3%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	1.0%	0.7%	0.7%	2.0%	0.0%	
胃がん	1.2%	1.7%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.9%	0.9%	2.9%	1.7%	2.2%	1.0%	3.2%	
大腸がん	8.6%	4.8%	11.1%	0.0%	0.8%	1.2%	6.8%	4.5%	13.5%	5.2%	11.8%	6.6%	11.1%	
大腸ポリープ	10.7%	6.7%	11.1%	8.8%	4.8%	5.9%	12.0%	7.3%	18.3%	5.2%	12.6%	6.1%	7.2%	
慢性胃炎	9.1%	6.6%	0.0%	1.5%	4.0%	9.4%	7.7%	8.2%	10.6%	7.0%	12.6%	6.6%	13.1%	
十二指腸潰瘍	5.3%	3.1%	0.0%	1.5%	3.2%	3.5%	1.7%	5.5%	7.7%	6.1%	10.1%	1.5%	5.1%	
腸胃薬	2.8%	0.5%	0.0%	1.5%	2.4%	2.4%	2.6%	0.0%	2.9%	0.0%	5.0%	0.0%	1.6%	
下痢	31.8%	31.6%	27.8%	41.2%	29.0%	44.7%	35.9%	47.3%	42.3%	31.3%	28.6%	24.2%	20.0%	
便秘	50.9%	42.3%	66.7%	48.5%	39.5%	45.9%	44.4%	42.7%	57.7%	33.0%	58.0%	42.3%	54.5%	
腹部膨満感(おなかが張る)	29.4%	13.3%	21.8%	18.2%	24.2%	17.8%	30.8%	18.2%	36.5%	8.7%	37.8%	10.2%	17.2%	
痔疾(痔)	25.3%	19.2%	11.1%	19.1%	16.9%	16.5%	33.3%	24.5%	30.8%	20.9%	29.4%	18.2%	16.0%	

表 2-1. 疾患割合の比較 (血液・リンパの病気)

項目	計		男性		女性	
	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群
	1131	1212	550	572	581	640
PCOP 濃度と PCB、PCDD、PCDF の濃度が高いとの関係が強いと判断された項目	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
N	1131	1212	550	572	581	640
白血球	1	1	1	1	0	0
悪性リンパ腫	2	11	0.2%	0.9%	0	0
高脂血症	153	93	13.5%	8.2%	1	7
貧血	209	141	18.5%	12.5%	87	45
リンパ節の腫大(リンパの腫れ)	31	9	2.7%	0.8%	153	128

P<0.05⇒*・P<0.01⇒**

< 男女別年齢層別 >

項目	総数		30代		40代		50代		60代		70代		80歳以上	
	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群
	100.0%	100.0%	0.0%	0.0%	0.4%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.4%	0.0%	
女性	100.0%	100.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	
白血球	0.1%	0.1%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	
悪性リンパ腫	0.2%	0.9%	0.0%	0.5%	0.0%	0.9%	0.0%	0.5%	1.0%	0.5%	1.1%	0.0%	1.5%	
高脂血症	13.5%	8.4%	4.7%	3.8%	5.7%	4.2%	11.6%	8.1%	22.6%	9.3%	22.2%	13.2%	9.0%	
貧血	18.5%	12.4%	14.0%	18.3%	18.5%	15.8%	22.8%	19.4%	18.5%	10.2%	13.1%	7.4%	20.5%	
リンパ節の腫大(リンパの腫れ)	2.7%	0.9%	0.0%	2.3%	1.9%	1.1%	3.3%	0.9%	5.1%	0.0%	2.3%	1.5%	1.8%	
男性	100.0%	100.0%	0.0%	0.0%	0.7%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	
白血球	0.2%	0.7%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	
悪性リンパ腫	0.2%	0.7%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	
高脂血症	12.0%	9.1%	8.0%	7.9%	5.0%	7.6%	12.9%	6.9%	19.8%	10.0%	14.7%	13.3%	11.9%	
貧血	10.2%	3.8%	4.0%	3.2%	7.8%	3.8%	9.7%	4.0%	9.9%	3.3%	10.8%	5.9%	17.9%	
リンパ節の腫大(リンパの腫れ)	2.5%	0.3%	0.0%	1.6%	0.7%	1.0%	4.0%	0.0%	5.5%	0.0%	1.0%	0.0%	3.0%	
女性	100.0%	100.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	
白血球	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	
悪性リンパ腫	0.2%	1.1%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	
高脂血症	15.0%	7.8%	0.0%	0.0%	6.5%	0.0%	10.3%	9.1%	25.0%	8.7%	28.6%	13.1%	7.1%	
貧血	26.3%	20.0%	27.8%	32.4%	30.6%	30.6%	36.8%	33.6%	26.0%	15.7%	15.1%	8.8%	22.2%	
リンパ節の腫大(リンパの腫れ)	2.9%	1.4%	0.0%	2.9%	3.2%	1.2%	2.6%	1.8%	4.8%	0.0%	3.4%	2.9%	1.0%	

表 2.2. 疾患割合の比較 (子宮・卵巣・婦人科系の病気)

	PeCDF濃度との関連が強いと評価された項目	血中p-CDF、PCB、PCDD濃度との関係が強いと評価された項目	女性					
			件数			割合		
			患者群	対照群(補正)	対照群	患者群	対照群(補正)	対照群
N	581	581	640	100.0%	100.0%	100.0%		
子宮がん	9	11	12	1.5%	1.9%	1.9%		
卵巣がん	2	1	1	0.3%	0.1%	0.1%		
乳がん	13	8	10	2.2%	1.4%	1.4%		
子宮内腫瘍	33	32	34	5.7%	5.5%	5.5%		
子宮筋腫	90	95	102	15.5%	16.4%	16.4%		
卵巣のう腫	22	19	21	3.8%	3.2%	3.2%		
月経困難症(生理痛)	97	73	73	16.7%	12.6%	12.6% *		
不正出血	52	40	44	9.0%	6.9%	6.9%		
月経不順	81	81	82	13.9%	13.9%	13.9%		
過多月経(月経が多い)	82	34	35	14.1%	5.8%	5.8% **		
過少月経(月経が少ない)	29	6	7	5.0%	1.1%	1.1% **		

P<0.05⇒*・P<0.01⇒**

< 男女別年齢層別 >

	総数		30代		40代		50代		60代		70代		80歳以上	
	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群
	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
女性	15.5%	3.8%	16.7%	11.4%	12.1%	11.8%	22.2%	17.3%	17.3%	16.5%	16.0%	24.8%	12.1%	12.8%
子宮がん	1.5%	1.9%	0.0%	0.0%	0.0%	1.2%	0.9%	0.9%	0.9%	0.9%	2.5%	2.2%	3.0%	4.8%
卵巣がん	0.3%	0.2%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	1.0%	0.0%	0.8%	0.0%	0.0%	0.8%
乳がん	2.2%	1.6%	0.0%	1.5%	1.6%	0.0%	2.6%	1.8%	3.8%	2.6%	0.8%	0.7%	3.0%	2.4%
子宮内腫瘍	5.7%	5.3%	0.0%	7.4%	6.5%	4.7%	10.3%	14.5%	5.8%	4.3%	4.2%	1.5%	2.0%	1.6%
子宮筋腫	15.5%	15.9%	0.0%	5.9%	12.1%	11.8%	22.2%	17.3%	17.3%	16.5%	16.0%	24.8%	12.1%	12.8%
卵巣のう腫	3.8%	3.3%	0.0%	2.9%	2.9%	1.2%	5.1%	4.5%	2.9%	6.1%	2.5%	2.2%	0.0%	2.4%
月経困難症(生理痛)	16.7%	11.4%	33.3%	14.7%	22.6%	23.5%	23.9%	18.2%	18.3%	8.7%	9.2%	6.6%	5.1%	3.2%
不正出血	9.0%	6.9%	16.7%	11.8%	7.3%	11.8%	9.4%	10.9%	17.3%	7.0%	5.0%	0.7%	5.1%	1.6%
月経不順	13.9%	12.8%	16.7%	19.4%	24.7%	24.7%	17.9%	20.9%	16.3%	10.4%	11.8%	2.2%	2.0%	9.6%
過多月経(月経が多い)	14.1%	5.5%	16.7%	8.8%	15.3%	9.4%	18.8%	10.0%	17.3%	5.2%	12.6%	2.9%	5.1%	0.0%
過少月経(月経が少ない)	5.0%	1.1%	5.6%	4.4%	4.0%	3.5%	7.7%	0.9%	7.7%	0.0%	5.0%	0.0%	0.0%	0.0%

表 2.3. 疾患割合の比較 (前立腺・男性機能に関する病気)

項目	男性			
	件数		割合	
	患者群	対照群(補正)	患者群	対照群(補正)
N	550	572	100.0%	100.0%
前立腺がん	12	17	2.2%	2.5%
前立腺肥大	62	78	11.3%	12.2%
男性不妊(子供ができない)	6	1	1.1%	0.2%
インポテンツ	24	14	4.4%	2.5%

P<0.005⇒**・P<0.001⇒***・P<0.0001⇒****

< 男女別年齢層別 >

項目	男性													
	総数		30代		40代		50代		60代		70代		80歳以上	
	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群
男性	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
前立腺がん	2.2%	3.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	1.1%	5.9%	8.1%	9.0%	6.4%
前立腺肥大	11.3%	13.6%	0.0%	0.0%	2.1%	2.8%	4.8%	2.0%	12.1%	8.9%	24.5%	25.2%	25.4%	39.7%
男性不妊(子供ができない)	1.1%	0.2%	0.0%	0.0%	2.1%	1.0%	2.4%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
インポテンツ	4.4%	2.4%	0.0%	0.0%	0.7%	1.9%	3.2%	2.0%	5.5%	5.6%	10.8%	3.7%	4.5%	0.0%

表 2.4. 疾患割合の比較 (骨・関節の病変)

項目	計						男性						女性							
	件数		割合		割合		件数		割合		割合		件数		割合		割合			
	患者群	対照群(補正)	患者群	対照群(補正)	患者群	対照群(補正)	患者群	対照群(補正)	患者群	対照群(補正)	患者群	対照群(補正)	患者群	対照群(補正)	患者群	対照群(補正)	患者群	対照群(補正)		
N	1,131	1,212	100.0%	100.0%	550	572	100.0%	100.0%	581	640	100.0%	100.0%	550	572	100.0%	100.0%	581	640	100.0%	100.0%
骨肉腫	1	2	0.1%	0.1%	1	1	0.2%	0.1%	0	1	0.0%	0.2%	1	1	0.2%	0.1%	0	1	0.0%	0.2%
骨折	183	198	16.2%	16.0%	85	94	10.0%	15.5%	98	87	16.9%	17.5%	85	94	15.5%	17.1%	98	87	16.9%	15.3%
椎間板ヘルニア	138	71	12.2%	6.3%	89	57	16.2%	6.3%	49	14	8.4%	10.3%	89	57	16.2%	6.3%	49	14	8.4%	2.4%
骨粗しょう症	128	59	11.3%	5.2%	**	13	2.4%	5.2%	**	11	2.4%	1.6%	11	11	2.4%	1.6%	11	59	18.9%	8.7%
骨の変形	155	52	13.7%	4.6%	**	45	8.2%	4.6%	**	16	2.9%	3.1%	45	110	8.2%	2.9%	36	42	18.9%	6.2%
ガングリオン	48	25	4.2%	2.2%	**	18	3.3%	2.2%	**	3	0.5%	0.6%	18	30	3.3%	0.6%	22	26	5.2%	3.7%
痛風	65	50	5.7%	4.4%	**	49	8.9%	4.4%	**	16	2.9%	3.1%	49	16	3.3%	2.9%	3	3	2.8%	0.5%
関節痛	466	175	41.2%	15.5%	**	194	35.3%	15.5%	**	65	11.7%	12.1%	194	272	35.3%	11.7%	111	121	48.8%	19.1%
骨痛	99	9	8.8%	0.8%	**	28	5.1%	0.8%	**	0	0.0%	0.0%	28	71	5.1%	0.0%	9	11	12.2%	1.6%
肩こり	680	520	58.4%	46.0%	**	274	49.8%	46.0%	**	202	36.8%	37.1%	274	386	49.8%	36.8%	318	342	66.4%	54.7%
腰痛	785	552	69.4%	48.8%	**	374	66.0%	48.8%	**	267	46.4%	48.0%	374	411	66.0%	46.4%	285	307	70.7%	48.0%

P<0.05**, P<0.01***

<男女別年齢層別>

項目	総数		30代		40代		50代		60代		70代		80歳以上		
	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	
総数	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	
骨肉腫	0.1%	0.2%	2.3%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	
骨折	16.2%	16.3%	18.6%	21.4%	12.8%	15.3%	12.9%	15.6%	14.4%	14.4%	16.6%	15.1%	19.3%	16.3%	
椎間板ヘルニア	12.2%	6.2%	7.0%	5.3%	8.3%	7.4%	11.6%	6.6%	14.9%	3.4%	15.4%	9.2%	13.3%	3.9%	
骨粗しょう症	11.3%	5.8%	0.0%	0.8%	0.5%	0.5%	2.5%	0.5%	12.8%	4.9%	25.8%	10.7%	22.9%	13.8%	
骨の変形	13.7%	5.0%	2.3%	0.0%	1.1%	8.3%	1.9%	18.5%	2.4%	20.4%	7.7%	23.5%	13.8%		
ガングリオン	4.2%	2.5%	4.7%	3.8%	4.5%	1.6%	4.6%	1.9%	4.1%	2.9%	4.5%	2.6%	2.5%		
痛風	5.7%	4.1%	4.7%	0.8%	3.7%	3.7%	5.0%	4.7%	6.2%	5.4%	10.0%	5.5%	5.4%	3.0%	
関節痛	41.2%	15.7%	25.6%	11.5%	26.4%	12.6%	36.1%	13.3%	46.7%	15.6%	61.1%	19.9%	43.4%	18.2%	
骨痛	8.8%	0.9%	2.3%	1.5%	2.6%	1.1%	5.8%	0.0%	10.8%	1.5%	17.2%	0.4%	10.8%	1.5%	
肩こり	58.4%	45.7%	48.8%	49.6%	59.6%	51.6%	60.6%	46.4%	66.2%	45.9%	61.1%	44.5%	42.2%	38.4%	
腰痛	69.4%	48.2%	65.1%	45.0%	61.9%	51.6%	67.6%	49.3%	73.8%	48.8%	81.9%	45.6%	63.3%	48.8%	
男性	総数	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群
男性	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	
骨肉腫	0.2%	4.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	
骨折	15.5%	17.5%	28.0%	28.5%	17.0%	17.1%	12.1%	20.8%	14.3%	14.4%	16.7%	13.3%	13.4%	15.4%	
椎間板ヘルニア	16.2%	10.3%	8.0%	7.9%	12.1%	12.4%	13.7%	8.9%	19.8%	6.7%	21.6%	15.6%	19.4%	6.4%	
骨粗しょう症	2.4%	1.9%	0.0%	1.6%	0.0%	0.0%	0.0%	1.1%	1.1%	1.1%	5.9%	3.7%	9.0%	5.1%	
骨の変形	8.2%	3.1%	0.0%	0.0%	2.8%	1.0%	8.1%	1.0%	8.8%	3.3%	12.7%	5.2%	14.9%	7.7%	
ガングリオン	3.3%	0.7%	0.0%	0.0%	2.8%	0.0%	4.0%	0.0%	3.3%	0.0%	2.9%	2.2%	4.5%	0.0%	
痛風	8.9%	8.2%	8.0%	1.6%	5.7%	6.7%	8.9%	9.9%	12.1%	11.1%	12.7%	9.6%	6.0%	7.7%	
関節痛	35.3%	12.1%	16.0%	14.3%	22.7%	10.5%	32.3%	10.9%	45.1%	14.4%	53.9%	13.3%	32.8%	9.0%	
骨痛	5.1%	0.0%	0.0%	0.0%	1.4%	0.0%	2.4%	0.0%	8.8%	0.0%	9.8%	0.0%	7.5%	0.0%	
肩こり	49.8%	37.1%	40.0%	44.4%	49.8%	40.0%	53.2%	34.7%	56.0%	37.8%	50.0%	37.0%	38.8%	29.5%	
腰痛	68.0%	48.4%	60.0%	49.2%	58.9%	49.5%	69.4%	49.5%	69.2%	47.5%	77.5%	47.4%	71.6%	46.2%	

	女性		30代		40代		50代		60代		70代		80歳以上	
	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群
	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
女性	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
骨肉腫	0.0%	0.2%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
骨折	16.9%	15.3%	5.6%	1.4%	8.1%	12.9%	13.7%	10.9%	14.4%	18.3%	27.7%	16.8%	23.2%	16.8%
椎間板ヘルニア	8.4%	2.5%	5.6%	2.9%	4.0%	1.2%	9.4%	4.5%	10.6%	10.9%	10.1%	2.9%	9.1%	2.4%
骨粗しょう症	19.8%	9.2%	0.0%	0.0%	1.8%	1.2%	5.1%	0.9%	23.1%	7.8%	42.9%	17.5%	32.2%	19.2%
骨の變形	18.9%	6.6%	5.6%	0.0%	8.1%	1.2%	8.1%	2.7%	26.9%	1.7%	26.9%	10.2%	29.3%	17.6%
ガンダリオン	5.2%	4.1%	11.1%	7.4%	6.5%	3.5%	5.1%	2.7%	4.8%	5.2%	5.9%	2.0%	2.0%	4.0%
瘡癩	2.8%	0.5%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.9%	0.0%	1.0%	1.5%	7.6%	1.5%	5.1%	0.0%
関節痛	46.8%	18.9%	38.9%	8.8%	30.8%	15.3%	40.2%	15.5%	48.1%	16.5%	67.2%	26.3%	50.5%	24.0%
骨痛	12.2%	1.7%	5.6%	2.9%	4.0%	2.4%	9.4%	0.0%	12.5%	2.6%	23.5%	0.7%	13.1%	2.4%
肩こり	66.4%	53.4%	61.1%	54.4%	71.1%	65.9%	68.4%	57.3%	75.0%	52.2%	70.6%	51.8%	45.5%	44.0%
腰痛	70.7%	48.0%	72.2%	41.2%	65.3%	54.1%	65.8%	49.1%	77.9%	48.7%	85.7%	43.8%	57.8%	50.4%

表 2.5. 疾患割合の比較 (皮膚・爪の病気)

項目	P<0.05 湿疹と の関連が強い 項目	血中P<0.05、 PCB、PCDD 濃度の関係が 強い項目と 抽出基準 を満たした 項目	計											
			男性						女性					
			件数		割合		件数		割合		件数		割合	
			患者群	対照群(補正)	患者群	対照群(補正)	患者群	対照群(補正)	患者群	対照群(補正)	患者群	対照群(補正)	患者群	対照群(補正)
N			1,131	1,212	100.0%	100.0%	550	572	100.0%	581	581	100.0%	581	100.0%
皮膚がん			8	2	0.7%	0.1%	1	0	0.2%	0	0	0.0%	2	0.3%
皮膚(にきび)			402	148	35.5%	13.0%	189	66	34.4%	7	213	36.7%	89	14.1%
毛孔の開大・面癩(毛穴が広がる・黒にきび)		○	275	38	24.3%	3.4%	134	13	24.4%	141	24	24.3%	25	4.2%
色素沈着(肌が黒くなる)		○	359	18	31.7%	1.7%	158	3	28.7%	201	16	34.6%	28	2.8%
爪の變形		○	427	140	37.8%	12.4%	208	58	37.8%	219	83	37.7%	93	14.3%
粉塵(皮膚のふくら)		○	212	24	18.7%	2.1%	110	11	20.0%	102	13	17.6%	15	2.2%
粘液囊腫(関節のふくら)		○	34	2	3.0%	0.2%	16	0	2.9%	18	2	3.1%	2	0.4%
掌蹼腫瘍症			28	11	12	2.5%	1.0%	14	5	2.5%	14	6	2.4%	1.1%
湿疹がでやすい			446	121	39.4%	10.7%	190	57	34.5%	256	65	44.1%	73	11.4%
皮膚の痒痒(かゆみ)			541	263	47.8%	23.3%	248	135	45.1%	293	128	50.4%	141	22.0%
乾燥肌(さめ肌)			235	86	20.8%	7.6%	90	33	16.4%	145	54	25.0%	58	9.1%
脱毛			180	50	14.1%	4.4%	82	39	14.9%	78	12	13.4%	14	2.0%
白斑			45	27	4.0%	2.4%	15	14	2.7%	30	13	5.2%	22	2.2%
紫斑(内出血)		○	135	88	11.9%	7.8%	49	27	8.9%	86	61	14.8%	60	10.5%

P<0.05**・ P<0.01⇒**

<男女別年齢層別>

	総数		30代		40代		50代		60代		70代		80歳以上	
	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群
	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
総数	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
皮膚がん	0.7%	0.2%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.4%	0.0%	0.5%	0.3%	
皮膚(にきび)	35.5%	13.0%	16.3%	31.3%	34.0%	24.7%	43.6%	13.3%	39.5%	9.8%	39.8%	6.3%	21.1%	
毛孔の開大・面癩(毛穴が広がる・黒にきび)	24.3%	3.1%	4.7%	7.6%	21.9%	8.9%	31.1%	2.4%	33.8%	1.5%	21.7%	1.1%	15.7%	
色素沈着(肌が黒くなる)	31.7%	1.5%	27.9%	1.5%	22.3%	3.7%	34.9%	1.9%	39.5%	0.5%	37.6%	1.0%	26.5%	
爪の變形	37.8%	13.0%	27.9%	7.6%	27.9%	6.3%	35.7%	10.4%	44.1%	10.2%	46.2%	23.2%	40.4%	
粉塵(皮膚のふくら)	18.7%	2.1%	4.7%	3.1%	12.5%	2.8%	18.7%	2.8%	25.1%	2.9%	24.9%	1.5%	16.9%	
粘液囊腫(関節のふくら)	3.0%	0.2%	0.0%	0.0%	1.5%	0.5%	2.5%	0.0%	3.6%	0.0%	5.4%	0.0%	0.5%	
掌蹼腫瘍症	2.5%	1.0%	0.0%	1.5%	1.1%	1.1%	4.1%	1.0%	1.0%	1.0%	4.1%	1.1%	2.4%	
湿疹がでやすい	39.4%	10.8%	30.2%	10.7%	37.0%	13.2%	36.5%	7.6%	46.7%	9.3%	45.7%	14.7%	33.1%	
皮膚の痒痒(かゆみ)	47.8%	23.3%	34.9%	22.9%	36.8%	25.8%	43.2%	21.3%	60.0%	19.0%	60.6%	26.8%	44.6%	
乾燥肌(さめ肌)	20.8%	7.8%	23.3%	10.7%	23.4%	8.4%	21.2%	6.8%	19.5%	6.8%	20.4%	8.8%	17.5%	
脱毛	14.1%	4.2%	7.0%	3.1%	6.8%	5.8%	17.0%	3.8%	20.5%	3.9%	16.3%	3.7%	13.3%	
白斑	4.0%	2.2%	0.0%	0.8%	2.3%	2.1%	3.3%	2.8%	4.1%	3.9%	6.3%	1.1%	5.4%	
紫斑(内出血)	11.9%	7.6%	0.0%	11.5%	4.5%	13.7%	10.0%	5.2%	15.4%	5.9%	19.9%	7.4%	15.1%	

項目	男性						女性							
	総数		30代		40代		50代		60代		70代		80歳以上	
	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群
皮膚がん	100.0%	100.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	1.0%	100.0%	0.0%	0.0%	
皮膚がん	0.2%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	1.0%	100.0%	0.0%	0.0%	
皮膚がん	34.4%	12.1%	12.0%	23.8%	34.0%	18.1%	43.5%	10.9%	30.8%	10.0%	41.2%	8.1%	20.9%	
皮膚がん	24.4%	2.4%	0.0%	4.8%	18.4%	4.4%	33.9%	1.0%	34.1%	2.2%	23.5%	2.2%	16.4%	
皮膚がん	28.7%	0.5%	28.0%	0.0%	21.3%	1.0%	33.9%	0.0%	35.2%	1.1%	29.4%	0.7%	25.4%	
皮膚がん	37.8%	11.2%	28.0%	6.3%	31.2%	4.8%	37.9%	7.9%	36.3%	13.3%	49.0%	19.3%	40.3%	
皮膚がん	20.0%	1.9%	4.0%	0.0%	12.8%	2.9%	21.8%	1.0%	23.1%	3.3%	26.5%	3.0%	23.9%	
皮膚がん	2.9%	0.0%	0.0%	0.0%	1.4%	0.0%	2.4%	0.0%	4.4%	0.0%	4.9%	0.0%	3.0%	
皮膚がん	2.5%	1.0%	0.0%	1.6%	0.7%	0.0%	5.6%	0.0%	0.0%	2.2%	3.9%	2.2%	3.0%	
皮膚がん	34.5%	10.1%	20.0%	6.3%	34.0%	14.3%	31.5%	6.9%	40.7%	6.7%	37.3%	14.8%	34.3%	
皮膚がん	45.1%	24.7%	28.0%	14.3%	31.2%	22.9%	44.4%	18.8%	60.4%	26.7%	56.9%	31.1%	43.3%	
皮膚がん	16.4%	6.3%	20.0%	6.3%	17.0%	3.8%	18.5%	5.0%	13.2%	7.8%	17.6%	7.4%	11.9%	
皮膚がん	14.9%	6.5%	4.0%	0.0%	7.8%	7.8%	19.4%	6.9%	22.0%	6.7%	16.7%	4.4%	13.4%	
皮膚がん	2.7%	2.3%	0.0%	0.0%	0.7%	1.9%	0.8%	5.0%	2.2%	3.3%	6.9%	0.7%	6.0%	
皮膚がん	8.9%	5.6%	0.0%	11.1%	3.5%	5.7%	5.6%	1.0%	9.9%	5.6%	18.6%	7.4%	13.4%	

表 2.6. 疾患割合の比較 (アレルギー疾患)

項目	計						男性						女性						
	患者群		対照群		割合		患者群		対照群		割合		患者群		対照群		割合		
	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	
N	1,131	1,131	1,212	1,212	100.0%	100.0%	550	572	100.0%	100.0%	100.0%	581	581	100.0%	100.0%	640	640	100.0%	
アトピー性鼻炎	63	44	50	5.6%	3.9%	3.9%	21	23	3.8%	4.2%	4.2%	42	42	7.2%	3.8%	21	27	3.3%	4.2%
アレルギー性鼻炎	238	197	210	21.0%	17.4%	17.4%	94	96	17.1%	17.4%	16.8%	144	144	24.8%	17.4%	114	114	17.4%	17.8%
花粉症	240	261	269	21.2%	23.1%	23.1%	108	120	19.6%	21.8%	21.8%	132	141	22.7%	24.3%	147	147	22.7%	23.0%
喘息	122	65	70	10.8%	5.8%	5.8%	55	34	10.0%	6.1%	6.1%	67	32	11.5%	5.4%	33	11.5%	5.4%	
蕁麻疹	191	174	181	16.9%	15.4%	15.4%	66	61	12.0%	11.1%	11.1%	125	113	21.5%	19.4%	121	21.5%	18.9%	
食物アレルギー	89	62	66	7.9%	5.5%	5.5%	27	25	4.9%	4.6%	4.6%	62	37	10.7%	6.3%	41	10.7%	6.3%	
薬物アレルギー	97	53	54	8.6%	4.7%	4.7%	29	12	5.3%	2.4%	2.4%	68	40	11.7%	6.9%	42	11.7%	6.6%	

P<0.05***, P<0.01**

＜男女別年齢層別＞

総数	30代		40代		50代		60代		70代		80歳以上		
	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	
総数	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	
患者群	5.6%	4.1%	11.6%	11.5%	7.4%	3.3%	4.7%	1.5%	2.2%	1.8%	1.0%	1.0%	
アトピー性皮膚炎	21.0%	17.3%	30.5%	27.2%	20.3%	17.5%	21.0%	13.7%	18.6%	14.5%	10.3%	10.3%	
アレルギー性鼻炎	21.2%	22.2%	32.1%	26.4%	22.8%	30.8%	27.7%	18.0%	16.3%	15.1%	8.4%	11.8%	
花粉症	10.8%	5.8%	9.3%	7.6%	6.3%	6.2%	7.1%	11.3%	3.9%	3.7%	10.8%	7.4%	
喘息	16.9%	14.9%	16.5%	18.4%	17.4%	20.4%	16.9%	16.1%	19.0%	9.9%	12.0%	10.3%	
蕁麻疹	7.9%	5.4%	4.7%	7.9%	7.9%	4.7%	10.3%	5.4%	8.1%	4.0%	6.6%	3.9%	
食物アレルギー	8.6%	4.5%	3.9%	4.9%	5.8%	7.5%	12.8%	5.9%	12.7%	3.3%	7.2%	3.0%	
薬物アレルギー													
男性	総数	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群
患者群	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
患者群	3.8%	4.0%	4.0%	9.5%	10.5%	3.2%	3.0%	5.5%	2.0%	1.5%	1.5%	1.3%	
アトピー性皮膚炎	17.1%	16.8%	24.0%	22.2%	15.3%	15.8%	15.4%	13.3%	16.7%	11.9%	14.9%	12.8%	
アレルギー性鼻炎	19.6%	21.3%	28.0%	36.5%	20.2%	33.7%	28.6%	15.6%	15.7%	12.6%	7.5%	9.0%	
花粉症	10.0%	6.5%	8.0%	9.5%	4.8%	5.6%	9.9%	3.3%	9.8%	5.9%	10.3%	10.3%	
喘息	12.0%	10.5%	8.0%	7.9%	14.9%	8.9%	14.9%	7.7%	10.0%	13.7%	8.9%	7.7%	
蕁麻疹	4.9%	4.4%	4.0%	6.3%	6.7%	4.8%	5.0%	7.7%	4.4%	4.9%	1.5%	2.6%	
食物アレルギー	5.3%	2.1%	4.0%	1.6%	2.9%	3.2%	11.0%	7.8%	7.8%	0.0%	6.0%	0.0%	
薬物アレルギー													
女性	総数	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群
患者群	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
患者群	7.2%	4.2%	22.2%	13.2%	3.4%	6.4%	7.7%	2.6%	5.9%	2.9%	2.0%	0.8%	
アトピー性皮膚炎	24.8%	17.8%	27.8%	38.2%	25.6%	19.1%	26.0%	13.9%	20.2%	11.7%	14.1%	8.8%	
アレルギー性鼻炎	22.7%	23.0%	22.9%	33.1%	38.8%	28.2%	26.9%	20.0%	16.8%	17.5%	9.1%	13.6%	
花粉症	11.5%	5.2%	11.1%	5.9%	8.2%	7.3%	12.5%	4.3%	14.3%	1.5%	12.1%	5.6%	
喘息	21.5%	18.9%	11.1%	25.0%	26.5%	25.5%	23.0%	20.9%	23.3%	10.9%	12.1%	12.0%	
蕁麻疹	10.7%	6.4%	5.6%	10.3%	9.4%	11.1%	12.5%	6.1%	10.9%	5.8%	10.1%	4.8%	
食物アレルギー	11.7%	6.6%	0.0%	5.9%	8.9%	7.3%	14.4%	6.1%	16.8%	6.6%	8.1%	4.8%	
薬物アレルギー													

表 2.7. 疾患割合の比較 (膠原病)

項目	計												
	男性						女性						
	患者群		対照群(補正)		割合		患者群		対照群(補正)		割合		
年齢	1,131	1,212	100.0%	100.0%	550	572	581	640	581	581	640	100.0%	100.0%
年齢層	44	17	19	3.9%	1.5%	**	9	5	5	1.6%	0.9%	0.9%	2.2%
性別	2	2	0.2%	0.2%	0	0	0	0	0	0.0%	0.0%	0.0%	0.3%
疾患	4	0	0.4%	0.0%	*	2	0	0	0.4%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
部位	4	2	0.4%	0.1%	0	1	1	1	0.4%	0.1%	0.1%	0.1%	0.2%
重症度	4	1	0.4%	0.1%	0	0	0	0	0.0%	0.0%	0.0%	0.1%	0.2%
治療	2	1	0.2%	0.1%	1	1	1	0	0.2%	0.2%	0.0%	0.0%	0.0%

* P<0.05 ** P<0.01

< 男女別年齢層別 >

項目	総数		30代		40代		50代		60代		70代		80歳以上	
	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群
	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
総数	3.9%	1.6%	2.3%	1.5%	1.6%	1.4%	3.7%	1.4%	3.6%	0.0%	5.4%	2.2%	6.6%	2.0%
関節リウマチ	0.2%	0.2%	0.0%	0.0%	0.4%	0.0%	0.4%	0.0%	0.0%	0.0%	0.5%	0.0%	0.0%	0.0%
全身性エリテマトーデス	0.4%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.5%	0.0%	0.5%	0.0%	1.2%	0.0%
皮膚病	0.4%	0.2%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.7%	1.8%	0.0%	0.0%
皮膚病	0.4%	0.1%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.4%	0.0%	0.5%	0.0%	0.5%	0.0%	0.8%	0.5%
シェーグレン症候群	0.2%	0.1%	0.0%	0.0%	0.4%	0.0%	0.4%	0.5%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
ベーチェット病														
男性	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
女性	1.6%	0.9%	0.0%	0.0%	0.0%	1.0%	2.4%	1.0%	2.2%	0.0%	2.9%	1.5%	1.3%	1.3%
関節リウマチ	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
全身性エリテマトーデス	0.4%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	1.0%	1.5%	0.0%	0.0%
皮膚病	0.4%	0.2%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.7%	3.0%	0.0%	0.0%
皮膚病	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
シェーグレン症候群	0.2%	0.2%	0.0%	0.0%	0.0%	1.0%	0.8%	1.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
ベーチェット病														
女性	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
男性	6.0%	2.2%	5.6%	4.4%	3.2%	2.4%	5.1%	1.8%	4.8%	0.0%	7.6%	10.1%	2.4%	2.4%
関節リウマチ	0.3%	0.3%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
全身性エリテマトーデス	0.3%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	1.0%	0.0%	0.0%	1.0%	0.0%	0.0%
皮膚病	0.3%	0.2%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.8%	0.7%	1.0%	0.0%
皮膚病	0.7%	0.2%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.9%	1.0%	1.0%	0.0%	0.8%	0.0%	1.0%	0.8%
シェーグレン症候群	0.2%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
ベーチェット病														

表 2.8. 疾患割合の比較 (その他の病気)

項目	計		患者群				対照群 (補正)				割合			
	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群
	1,131	1,212	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	550	572	100.0%	100.0%	581	581	100.0%	100.0%
全身倦怠感 (体がだるい)	675	116	59.7%	10.3%	**	322	41	42	58.5%	7.5%	353	75	60.8%	12.9%
手足のしびれ	642	170	56.8%	15.0%	**	294	78	84	53.5%	14.1%	348	92	59.9%	15.8%
体がつかえる	404	97	35.7%	8.5%	**	172	48	48	31.3%	8.8%	232	48	39.9%	8.3%
のどがつかえる	48	10	4.2%	0.9%	**	14	4	4	2.5%	0.8%	34	6	5.9%	1.0%
筋力の痛み	297	125	26.3%	11.1%	**	135	59	60	24.5%	10.8%	162	66	27.9%	11.4%
体がむくむ	337	56	29.8%	5.0%	**	122	14	15	22.2%	2.6%	215	42	37.0%	7.2%
女性														
男性														

< 男女別年齢層別 >

項目	総数		30代		40代		50代		60代		70代		80歳以上	
	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群
	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
全身倦怠感 (体がだるい)	59.7%	9.9%	48.8%	9.2%	56.2%	14.7%	60.2%	7.6%	67.7%	9.3%	66.5%	11.4%	48.8%	6.9%
手足のしびれ	56.8%	14.9%	30.2%	10.7%	36.8%	14.7%	57.7%	14.2%	71.8%	12.2%	71.5%	16.9%	57.2%	18.2%
体がつかえる	35.7%	8.2%	18.6%	8.4%	24.5%	10.0%	34.4%	10.4%	54.9%	8.3%	38.9%	7.7%	33.1%	4.4%
のどがつかえる	4.2%	0.7%	4.7%	0.8%	2.3%	1.6%	2.9%	0.9%	5.1%	0.0%	8.1%	1.1%	3.0%	0.0%
筋力の痛み	26.3%	10.6%	23.3%	8.4%	13.6%	12.6%	19.1%	11.4%	34.4%	11.7%	40.7%	12.5%	28.9%	5.0%
体がむくむ	29.8%	5.0%	25.6%	6.9%	23.0%	6.8%	28.2%	4.3%	31.8%	4.9%	35.7%	4.0%	33.7%	3.9%

	男性		30代		40代		50代		60代		70代		80歳以上	
	総数		患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群
	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群	患者群	対照群
全身倦怠感(体がだるい)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
手足のしびれ	58.5%	7.3%	48.0%	7.9%	53.2%	10.5%	60.5%	5.0%	62.6%	8.9%	61.8%	8.1%	59.7%	2.6%
体がたつ	31.3%	14.7%	20.0%	11.1%	34.8%	9.5%	54.8%	10.9%	71.4%	18.5%	65.7%	18.5%	59.7%	17.9%
のどがつか	2.5%	0.7%	0.0%	0.0%	2.1%	1.0%	2.4%	2.0%	4.4%	0.0%	2.9%	0.0%	1.5%	0.0%
筋肉の痛み	24.5%	10.5%	24.0%	7.9%	14.9%	10.5%	19.4%	12.9%	31.9%	12.2%	37.3%	11.9%	25.4%	5.1%
体がむくむ	22.2%	2.6%	12.0%	3.2%	16.3%	2.8%	24.2%	2.0%	23.1%	3.3%	23.5%	2.2%	31.3%	2.6%
女性														
総数														
患者群	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
対照群	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
全身倦怠感(体がだるい)	60.8%	12.2%	50.0%	10.3%	59.7%	20.0%	59.8%	10.0%	72.1%	9.6%	70.6%	14.6%	41.4%	9.6%
手足のしびれ	59.9%	15.0%	44.4%	10.3%	38.7%	21.2%	60.7%	17.3%	72.1%	7.0%	76.5%	15.3%	55.6%	18.4%
体がたつ	39.9%	8.0%	22.2%	7.4%	25.8%	10.6%	38.5%	8.2%	58.7%	7.8%	47.1%	8.8%	34.3%	5.6%
のどがつか	5.9%	0.8%	11.1%	0.0%	2.4%	2.4%	3.4%	0.0%	5.8%	0.0%	12.6%	2.2%	4.0%	0.0%
筋肉の痛み	27.9%	10.8%	22.2%	8.8%	12.1%	15.3%	18.8%	10.0%	36.5%	11.3%	43.7%	13.1%	31.3%	6.4%
体がむくむ	37.0%	7.0%	44.4%	10.3%	30.6%	11.8%	32.5%	6.4%	39.4%	6.1%	46.2%	5.8%	35.4%	4.8%

分担研究報告書

熱媒体の人体影響とその治療法に関する研究（総括） 油症認定患者追跡調査

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

研究要旨：

1. 台湾油症追跡研究の最新の知見

日本油症認定患者追跡調査の調査情報の台湾油症、日本油症それぞれ試験発生から 32 年、44 年経過し、死因追跡調査が進んできた。その結果、両油症事例は、ほぼ同じ食用油にダイオキシン類が混入して患者発生を見たにもかかわらず、悪性新生物死亡など、両事例の死因追跡調査の結果は必ずしも同じでない。油症患者の健康影響、予後改善に資するためにも、両国の油症患者について注意深い観察が不可欠である。

2. 油症認定患者追跡調査の調査情報の構築

油症検診データ、油症患者実態調査データを研究班申請手順に従い。許可を得て入手した。現在、追跡調査のための情報収集について、調査情報の構築ならびに調査体制の構築を進めている。

A. 研究目的

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

（倫理面への配慮）

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

1. 台湾油症追跡研究の最新の知見

B. 研究方法

（1）調査対象

国立台湾大学医学院公衆衛生研究所環境・職業医学教室（主任教授 郭育良）ならびに高雄医学大学（副学長 葛応欽）に

おいて調査した。

（2）調査方法

国立台湾大学においては、日本側から油症認定患者の追跡調査結果（油症研究班報告）の紹介、ならびに平成 20 年に実施された油症患者実態調査の結果を「油症患者に係る健康実態調査の報告—平成 22 年 3 月油症患者健康実態調査の解析に関する懇談会」に基づいて紹介した。さらに研究協力者が「Health Impact Assessment」の事案を紹介した。台湾側から関連事案についての報告が「Mortality after exposure to Polychlorinated Biphenyls and Dibenzofurans（論文投稿中）」と題して行われた。これらの報告に基づき、今後の日本ならびに台湾の油症患者追跡調査結果の情報交換と協力の在り方について討議した。

高雄医学大学においては、副学長から

「台南プロジェクト」についての進捗状況について説明を受けた。

C. 研究結果および考察

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

そこで油症患者の死因については、1968 年日本で発生した油症事例、1969 年台湾で発生した油症事例の結果を検討する以外に方法はない。

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

一方、台湾油症については、郭育良教授の研究グループが油症患者 1823 人を 24 年間追跡し 215 名の死亡データに基づいて 2007 年に報告した (Tsai, P.C. ら 2007)。この追跡調査では、男の慢性肝疾患・肝硬変の死亡が上昇 (SMR 2.2 (1.2-3.6)) していること、女の SLE が上昇 (SMR

14.7 (4.7-34.4)) していることが報告された。しかし、男女とも悪性新生物のリスク (それぞれ SMR 0.9、0.7) の上昇は認められていない。

そこで今回、30 年間の追跡調査の結果が提示された (未公表)。特筆すべき点は、油症患者の死亡を近隣住民の死亡と比較した点である。結果は未公表であるが、2007 年解析に用いた一般集団の比較と異なり、住民対照群の死亡と比較しても、2007 年と同様な結果が見られた点に加えて、いくつかの部位の悪性新生物死亡のリスクに若干のリスクの上昇がみられていた。台湾油症の患者数は日本とほぼ同じであるが、日本油症に比べて 11 年後に発生していることから観察年数が短く、死亡数が死因分析に十分でないために、悪性新生物の死亡のリスクを検出しにくい可能性も考えられる。

台南プロジェクトについて、

台南市の旧農薬工場跡地のダイオキシン環境汚染問題は、住民の血中 PCDF 濃度が日本油症患者の血中濃度に匹敵することから、その健康影響、予後について注目すべき問題である。また、曝露住民の血中 PCDF 濃度が一般住民に比べ 4 倍程度高い点といわれている。現在、台湾政府、台南市、国立成功大学などの関係者によって調査が進められている。

D. 結論

台湾油症、日本油症それぞれ試験発生から 32 年、44 年経過し、前述のように、死因追跡調査が進んできた。その結果、両油症事例は、ほぼ同じ食用油にダイオキシン類が混入して患者発生を見たにもかかわらず、両事例の死因追跡調査の結果は必ずしも同じでない。油症患者の健康影響、予後改善に資するためにも、両国の油症患者について注意深い観察が不可欠である。

2. 日本油症認定患者追跡調査の調査情報の構築

B. ～D. 研究方法・考察・結論

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

E. 研究発表

1. 論文発表

・ Fish intake and the risk of fatal prostate cancer: findings from a cohort study in Japan

Pham TM, Fujino Y, Kubo T, Ide R, Tokui N, Mizoue T, Ogimoto I, Matsuda S, Yoshimura T.

Public Health Nutr. 2009 May;12(5):609-13. Epub 2008 Jul 29

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

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

Am J Epidemiol. 2009 Jan 1;169(1):86-95. Epub 2008 Oct 30

・ Years of life lost due to cancer in a cohort study in Japan

Pham TM, Fujino Y, Ide R, Tokui N, Kubo T, Mizoue T, Ogimoto I, Matsuda S, Yoshimura T.

Eur J Public Health. 2009 Apr;19(2):189-92. Epub 2009 Mar 5

・ Reproductive and menstrual factors and thyroid cancer among Japanese women: the Japan Collaborative Cohort Study

Pham TM, Fujino Y, Mikami H, Okamoto N, Hoshiyama Y, Tamakoshi A, Matsuda S, Yoshimura T; Japan Collaborative Cohort Study Group.

J Womens Health (Larchmt). 2009 Mar;18(3):331-5

・ Cooking temperature, heat-generated carcinogens, and the risk of stomach and colorectal cancers

Ngoan le T, Thu NT, Lua NT, Hang LT, Bich NN, Hieu NV, Quyet HV, Tai le T, Van do D, Khan NC, Mai le B, Tokudome S, Yoshimura T.

Asian Pac J Cancer Prev. 2009 Jan-Mar;10(1):83-6

・ [Indoor air pollution of volatile organic compounds: indoor/outdoor concentrations, sources and exposures]

Chikara H, Iwamoto S, Yoshimura T.

Nihon Eiseigaku Zasshi. 2009 May;64(3):683-8. Review. Japanese.

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

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

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

・ ○ [Differential correlation of medical/laboratory examinations with blood levels of polychlorinated biphenyls, polychlorinated quarterphenyls and 2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofuran in Yusho

patients from 2001 to 2004]

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

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

• ○[Dioxin concentration in the preserved umbilical cord from Yusho patients]

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

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

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

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

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

• ○Relationship between serum levels of superoxide dismutase activity and subsequent risk of lung cancer mortality: Findings from a nested case-control study within the Japan Collaborative Cohort Study

Pham TM, Fujino Y, Ando M, Suzuki K, Nakachi K, Ito Y, Watanabe Y, Inaba Y, Tajima K, Tamakoshi A, Yoshimura T; JACC Study Group.

Asian Pac J Cancer Prev. 2009 Dec;10 Suppl:75-9

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

Uchi H, Tokunaga S, Mitoma C, Shibata S,

Hamada N, Nakanishi Y, Kajiwara J, Yoshimura T, Furue M.

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

• Relationship between serum levels of superoxide dismutase activity and subsequent risk of lung cancer mortality: Findings from a nested case-control study within the Japan Collaborative Cohort Study

Pham TM, Fujino Y, Ando M, Suzuki K, Nakachi K, Ito Y, Watanabe Y, Inaba Y, Tajima K, Tamakoshi A, Yoshimura T; JACC Study Group

Asian Pac J Cancer Prev. 2009 Dec;10 Suppl:75-9

• BMI and all-cause mortality among Japanese older adults: findings from the Japan collaborative cohort study

Tamakoshi A, Yatsuya H, Lin Y, Tamakoshi K, Kondo T, Suzuki S, Yagyu K, Kikuchi S; JACC Study Group.

Obesity (Silver Spring). 2010 Feb;18(2):362-9. Epub 2009 Jun 18

• Premature mortality due to cancer in Japan, 1995 and 2005

Pham TM, Fujino Y, Matsuda S, Yoshimura T.

Int J Cancer. 2010 Jul 1;127(1):190-4

• Daytime napping and mortality, with a special reference to cardiovascular disease: the JACC study

Tanabe N, Iso H, Seki N, Suzuki H, Yatsuya H, Toyoshima H, Tamakoshi A; JACC Study Group.

Int J Epidemiol. 2010 Feb;39(1):233-43. Epub 2009 Nov 9

- Relationship between indoor chemical concentrations and subjective symptoms associated with sick building syndrome in newly built houses in Japan

Takigawa T, Wang BL, Saijo Y, Morimoto K, Nakayama K, Tanaka M, Shibata E, Yoshimura T, Chikara H, Ogino K, Kishi R. *Int Arch Occup Environ Health*. 2010 Feb;83(2):225-35

- Relationship between selected indoor volatile organic compounds, so-called microbial VOC, and the prevalence of mucous membrane symptoms in single family homes

Araki A, Kawai T, Eitaki Y, Kanazawa A, Morimoto K, Nakayama K, Shibata E, Tanaka M, Takigawa T, Yoshimura T, Chikara H, Saijo Y, Kishi R.

Sci Total Environ. 2010 Apr 15;408(10):2208-15. Epub 2010 Feb 25

- Dietary patterns and risk of stomach cancer mortality: the Japan collaborative cohort study

Pham TM, Fujino Y, Kikuchi S, Tamakoshi A, Matsuda S, Yoshimura T.

Ann Epidemiol. 2010 May;20(5):356-63

- Relationship between serum levels of insulin-like growth factors and subsequent risk of cancer mortality: findings from a nested case-control study within the Japan Collaborative Cohort Study

Pham TM, Fujino Y, Nakachi K, Suzuki K, Ito Y, Watanabe Y, Inaba Y, Tajima K, Tamakoshi A, Yoshimura T; JACC Study Group.

Cancer Epidemiol. 2010 Jun;34(3):279-84. Epub 2010 Apr 27.

- Relationship between serum levels of

insulin-like growth factors and subsequent risk of cancer mortality: findings from a nested case-control study within the Japan Collaborative Cohort Study

Pham TM, Fujino Y, Nakachi K, Suzuki K, Ito Y, Watanabe Y, Inaba Y, Tajima K, Tamakoshi A, Yoshimura T; JACC Study Group.

Cancer Epidemiol. 2010 Jun;34(3):279-84. Epub 2010 Apr 27.

- Nationwide study of sick house syndrome: comparison of indoor environment of newly built dwellings between Sapporo city and Southern areas including those in Honshu and Kyushu

Kanazawa A, Saijo Y, Tanaka M, Yoshimura T, Chikara H, Takigawa T, Morimoto K, Nakayama K, Shibata E, Kishi R.

Nihon Eiseigaku Zasshi. 2010 May;65(3):447-58.

- The decrease in average years of life lost due to breast cancer in Japan during the period from 1995 to 2006

Le DC, Pham TM, Fujino Y, Kubo T, Matsuda S, Yoshimura T.

Tohoku J Exp Med. 2010;221(3):187-90.

- Prospective cohort study evaluating the relationship between salted food intake and gastrointestinal tract cancer mortality in Japan

Murata A, Fujino Y, Pham TM, Kubo T, Mizoue T, Tokui N, Matsuda S, Yoshimura T.

Asia Pac J Clin Nutr. 2010;19(4):564-71.

- Interest in health screening as a predictor of long-term overall mortality: multilevel analysis of a Japanese national cohort study
- Fujino Y, Tanabe N, Honjo K, Suzuki S, Iso

H, Tamakoshi A; JACC Study Group.
Prev Med. 2011 Jan;52(1):78-83. Epub 2010
Nov 8.

・ Premature mortality due to stroke and
trend in stroke mortality in Japan
(1980-2005)

Pham TM, Fujino Y, Kubo T, Murata A, Le
DC, Ozasa K, Matsuda S, Yoshimura T.

Eur J Public Health. 2011 Oct;21(5):609-12.
Epub 2010 Nov 17.

・ Disability-adjusted life years (DALY) for
cancer in Japan in 2000

Pham TM, Kubo T, Fujino Y, Ozasa K,
Matsuda S, Yoshimura T.

J Epidemiol. 2011 Jul 5;21(4):309-12. Epub
2011 May 28.

・ ○ Comparison of the concentrations of
polychlorinated biphenyls and dioxins in
mothers affected by the Yusho incident and
their children

Tsukimori K, Uchi H, Mitoma C, Yasukawa
F, Fukushima K, Todaka T, Kajiwara J,
Yoshimura T, Hirata T, Wake N, Furue M.

Chemosphere. 2011 Aug;84(7):928-35. Epub
2011 Jul 1.

・ Maternal exposure to high levels of dioxins
in relation to birth weight in women
affected by Yusho disease, Tsukimori,T,
Uchi,H.,Mitoma,C.,Yasukawa,F.,Chiba,T.,To
daka

,T.,Kajiwara,J.,Yoshimura ,T.,Hirata,T.,Fuk
ushima,K.,Wake,N.,Furue,M.,

Environmental International 2012,38:79-86

著書

・ ○ 古江増隆, 赤峰昭文, 佐藤伸一, 山田
英之, 吉村健清 (2010) 油症研究Ⅱ－治療

と研究の最前線. 九州大学出版会, 福岡

2. 学会発表

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

・ Takesumi YOSHIMURA, Fumiko YASUKAWA,
Hiroshi UCHI, and Masutaka FURUE,
The First Fact Finding Survey of All the
Yusho Patients in Japan - after 40 years
of the accident -

Dioxin 2011, Aug. 21-25, Brussels

F. 知的財産権の出願・登録状況

なし

分担研究報告書

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

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

研究要旨 平成 23 年度の福岡県における油症一斉検診時に歯科を受診した油症認定患者を対象に、辺縁性歯周炎ならびに口腔内色素沈着の発現率を調べた結果、いずれも健常者に対して高い割合を示した。辺縁性歯周炎の発現率は男女とも二相性を示し、口腔内色素沈着罹患率は 70 歳以上の患者に比べて 70 未満の患者で高い値を示した。

A. 研究目的

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

B. 研究方法

平成 23 年度の福岡県油症一斉検診時に歯科を受診した油症認定患者 139 名（表 1）を対象として、視診や X 線診と同時に歯周ポケット診査を行った。歯周ポケット診査は Ramfjord が提唱している方法に準じて行った。

（倫理面への配慮）

本研究は疫学的調査であり、個人情報
を明らかにすることはしない。

C. 研究結果

主訴としては、表 2 に示すように、歯痛や義歯不適合が多かったが、歯周組織炎の所見である歯肉腫脹、歯牙動揺、歯肉出血や歯肉疼痛もみられた。

歯周ポケット診査において 3mm 以上の

いわゆる病的歯周ポケットを 1 歯でも有している患者は、検査対象歯を 1 本以上有する 131 名中 124 名（94.7%）と高い割合を示した。また、3mm 以上の歯周ポケットを有する歯牙は、603 の総被検歯のうち 393 歯（65.2%）であった。性別で見ると男性 73.1%、女性 58.7%で、過半数の歯牙が罹患していた（表 3）。年齢別の総被検歯に占める 3 mm以上の歯周ポケットの罹患率をみると、全体では全ての年代で 50%以上の値を示した。また、性別で見ると、70 歳代を除く各年代において男性の方が罹患率は高かった。3 mm以上の歯周ポケット発現率は、男性では 50 歳代の患者でピークに達し、その後減少するものの 80 歳以上の患者で増加傾向を示した。女性でも同様に 50 歳未満の患者で最初のピークを示し、その後減少するものの 70 歳代の患者でピークに達した（図 1）。発現率が比較的若年者で最初のピークを示し、その後高齢者で 2 番目のピークに達する、いわゆる二相性を示す傾向は、平成 21 年度および平成 22 年度の一斉検診でも認められた（図 2）。歯種

別の総被検歯に占める 3 mm以上の歯周ポケットの発現率をみると、いずれも 50%以上の罹患率を示し、下顎右側第一小臼歯、上顎左側第一小臼歯や下顎左側第一大臼歯では 70%以上の発現率を示した。平成 21、22 年度の一斉検診においても、前歯に比べて臼歯部で発現率が高い傾向を示した（図 3）。

口腔粘膜に色素沈着を有する者の割合は 62.6%（男性 69.2%、女性 56.8%）で、以前の結果と同様に男性の発現率が高い傾向を示した。色素沈着が認められる部位としては、歯肉が最も多かった。発現率を年齢別にみると、70 歳未満の患者ではすべての年代で 70%以上の高い発現率を示したが、70 歳以上の患者では発現率は低くなっていた（図 4）。平成 21、22 年度の一斉検診でも、発現率には増減があるものの、比較的若い年代で発現率が高く、高齢者では発現率が低い傾向が認められた（図 5）。

D. 考察

前回までの報告と同様に、高齢者はもとより 50 歳未満の比較的若い世代でも高い歯周ポケット罹患率を示すことが明らかになった。平成 21 年度や平成 22 年度の検診結果と併せて検討すると、歯牙の残存率は顕著な変化が見られないのに対し、年度によって年齢別ならびに歯種別にみた歯周ポケット発現率のばらつきが大きいことから、PCDF 中毒の直接的な関与によって歯周炎が発症したとは考えにくい。歯種別の歯周ポケット罹患率をみると、臼歯に比べて清掃しやすく、また咬合負担の少ない前歯部で罹患率が低かった。これらのことから、油症患者においても歯周病の発症にはデンタルプラーク等の局所因子が直接的な因子として働

いていると考えられる。しかし、4 mm以上の歯周ポケット発現率が、50 歳代の男性で約 42%と高い値を示した（データ省略）こと、また、ここ 3 年間歯周ポケット発現率の最初のピークが比較的若い世代で認められることから、PCDF の間接的な影響を完全に否定はできない。今後観察を継続するとともに、より積極的な口腔内衛生指導が必要と考えられる。

眼科や皮膚科領域では油症発症後経年的に色素沈着は減少していることが報告されている。同様に、口腔内色素沈着においても、油症発症早期に比較して++や+++を示す重症色素沈着の発現率は低下している。しかし、+や±といった軽度な色素沈着の発現率は健常者に比して依然として高いことや比較的若い世代での発現率が高いことが明らかになった。色素沈着と PCDF 濃度との間に有意な相関があるという報告があるが、歯肉色素沈着については平成 5 年度までは経年的な減少が観察されたがその後発現率が上昇したことに加えて、PCDF 濃度の高い高齢者で口腔内色素沈着発現率が低いことから、PCDF の直接的な関与については不明な点が多く、今後の更なる観察が必要と思われる。

E. 結論

平成 23 年度における福岡県油症一斉検診において、油症認定患者の 3mm 以上の歯周ポケット罹患率および口腔内色素沈着発現率はいずれも高い値を示した。

F. 研究発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表 1. 油症患者の年齢別受診者数

年齢 \ 性別	男性	女性	計
30 ~ 49	16 (16*)	12 (12)	28 (28)
50 ~ 59	7 (7)	15 (15)	22 (22)
60 ~ 69	13 (12)	14 (13)	27 (25)
70 ~ 79	18 (16)	24 (24)	42 (40)
80 ~ 99	11 (9)	9 (7)	20 (16)
計	65 (60)	74 (71)	139 (131)

*: 歯周ポケット診査対象歯が少なくとも 1 歯以上残存している患者数

表 2. 主訴の内訳

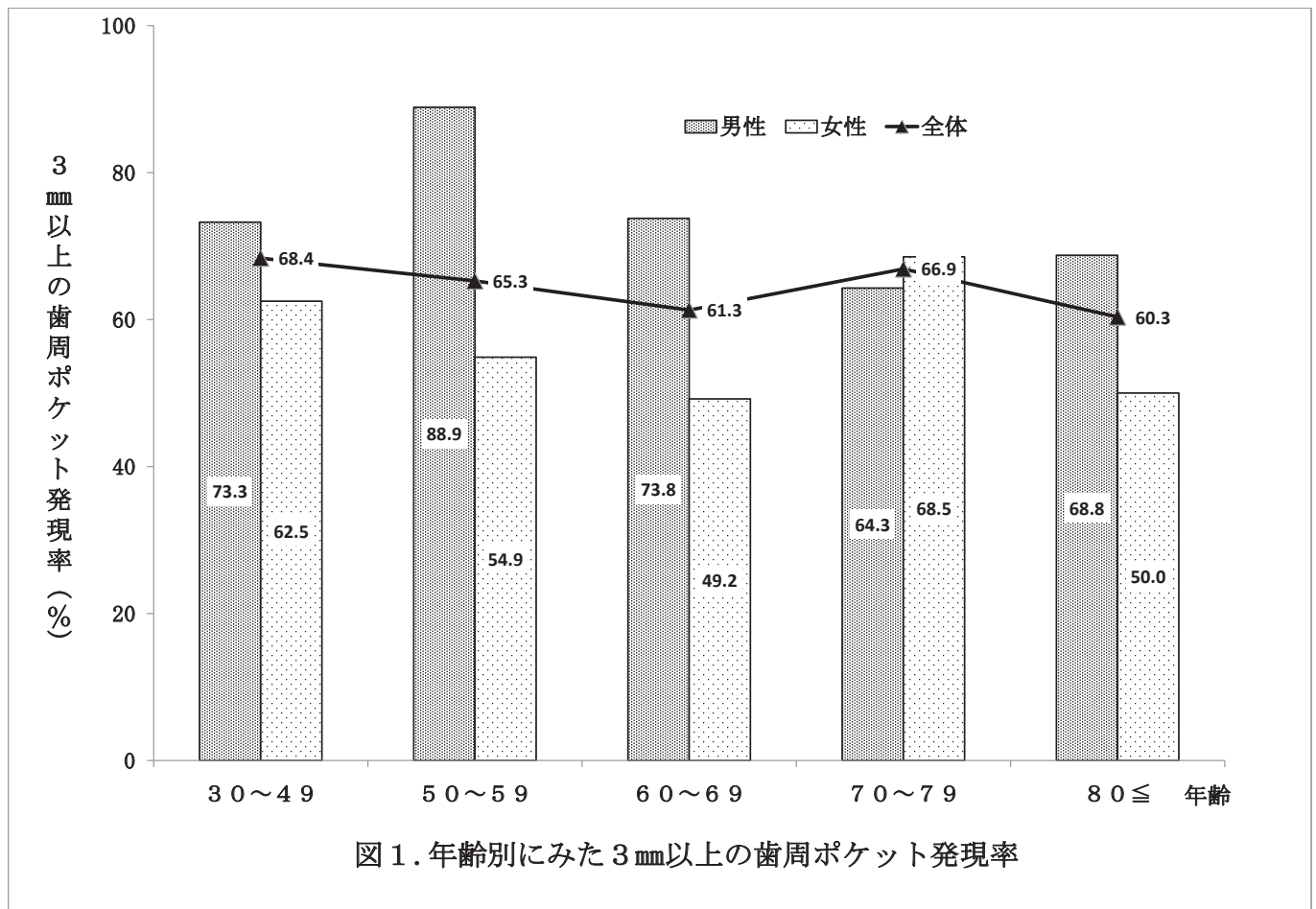
主訴*	男性 (名)	女性 (名)	計 (名)
歯痛	6	7	13
義歯不適	4	6	10
歯肉腫脹	4	0	4
歯牙動揺	2	2	4
食片圧入	1	2	3
歯肉出血	1	2	3
歯肉疼痛	0	3	3
その他	6	8	14

* 重複回答有り。

表3. 歯種別の 3 mm以上の歯周ポケットを有する歯牙数

性別	歯種	6	1	4	4	1	6	計
男性	罹患歯数	29	25	34	41	36	33	198
	総被検歯数	41	42	45	51	53	39	271
	罹患率 (%)	70.7	59.5	75.6	80.4	67.9	84.6	73.1
女性	罹患歯数	20	28	38	47	28	34	195
	総被検歯数	46	58	52	63	61	52	332
	罹患率 (%)	43.5	48.3	73.1	74.6	45.9	65.4	58.7
計	罹患歯数	49	53	72	88	64	67	393
	総被検歯数	87	100	97	114	114	91	603
	罹患率 (%)	56.3	53.0	74.2	77.2	56.1	73.6	65.2

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



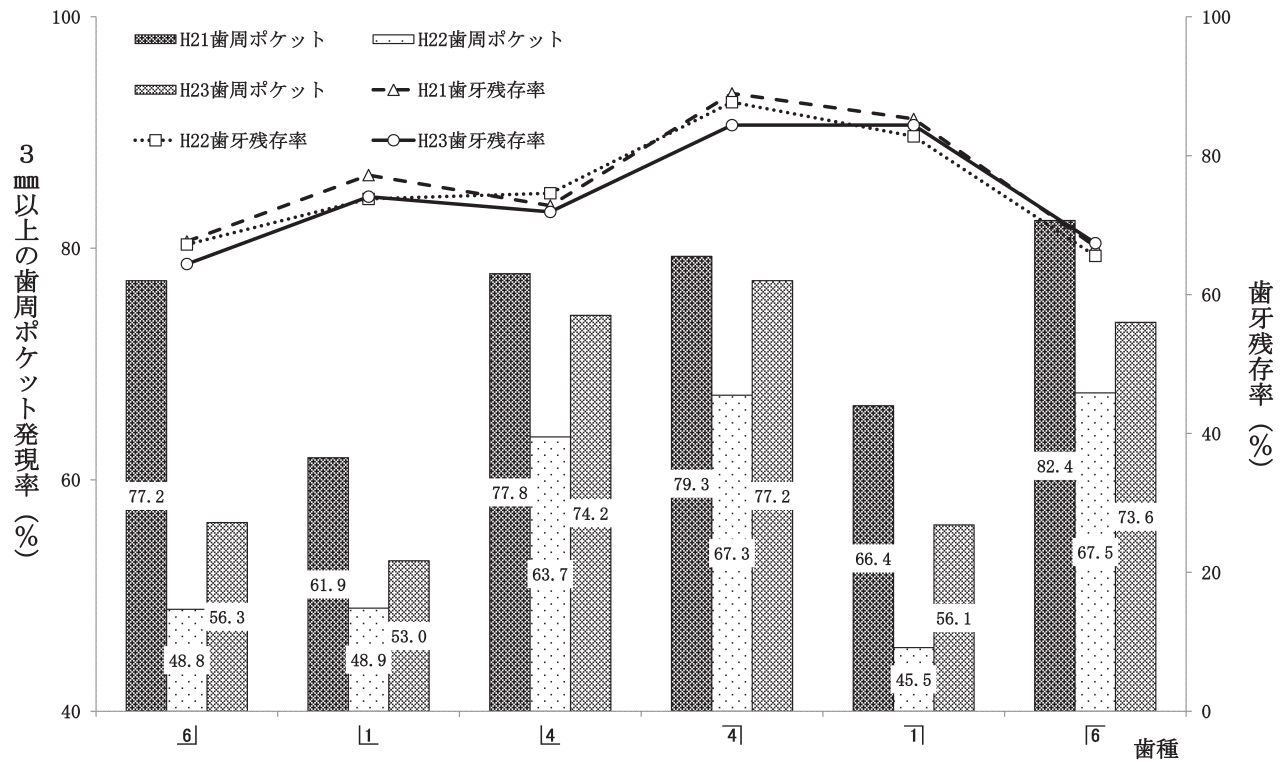
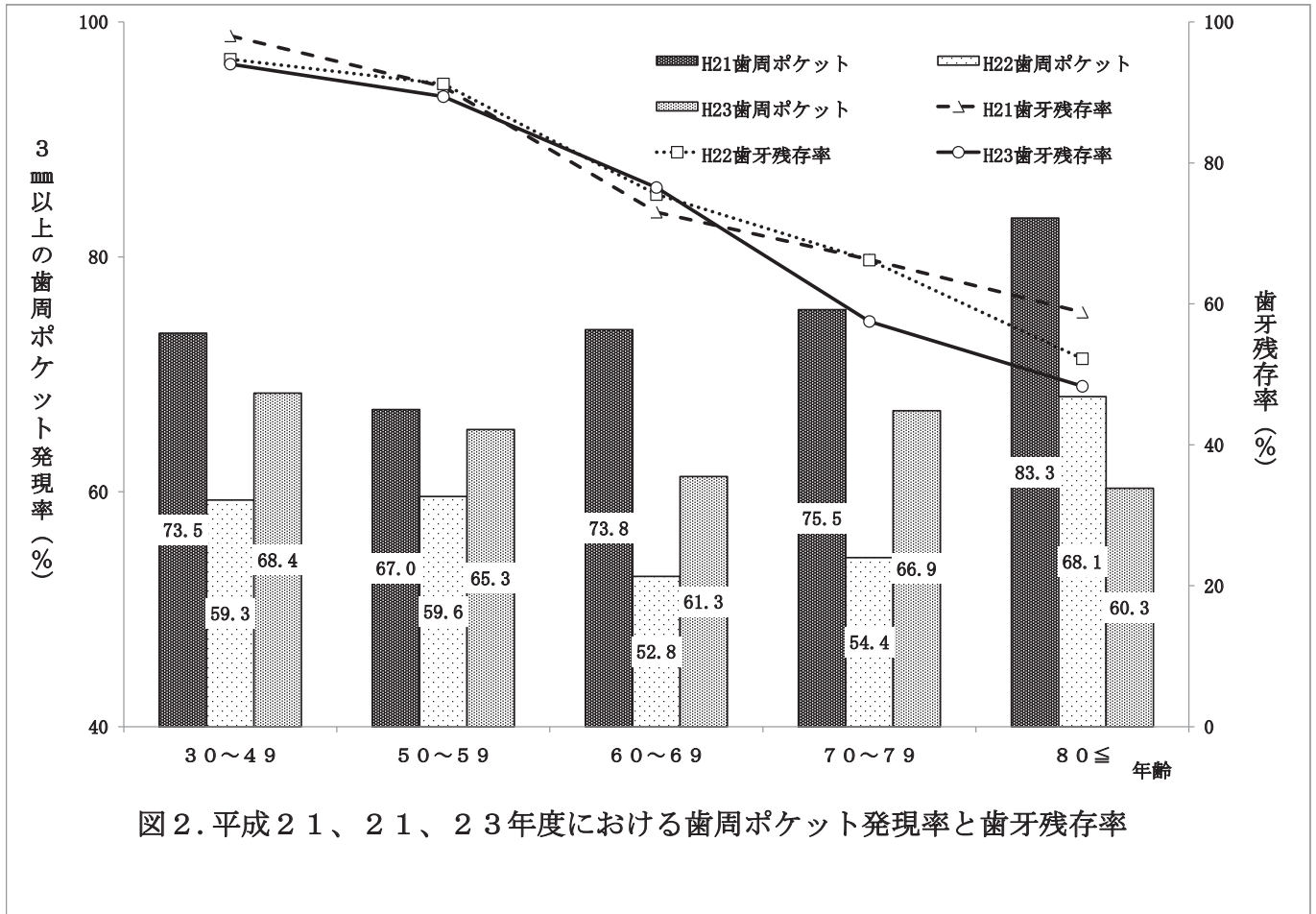


図 3. 平成 21、22、23 年度における歯種別にみた歯周ポケット発現率と歯牙残存率

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

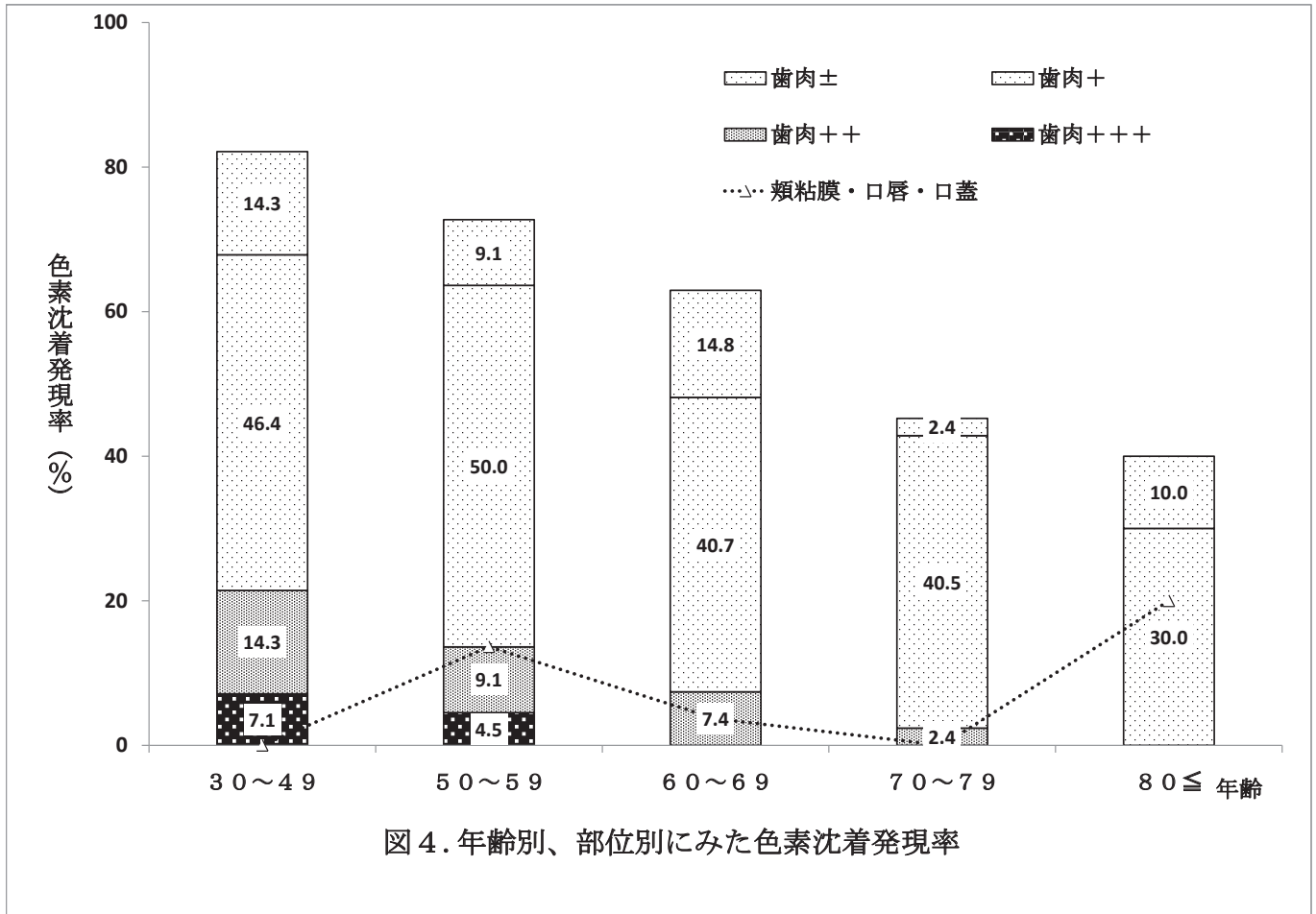


図 4. 年齢別、部位別にみた色素沈着発現率

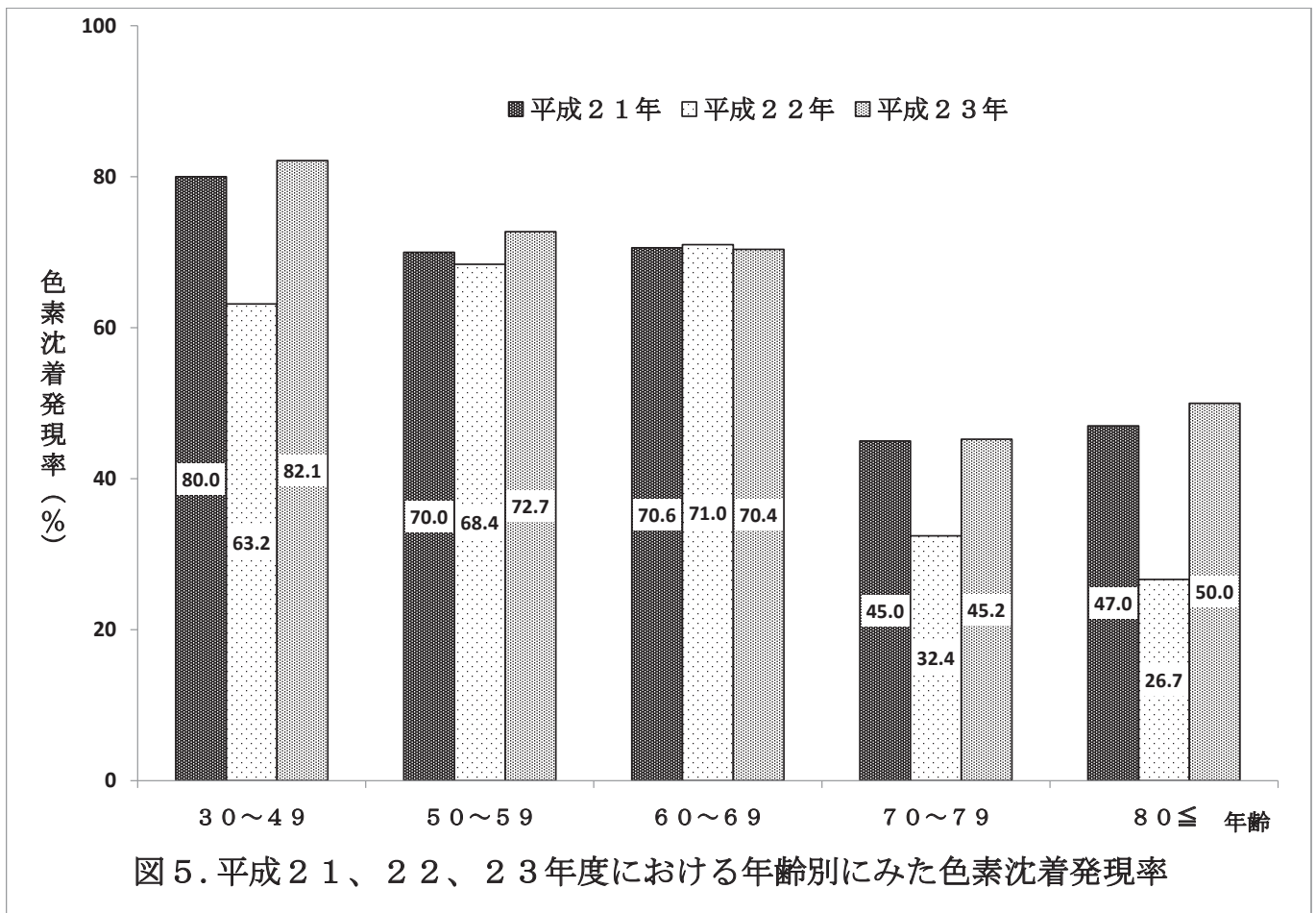


図 5. 平成 21、22、23 年度における年齢別にみた色素沈着発現率

分担研究報告書

福岡県油症検診における皮膚科受診者の検討

研究分担者	古江増隆	九州大学大学院医学研究院皮膚科学分野	教授
	中山樹一郎	福岡大学医学部皮膚科	教授
研究協力者	内 博史	九州大学病院油症ダイオキシン研究診療センター	准教授
	安川史子	九州大学病院油症ダイオキシン研究診療センター	助教
	大場純奈	九州大学大学院医学研究院皮膚科学分野	
	旭 正一	産業医科大学	名誉教授

研究要旨 平成 22 年度の福岡県油症検診における皮膚科受診者の検討を行った。未認定受診者には油症発生後に誕生した受診者もあり、次世代への影響に対する懸念がうかがわれた。油症患者認定患者の約 12% の患者には依然として面皰やざ瘡様皮疹などの症状が残存していた。また、現状に即した皮膚症状の評価方法の試案について検討を行った。油症患者が高齢化しており、加齢による影響も含め、ダイオキシン類が長期間にわたって皮膚に及ぼす影響について、今後も皮膚症状の推移を注意深く観察する必要がある。

A. 研究目的

油症発生から 43 年が経過し、急性期から認められた皮膚症状は軽快している患者が多い。しかし、今なお皮膚症状が残存している患者も存在する。本研究の目的は、油症検診受診者の皮膚症状を把握すること、ならびに症状が軽微となっている現状に即した皮膚症状の評価方法について検討することである。

B. 研究方法

福岡県油症一斉検診を受診した認定、未認定者を対象に皮膚症状の診察を行い、その結果の分析と検討を行った。検診項目は問診 4 項目（最近の化膿傾向、最近の粉瘤再発傾向、かつてのざ瘡様皮疹、かつての色素沈着）と他覚所見 5 項目（黒色面皰、ざ瘡様皮疹、癬痕形成、色素沈着、爪変形）である。検診表の記載をもとに、皮膚重症度の推移を検討した。

皮膚重症度は、皮膚症状の性質を評価しており、1969 年から使用している。1971

年に利谷および北村らにより一部改変された。重症度 0 は皮膚症状がほとんどない、I は主として色素沈着（皮膚、粘膜とも）のみ、II は面皰の形成あり、III はざ瘡様皮疹もあり、IV は I-III の皮膚症状が広範かつ高度で化膿傾向の高いものと分類する。さらに、それぞれの間中に該当する症状を 0I、I II、II III、III IV と評価し、9 つに分類した。

また、皮膚科検診票項目を反映した 55 点満点の皮膚重症度点数表試案（表 1）を用いて皮膚症状をスコア化し、前述の従来の評価方法と比較検討した。検討は、福岡県で油症検診を受診した油症患者のうち、平成 20 年度から平成 22 年度の 3 年連続して皮膚科所見を得られた患者 91 名において行い、Spearman の順位相関係数を用いて両者の関係を解析した。

（倫理面への配慮）

本研究は疫学的調査であり、個人名などの情報を明らかにすることはしない。

C. D. 研究結果・考察

1. 福岡県油症検診皮膚科受診者数と年齢分布

平成 22 年度の皮膚科受診者数は 181 名、うち認定患者は 125 名（男性 57 名、女性 68 名）、未認定者は 56 名（男性 17 名、女性 39 名）だった。なお、未認定初診者は 10 名だった。検診受診者数は平成 20 年度まで増加し、その後わずかに減少傾向である。平成 22 年度も未認定者の受診が増え、認定患者の受診が減っているという傾向が継続していた（表 2）。油症発症後に誕生した 42 歳以下の方の受診数は 20 名と未認定者の中でも 36% を占めた。

2. 皮膚重症度の推移（表 3）

平成 22 年度では約 12% の認定患者に面皰、ざ瘡様皮疹など油症特有の症状を認めた。依然として皮膚症状が残存している患者が存在する。

3. 利谷の重症度分類と皮膚重症度点数表（試案）との比較（表 4）

結果は、20 年度、21 年度、H22 年度と個別にみても（各 n=91）、3 年間全部まとめてみても（n=273）、有意に相関していた。以上の結果から、従来の利谷らの重症度分類（9 段階分類）から点数化評価基準の新案（55 点満点）に移行するのは、問題ないと判断した。

E. 結論

平成 22 年度の福岡県油症検診での皮膚科受診者の検討を行った。約 12% の油症認定患者には依然として面皰やざ瘡様皮疹などの症状が残存していた。未認定受診者には油症発生後に誕生した受診者もあり、次世代への影響に対する懸念がうかがわれた。また、現状に即した皮膚症状の評価方法の試案について検討を行い、従来の評価方法との相関を認めた。油症患者が高齢化しており、加齢による影響も含め、ダイオキシン類が長期間にわたって皮膚に及ぼす影響に

ついて、今後も皮膚症状の推移を注意深く観察する必要がある。

F. 研究発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表 1. 皮膚重症度点数表 (試案)

項目		1	2	3	4	5	最大点数
問診	化膿傾向	0点	2点	なし	なし	なし	3点
	粉瘤再発傾向		1点				
黒色面皰 (4か所)		0点	1点	2点	3点	4点	16点
			顔面 (1) × 点数 + 耳介 (1) × 点数 + 軀幹 (1) × 点数 + その他 (1) × 点数 =				
座瘡様皮疹 (5か所)		0点	1点	2点	3点	4点	20点
			顔面 (1) × 点数 + 外陰部 (1) × 点数 + 臀部 (1) × 点数 + 軀幹 (1) × 点数 + その他 (1) × 点数 =				
色素沈着 (4か所)		0点	1点	2点	3点	4点	16点
			顔面 (1) × 点数 + 指爪 (1) × 点数 + 足爪 (1) × 点数 + その他 (1) × 点数 =				

表 2. 福岡県皮膚科検診受診者数の推移

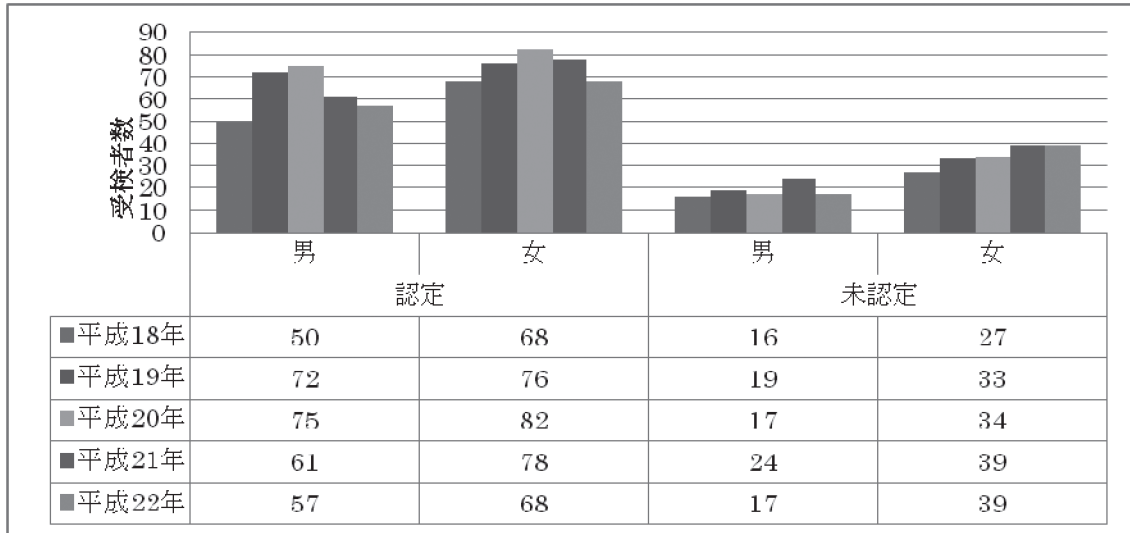


表 3. 皮膚重症度の推移

年度	1997年 平成9年		2005年 平成17年		2006年 平成18年		2007年 平成19年		2008年 平成20年		2009年 平成21年		2010年 平成22年	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
0	34	54	43	64.8	68	68.6	66	72.9	77	68.2	82	62.5	65	87.7
0I	13		16		13		42		30		5		42	
I	9	18.4	3	3.3	6	5.1	2	4.1	3	3.2	1	12.2	0	0
IⅡ	7		0		0		4		2		16		0	
Ⅱ	12	23.0	11	15.4	7	11.9	8	10.8	27	19.7	6	20.9	4	4.9
ⅡⅢ	8		3		7		8		4		23		2	
Ⅲ	3	4.6	10	16.5	5	11.9	14	11.5	11	8.3	4	2.9	9	7.4
ⅢⅣ	1		5		9		3		2		0		0	
Ⅳ	0		0		3	2.5	1	0.7	1	0.6	2	1.4	0	0
計	87		91		118		148		157		139		122	

表 4. 利谷の重症度分類と皮膚重症度点数表(試案)との比較

	Spearman の相関係数	p 値
平成 20 年度	0.9117	<0.0001
平成 21 年度	0.934	<0.0001
平成 22 年度	0.9173	<0.0001
平成 20-22 年度	0.9039	<0.0001

分担研究報告書

油症皮膚病変の推移に関する研究

研究分担者 中山樹一郎 福岡大学医学部皮膚科 教授

研究要旨 本年度検診した油症認定及び未認定の計 19 名について油症皮膚病変の有無を診察し、認定患者が 4 名（内 1 名は瘢痕のみ）、未認定者 1 名に粉瘤あるいは痤瘡様皮疹が多発していた。昨年度の検診で油症関連皮膚病変は認定患者がほとんどであったことを報告したが、今年度の検診で未認定者にも同様の皮疹を呈している場合があることが明らかになった。

A. 研究目的

油症発症後 40 年以上が経過したが依然として油症特有の皮膚病変を呈している患者がいる。近年油症認定基準が変わり、血中のダイオキシン濃度を参考とするようになったが、その基準による認定者と未認定者の皮膚病変の有無についての報告はなく、その点を明らかにすることを研究目的とした。

B. 研究方法

本年度の油症一斉検診時に受診した 19 名について皮膚病変の有無さらには過去における油症関連皮疹の既往歴（受診者の話による）について症先に調査した。

（倫理面への配慮）

油症関連皮膚病変については従来から使用している共通の皮膚病変記録用の油症検診表を用いており、個人的に偏った検診はおこなっていない。また、認定者か未認定者かについての質問などは一切しないで、個人情報漏出などに問題ないよう配慮

した。以上より倫理面での問題はないと判断した。

C. 研究結果

検診した 19 名中油症認定患者が 9 名、未認定が 7 名、観察が 1 名、初回が 1 名であった。認定者 9 名中 4 名に明らかな油症皮膚病変の多発が観察された。未認定者中 1 名が油症関連皮膚病変と思われる症状を呈していた。また、2 名に油症が世間で発生した時に本人達もニキビのようなものが数年なかなか消えずに続いたという話があった。

D. 考察

今回の皮膚科検診の結果から油症と認定はされていないが、油症特有の皮膚病変に似た症状を呈しており、又本人のカネミ油摂取歴の記憶もあり、油症ではないかと考えている受診者がいることが明らかになった。こういった場合では血中のダイオキシン濃度と皮膚病変の年次推移を慎重に観察すべきであろう。

E. 結論

本年度の油症一斉検診で 19 名中 5 名に依然として油症皮膚病変がみられ、内 1 名は未認定であったが、体幹を中心に面皰・粉瘤が多発していた。油症一斉検診を通じてそういった人たちについては今後の慎重な経過観察が必要と思われる。

分担研究報告書

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

研究分担者 石橋達朗 九州大学大学院医学研究院眼科学分野 教授

研究要旨 平成 23 年度油症患者の眼症状を追跡調査した。**A. 研究目的**

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

B. 研究方法

平成 23 年度の油症検診が 8 月 27 日福岡会場、8 月 31 日久留米会場、9 月 3 日福岡会場、9 月 7 日北九州会場、9 月 15 日北九州会場で行われた。受診者はそれぞれ 44 名、37 名、66 名、24 名、41 名で、合計は 212 名であった。

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

C. 結果

今年の受診者は 212 名であった。今年の 181 名より少し増加していた。

自覚症状では眼脂過多を訴えるものが多かったが、その程度は軽く、油症の影響とは考えにくかった。他覚所見として慢性期の油症患者において診断的価値が高い眼症状である眼瞼結膜色素沈着と瞼板腺チーズ様分泌物は 1 名を除いて観察できなかった。その 1 名には瞼板腺チーズ様分

泌物が見られたが、眼以外の所見も含め総合的に判断し、油症とは考えられなかった。

D・E. 考察・結論

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

F. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

分担研究報告書

油症患者における網膜細動脈硬化性変化と血中ダイオキシン類濃度に関する研究

研究分担者 隈上武志 長崎大学病院眼科 准教授

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

研究要旨 油症検診受診者における網膜血管の高血圧性変化及び動脈硬化性変化を Scheie 分類を用いて評価した。そのうち、網膜細動脈硬化性変化と年齢、高血圧症の有無、血中 PCB 濃度、血中 PCQ 濃度、血中 PeCDF 濃度、血清中性脂肪濃度、血清総コレステロール濃度、血清 HDL コレステロール濃度との関連を重回帰分析を用い検討した。年齢が上がると有意に網膜細動脈硬化性変化が進む ($p < 0.0001$) という結果が得られた。認定患者において血清中性脂肪濃度 ($p=0.012$) が、未認定患者において高血圧症の有無 ($p=0.033$) が有意に関連した。網膜細動脈硬化性変化に血中 PCB 濃度、血中 PCQ 濃度、血中 PeCDF 濃度は影響がなかった。

A. 研究目的

油症事件が発生して 40 年以上が経過し、慢性期の油症患者において診断的価値が高い眼症状である眼瞼結膜色素沈着と瞼板腺チーズ様分泌物は、ほとんど観察されなくなった。そこで、2004 年度より網膜血管の高血圧性及び動脈硬化性変化の評価を開始した¹⁾。昨年度はカネミ油症の原因物質であると考えられているダイオキシン類の血中 PCB 濃度と網膜細動脈硬化性変化を検討したが、関連性はなかった²⁾。今回、血中 PCQ 濃度、血中 PeCDF 濃度にまで検討項目を広げて網膜細動脈硬化性変化に関連性があるかどうかを検討した。

B. 研究方法

長崎県油症検診の 3 地区すなわち、玉之浦、奈留、長崎地区において 2010 年度に油症検診の眼科部門を受診し、かつ血中ダイオキシン類濃度が得られた患者を対象とした。内訳は、認定患者 92 名、未認定患者 109 名をであった。眼底検査は、分担研究者一人によって行われた。網膜血管の高血圧性変化及び網膜細動脈硬化性

変化は、2004 年度の報告¹⁾の如く、Scheie 分類を用いてスコア化し評価した。2010 年度の油症検診時に得られた血中 PCB 濃度、血中 PCQ 濃

度、血中 PeCDF 濃度、血清中性脂肪濃度、血清総コレステロール濃度、血清 HDL コレステロール濃度、高血圧症の有無が 2010 年度の網膜細動脈硬化スコア値に及ぼす影響を比較検討した。なお、血中 PCQ 濃度は 2008 年度から認定患者においては測定していないので、未認定患者のみ検討した。また、認定患者の血中 PeCDF 濃度は 2010 年度までに測定された最新の値を用いた。統計学的検討には重回帰分析を行った。目的変数に網膜細動脈硬化スコア値を用い、説明変数には年齢、血中 PCB 濃度、血中 PCQ 濃度、血中 PeCDF 濃度、血清中性脂肪濃度、血清総コレステロール濃度、血清 HDL コレステロール濃度、高血圧症の有無を用いた。

(倫理面への配慮)

本研究のデータ解析においては、個人が特定出来るようなデータは存在しない。

C. 研究結果

対象検診受診者の平均年齢は 65.3 ± 13.6 歳であった。認定患者では 69.1 ± 11.3 歳 (41~88 歳)、未認定患者では 62.0 ± 14.6 歳 (11~84 歳) と認定患者の方が有意に高齢であった (p=0.00018、対応のない t 検定)。

重回帰分析の結果は、対象検診受診者で年齢 (p<0.0001) と血清中性脂肪濃度 (p=0.036) 高血圧症の有無 (p=0.001) が有意に関連した。血中 PCB 濃度 (p=0.752)、血中 PeCDF 濃度 (p=0.841)、血清総コレステロール濃度 (p=0.051)、血清 HDL コレステロール濃度 (p=0.922) で有意差はなかった。認定患者においては年齢 (p<0.0001) と血清中性脂肪濃度 (p=0.012) で有意に関連した。血中 PCB 濃度 (p=0.190)、血中 PeCDF 濃度 (p=0.645)、血清総コレステロール濃度 (p=0.055)、血清 HDL コレステロール濃度 (p=0.179)、高血圧症の有無 (p=0.055) で有意差はなかった。また、未認定患者においては、年齢 (p<0.0001) と高血圧症の有無 (p=0.033) で有意に関連した。血中 PCB 濃度 (p=0.425)、血中 PCQ 濃度 (p=0.357)、血中 PeCDF 濃度 (p=0.796)、血清中性脂肪濃度 (p=0.573)、血清総コレステロール濃度 (p=0.381)、血清 HDL コレステロール濃度 (p=0.368) で有意差はなかった。

D. 考察

今回、血中 PCB 濃度、血中 PeCDF 濃度と網膜細動脈硬化性変化との関連を調べたが、油症検診受診者全員、認定患者のみ、未認定患者のみでも有意な関連はみられなかった。血中 PCQ 濃度は未認定患者のみで検討したが、網膜細動脈硬化性変化との関連はみられなかった。認定患者、未認定患者ともに関連があったのは年齢のみで、年齢が高くなると網膜細動脈硬化性変化スコア値が有意に高くなった。これは、過去の我々の報告と一致する³⁾。

年齢以外で有意に関連性が示唆されたのは、認定患者における血清中性脂肪濃度と、未認定患者における高血圧症の有無であった。このことは、血中ダイオキシン類濃度は認定患者の方が未認定患者より高いが、ダイオキシン類よりも中性脂肪のほうが網膜細動脈硬化に、より影響するのではないかと推測される。血中ダイオキシン類濃度の低い未認定患者においては、中性脂肪より高血圧のほうが影響が大きいことが分かった。もしかすると、血中ダイオキシン類濃度が高い状態で血清中性脂肪濃度が上がると、相互作用によって網膜細動脈硬化に影響を及ぼすのかもしれない。しかしながら、昨年度以前の結果では中性脂肪との関連性はなかったことから (p=0.292)²⁾、今後も引き続き検討が必要である。血清総コレステロール濃度、血清 HDL コレステロール濃度は関連がなかった。

今回、血中ダイオキシン類濃度と細動脈硬化性変化に関連性は見出されなかった。油症患者のダイオキシン類曝露から 40 年以上が経過し、血中のダイオキシン類濃度が減少してきている。このため、現時点での血中 PCB 濃度、血中 PeCDF 濃度、血中 PCQ 濃度がダイオキシン類の量的時間的曝露を正確に反映していない可能性も考えられる。

さらに、カネミ油症の原因物質であると考えられているダイオキシン類が網膜細動脈硬化性変化に直接的、間接的にどのように影響しているかは未だ不明であり、今後もさらなる検討が必要である。

E. 結論

血中 PCB 濃度および血中 PeCDF 濃度、血中 PCQ 濃度と網膜細動脈硬化性変化との関連はなかった。

F. 研究発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

参考文献

- 1) 今村直樹、北岡隆. 「油症患者における網膜血管の高血圧性および細動脈硬化性変化の検討」熱媒体の人体影響とその治療法に関する研究、平成 16 年度総括・分担報告書. 2005 : 29-31
- 2) 隈上武志、北岡隆. 「油症患者における細動脈硬化性変化と血中 PCB 濃度に関する研究」食品を介したダイオキシン類等の人体への影響の把握とその治療法の開発等に関する研究、平成 22 年度総括・分担報告書. 2011 : 28-29
- 3) 隈上武志、北岡隆. 「油症患者における網膜血管の高血圧性および細動脈硬化性変化に関する検討」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・分担報告書. 2008 : 27-28

分担研究報告書

油症患者における骨密度の解析

研究分担者 岩本幸英 九州大学大学院医学研究院整形外科学分野 教授

研究協力者 福土純一 九州大学病院整形外科 助教

研究要旨 2007-2009 年度の全国油症一斉検診において骨密度を測定し、ダイオキシン類濃度との関連について検討した。骨密度測定に参加した 569 名のうち、女性の 33.3%、男性 5.0%が骨粗鬆症と判定された。末梢血ダイオキシン類濃度と骨密度との関連を解析すると、複数の異性体においてダイオキシン類濃度と骨密度との間に正の関連を認めた。

A. 研究目的

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

B. 研究方法

2009 年度までに油症一斉検診に参加し、二重 X 線吸収法 (DXA) にて骨密度測定を行った受診者 569 名を対象とした。

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

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

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

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

(倫理面への配慮)

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

C. 研究結果

解析対象者は男性 260 名、女性 309 名で、福岡県 309 名 (男性 133 名、女性 176 名)、長崎県 202 名 (男性 87 名、女性 115 名)、その他の県 58 名 (男性 40 名、女性 18 名) であった。平均年齢は男性 61.7 才、女性 63.8 才であった。このうち未認定者は男性 52 名、女性 79 名で計 131 名であった。

YAM70-80%の骨量低下を、男性 19 名 (7.3%)、女性 60 名 (19.4%) に、YAM 70%未満の低下を男性 13 名 (5.0%)、女性では 103 名 (33.3%) に認めた。女性では 50 才台

より骨密度の軽度の低下を認め、60 才台以降で急増する傾向にあった。

解析対象者の年齢と T スコア、Z スコアの散布図を図 1 に示す。男女ともに年齢が高いほど T スコアは減少し、強い負の関連を認めた。Z スコアはばらつきがあるものの平均値 (SD) は男性 0.182 (1.61)、女性 0.171 (1.33) と、ほぼ 0 に近い値であった。また、認定患者と未認定者との間では、Z スコアにおいて男女ともに統計学的に有意な違いを認めなかった (男性 $p=0.76$ 、女性 $p=0.51$)。

骨密度とダイオキシン類濃度との関連を検討した結果を、表 1 に示す。Z スコアは男性において 1 種の異性体と負に、6 種と正に関連した。女性においては 2 種の異性体と正に関連していた。

D. 考察

生体内で検出されるレベルのダイオキシン類濃度が骨密度にどのように影響するのかは、不明な点が多い。動物における検討では、動物種や異性体の種類、性差などによって、骨密度への影響が異なることが示唆されている。グリーンランドのイヌイトにおける調査では、PCB-153 と骨密度とが負の関連を示すものの、性別や体重、治療の既往などを考慮した多重直線回帰モデルによる解析を行うと統計学的に有意な関連がなかったと報告されている (Cote *et al*, 2006)。Hodgson らは、PCB 汚染を受けたスウェーデン住人 325 名の検討から、ダイオキシン様異性体 CB-118 と骨密度との間に男性では負の、女性では正の関連があったことを報告している (Hodgson *et al*, 2008)。

今回の解析では、昨年度の福岡県と長崎県のデータに、他県での結果を加えて検討を行ったが、過去の検討と同様に、

複数のダイオキシン類異性体と骨密度との間に正の関連を認めたる結果であった。さらに閉経の有無や生活習慣、骨粗鬆症に対する内服薬の有無などを考慮にいった、より詳細な解析を計画している。

E. 結論

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

F. 研究発表

第 84 回日本整形外科学会・学術集会 (2011. 5. 12-15)

血中ダイオキシン類濃度と骨密度の関連性の検討

福士純一, 徳永章二, 本村悟朗, 古江増隆, 岩本幸英

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

参考文献

Cote S, Ayotte P, Dodin S, Blanchet C, Mulvad G, Petersen HS *et al* (2006). Plasma organochlorine concentrations and bone ultrasound measurements: a cross-sectional study in peri-and postmenopausal Inuit women from Greenland. *Environ Health* 5: 33.

Hodgson S, Thomas J, Fattore E *et al* (2008). Bone mineral density changes in relation to environmental PCB exposure. *Environ Health Perspect* 116:1162-6.

図1：年齢とTスコア、Zスコアの散布図

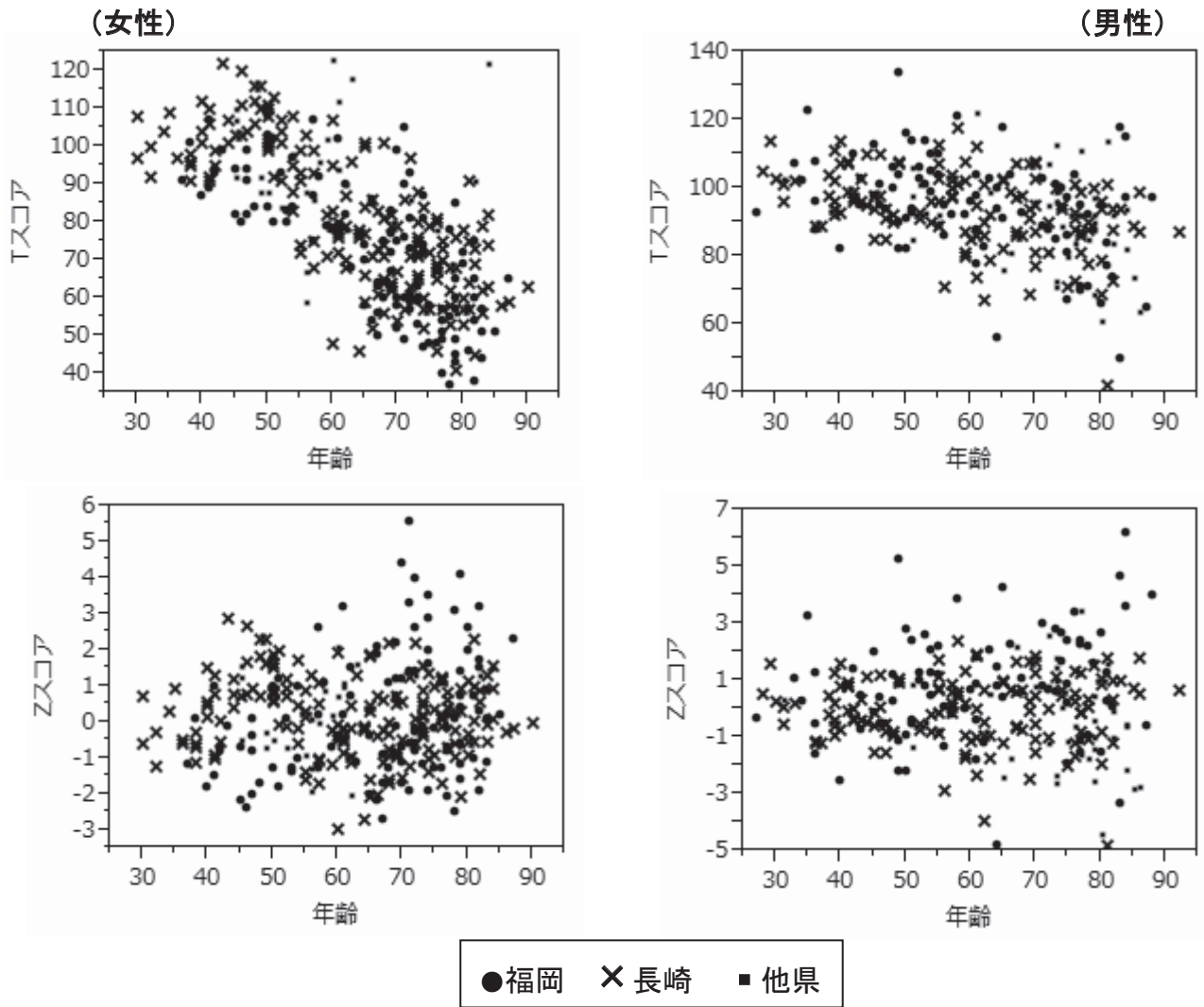


表 1 : 末梢血ダイオキシン類濃度と骨密度との関連

vs. 変数	男性		女性	
	相関	有意確率	相関	有意確率
2,3,7,8-TCDD	0.1265	0.0419	0.0523	0.3596
1,2,3,6,7,8-HxCDD	-0.1279	0.0398	-0.0253	0.6579
2,3,4,6,7,8-HxCDF	0.1568	0.0115	-0.0032	0.9558
3,3',4,4',5-PeCB (#126)	0.2286	0.0002	0.0911	0.11
T PCDD-I-TEQ	-0.0522	0.4203	0.1288	0.0471
Total Non-ortho PCBs	0.1806	0.0035	0.0427	0.4547
T Non-ortho PCBs-TEQ	0.2229	0.0003	0.0875	0.1247
T Coplanar PCBs-I-TEQ	0.1433	0.0357	0.2063	0.0014

分担研究報告書

長崎県カネミ油症検診者の血清アルドラーゼ、血清 CK 年次変化と骨密度と骨代謝マーカー

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

研究要旨 血清クレアチン・キナーゼ値や血清アルドラーゼ値の異常率は年々低下している。カネミ油症検診者を対象にして、油症発症当時年齢が19歳以上の検診者で2010年の検診で61歳以上の長崎県カネミ油症検診者で検討した。身長、体重、橈骨遠位端の骨密度と踵の骨密度を測定し、骨型酒石酸抵抗性酸性フォスファターゼ、血清骨型アルカリフォスファターゼ、尿中血清 I 型コラーゲン架橋N-テロペプチドと血液PCB濃度、血液PCQ濃度との関係を検討した。カネミ油症事件発症当時、0歳から18歳であった長崎県カネミ油症検診者の成人後の平均身長では異常を認めなかったが、61歳以上の認定者は未認定者と比較して低身長であった。また、油症発症当時0歳から18歳であった長崎県カネミ油症検診者は、橈骨骨密度と踵骨密度の相関が喪失していた。また、今回測定した骨代謝マーカーは、BAPのみ61歳以上の認定検診者で骨密度と負の相関を認めた。PCBは骨密度に若干影響を与え、骨代謝を抑制している可能性があり、その影響に関しては、今後検討が必要である。

はじめに

これまで、カネミ油症検診者では血清クレアチン・キナーゼ値（以下、血清CK）の上昇や血清アルドラーゼ値（以下、血清ALD）の低下が認められることに着目し、年次変化を追跡してきた。2010年の検査結果を加えて報告する。

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

長崎県のカネミ油症検診者を対象とした検討では、検診者の30%に骨粗鬆症が認められ、骨量減少群は25%に認められた⁴⁾。そこで、今年度はPCBなどの骨代謝への影響は人の発育時期でも異

なる可能性を考慮し、長崎県カネミ油症検診者を2群に分けて、骨密度と骨代謝の影響を検討した。

対象と方法**1, 血清ALDと血清CK異常率の年次推移**

1995年～2010年までのカネミ油症検診者データ全てを使用し、血清CKが上昇した率と血清ALD低値を示した率を各年度ごとに算出した。

2, 骨密度と骨代謝マーカー**血中PCBs、PCQ濃度と骨代謝マーカーの関係**

2007年から2010年の長崎県カネミ油症検診者のべ1046名のうち、下記にあげる骨密度・代謝に関連する項目が測定できた163名(男性：148人、年齢中央

値 64 歳 (34 歳から 89 歳) ; 女性 : 154 人、年齢中央値 73 歳 (55 歳から 97 歳) を対象とした。過去 4 年間で複数回受診した同一受診者のデータは、最も近年のものを採用した。また、血中 PCB、PCQ 濃度についても、2007 年から 2010 年に測定された最も新しいものを採用した。検診者の測定項目は下記について行った。

a) カネミ油症発症当時 19 歳以上であった検診者の骨密度について

油症発症当時年齢が 19 歳以上の検診者で 2010 年の検診で 61 歳以上の長崎県カネミ油症検診者 : 男 110 名 (年齢中央値 71 歳、61 歳から 89 歳)、女 132 名 (年齢中央値 74 歳、61 歳から 97 歳) で検討した。

b) カネミ油症発症当時 18 歳以下であった検診者の骨密度について

油症発症当時 0 歳から 18 歳の検診者で 2010 年の検診で 42 歳から 60 歳までの長崎県カネミ油症検診者 : 男 63 名 (年齢中央値 53 歳、42 歳から 60 歳)、女 65 名 (年齢中央値 52 歳、42 歳から 60 歳) で検討した。

検診者の測定項目は下記について行った。

c) 測定項目

1. 身長および体重の測定
2. 骨密度 (BMD) DPX (dual energy X-ray absorptiometry) を用いて、橈骨遠位端にて測定。
3. 踵骨の骨密度を超音波測定器で測定した。
4. 血中の骨型アルカリフォスファターゼ (BAP)
5. 骨型酒石酸抵抗性酸性フォスファターゼ (TRACP-5b)
6. 尿中 I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド (NTX)
7. 血清カルシウム (Ca)

8. 血清リン (P)

9. 血液 PCB 濃度と血液 PCQ 濃度

骨密度は男性群、女性群の 2 群に分けて検討した。骨密度は油症認定者と非認定者で比較した。対応のない t 検定で比較した。有意差は危険率 0.05 以下とした。採血は通常の検診にて採血する血清を使用し、採血項目の説明は文書にて行った。

結果

1, 血清 CK 血と清 ALD 異常率の年次推移

長崎県の油症検診では、五島地区 (玉之浦、奈留) においては午前中の空腹時に検診を行い、長崎地区は午後より行われている。図 1 に示すように、1995 年には受診者の 21.4% に血清 CK 上昇が認められたが、2009 年には 7.7% まで減少したが、2010 年では、総受診者の 15.9% に CK の上昇が認められた。男女ともに合わせた血清アルドラーゼ異常率は、測定を開始した 2000 年は、61.2% に異常が認められたが、2009 年には、2.6% に減少、2010 年では 3.8% に認められた。

2, 骨密度と骨代謝マーカー

血中 PCBs、PCQ 濃度と骨代謝マーカーの関係

認定検診者と未認定者で血液 PCB 濃度を比較したが、42 歳から 60 歳までのグループでも 61 歳以上のグループでも全く差を認めなかった。PCQ 濃度においては、男女ともに認定検診者で高値を示した (表 1)。

身長と体重

男性で 61 歳以上の検診者の身長は認定者と未認定者で差はなかったが、42 歳から 60 歳の男性検診者では、認定者で有意に低い身長であった。女性の 42 歳から 60 歳の検診者でも平均値は低い値を呈したが統計的有意差を認めなかった。61 歳以上の男性検診者では、認定

検診者と非認定検診者で有意差を認めていない。女性においては、身長と体重に有意差を認めなかった。(表 2)。

骨密度および PCQ と PCB

骨密度を両群間で比較したが、男性の前腕骨による骨密度において、認定検診者が有意に増加していた他は、いずれも差は認めなかった(表 3)。

また、PCB と PCQ と骨密度の有意な相関は認めなかった。

骨密度と骨代謝マーカー

61 歳以上の男性認定検診者で、BAP は前腕骨骨密度 ($r=-0.48$, $p<0.01$)、踵骨骨密度 ($r=-0.47$, $p<0.01$) と有意な負の相関を認めたが、TRACP-5b, 尿中 NTX に関しては、いずれのグループにおいても骨密度との相関は認めなかった。また、橈骨骨密度と踵骨骨密度の相関を検討したところ、61 歳以上の未認定の男女の相関係数はともに $r=0.6$ で、次に 61 歳以上の認定患者で、男女ともに相関係数は $r=0.506$ であり、42 歳から 60 歳の未認定患者の相関係数は $r=0.45$ 前後であり、42 歳から 60 歳の認定患者では、男女ともに橈骨骨密度と踵骨骨密度の相関が消失していた(表 4)。Ca, P は有意な関係を明らかにできなかった。

考察

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

今回、カネミ油症事件発症当時、0歳から18歳であった長崎県カネミ油症検診者の成人後の平均身長では異常を認めなかったが、61歳以上の認定者は未認

定者と比較して低身長であった。また、油症発症当時0歳から18歳であった長崎県カネミ油症検診者は、橈骨骨密度と踵骨骨密度の相関が喪失していた。また、今回測定した骨代謝マーカーは、BAPのみ61歳以上の認定検診者で骨密度と負の相関を認めたが、他の骨代謝マーカーは何ら相関を認めていない。

一般に身長を決定する要素は遺伝や生活環境要因が関与すると言われている。また、青年期の成長ホルモンの分泌は、身長に影響を及ぼす。さらに、最大骨量の獲得においては、小児期から青年期、特に思春期に最大骨量が形成される。この最大骨量を規定するものとして、遺伝的な内的因子⁵⁾と後天的な環境因子に依存しているといわれる。骨量を規定する因子として、子供では年齢、体重、BMI、初経後年数、運動歴、牛乳摂取量があげられる。運動習慣は成長期における最大骨量(peak bone mass)の決定に関与している、特に中学生時期の運動習慣がその後の骨量増加に大きく影響していると報告されている⁶⁾。ここで、比較した未認定患者や61歳以上の男性検診者が遺伝や生活環境が著しく異なるとは考え難く、PCBやダイオキシン類への暴露が影響している可能性が推測される。

また、橈骨骨密度と踵骨骨密度の相関が、61歳以上の検診者で認められるのに対し、生後から青年期にPCBs等を摂取した検診者では、その相関が認められていない。このことは、PCBやダイオキシン類が骨代謝に及ぼす影響が前腕骨や踵骨、椎骨で異なる可能性を示唆する。一般に高齢者の骨粗鬆症は骨代謝回転が亢進しているものが6割程度に認められ、骨吸収⁷⁾と骨形成⁸⁾の骨代謝マーカーも上昇している。カネミ油症検診者における代謝マーカーの動態を明らかにすることはできなかった。そして、骨密度も血液PCB濃度と血液PCQ濃度との相関もなく、これらの関与も明らかに出来なかった。しかし、成長期にPCBs等を摂取し

た検診者では身長に異常を認めないが、男性において前腕骨の骨密度は高く、前腕骨と踵骨骨密度の相関関係は喪失していて、カネミ油症認定者では高齢者に比較し低身長であり、その影響に関して今後検討する必要がある。

結論

高齢者カネミ油症検診者において、低身長を認めた。カネミ油症発症時、成長期であった検診者群では踵骨と橈骨骨密度の相関がなく、骨の種類により PCB 等の骨への影響が異なる可能性がある。骨密度には異常がなく、PCB や PCQ との因果関係も明らかではないが、その影響に関しては、今後検討が必要である。

文献

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

図1CKの異常率

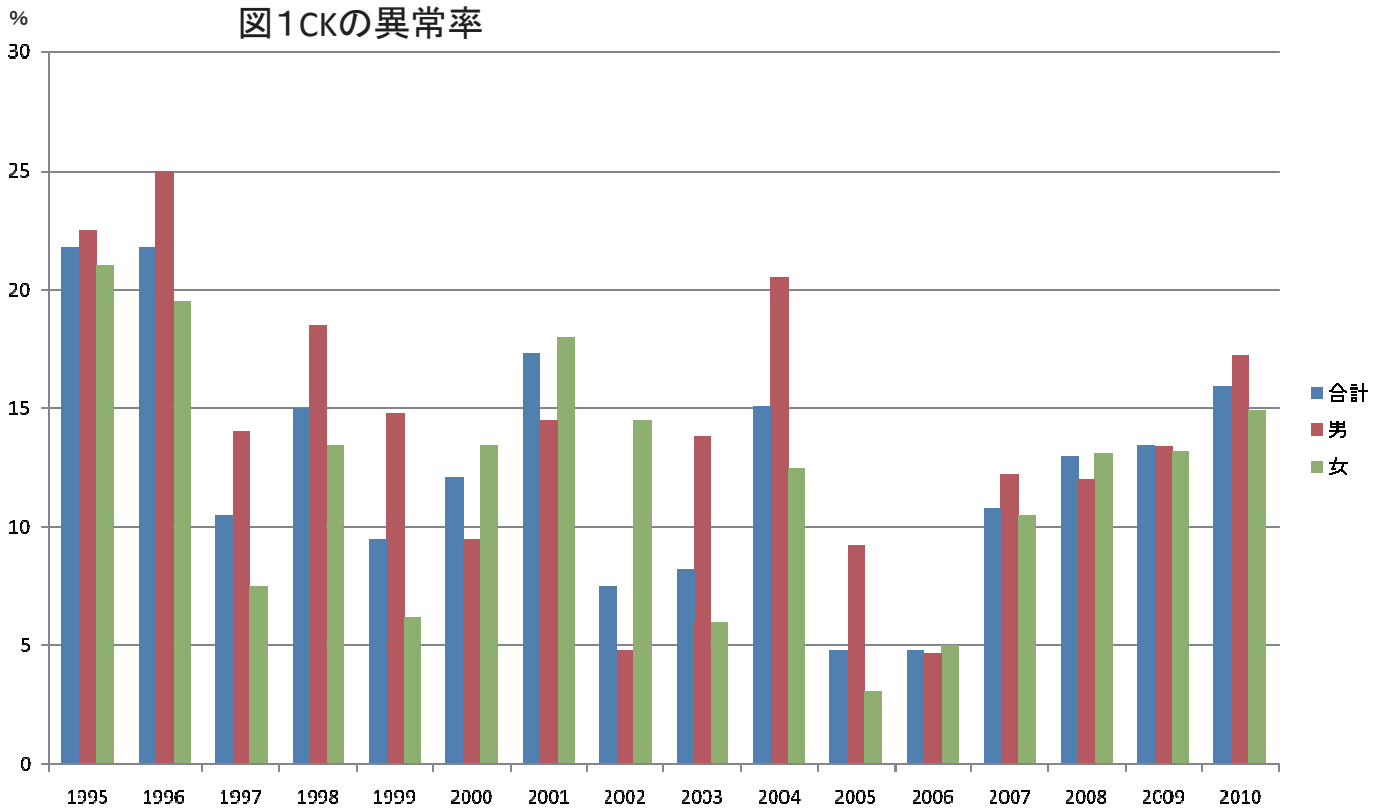


図2 アルドラーゼ低下率

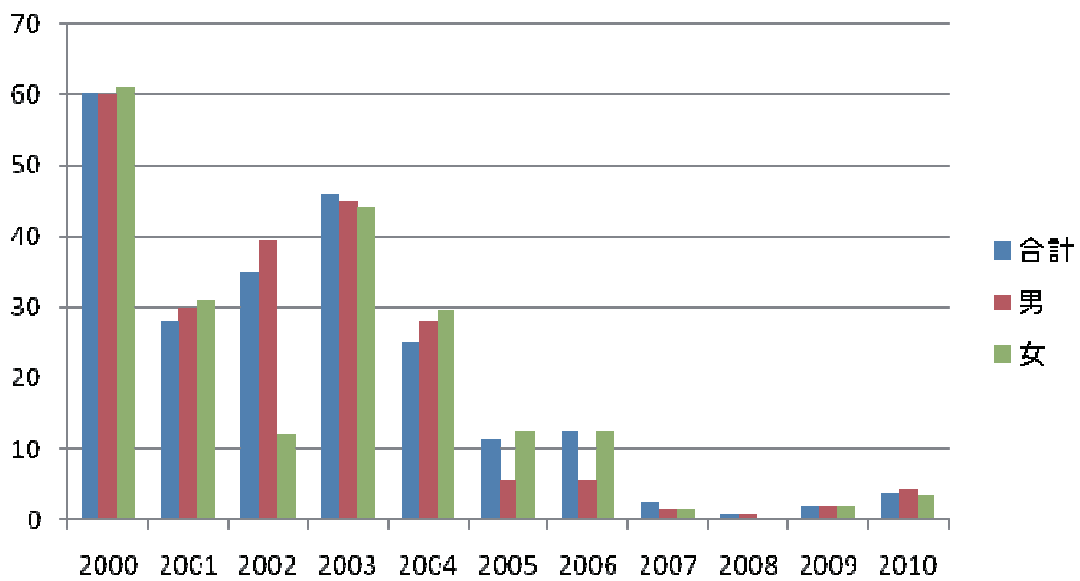


表1 カネミ油症検診者のPCB, PCQ濃度

男性 PCB血液濃度			
	42歳から60歳		61歳以上
認定	1.5 ± 1.3 (n=26)		3.7 ± 2.3 (n=58)
非認定	1.5 ± 1.2 (n=32)		2.5 ± 1.7 (n=46)

男性 PCQ血液濃度			
	42歳から60歳		61歳以上
認定	0.26 ± 0.22(n=32)	*]	0.32 ± 0.30 (n=35)
非認定	0.02 ± 0.05 (n=13)		0.01 ± 0.04 (n=45)

女性 PCB血液濃度			
	42歳から60歳		61歳以上
認定	1.5 ± 1.4 (n=28)		3.1 ± 2.3 (n=82)
非認定	1.2 ± 1.2 (n=27)		3.1 ± 2.0 (n=39)

女性 PCQ血液濃度			
	42歳から60歳		61歳以上
認定	0.26 ± 0.24 (n=13)	*]	0.49 ± 0.44 (n=62)
非認定	0.03 ± 0.12 (n=27)		0.04 ± 0.01 (n=39)

* Stastically significant p<0.05

表2 身長と体重

男性 身長			
	42歳から60歳	*	61歳以上
認定	167.1 ± 5.5 (n=26)	*]	160.4 ± 5.4 (n=58)
非認定	167.9 ± 6.2 (n=34)		163.1 ± 7.21(n=47)

男性 体重			
	42歳から60歳		61歳以上
認定	70.8 ± 11.2(n=26)	*]	59.8 ± 8.5 (n=58)
非認定	68.6 ± 10.7 (n=34)		65.5 ± 12.7 (n=48)

女性 身長			
	42歳から60歳		61歳以上
認定	154.8 ± 5.9 (n=32)		149.4 ± 5.4 (n=82)
非認定	155.6 ± 6.7 (n=28)		148.4 ± 5.2 (n=41)

女性 体重			
	42歳から60歳		61歳以上
認定	54.6 ± 10.4 (n=32)		51.8 ± 10.1 (n=84)
非認定	56.7 ± 9.3 (n=28)		53.6 ± 7.8 (n=41)

* Stastically significant p<0.05

表3 橈骨骨密度と踵骨骨密度

男性 橈骨骨密度				
	42歳から60歳		61歳以上	
認定	0.599 ± 0.065 (n=26)		0.529 ± 0.087 (n=58)	
非認定	0.562 ± 0.053 (n=34)		0.525 ± 0.089 (n=47)	
			*]	
男性 踵骨骨密度				
認定	89.6 ± 16.2 (n=25)		83.5 ± 15.9 (n=55)	
非認定	87.6 ± 19.9 (n=32)		78.6 ± 19.4 (n=46)	
女性 橈骨骨密度				
	42歳から60歳		61歳以上	
認定	0.424 ± 0.040 (n=32)		0.311 ± 0.074 (n=85)	
非認定	0.442 ± 0.068 (n=30)		0.319 ± 0.073 (n=40)	
女性 踵骨骨密度				
認定	82.8 ± 17.9 (n=26)		62.2 ± 15.2 (n=62)	
非認定	83.0 ± 19.0 (n=27)		61.2 ± 12.8 (n=39)	

表4 橈骨骨密度と踵骨骨密度の相関係数と危険率

男 性				
	42歳から60歳		61歳以上	
認定	r=0.138	p=0.5159	r= 0.506	p<0.0001
非認定	r=0.435	p=0.0121	r=0.600	p<0.0001
女 性				
認定	r=0.161	p=0.4346	r=0.506	p<0.0001
非認定	r=0.470	p=0.0125	r=0.594	p<0.0001

分担研究報告書

油症における甲状腺機能および自己抗体の検討

研究分担者 辻 博 北九州津屋崎病院内科

研究要旨 2011 年度福岡県油症一斉検診を受診した 20 歳以上の 190 例について甲状腺機能検査および甲状腺自己抗体検査を行い、血中 PCB 濃度および血中 2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofuran (PeCDF) 濃度との関連について検討した。血中 PCB 濃度とトリヨードサイロニンの間に有意の負の相関を認め、血中 PCB 高濃度群において低濃度群に比べトリヨードサイロニン、サイロキシシン、遊離サイロキシシンの有意の低下を認めた。そして、血中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度と遊離サイロキシシンの間に有意の負の相関を認めた。甲状腺自己抗体の検討では有意差はみられないが、抗サイログロブリン抗体を油症患者において対照者に比べ多い傾向を、血中 PCB 高濃度群において低濃度群に比べ多い傾向を認めた。

A. 研究目的

本邦において 1968 年 4 月頃よりポリ塩化ビフェニル (PCB) 混入ライスオイル摂取により北部九州を中心に発生した油症では、原因油の分析から油症の原因物質としてポリ塩化ジベンゾフラン (PCDF) の毒性影響が大きいと考えられる¹⁾。PCDF は、狭義のダイオキシンであるポリ塩化ジベンゾ-パラ-ジオキシン(PCDD)およびコプラナー-PCB とともにダイオキシン類と総称され、これらの物質の毒性は細胞質に存在する芳香族炭化水素受容体 (Ah 受容体) を介すると考えられているが、その機構の詳細は未だ不明である²⁾。油症発生以来 40 年以上が経過し種々の症状は軽快しているが、重症例においては体内の PCB 濃度が今なお高く血中 PCB の組成には未だに特徴的なパターンが認められ、慢性中毒に移行していると推定される³⁾。2001 年度より福岡県油症一斉検診においてダイオキシン類の測定が開始され、油

症患者では未だに血中 PCDF 濃度が高値であり、PCDF の体内残留が推測される⁴⁾。

最近、PCB あるいはダイオキシン類が内分泌攪乱物質として正常なホルモン作用を攪乱し、生殖機能の阻害、悪性腫瘍の発生、免疫能の低下等を引き起こす可能性が指摘されている。油症患者における甲状腺機能については油症発生 16 年後の 1984 年度福岡県油症一斉検診において対照者に比べトリヨードサイロニンおよびサイロキシシンの上昇を認めることが報告されている⁵⁾。さらに、1996 年度福岡県油症一斉検診では血中 PCB 濃度が高値の油症患者において抗サイログロブリン抗体が高頻度に認められた⁶⁾。抗サイログロブリン抗体は慢性甲状腺炎や Graves 病などの自己免疫性甲状腺疾患に高率に出現することより、油症患者では甲状腺機能の経過を注意深く追跡する必要があると考えられた。

今回我々は、2011 年度福岡県油症一

斉検診において甲状腺機能検査を行い、PCB および PCDF の甲状腺機能および甲状腺自己抗体に対する慢性的影響について検討した。

B. 研究方法

2011 年度福岡県油症一斉検診の受診者 212 例中、20 歳以上であり甲状腺機能検査および甲状腺自己抗体検査に同意が得られた油症認定患者 133 例、対照として未認定患者 57 例の計 190 例を対象者とした。

甲状腺機能検査として甲状腺刺激ホルモン (TSH)、トリヨードサイロニン (T_3)、サイロキシン (T_4) および遊離サイロキシン (Free T_4) は電気化学発光免疫測定 (Electrochemiluminescence

Immunoassay : ECLIA)法 (エクルーシス試薬 TSH、エクルーシス試薬 T_3 、エクルーシス試薬 T_4 II およびエクルーシス試薬 FT $_4$ 、ロシュ・ダイアグノスティックス社) によりモジュラーアナリティクス E170 (株式会社日立ハイテクノロジーズ) にて測定した。甲状腺自己抗体検査として抗サイログロブリン抗体および抗甲状腺マイクログローム抗体を粒子凝集反応 (セロディア-ATG およびセロディア-AMC、富士レビオ株式会社) により測定した。

また、PCB の測定は福岡県保健環境研究所、福岡市保健環境研究所、北九州市環境科学研究所および北九州生活科学センターで、2,3,4,7,8-pentachlorodiben-zofuran (PeCDF) の測定は福岡県保健環境研究所で行なった。血中 PCB 濃度は 2011 年度福岡県油症一斉検診において測定した 190 例の測定値を用い、血中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度は 2011 年度

福岡県油症一斉検診に最も近い時期に測定した 2003 年度 1 例、2006 年度 11 例、2007 年度 20 例、2008 年度 21 例、2009 年度 17 例、2010 年度 104 例の計 174 例の測定値を用い、甲状腺機能および甲状腺自己抗体との関連について検討した。

結果は平均±標準偏差 (mean ± S.D.) で表し、平均値の比較については t 検定を用いた。

C. 研究結果

2011 年度福岡県油症一斉検診を受診し、20 歳以上であり甲状腺機能および甲状腺自己抗体検査に同意が得られた 190 例の内訳は女性 112 例、男性 78 例で、平均年齢は 62.3 ± 15.1 (28-94) 歳であった。血中 PCB 濃度と年齢の間に有意の正の相関 ($r=0.517$, $P < 0.001$) を、血中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度と年齢の間に有意の正の相関 ($r=0.366$, $P < 0.001$) を認めた。

甲状腺機能検査に同意が得られた油症患者 133 例中、TSH 値、 T_3 値、 T_4 値あるいは Free T_4 値のいずれか 1 項目以上の異常を認めたものは 33 例 (24.8%) であり、対照者 57 例中 12 例 (21.1%) と差をみなかった。油症患者 133 例中、TSH 値の上昇および T_4 値の低下を 13 例 (9.8%) と多く認め、 T_3 値の低下を 5 例 (3.8%) に、TSH 値の低下をおよび Free T_4 値の上昇を 3 例 (2.3%) に、 T_3 値の上昇を 2 例 (1.5%) に、 T_4 値の上昇を 1 例 (0.8%) に認めた。Free T_4 値の低下を認めたものはなかった。また、抗サイログロブリン抗体を油症患者 133 例中 16 例 (12.0%) に認め、対照者 57 例中 4 例 (7.0%) に比べ多い傾向を認めたが、有意差はみられなかった。抗甲状腺マ

イクロゾーム抗体を油症患者 133 例中 23 例 (17.3%) に、対照者 57 例中 10 例 (17.5%) に認め、出現頻度に差をみなかった。

2011 年度福岡県油症一斉検診受診者 190 例について血中 PCB 濃度と甲状腺機能の関連について検討した。血中 PCB 濃度と T_3 値 ($r=-0.204$, $P<0.005$) の間に有意の負の相関を認めたが、TSH 値 ($r=0.003$)、 T_4 値 ($r=-0.101$)、Free T_4 値 ($r=-0.088$) との間に相関をみなかった。次に、血中 PCB 濃度 1.0 ppb 未満の 85 例を PCB 低濃度群、血中 PCB 濃度 1.0 ppb 以上の 105 例を PCB 高濃度群として、両群間の甲状腺機能について検討を行った。PCB 低濃度群の平均血中 PCB 濃度は 0.51 ± 0.24 ppb、PCB 高濃度群の平均血中 PCB 濃度は 1.99 ± 1.20 ppb であった。 T_3 値は PCB 高濃度群において 1.02 ± 0.17 ng/ml と PCB 低濃度群 1.13 ± 0.18 ng/ml に比べ有意の低下を認めた ($P<0.001$)。そして、 T_4 値も PCB 高濃度群において 7.50 ± 1.49 μ g/dl と PCB 低濃度群 8.00 ± 1.34 μ g/dl に比べ有意の低下 ($P<0.05$) を、Free T_4 値も PCB 高濃度群において 1.20 ± 0.20 ng/ml と PCB 低濃度群 1.28 ± 0.20 ng/ml に比べ有意の低下 ($P<0.05$) を認めた。両群の TSH 値に差をみなかった。また、抗サイログロブリン抗体を PCB 高濃度群 105 例中 13 例 (12.4%) に、PCB 低濃度群 85 例中 7 例 (8.2%) に認め、PCB 高濃度群に多い傾向を認めたが、有意差はみられなかった。抗甲状腺マイクロゾーム抗体を PCB 高濃度群 105 例中 19 例 (18.1%) に、PCB 低濃度群 85 例中 14 例 (16.5%) に認め、出現頻度に差をみなかった。

2011 年度福岡県油症一斉検診を受診し、甲状腺機能検査に同意が得られた 190 例中、血中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度が測定された 174 例について 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度と甲状腺機能の関連について検討した。2,3,4,7,8-PeCDF 濃度と Free T_4 値 ($r=-0.171$, $P<0.05$) の間に有意の負の相関を認めたが、TSH 値 ($r=-0.039$)、 T_3 値 ($r=-0.135$)、 T_4 値 ($r=-0.064$) との間に相関をみなかった。次に、血中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度 30 pg/g lipids 未満の 100 例を 2,3,4,7,8-PeCDF 低濃度群、30 pg/g lipids 以上の 74 例を 2,3,4,7,8-PeCDF 高濃度群として両群の甲状腺機能について検討した。2,3,4,7,8-PeCDF 低濃度群の平均血中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度は 12.81 ± 6.77 pg/g lipids、高濃度群の平均血中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度は 228.66 ± 211.89 pg/g lipids であった。両群の TSH 値、 T_3 値、 T_4 値、Free T_4 値に差をみなかった。また、両群の抗サイログロブリン抗体、抗甲状腺マイクロゾーム抗体の出現頻度に差をみなかった。

D. 考察

油症患者における甲状腺機能に対する慢性的影響について、油症発生 16 年後の 1984 年度福岡県油症一斉検診において油症患者 124 例と対照者 43 例を比較し油症患者に T_3 値および T_4 値の有意の上昇を認めることが報告されている⁵⁾。そして、油症発生 28 年後の 1996 年度福岡県油症一斉検診において油症患者 81 例を対象に甲状腺機能を検討し、TSH 値の低下を 2 例 (2.5%) に、上昇を 7 例 (8.6%) に認めた⁶⁾。 T_3 値の低下を 1 例 (1.2%)、

T₄ 値の低下を 1 例(1.2%)、上昇を 1 例(1.2%) に認め、血中 PCB 濃度が 3.0 ppb 未満の油症患者 40 例と 3.0 ppb 以上の 41 例の甲状腺機能異常および甲状腺自己抗体の出現頻度を比較し TSH 値、T₃ 値および T₄ 値には差をみなかったが、血中 PCB 濃度が 3.0 ppb 以上の油症患者に有意に高頻度の抗サイログロブリン抗体の出現を認めた。抗サイログロブリン抗体陽性者の血中 TSH 値は陰性者に比べ高く、血中 TSH 値の上昇を認める抗サイログロブリン抗体陽性者では原発性甲状腺機能低下症に陥る頻度が高いとの報告がみられる⁷⁾⁸⁾。血中 PCB 高濃度の油症患者において抗サイログロブリン抗体を有意に高頻度に認めることより、甲状腺機能の経過を注意深く追跡する必要があると考えられた。油症発生 34 年後の 2002 年度福岡県油症一斉検診において油症患者 115 例を対象に甲状腺機能検査所見を検討し、TSH 値、T₃ 値あるいは T₄ 値のいずれか 1 項目以上の異常を認めたものは 20 例(17.4%) であり、TSH 値の低下を 6 例(5.2%) に、上昇を 13 例(11.3%) と最も多く認め、T₄ 値の上昇を 1 例(0.9%) に認めた。TSH 値の上昇を認めた 13 例では、全例 T₃ 値および T₄ 値は正常であり潜在性の甲状腺機能低下状態と考えられた。

今回の甲状腺機能の検討では 2011 年度福岡県油症一斉検診受診者中、20 歳以上の 190 例について血中 PCB 濃度と T₃ 値の間に有意の負の相関を認め、血中 PCB 濃度 1.0 ppb 以上の高濃度群では 1.0 ppb 未満の低濃度群に比べ T₃ 値、T₄ 値および Free T₄ 値の有意の低下を認めた。PCB の T₃、T₄ および Free T₄ に対する慢性的影響と考

えられた。また、血中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度と Free T₄ 値の間に有意の負の相関を認めたことより PCDF の Free T₄ に対する慢性的影響が考えられた。しかし、油症患者において Free T₄ 値が低下しているものはみられず、PCB の T₃、T₄ および Free T₄ に対する慢性的影響および PCDF の Free T₄ に対する慢性的影響は潜在性なものと考えられる。また、甲状腺自己抗体の検討では有意差はみられなかったが、抗サイログロブリン抗体を油症患者において対照者に比べ多い傾向を、PCB 高濃度群において低濃度群に比べ多い傾向を認め、これまでの報告と同様の結果であった⁶⁾。その機序は不明であるが、PCB が抗サイログロブリン抗体の出現に関与している可能性も考えられる。

甲状腺機能と PCB の関連について、PCB を投与した実験動物に甲状腺機能低下や甲状腺腫がみられることが報告されている。PCB (Aroclor 1254) を投与したラットに ¹²⁵I-T₄ を投与すると対照に比べ血中 ¹²⁵I-T₄ 値が速やかに低下し、胆汁中に主としてグルクロン酸抱合を受けた ¹²⁵I-T₄ の排泄が増加することが報告されている⁹⁾。そして、PCB 投与による血中 T₄ 値の低下は下垂体の TSH 分泌を促進し、血中 TSH 値の上昇により甲状腺重量の増加が認められることが報告されている¹⁰⁾。さらに、PCB を投与したラットや marmoset monkey において甲状腺ろ胞細胞の腫大、過形成、甲状腺ろ胞の縮小などの組織学的変化が報告されており¹¹⁾¹²⁾、血中 TSH 値の上昇によるものと考えられる。しかし、PCB の投与による甲状腺機能低下や甲状腺の組織学的変化は可逆的なものであり、投与中止により改善することが報告さ

れている¹¹⁾。PCB 投与による甲状腺の機能低下および組織学的変化は、PCB の投与中止により改善する急性あるいは亜急性中毒症状と考えられる。また、PCB による甲状腺機能低下の機序として PCB や PCDF の水酸化体と T₄ との構造類似性による T₄ 結合蛋白質への結合が阻害されることが報告されている¹³⁾。

今回の甲状腺機能の検討において認められた PCB の T₃、T₄ および Free T₄ に対する慢性的影響および PCDF の Free T₄ に対する慢性的影響が同様の機序に起因するかは不明であるが、血中 PCB 濃度が高値の油症患者では T₃、T₄ および Free T₄ が、2,3,4,7,8-PeCDF 濃度が高値の油症患者では Free T₄ が潜在性に低下していると考えられる。

E. 結論

油症発生以来 40 年以上が経過しているが、今回の甲状腺機能および自己抗体の検討において PCB の T₃、T₄ および Free T₄ に対する慢性的影響および PCDF の Free T₄ に対する慢性的影響が考えられた。しかし、油症患者における Free T₄ 値の低下は潜在性なものと考えられた。

F. 知的財産権の出願・登録状況

なし

G. 参考文献

1. Masuda Y, Yoshimura H : Polychlorinated biphenyls and dibenzofurans in patients with Yusho and their toxicological significance : a review. *Amer J Ind Med* 5 : 31-44, 1984.
2. Gonzalez FJ, Liu SY, Yano M : Regulation of cytochrome P450 genes : molecular mechanism. *Pharmacogenetics* 3 : 51-57, 1993.
4. 増田義人, 山口早苗, 黒木広明, 原口浩一 : 最近の油症患者血液中のポリ塩化ビフェニール異性体. *福岡医学雑誌* 76 : 150-152, 1985. 飯田隆男, 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 : 油症患者血中ダイオキシン類レベルの追跡調査 (2001 年). *福岡医学雑誌* 94 : 126-135, 2003.
5. 村井宏一郎, 辻博, 梶原英二, 赤木公博, 藤島正敏 : 油症患者の甲状腺機能. *福岡医誌* 76 : 233-238, 1985.
6. 辻博, 佐藤薫, 下野淳哉, 東晃一, 橋口衛, 藤島正敏 : 油症患者における甲状腺機能 : 油症発生 28 年後の検討. *福岡医学雑誌* 88 : 231-235, 1997.
7. Gordin A, Heinonen OP, Saarinen P, Lamberg BA : Serum-thyrotrophin in symptomless autoimmune thyroiditis. *Lancet* 1 : 551-554, 1972.
8. Tunbridge WMG, Brewis M, French JM, Appleton D, Bird T, Clark F, Evered DC, Evans JG, Hall R, Smith P, Stephenson J, Young E : Natural history of autoimmune thyroiditis. *Br Med J* 282 : 258-262, 1981.
9. Bastomsky CH : Effects of a polychlorinated biphenyl mixture (Aroclor 1254) and DDT on biliary thyroxine excretion in rats. *Endocrinology* 95 : 1150-1155, 1974.
10. Bastomsky CH : Goitres in rats

- fed polychlorinated biphenyls.
Can J Physiol Pharmacol 55 :
288-292, 1977.
11. Collins Jr WT, Capen CC, Kasza
L, Carter C, Dailey RE : Effect of
polychlorinated biphenyl(PCB)
on the thyroid gland of rats.
Ultra- structural and
biochemical investi- gations. Am
J Pathol 89 : 119-136, 1977.
- Van den Berg KJ, Zurcher C,
Brouwer A : Effects of 3,4,3',4'-
tetrachlorobiphenyl on thyroid
function and histology in
marmoset monkeys. Toxicol Lett
41 : 77-86, 1988.
12. Brouwer A : Inhibition of thyroid
hormon transport in plasma of
rats by polychlorinated biphenyls.
Arch Toxicol (Suppl) 13 : 440-445,
1989.

分担研究報告書

油症患者における血清アディポカイン濃度に関する研究

研究分担者 内 博 史 九州大学病院油症ダイオキシン研究診療センター 准教授
研究協力者 安川 史子 九州大学病院油症ダイオキシン研究診療センター 助教
古賀沙緒里 九州大学大学院医学研究院皮膚科学分野 学術研究員

研究要旨 油症患者 232 名および健常者 96 名を対象に、血清アディポネクチンおよびレプチン濃度を ELISA 法で測定した。油症患者の血清レプチン濃度は、健常者に較べ有意に低下していた。一方血清アディポネクチン濃度は油症患者と健常人とに差はなかった。アディポカインが油症の病態に関与している可能性があると考えられ、今後さらに対象を広げ検索を行う予定である。

A. 研究目的

ダイオキシン類は親油性であるため、脂肪組織は生体に取り込まれたダイオキシン類が分布する組織として重要である。アディポカインは脂肪細胞から産生される生理活性物質の総称であり、生活習慣病の病態に強く関与している。本研究では代表的なアディポカインであるアディポネクチンおよびレプチンの血清濃度を測定し、ダイオキシン類の影響について検討した。

B. 研究方法

平成 18 年度から 21 年度に福岡県油症検診を受診し、かつ 1967 年以前に出生した油症認定患者 232 名(女性 131 名、男性 101 名、平均年齢 65.8 ± 13.0)、健常者 96 名(女性 65 名、男性 31 名、平均年齢 63.9 ± 11.3)について血清アディポネクチン濃度および血清レプチン濃度を ELISA 法で測定し、血中ダイオキシン類濃度(2,3,4,7,8-PCDF, Total-PCDFs-TEQ, Total-TEQ)との相関を検討した。解析には Mann-Whitney U test, Spearman's correlation test を行った。(倫理面への配慮)

データの解析は個人情報特定されないよう、

連結不可能な匿名化データとして行った。

C. 研究結果

油症患者の血中ダイオキシン類濃度(pg/g lipid)は、健常者より有意に高値であった(23478PCDF 169.1 ± 16.4 vs 15.7 ± 0.9 , total PCDF TEQ 91.9 ± 8.9 vs 9.0 ± 0.5 , total TEQ 119.2 ± 9.7 vs 31.4 ± 1.7)。血清アディポネクチン濃度は油症患者で 11.0 ± 1.6 mg/ml、健常者で 12.1 ± 3.3 mg/ml であり有意差を認めなかった。血清レプチン濃度は油症患者で 5.2 ± 0.4 mg/ml、健常者で 6.6 ± 0.8 mg/ml であり油症患者で有意に低値であった($p < 0.05$)。またアディポネクチン、レプチンともに血中ダイオキシン類濃度との相関を認めなかった。

D. 考察

ダイオキシン類は生体内に長期にわたり残留するため慢性毒性が懸念されている。ダイオキシン中毒患者のコホート調査では、耐糖能異常や高血圧、高脂血症といったいわゆる生活習慣病の範疇に入る疾患の有病率が高いことが知られている。アディポネクチンは脂肪細胞から産生されるタンパク質で、その

血中濃度はBMIと負の相関を示すことが知られている。またアディポネクチン値が高いほど2型糖尿病発症のリスクが低くなり¹⁾、逆にアディポネクチン値が低いほど心筋梗塞発症のリスクが高くなることが報告されている²⁾。レプチンは脂肪細胞から産生され、視床下部に存在する受容体を介して摂食を抑制し、エネルギー消費を亢進させる。体内に脂肪が蓄積するとレプチン産生は亢進し体重減少に傾く一方、脂肪が減少するとレプチン産生は低下し、体重増加に傾くことでエネルギー代謝の恒常性を維持していると考えられている³⁾。またレプチンには強力な糖代謝改善作用があるが、肥満状態では高レプチン血症となっているにも関わらず、レプチン抵抗性が生じ、レプチンの作用が減弱することが知られている。今回の報告ではダイオキシン類濃度との相関は認められなかったものの、油症患者において血清レプチン濃度の低下を認めたことから、今後さらに油症患者の糖代謝、間脳・下垂体機能への影響について検討が必要と考えられる。

E. 結論

油症患者で有意な血清レプチン濃度の低下が認められた。

F. 研究発表

1. 論文発表

Tsuji G, Takahara M, Uchi H, Takeuchi S, Mitoma C, Moroi Y, Furue M. An environmental contaminant, benzo(a)pyrene, induces oxidative stress-mediated interleukin-8 production in human keratinocytes via the aryl hydrocarbon receptor signaling pathway. *J Dermatol Sci* 2011;62:42-9.

Tsukimori K, Uchi H, Mitoma C, Yasukawa F, Fukushima K, Todaka T, Kajiwara J,

Yoshimura T, Hirata T, Wake N, Furue M. Comparison of the concentrations of polychlorinated biphenyls and dioxins in mothers affected by the Yusho incident and their children. *Chemosphere* 2011;84:928-35.

Tsuji G, Takahara M, Uchi H, Matsuda T, Chiba T, Takeuchi S, Yasukawa F, Moroi Y, Furue M. Identification of ketoconazole as an AhR-Nrf2 activator in cultured human keratinocytes: the basis of its anti-inflammatory effect. *J Invest Dermatol* 2012;132:59-68.

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

2. 学会発表

内博史. シンポジウム:ダイオキシン類による免疫系への影響. 第48回日本小児アレルギー学会. 2011/10/30, 福岡

内博史. ダイオキシン類と免疫・アレルギー. 第158回福岡アレルギー研究会. 2011/10/21, 福岡

内博史. ミニセッション:油症の皮膚症状. 第63回日本皮膚科学会西部支部学術大会. 2011/10/9, 沖縄

文献

1) Li S, et al. *JAMA* 2009;302:179-88.

2) Pischon T, et al. *JAMA* 2004;291:1730-7.

3) Friedman JM. *Am J Clin Nutr* 2009;89:973S-9S

分担研究報告書

油症認定患者における IL-21 の検討

研究分担者 宇谷厚志 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚病態学 教授

研究協力者 小池雄太 九州大学病院油症ダイオキシン研究診療センター 助教

研究要旨 Th17 細胞が新規のヘルパーT 細胞サブセットのひとつとして報告され、この細胞の分化にダイオキシン類の受容体である Aryl hydrocarbon receptor が関与していることが報告されている。さらに、長崎県玉之浦地区油症認定患者において、血清中 IL-17 値の上昇が確認されている。今回我々は Th17 細胞自己増殖サイトカインである IL-21 に関して検討を行った。その結果、油症認定患者 39 名、健常人 37 名において血清中 IL-21 はそれぞれ 94.3 ± 79.0 pg/ml、 135.4 ± 96.0 pg/ml であり有意差をもって油症認定患者血清中 IL-21 は減少していた。

A. 研究目的

1968 年カネミ油症事件発生後 40 年以上経過し、初期に認められた激しい症状は消退傾向にあるが、今でもご瘡様の皮膚症状、咳や痰などの呼吸器症状、しびれや頭重などの神経症状、全身倦怠感などの全身症状など多彩な症状が残存している。油症の原因であるカネミオイルには Polychlorinated biphenyls (PCB) , Polychlorinated quarterphenyls (PCQ) 及び Polychlorinated dibenzofurans (PCDF) を含む dioxin 類が混在している事がわかっている¹⁾。しかし、これらのダイオキシン類は自己代謝が進まず、また代謝経路が不明であることより治療薬の開発が遅れ、油症患者では依然として高濃度のダイオキシン類が検出されている。Aryl hydrocarbon receptor (AhR) は 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) や PCB などのダイオキシン類のレセプターとして、肺や肝臓をはじめとして幅広く発現が報告され²⁾、ダイオキシン類の代謝経路を知る上で重要視されている。最近の研究により、自己免疫の制御を行う新しいヘルパーT 細胞のサブセットとして、Th17 細胞が発見され、また AhR が Th17

細胞の分化に関与していることが動物実験において報告されている³⁾。以前我々は油症認定患者において IL-17 値が上昇していることを示し、油症認定患者と Th17 細胞との関連を示唆する結果を得た。油症認定患者の Th17 細胞活性について更に検討すべく、今回我々は、Th17 細胞自己増殖サイトカインである IL-21 に関して検討を行い、また、油症患者におけるダイオキシン値及び IL-17 値と、IL-21 値との相関を検討した。

B. 研究方法

①対象:2005 年から 2008 年に施行された長崎県油症検診受診者のうち、同意を得られかつ PCB, PCQ, PCDF の測定を行った油症認定患者 39 名および年齢をあわせた健常人 37 名を対象とした。検診時に採血を行い凍結保存し IL-21 測定用サンプルとした

②IL-21 の測定;ヒト IL-21 ELISA キット (Bender MedSystems 社製)を用いて測定を行った。

③検査値との相関;油症患者データベースを元に血清採取時の PCB, PCQ, PCDF と IL-17 値との相関を検討した。

④統計的処理:測定した IL-21 値の統計的処理に Mann-Whitney の U 検定、Spearman の順位相関係数の検定を使用した。

C. 研究結果

長崎県の油症患者 39 名、および健常人 37 名の平均年齢は各々 71.8 ± 7.0 歳および 70.3 ± 9.7 歳で有意差はなかった。検討した油症患者におけるダイオキシン濃度は PCB 3.22 ± 1.41 ppb、PCQ 0.34 ± 0.39 ppb、PCDF 234.2 ± 151.5 pg/g lipids であった。IL-21 値は油症患者 94.3 ± 79.0 pg/ml および健常人 135.4 ± 96.0 pg/ml であり、油症認定患者血清において有意な減少が認められた(図 1)。つづいて、油症認定患者血清中の IL-21 値と PCB、PCQ、PCDF 値に関し検討を行ったが相関は認められず、また、IL-17 値との相関もみられなかった(図2)。

D. 考察

Th17 細胞は近年発見された新しい Th 細胞サブセットの 1 つであり、IL-17 などのサイトカインを産生することが知られている。Th17 細胞は関節リウマチなどの自己免疫疾患において病態の主役となっていることが報告されており、注目を集めている⁴⁾。最近の研究により、T 細胞には AhR が存在し AhR を介した刺激は IL-17 産生を抑制する STAT 1 の機能を阻害することで、IL-17 の産生を亢進させることが報告されている³⁾。一方、近年報告された動物実験では、ナイーブ T 細胞の分化段階において、TCDD が Th17 細胞への分化を抑制していると報告された⁵⁾。また、Th17 細胞に多くの AhR が存在するがためにダイオキシンの毒性が Th17 細胞を死に至らしている⁶⁾とする考えもあり、ダイオキシンと Th17 細胞の関係は未だ議論が続いている。

以前我々は油症認定患者において IL-17 値が上昇していることを確認し、油症患者

における Th17 細胞の関与を考えた。また TNF- α の誘導には IL-17 を介した系が存在しているが、我々は油症認定患者血清中の TNF- α が増加していることも示した。

IL-21 は 2000 年に単離されたサイトカインであり、T 細胞、B 細胞および NK 細胞の分化、活性化、生存および増殖に多彩な作用を示すことが報告されている⁷⁾。近年、Th17 細胞の分化機構に関する知見が集積され、IL-21 が Th17 細胞分化誘導条件下で産生され、Th17 細胞の増殖に深くかかわっていることが報告された⁸⁾。今回の研究で、油症患者は健常人と比較し、血清 IL-21 値が有意差をもって低下していることを確認した。また、この結果は Th17 細胞固有サイトカインである IL-17 が油症患者血清中で増加していたことと相反している。油症患者における Th17 細胞の分化誘導はダイオキシンから AhR を介し IL-17 産生を刺激する。一方、そのネガティブフィードバックにより IL-21 を介した Th17 細胞の自己増殖が抑制されている可能性が考えられた。しかし、今回油症患者の血清 IL-21 値は PCQ、PCDF、PCB 値に加え、血清 IL-17 値との相関も見られなかった。今後も油症患者における Th17 細胞の分化メカニズムに関してさらなる検討が必要と考えられる。

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

謝辞

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

E. 参考文献

- 1) Aoki Y: Polychlorinated biphenyls, polychlorinated dibenzo-p-dioxins, and polychlorinated dibenzofurans as endocrine disrupters --what we have learned from Yusho disease. *Environ Res.* 86(1): 2-11, 2001
- 2) Dolwick KM, Schmidt JV, Carver LA, Swanson HI, Bradfield CA: Cloning and expression of a human Ah receptor cDNA. *Mol Pharmacol.* 44(5): 911-917, 1993
- 3) Kimura A, Naka T, Nohara K, Fujii-Kuriyama Y, Kishimoto T: Aryl hydrocarbon receptor regulates Stat1 activation and participates in the development of Th17 cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 105(28): 9721-9726, 2008
- 4) Kramer JM, Gaffen SL: Interleukin-17: a new paradigm in inflammation, autoimmunity, and therapy. *J Periodontol.* 78(6): 1083-1093, 2007
- 5) Quintana FJ, Basso AS, Iglesias AH, Korn T, Farez MF, Bettelli E, et al.: Control of T(reg) and T(H)17 cell differentiation by the aryl hydrocarbon receptor. *Nature.* 453(7191): 65-71, 2008
- 6) Stockinger B: Beyond toxicity: aryl hydrocarbon receptor-mediated functions in the immune system. *J Biol.* 8(7): 61, 2009
- 7) Leonard, W.J. and Spolski, R.: Interleukin-21: a modulator of lymphoid proliferation, apoptosis and differentiation. *Nat. Rev. Immunol.* 5: 688-698, 2005
- 8) Nurieva, R. et al.: Essential autocrine regulation by IL-21 in the generation of inflammatory T cells. *Nature*, 448: 480-483, 2007

図1 油症認定患者、健常人血清におけるIL-21値の比較

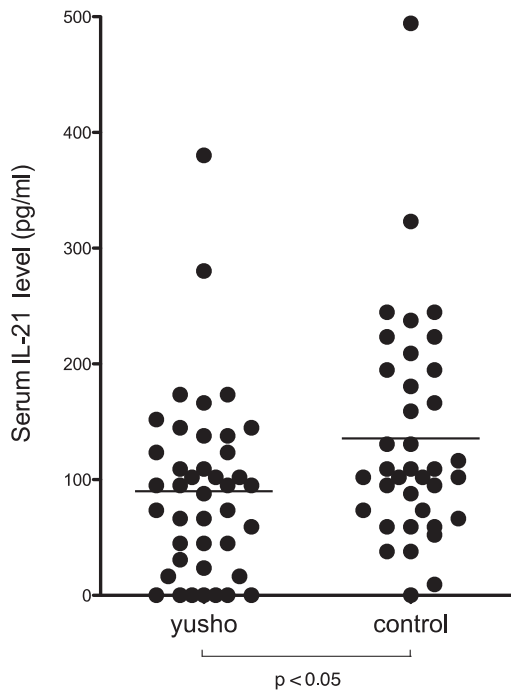
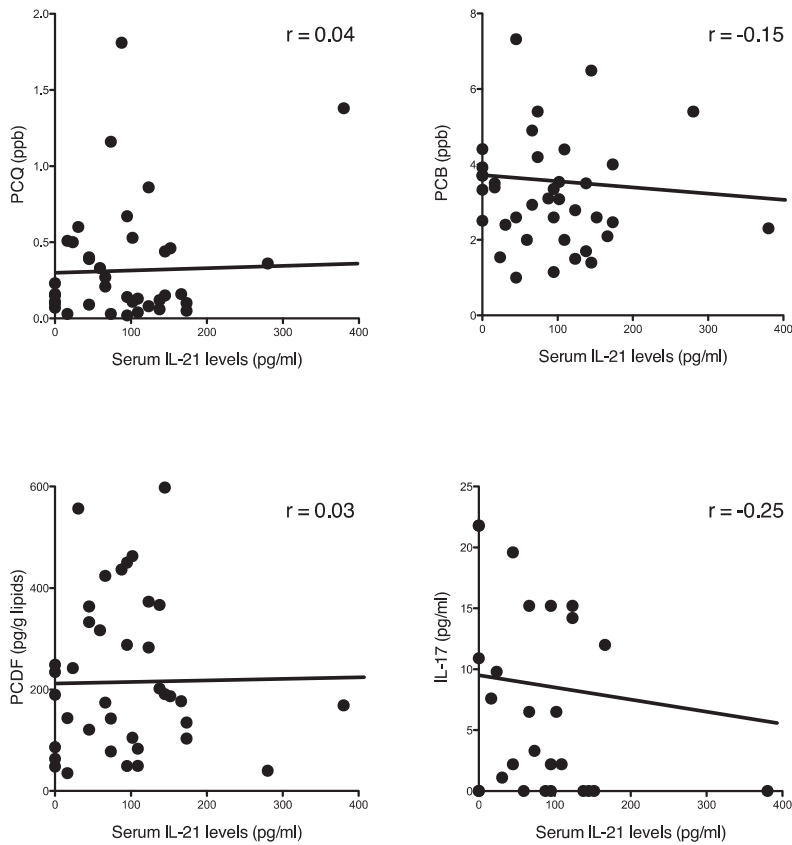


図2 油症患者血清におけるIL-21値とPCB, PCQ, PCDF, IL-17値の比較



分担研究報告書

油症患者血中Heat shock protein 60の検討

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

研究要旨 高PCB血症を示すカネミ油症患者はPCBによる酸化ストレスの影響を受けているが、酸化ストレスはHeat shock protein (Hsp)に誘導をかけると考えられている。今回、Hspの中でもHsp60に注目し、油症認定患者と正常健常人血清を用いてHsp60を測定した。油症認定患者35名、健常人35名において油症認定患者血清中で 2.269 ± 0.220 ng/ml、対照群では 2.466 ± 0.059 ng/mlの値を示し有意差を認めなかった。

A. 研究目的

1968年のカネミ油症事件発生後40年以上経過し、初期に認められた激しい症状は現在ほとんど認められなくなっている。以前より油症の原因であるカネミオイルにはPolychlorinated biphenyls (PCB)、Polychlorinated quaterphenyls (PCQ)及びPolychlorinated dibenzofurans (PCDF)を含むdioxin類の混在している事がわかっていた。近年、血中dioxin類の微量濃度測定が可能になった事により油症患者認定の新たな認定基準として血中PCDF値が追加されている¹⁾。PCBはその代謝過程においてsuperoxideを産生する事が報告されており²⁾、血中のPCB高値を示す油症患者は酸化ストレスを長期間受け続けていることになる。我々はすでに脂質酸化ストレスのマーカーである8-Isoprostaneが油症患者尿中において有意に高値を示している事を報告している。更に新しい酸化ストレスのマーカーであるHexanoyl Lysine が油症患者血中で高値を示している事も報告しており油症自体が酸化ストレスである事に疑問はない。

一方温熱刺激によって誘導がかかるHeat shock protein (Hsp)は蛋白質動態を速やかに進行させる介添えの蛋白質(分子シャペロン)のほとんどを占めるストレス蛋白質で

あることがわかってきた。即ち、Hspは温熱ストレスだけでなく、酸化ストレスなど種々のストレスにより誘導がかかる⁴⁾。Hsp60は本来ミトコンドリア領域に存在するが、細胞内で場所を変え細胞表面に発現する。そのため正常人でも血清中にsoluble formとして測定され、その値は加齢に伴い減少すると報告されている⁵⁾⁻⁷⁾。またHsp60はco-chaperoneであるHsp10に強く依存して酸化ストレスをはじめとした種々の刺激により誘導がかかるとされているが⁸⁾、アポトーシスに関しては加速的または防御的と議論が分かれています⁹⁾。今回、油症患者における酸化ストレスの影響を解析すべくHsp60の検討を行った。

B. 研究方法

①対象:2005年から2008年に施行された長崎県油症検診受診者のうち同意が得られた油症認定患者35名を対象とした。検診時に採血を行い、凍結保存してHsp60測定用サンプルとした。また、年齢を合致させた健常人35名の血清を用いて正常対照とした。

②血清中Hsp60値測定:血清 Hsp60値はStressgenのHsp60 ELISA kitを用いて測定した。

③統計的処理：測定したHsp60値はStudent's t testにて検討した。

C. 研究結果

長崎、玉之浦より油症患者35名、健常人35名を選択し、その平均年齢は各々71.46 ± 1.52及び72.80 ± 1.23才で有意差を認めなかった。また血中Hsp60の平均値は各々2.269 ± 0.220 ng/ml 及び 2.466 ± 0.059 ng/mlの値を示し両者間に有意差を認めなかった。(図)

D. 考察

我々はすでに脂質酸化のマーカーである8-Isoprostaneの油症患者尿中における有意な高値を確認し、油症が酸化ストレスであることを確認している。³⁾ 酸化ストレスは温熱蛋白であるHspにも誘導をかけると報告されている。

今回Hspの中でHsp60を検討し、油症患者と年齢を合わせた対照群との間に有意差を認めなかった。報告によると慢性心不全の血中Hsp60は心不全が高度になると有意に高値を示すが、軽い状況では有意な差を正常対照群との間に認めていない。⁷⁾ 即ち、油症における酸化ストレスの程度がHsp60に影響を与えるほど強くない可能性が考えられる。Hsp60の動態にはまだまだ不明の点も多く、今後の検討が期待される。

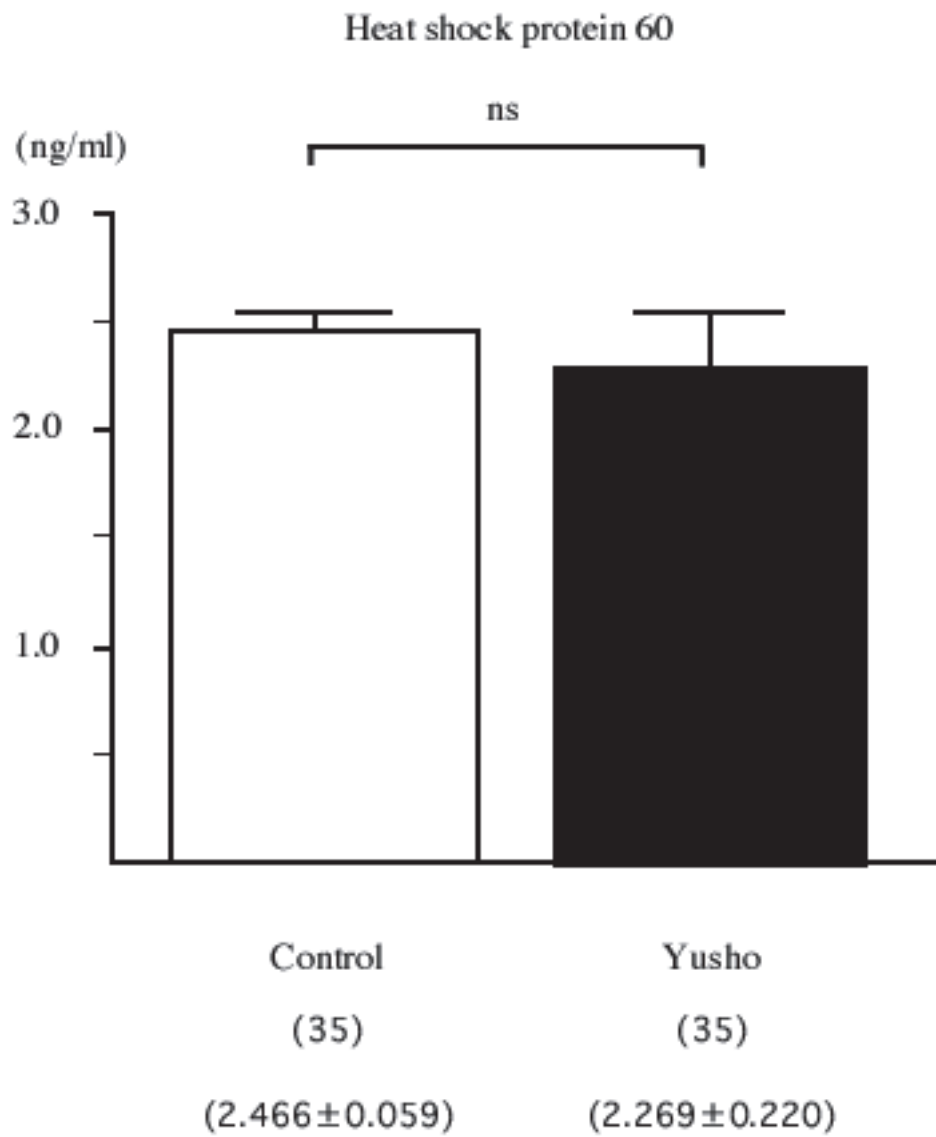
一方、心血管病においてHsp60がTNF- α と正の相関を示すとの報告がある¹⁰⁾。我々も昨年度油症分担研究報告において油症患者血清TNF- α の有意な高値を報告している。相関の可能性を考え検討したが、Hsp60とTNF- α の間に相関は認められなかった。この結果は心血管病と油症における病態のちがいに起因する可能性が考えられるが詳しいメカニズムは不明である。今後の検討に期待したい。事件発症より40年以上油症患者は酸化ストレスにさらされてきた事になり、今後も血中

PCBの高値が続くならば酸化ストレスにさらされ続ける事になる。体内蓄積dioxin類の排泄促進治療法の速やかな開発が望まれる事は言うまでもないが、今後とも嚴重なフォローアップが必要と考えられる。その一つのチェック項目としての酸化ストレスをキーワードとして今後とも検討を加えていきたいと考えている。

E. 文献

- 1) 油症の健診と治療の手引き 2004 全国油症治療研究班・追跡調査班
- 2) Oakley G et al, Oxidative DNA damage induced by activation of Polychlorinated Biphenyls (PCBs): Implications for PCB-induced oxidative stress in breast cancer. *Chem. Res. Toxicol.* 9, 1285-1292 (1996)
- 3) Shimizu K et al, Lipid peroxidation is enhanced in Yusho victims 35 years after accidental poisoning of polychlorinated biphenyls in Nagasaki, Japan. *J Appl. Toxicol.* 27, 195-197 (2007)
- 4) 岩坂日出男 ストレス蛋白研究の現状と展望 ICUとCCU 30(5), 327-335 (2006)
- 5) Xu Q et al, Serum soluble heat shock protein 60 is elevated in subjects with atherosclerosis in a general population. *Circulation* 102, 14-20 (2000)
- 6) Rea IM et al, Serum heat shock protein and anti-heat shock protein antibody levels in aging. *Exp. Gerontol.* 36(2), 341-352 (2001)
- 7) Niizeki T et al, Relation of serum heat shock protein 60 level to severity and prognosis in chronic heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am. J Cardiol.* 102, 606-610 (2008)
- 8) Paier A et al, Expression of heat shock proteins and nitrotyrosine in small arteries from patients with coronary

- heart disease. Heart Vessels 24, 260-266 (2009)
- 9) Lee YH et al, Differential effect of oxidative stress on the apoptosis of early and late passage human diploid fibroblasts: implication of heat shock protein 60. Cell Biochem. Funct. 26, 502-508 (2008)
- 10) Lewthwaite J et al, Circulating human heat shock protein 60 in the plasma of British civil servants: relationship to physiological and psychosocial stress. Circulation 106(2), 196-201 (2002)



(図.)

分担研究報告書

油症患者における婦人科疾患に関する研究

研究分担者 月森 清巳 福岡市立こども病院 産科科長

研究要旨 母体ダイオキシン類曝露が児の出生体重に及ぼす影響を明らかにすることを目的として、カネミ油症患者における母体のダイオキシン類血中濃度と児の出生体重との関連について検討した。対象は油症発生後に妊娠・出産となった油症患者 101 例(190 出産)とした。血中ダイオキシン類検査は、7 種類のポリ塩化ジベンゾ - パラ - ジオキシン(PCDDs)、10 種類のポリ塩化ジベンゾフラン(PCDFs)、4 種類の *non-ortho* ポリ塩化ビフェニル(*non-ortho* PCBs)を測定した。母体血中ダイオキシン類濃度と児の出生体重との関連について出生体重に与える交絡因子を調整した重回帰分析を用いて検討した。油症患者における母体血中 total PCDD TEQ (adjusted beta = -161.9g; 95% CI, -265.3 to -58.6)、total PCDF TEQ (adjusted beta = -105.9g; 95% CI, -179.5 to -32.2) および total *non-ortho* PCB TEQ (adjusted beta = -178.4g; 95% CI, -318.3 to -38.5)濃度は児の出生体重と有意な負の相関を示した。また、出生児が男児である場合は母体血中 total PCDD TEQ、total PCDF TEQ、total *non-ortho* PCB TEQ 濃度と出生体重との間に有意な負の相関を示したが、出生児が女児である場合には、これら母体血中ダイオキシン類 TEQ 濃度と出生体重との間に有意な相関はなかった。異性体毎の検討では、検出された 13 異性体すべてにおいて母体血中 TEQ 濃度と児の出生体重との間に有意な負の相関があった。血中濃度が 10 倍上昇した場合の出生体重の変化量、すなわち adjusted beta 値は、1,2,3,6,7,8-HxCDD が最大値(-189.2 g)、2,3,4,7,8-PeCDF が最小値(-90.4 g)を示した。これらの成績から、母体の高濃度のダイオキシン類曝露では胎児発育を抑制すること、この胎児発育抑制効果は油症の原因物質である 2,3,4,7,8-PeCDF より PCDDs、なかでも HxCDDs に強く認められること、男児の方が女児に比べこのダイオキシン類による影響を受けやすいことが明らかとなった。

A. 研究目的

ダイオキシン類のヒト健康への影響、なかでも感受性が高いと考えられる胎児、新生児ではその後の発育や発達に影響を及ぼすのではないかと危惧されている。胎児期における発育の異常は、出生後の児の発達の異常や高血圧、心血管疾患のリスクが高くなることが報告されている¹⁾。したがって、妊娠中におけるダイオキシン類曝露が胎児の発育に影響を及ぼしているか否か明らかにすることが重要である。

ヒトが妊娠中に低濃度のダイオキシン類に曝露した例における検討では、児の出

生体重は減少する^{2,3)}、あるいは減少しない^{4,5)}と報告者によりまちまちで、一定した見解が得られていない。一方、高濃度のダイオキシン類、なかでも 2,3,4,7,8-PeCDF に曝露したカネミ油症や台湾油症では、低出生体重児や胎児発育不全の発症頻度が高くなることが報告されている^{6,7)}。しながらカネミ油症や台湾油症患者における母体血中ダイオキシン類濃度と児の出生体重との関連については検討されていない。

本研究では、カネミ油症患者における母体のダイオキシン類血中濃度と児の出生

体重との関連の観察を介して、母体ダイオキシン類曝露が児の出生体重に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

カネミ油症発生後に妊娠・出産となった油症患者 101 例(190 出産)を対象とした。油症一斉検診時に血液を採取し、7 種類のポリ塩化ジベンゾ - パラ - ジオキシン(PCDDs)、10 種類のポリ塩化ジベンゾフラン(PCDFs)、4 種類の non-ortho ポリ塩化ビフェニル(non-ortho PCBs)を測定した。また、アンケート調査により妊娠・出産情報(経妊産回数、出産時年齢、出産日、出産時妊娠週数、出生体重、児性別、喫煙の有無、母乳栄養期間、魚介類摂取回数)を得た。出産時の血中ダイオキシン類濃度は、検査時血中濃度 $\times 2^{\text{[出産から血液検体採取までの期間(年)/ダイオキシン類の半減期(年)]}}$ の式を用いて推定し⁸⁾、母体推定血中ダイオキシン類濃度と児の出生体重との関連について出生体重に与える交絡因子(母体年齢、出産回数、喫煙の有無、出産時妊娠週数、児性別)と母体血中ダイオキシン類濃度の推定に与える交絡因子(母乳栄養期間と魚介類摂取回数)を調整した重回帰分析を用いて検討した。ダイオキシン類の半減期は Liem ら⁹⁾および Masuda¹⁰⁾の報告より推定した。また、児の男女別に母体推定血中ダイオキシン類濃度と児の出生体重との関連について出生体重に与える交絡因子(母体年齢、出産回数、喫煙の有無、出産時妊娠週数)と母体血中ダイオキシン類濃度の推定に与える交絡因子(母乳栄養期間と魚介類摂取量)を調整した重回帰分析を用いて検討した。本研究については、福岡市立こども病院倫理委員会(承認番号 62)および九州大学医系地区部局臨床研究倫理審査委員会(承認番号 20-58)の承認を得た後、実施した。本研究を開始する前に対象者全員よりインフォームドコンセントを得た。

C. 研究結果

カネミ油症患者 101 例のうち 4 例(4%)は子宮内曝露で、97 例(96%)は出生後の曝露であった。出生後の曝露時年齢 (mean \pm SD)は、16.8 \pm 8.6 歳であった。出産時年齢は 28.4 \pm 4.3 歳で、出産から血液採取までの期間は 25.1 \pm 9.8 年であった。出生児 190 例のうち 109 例(57.4%)は男児で、出産時妊娠週数は 39.1 \pm 1.1 週、出生体重は 3024 \pm 403g であった。6 例(3.2%)は早産で、17 例(8.9%)は低出生体重児(<2500g)であった。

検体採取時の血中ダイオキシン類濃度を表 1 に示す。血中ダイオキシン類の平均 TEQ 濃度(範囲)は、total PCDDs は 16.01 (3.05-47.07)、total PCDFs は 41.98 (1.35-305.23)、total non-ortho PCBs は 10.93 (1.77-33.66)、total TEQ は 68.92 (6.17-376.67) TEQ pg/g lipid であった。これら血中ダイオキシン類濃度は一般集団の値¹¹⁾と比して有意に高値を示した。異性体毎の検討では、9 種類の異性体(1,2,3,7,8-PeCDD, 1,2,3,6,7,8-HxCDD, 1,2,3,7,8,9-HxCDD, 1,2,3,4,6,7,8-HpCDD, OCDD, 2,3,4,7,8-PeCDF, 1,2,3,4,7,8-HxCDF, 1,2,3,6,7,8-HxCDF, 3,3',4,4',5,5'-HxCB)においてカネミ油症患者血中 TEQ 濃度が一般集団の値と比して有意に高値を示した。

カネミ油症患者における血中ダイオキシン類の分娩時血中推定濃度を表 2 に示す。血中ダイオキシン類の平均 TEQ 推定濃度(範囲)は、total PCDDs は 328.5 (5.5-1775.5)、total PCDFs は 661.4 (2.3-7155.5)、total non-ortho PCBs は 44.1 (2.4-204.5)、total TEQ は 1077.1 (10.6-532.9) TEQ pg/g lipid であった。これら血中ダイオキシン類濃度は一般集団の値¹¹⁾と比してそれぞれ 30.8、161.7、5.2、46.1 倍の値を示した。なかでも 2,3,4,7,8-PeCDF の分娩時推定 TEQ 濃度は一般集団の値の 229 倍高値を示した。

母体の分娩時推定血中ダイオキシン類

濃度と児の出生体重との関連に関する重回帰分析の成績を表 3 に示す。total PCDD、total PCDF、total non-ortho PCBs および total TEQ 濃度は出生体重と有意に負の相関を示し、TEQ 濃度が 10 倍上昇した場合には出生体重がそれぞれ 161.9g、105.9g、178.4g および 137.9g 減少した。

つぎに児の性差により母体血中ダイオキシン類濃度の出生体重に及ぼす影響が異なるかどうかについて検討した。男児においては total PCDD、total PCDF、total non-ortho PCBs および total TEQ 濃度は出生体重と有意に負の相関を示すが、女児においてはこれらダイオキシン類濃度と出生体重との間には有意な相関はなかった(表 3、図 1)。分娩時の母体推定血中ダイオキシン類 total TEQ 濃度は男児(1156.7 ± 1496.9 TEQ pg/g lipid)と女児(969.9 ± 1416.1 TEQ pg/g lipid)との間に有意な差はなかった。

さらにダイオキシン類異性体毎に母体血中濃度と児の出生体重との関連について検討した(表 3)。21 異性体のうち検出された 13 異性体すべてにおいて母体血中 TEQ 濃度と出生体重との間に有意な負の相関があった。血中濃度が 10 倍上昇した場合の出生体重の変化量、すなわち adjusted beta 値は、1,2,3,6,7,8-HxCDD が最大値(-189.2 g)、2,3,4,7,8-PeCDF が最小値(-90.4 g)を示した。

D. 考察

一般集団(general population)における母体ダイオキシン類濃度と児の出生体重との関連については、母体血中および母乳中 PCDDs/ PCDFs 濃度と児の出生体重は有意に負の相関を示すが、母体血中および母乳中 PCBs 濃度は出生体重との間に有意な相関は認めなかったと報告されている^{3,12)}。今回の油症患者における検討では、母体血中 PCDDs、PCDFs、non-ortho PCBs 推定濃度はすべて出生体重と有意に負の

相関を示した。油症患者における血中 PCDDs、PCDFs、non-ortho PCBs 濃度は一般集団の値と比して有意に高値であったことから、高濃度のダイオキシン類母体曝露においては PCDDs、PCDFs、PCBs は児の出生体重の低下に影響を及ぼすことが示唆された。

この母体ダイオキシン類曝露による児の出生体重低下効果については児の性別による差が報告されている。フィンランドにおける正常妊婦 167 例から採取した母乳中のダイオキシン類濃度と出生体重との関連に関する検討では、男児では母乳中 PCDD/ PCDF 濃度と出生体重は有意に負の相関(相関係数= -0.239、 $p=0.038$)を示すが、女児ではこれらとの間に有意な相関はなかった(相関係数= -0.0806、 $p=0.450$)¹²⁾。また、わが国における正常妊娠 514 例を対象とした検討でも、男児では母体血中 PCDD/PCDF 濃度と出生体重との間には有意に負の相関($p=0.022$)を示すが、女児ではこれらとの間に有意な相関はなかった($p=0.195$)³⁾。今回の油症患者における検討では、男児では total PCDD、total PCDF、total non-ortho PCBs および total TEQ 濃度は出生体重と有意に負の相関を示すが、女児ではこれらダイオキシン類濃度と出生体重との間には有意な相関はなかった。これらの成績から、母体ダイオキシン類曝露による児の出生体重への影響は、男児の方が女児に比べて影響を受けやすいことが示唆された。

ダイオキシン類異性体毎の母体血中濃度と児の出生体重との関連については、toxic equivalent factor (TEF) 値の高い 2,3,4,7,8-PeCDF、1,2,3,7,8-PeCDD および 2,3,7,8-TCDD は出生体重と有意に負の相関を示すことが報告されている^{3,12)}。一方、イタリアのセブソで発生した高濃度 2,3,7,8-TCDD 曝露における観察では、母体血中 2,3,7,8-TCDD 濃度と出生体重との間には有意な相関はなかった¹³⁾。また、

わが国における正常妊婦 240 例の観察においては、母乳中 OCDD 濃度のみ出生体重と有意に負の相関を示すことが報告されている¹⁴⁾。このようにダイオキシン類異性体の出生体重に及ぼす影響については報告者により異なっている。今回の成績から、高濃度の PCDDs、PCDFs、PCBs 曝露ではダイオキシン類による児出生体重への影響は、異性体の有する TEF 値とは関係なく、PCDDs、なかでも HxCDDs は、PCDFs や PCBs よりも出生体重の低下に影響を及ぼすことが示された。胎盤には aryl hydrocarbon (Ah) receptor が発現しているため、TEF 値が高いダイオキシン類異性体は母体-胎盤移行量が多いことが報告されている^{15,16)}。一方、母体-胎児移行量はダイオキシン類異性体の TEF 値に関係なく、PCDDs が PCDFs や PCBs よりも多い^{15,16)}。これらの成績から、母体ダイオキシン類曝露によって児出生体重が低下する機序は、ダイオキシン類による胎盤障害というよりはむしろ母体から胎児へ移行したダイオキシン類のホルモン様作用などの直接的な影響である可能性が考えられた。

E. 結論

カネミ油症患者では母体血中 PCDDs、PCDFs および PCBs 濃度は児の出生体重と負の相関を示すこと、この胎児発育抑制効果は油症の原因物質である 2,3,4,7,8-PeCDF より PCDDs、なかでも HxCDDs に強く認められること、男児の方がこのダイオキシン類による影響を受けやすいことが明らかとなった。

今後ダイオキシン類による胎児発育を抑制する機序を検討するとともに、カネミ油症患者、特に血中濃度の高い母親から 1968 年以降に出生した児では、その健康状態を注意深く見守ることが重要であると考える。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tsukimori K, Uchi H, Mitoma C, Yasukawa S, Chiba T, Todaka T, Kajiwara J, Yoshimura T, Hirata T, Fukushima K, Wake N, Furue M. Maternal Exposure to High Levels of Dioxins in Relation to Birth Weight in Women Affected by Yusho Disease. *Environ Int.* 38(1):79-86, 2012.

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

参考文献

- 1) Barker DJ, Osmond C, Kajantie E, Eriksson JG. Growth and chronic disease: findings in the Helsinki Birth Cohort. *Ann Hum Biol* 36: 445-458, 2009.
- 2) Patandin S, Koopman-Esseboom C, de Ridder MA, Weisglas-Kuperus N, Sauer PJ. Effects of environmental exposure to polychlorinated biphenyls and dioxin on birth size and growth in Dutch children. *Pediatr Res* 44: 538-545, 1998.
- 3) Konishi K, Sasaki S, Kato S, Ban S, Washino N, Kajiwara J, Todaka T, Hirakawa H, Hori T, Yasutake D, Kishi R. Prenatal exposure to PCDDs/PCDFs and dioxin-like PCBs in relation to birth weight. *Environ Res* 109: 906-913, 2009.
- 4) Longnecker MP, Klebanoff MA, Brock JW, Guo X. Maternal levels of polychlorinated biphenyls in relation to preterm and small-for-

- gestational-age birth. *Epidemiology* 16: 641-647, 2005.
- 5) Tawara K, Nishijo M, Honda R, Maruzeni S, Seto T, Kido T, Saito S, Nakagawa H. Effects of maternal dioxin exposure on newborn size at birth among Japanese mother-infant pairs. *Environ Health Prev Med* 14: 88-95, 2009.
 - 6) Yamashita F, Hayashi M. Fetal PCB syndrome: clinical features, intrauterine growth retardation and possible alteration in calcium metabolism. *Environ Health Perspect*. 59: 41-45, 1985.
 - 7) Rogan WJ, Gladen BC, Hung KL, Koong SL, Shih LY, Taylor JS, Wu YC, Yang D, Ragan NB, Hsu CC. Congenital poisoning by polychlorinated biphenyls and their contaminants in Taiwan. *Science* 241: 334-336, 1988.
 - 8) Tsukimori K, Tokunaga S, Shibata S, Uchi H, Nakayama D, Ishimaru T, Nakano H, Wake N, Yoshimura T, Furue M. Long-Term Effects of Polychlorinated Biphenyls and Dioxins on Pregnancy Outcomes in Women Affected by the Yusho Incident. *Environ Health Persp* 116: 626-630, 2008.
 - 9) Liem AKD, Theelen RMC: *Chemical Analysis, Exposure and Risk Assessment (Thesis)*, Research Institute of Toxicology (RITOX), University of Utrecht, The Netherlands. Dioxin. ISBN: 90-393-2012-8, 1997.
 - 10) Masuda Y. Fate of PCDF/PCB congeners and change of clinical symptoms in patients with Yusho PCB poisoning for 30 years. *Chemosphere* 43: 925-930, 2001.
 - 11) Masuda Y, Haraguchi K, Kono S, Tsuji H, Pöpke O. Concentrations of dioxin and related compounds in the blood of Fukuoka residents. *Chemosphere* 58: 329-344, 2005.
 - 12) Vartiainen T, Jaakkola JJ, Saarikoski S, Tuomisto J. Birth weight and sex of children and the correlation to the body burden of PCDDs/PCDFs and PCBs of the mother. *Environ Health Perspect* 106: 61-66, 1998.
 - 13) Eskenazi B, Mocarelli P, Warner M, Chee WY, Gerthoux PM, Samuels S, Needham LL, Patterson DG Jr. Maternal serum dioxin levels and birth outcomes in women of Seveso, Italy. *Environ Health Perspect* 111: 947-953, 2003.
 - 14) Tajimi M, Uehara R, Watanabe M, Oki I, Ojima T, Nakamura Y. Relationship of PCDD/F and Co-PCB concentrations in breast milk with infant birthweights in Tokyo, Japan. *Chemosphere* 61: 383-388, 2005.
 - 15) Schechter A, Kassis I, Pöpke O. Partitioning of dioxins, dibenzofurans, and coplanar PCBs in blood, milk, adipose tissue, placenta and cord blood from five American women. *Chemosphere*. 37: 1817-1823, 1998.
 - 16) Suzuki G, Nakano M, Nakano S. Distribution of PCDDs/PCDFs and Co-PCBs in human maternal blood, cord blood, placenta, milk, and adipose tissue: dioxins showing high toxic equivalency factor accumulate in the placenta. *Biosci Biotechnol Biochem*. 69: 1836-1847, 2005.

表 1 検体採取時の母体血中 PCDDs、PCDFs、Coplanar-PCBs 濃度

Variable	Yusho (n = 101)					General Population (n = 77 females, aged 20-59) ^b			p value ^c
	n ^a	Mean	SD	Min	Max	n ^a	Mean	SD	
Total level									
Total PCDDs TEQ	101	16.01	9.37	3.05	47.07	77	10.66	4.42	<0.001
Total PCDFs TEQ	101	41.98	56.23	1.35	305.23	77	4.09	2.04	<0.001
Total non-ortho PCBs TEQ	101	10.93	6.92	1.77	33.66	77	8.49	8.69	0.038
Total TEQ	101	68.92	68.07	6.17	376.67	77	23.36	13.99	<0.001
Congener level									
2,3,7,8-TCDD	67	1.37	0.88	0.50	4.59	65	1.64	0.96	0.053
1,2,3,7,8-PeCDD	101	8.87	5.21	1.24	26.67	77	5.87	2.30	<0.001
1,2,3,4,7,8-HxCDD	74	0.29	0.18	0.10	1.17	61	0.31	0.17	0.453
1,2,3,6,7,8-HxCDD	101	4.26	3.52	0.65	16.46	77	2.12	0.94	<0.001
1,2,3,7,8,9-HxCDD	89	0.46	0.29	0.10	1.66	70	0.37	0.20	0.021
1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	101	0.53	0.29	0.15	1.78	77	0.23	0.15	<0.001
OCDD	101	0.22	0.12	0.06	0.80	77	0.12	0.14	<0.001
2,3,7,8-TCDF	58	0.17	0.17	0.05	0.97	7	0.09	0.08	NA
1,2,3,7,8-PeCDF	31	0.03	0.03	0.02	0.18	9	0.02	0.03	NA
2,3,4,7,8-PeCDF	101	37.15	50.18	0.86	271.02	77	2.56	1.41	<0.001
1,2,3,4,7,8-HxCDF	96	3.04	4.84	0.10	26.91	77	0.56	0.36	<0.001
1,2,3,6,7,8-HxCDF	96	1.29	1.48	0.10	7.97	77	0.49	0.25	<0.001
1,2,3,7,8,9-HxCDF	0	0.10	NA	NA	NA	0	0.10	0.00	NA
2,3,4,6,7,8-HxCDF	11	0.13	0.10	0.10	0.71	57	0.21	0.18	NA
1,2,3,4,6,7,8-HpCDF	63	0.06	0.28	0.01	2.78	36	0.04	0.05	0.537
1,2,3,4,7,8,9-HpCDF	1	0.01	0.00	0.01	0.04	7	0.01	0.01	NA
OCDF	2	0.001	0.004	0.001	0.041	2	0.00	0.00	NA
3,3',4,4'-TCB(#77)	15	0.001	0.001	0.001	0.005	1	0.00	0.00	NA
3,4,4',5'-TCB(#81)	2	0.002	0.000	0.002	0.004	33	0.00	0.00	NA
3,3',4,4',5'-PeCB(#126)	100	6.89	4.83	0.50	24.78	67	7.34	7.53	0.629
3,3',4,4',5,5'-HxCB(#169)	101	4.04	3.50	0.36	18.62	77	1.15	0.65	<0.001

^a, Number of samples with a concentration higher than or equal to the detection limit. ^b, Data for the general population are from Masuda (2001). ^c, Student's t-test. Values under the detection limit were replaced by one-half the detection limit. NA, not applicable because many values were less than the limit of detection. The calculation of TEQ was estimated based on the WHO 2005 toxic equivalent factor values (Van den Berg, 2006).

表 2 分娩時の母体血中 PCDDs、PCDFs、Coplanar-PCBs 推定濃度

Variable	half-life (years)	TEQ concentration (TEQ pg/g lipid)				
		Mean	SD	Min	Median	Max
Total level						
Total PCDDs TEQ	7 ^a	328.5	353.1	5.5	199.5	1775.5
Total PCDFs TEQ	7.7 ^a	661.4	1109.4	2.3	221.8	7155.5
Total non- <i>ortho</i> PCBs TEQ	14.6 ^a	44.1	38.7	2.4	32.9	204.5
Total PCDDs/PCDFs and non- <i>ortho</i> PCBs TEQ	7.7 ^a	1077.1	1462.1	10.6	532.9	8926.9
Congener level						
2,3,7,8-TCDD	6.2 ^b	63.7	54.4	0.8	53.1	286.0
1,2,3,7,8-PeCDD	8.6 ^b	101.3	101.7	2.0	65.1	516.7
1,2,3,4,7,8-HxCDD	8.4 ^b	4.5	3.7	0.2	3.5	24.7
1,2,3,6,7,8-HxCDD	13.1 ^b	19.2	19.8	0.9	12.5	122.9
1,2,3,7,8,9-HxCDD	8.5 ^b	6.1	5.6	0.3	4.3	29.3
1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	6.6 ^b	12.4	13.1	0.2	7.2	88.0
OCDD	5.6 ^b	9.8	11.9	0.1	5.0	88.1
2,3,7,8-TCDF	0.4 ^b	NA				
1,2,3,7,8-PeCDF	0.9 ^b	NA				
2,3,4,7,8-PeCDF	7.7 ^a	587.4	996.9	1.5	189.8	6397.5
1,2,3,4,7,8-HxCDF	5.1 ^a	238.3	444.6	0.2	48.6	3166.5
1,2,3,6,7,8-HxCDF	5.1 ^a	100.1	153.1	0.2	36.0	1033.4
1,2,3,7,8,9-HxCDF	1.1 ^b	NA				
2,3,4,6,7,8-HxCDF	2.4 ^b	NA				
1,2,3,4,6,7,8-HpCDF	3.5 ^a	18.6	25.1	0.0	6.7	124.3
1,2,3,4,7,8,9-HpCDF	3.2 ^b	NA				
OCDF	0.2 ^b	NA				
3,3',4,4'-TCB(#77)	14.6 ^a	NA				
3,4,4',5'-TCB(#81)	14.6 ^a	NA				
3,3',4,4',5'-PeCB(#126)	14.6 ^a	28.4	26.9	1.9	20.0	150.5
3,3',4,4',5,5'-HxCB(#169)	14.6 ^a	15.9	15.9	0.5	9.7	88.4

^a, Half-life data are from Masuda (2001). ^b, Half-life data are from Liem (1997).

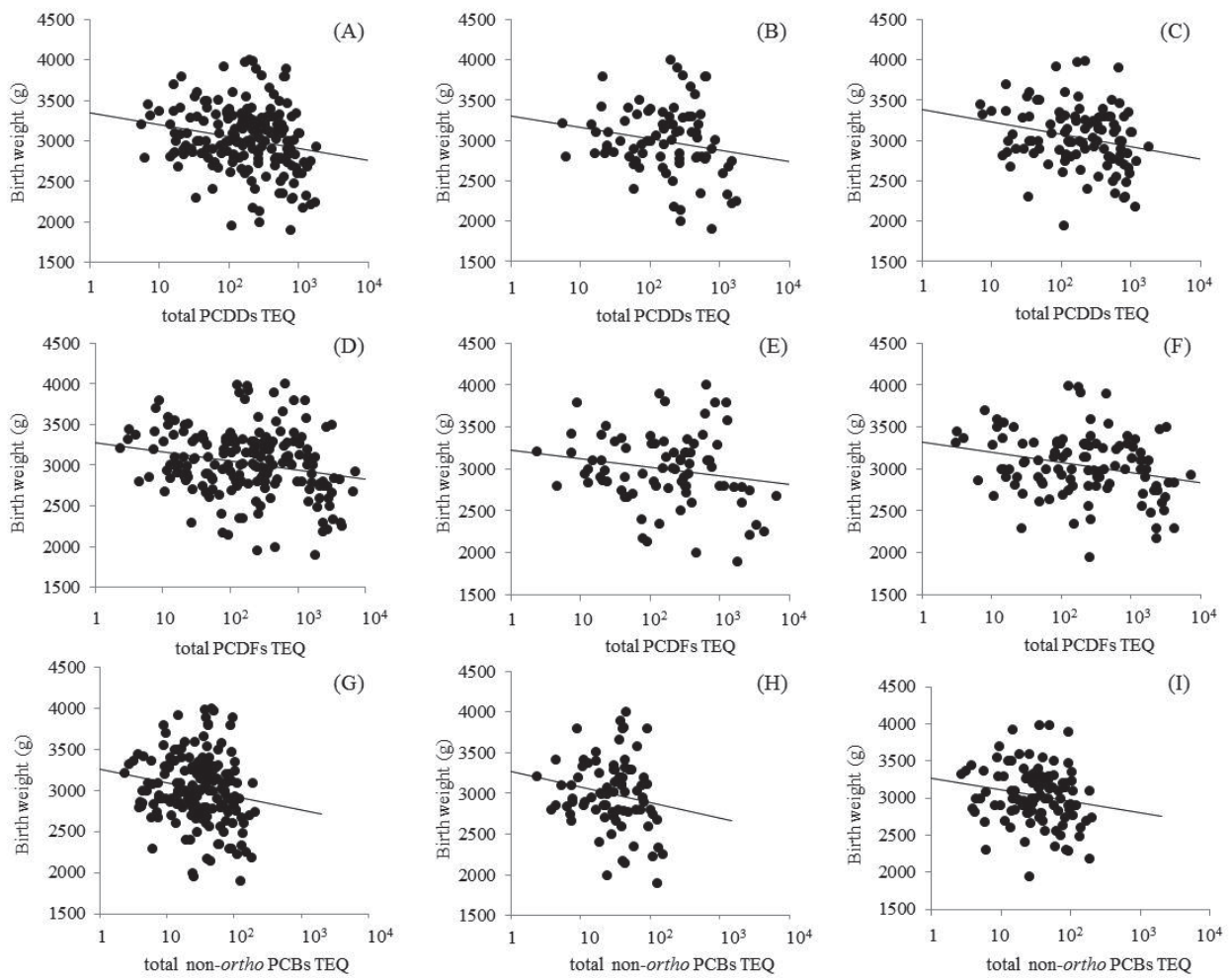
NA, not applicable because many values were under the detection limit.

表 3 分娩時の母体血中ダイオキシン類推定濃度と出生体重との関連(重回帰分析)

Log ₁₀ scale (TEQ pg/g lipid)	TEF ^a			Total ^b			Female ^c			Male ^c			
	Total level	Beta ^d	95%CI	p value	Beta ^d	95%CI	p value	Beta ^d	95%CI	p value	Beta ^d	95%CI	p value
Total PCDDs TEQ	0.1	-161.9	-265.3 to -58.6	0.002	-105.9	-286.9 to 75.2	0.248	-201.9	-334.0 to -69.8	0.003	-201.9	-334.0 to -69.8	0.003
Total PCDFs TEQ	0.1	-105.9	-179.5 to -32.2	0.005	-67.8	-203.6 to 68.0	0.323	-130.0	-220.9 to -39.2	0.005	-130.0	-220.9 to -39.2	0.005
Total non-ortho PCBs TEQ	0.1	-178.4	-318.3 to -38.5	0.013	-141.6	-392.1 to 108.8	0.263	-206.2	-384.3 to -28.1	0.024	-206.2	-384.3 to -28.1	0.024
Total TEQ	0.01	-137.9	-228.9 to -47.0	0.003	-92.3	-257.8 to 73.2	0.270	-168.2	-281.6 to -54.8	0.004	-168.2	-281.6 to -54.8	0.004
Congener level													
2,3,7,8-TCDD	1	-130.2	-225.6 to -34.9	0.008	-76.3	-241.8 to 89.2	0.361	-164.0	-286.6 to -41.4	0.009	-164.0	-286.6 to -41.4	0.009
1,2,3,7,8-PeCDD	1	-176.4	-290.7 to -62.1	0.003	-117.6	-316.1 to 80.8	0.241	-218.0	-365.0 to -71.0	0.004	-218.0	-365.0 to -71.0	0.004
1,2,3,4,7,8-HxCDD	0.1	-155.2	-276.1 to -34.2	0.012	-80.8	-292.3 to 130.7	0.449	-203.7	-359.0 to -48.5	0.011	-203.7	-359.0 to -48.5	0.011
1,2,3,6,7,8-HxCDD	0.1	-189.2	-318.7 to -59.6	0.004	-134.6	-358.7 to 89.5	0.235	-239.3	-408.3 to -70.2	0.006	-239.3	-408.3 to -70.2	0.006
1,2,3,7,8,9-HxCDD	0.1	-178.8	-285.5 to -52.1	0.005	-129.0	-327.9 to 69.8	0.200	-204.4	-357.1 to -51.7	0.009	-204.4	-357.1 to -51.7	0.009
1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	0.01	-177.8	-296.9 to -58.6	0.004	-91.0	-303.2 to 121.3	0.396	-242.6	-393.0 to -92.1	0.002	-242.6	-393.0 to -92.1	0.002
OCDD	0.0003	-162.1	-264.6 to -59.7	0.002	-107.8	-284.8 to 69.1	0.228	-204.0	-336.5 to -71.4	0.003	-204.0	-336.5 to -71.4	0.003
2,3,7,8-TCDF	0.1	NA											
1,2,3,7,8-PeCDF	0.03	NA											
2,3,4,7,8-PeCDF	0.3	-90.4	-170.3 to -28.5	0.006	-64.1	-194.2 to 66.1	0.330	-122.1	-209.8 to -34.4	0.007	-122.1	-209.8 to -34.4	0.007
1,2,3,4,7,8-HxCDF	0.1	-91.1	-150.7 to -31.5	0.003	-66.7	-179.7 to 46.3	0.243	-105.6	-178.0 to -33.3	0.005	-105.6	-178.0 to -33.3	0.005
1,2,3,6,7,8-HxCDF	0.1	-108.7	-178.9 to -38.5	0.003	-71.5	-201.3 to 58.2	0.275	-132.0	-218.1 to -45.9	0.003	-132.0	-218.1 to -45.9	0.003
1,2,3,7,8,9-HxCDF	0.1	NA											
2,3,4,6,7,8-HxCDF	0.1	NA											
1,2,3,4,6,7,8-HpCDF	0.01	-114.1	-187.7 to -40.5	0.003	-58.7	-190.5 to 73.0	0.377	-151.0	-242.1 to -59.9	0.001	-151.0	-242.1 to -59.9	0.001
1,2,3,4,7,8,9-HpCDF	0.01	NA											
OCDF	0.003	NA											
3,3',4,4'-TCB(#77)	0.0003	NA											
3,4,4',5-TCB(#81)	0.0001	NA											
3,3',4,4',5-PeCB(#126)	0.1	-177.8	-317.1 to -38.4	0.013	-188.8	-439.6 to 61.9	0.138	-174.5	-351.5 to 2.5	0.053	-174.5	-351.5 to 2.5	0.053
3,3',4,4',5,5'-HxCB(#169)	0.03	-146.5	-269.1 to -23.9	0.019	-70.1	-290.2 to 150.1	0.528	-198.3	-352.8 to -43.7	0.012	-198.3	-352.8 to -43.7	0.012

^a, WHO 2005 toxic equivalent factor values (Van den Berg 2006). ^b, Results were calculated as multiple linear regression models adjusted for gestational age, maternal age at delivery, parity at delivery, smoking status during pregnancy, infant gender, number of births, duration of breast feeding and frequency of seafood consumption. ^c, Results were calculated as multiple linear regression models adjusted for gestational age, maternal age at delivery, parity at delivery, smoking status during pregnancy, number of births, duration of breast feeding and frequency of seafood consumption. ^d, Beta coefficients represent the change in birth weight (g) for a 10-fold increase in the levels of PCDDs/PCDFs and non-ortho PCBs. NA, not applicable because many values were under the detection limit.

図 1 分娩時の母体血中ダイオキシン類推定濃度と出生体重との関連



(A) Among all infants, total PCDD TEQ, (B) Among females, total PCDD TEQ, (C) Among males, total PCDD TEQ, (D) Among all infants, total PCDF TEQ, (E) Among females, total PCDF TEQ, (F) Among males, total PCDF TEQ, (G) Among all infants, total non-ortho PCB TEQ, (H) Among females, total non-ortho PCB TEQ, (I) Among males, total non-ortho PCB TEQ.

分担研究報告書

胎児性油症の原因物質に関する研究

研究分担者 長山 淳哉 九州大学大学院医学研究院保健学部門 准教授

研究要旨 油症中毒事件発生後の 1970 年～1973 年に出生した胎児性油症患者と同時期に誕生した健常者および 1981 年～1992 年と 1995 年～2002 年に油症の母親から出生した未認定者とそれぞれ同時期に誕生した健常者の保存臍帯に存在する PCDFs、PCDDs、ダイオキシン様 PCBs および PCBs の化学分析を行い、各グループの濃度を比較検討した。その結果、PCDFs は胎児性油症患者でのみ高濃度で検出されたのに対して、ダイオキシン様 PCBs と PCBs そして PCDDs については油症群が健常群よりも高々 2 倍ほど高濃度であることがわかった。ということで、胎児性油症の原因物質は、ほぼ 100%PCDFs であることが解明された。

A. 研究目的

1968 年に発生した油症中毒事件では、発生当初は化学分析上の技術的問題から、原因物質の分析が不可能であり、そのために油症患者はその認定や治療に際し、多大の不利益を被ってきた。この研究では、少しでもそのような認定・治療上の欠陥・不備の穴を埋めるために、油症患者の母親から 1970 年～1973 年に生まれた胎児性油症患者および 1981 年～1992 年と 1995 年～2002 年に生まれた未認定者の保存臍帯中に存在する油症原因物質濃度をそれぞれ同じ時期に健康な母親から誕生した健常者の保存臍帯中の濃度と比較・検討することにより、油症原因物質の特徴を究明する。

B. 研究方法

油症の母親から 1970 年～1973 年に生まれ、1974 年～1976 年に油症と認定された胎児性油症患者（男性 4 名、女性 2 名）、1981 年～1992 年に生まれた未認定者（男性 4 名、女性 3 名）および 1995 年～2002 年に出生した未認定者（男性 4 名）の保存臍帯（以上、油症群）、1966 年～1975 年に健康な母親から誕生した健常者（男性 2 名、女性 3 名）、1980 年～1989 年に誕生した健常者（男性 6 名、女性 2 名）および 1993 年と 1996

年に生まれた健常者（男性 2 名）の保存臍帯（以上、健常群）を化学分析用検体とした。これら保存臍帯中のダイオキシン類—ポリ塩化ダイベンゾフラン(PCDFs)、ポリ塩化ダイベンゾ-*p*-ダイオキシン(PCDDs)、ダイオキシン様ポリ塩化ビフェニール(ダイオキシン様 PCBs)—および PCBs の濃度を HRGC-HRMS を用いて測定し、両グループの分析結果を比較・検討する。統計学的有意性は Student の *t* 検定により行った。

(倫理面への配慮)

長崎地区および福岡地区の研究協力者に対して、両地区の油症相談員により、この調査の目的と方法、調査への参加とその撤回、調査による利益・不利益、プライバシーや個人情報の保護、調査費用および調査に関する連絡先について、九州大学大学院医学研究院等倫理委員会に提出し、許可された内容に従って十分に説明し、了解されている。

C. 研究結果および考察

Figs. 1～3 にそれぞれ PCDFs、ダイオキシン様 PCB および PCBs の出生年代における時系列的濃度変化を示す。これらの図では便宜上、出生年代の変遷が各年代の平均西

暦年で示されている。

まず、PCDFs である。1972 年の場合、油症群にのみ検出されており、胎児性油症患者が胎児期にいかにも高濃度の PCDFs に曝露していたかがわかる。1986 年には、健常群の 1 人で、2, 3, 7, 8-TCDF が検出されたが、平均濃度になると、油症群が 2 倍高い。しかし、それらの濃度は、胎児性油症患者と比較すると、20 分の 1 以下の低いレベルである。1997 年には両群で PCDFs は検出限界以下であった。

次はダイオキシン様 PCBs である。1972 年の場合、油症群のほうが健常群よりも 2.5 倍高濃度であるが、1986 年にはそれが 1.4 倍に低下し、1997 年になると、逆に健常群の方が 1.8 倍高濃度になる。つまり、油症群ではダイオキシン様 PCBs 濃度の低下が、健常群よりも急速であることを示唆している。この原因として、油症群では高濃度の PCDFs に曝露しており、その影響で薬物代謝酵素が誘導的に高まり、ダイオキシン様 PCBs の体外への排泄がより促進されたという仮説が考えられる。

最後は PCBs である。胎児性油症患者では健常者よりも 1.9 倍高濃度であるが、油症の母親の PCBs 摂取量が健常な母親よりも少なくとも数百倍多いことから考えると、胎児の汚染レベルは極めて低く、ほとんど健常な胎児と変わらないと言える。つまり、胎児性油症への PCBs 寄与は皆無と考えられる。1986 年には両群の濃度はほぼ同じになる。つまり、油症群の濃度の低下速度が、健常群よりも 2 倍ほど高いことになる。しかし、1997 年には油症群が健常群よりも 2 倍ほど高濃度となっている。PCBs は食品からもかなり摂取されるので、そのような影響も考慮する必要がある。

また、PCDDs については 1972 年には油症群と健常群がそれぞれ 127 pg/g と 117 pg/g でほぼ同じレベルであったが、1986 年と 1997 年ではいずれも健常群のほうが濃度が高かった。ということで、胎児性油症の原因物質はほぼ 100%PCDFs であると考え

られる。

D. 結論

1968 年の油症中毒事件発生後の平均西暦年で 1972 年、1986 年そして 1997 年に出生した油症群および健常群の保存臍帯に残留するダイオキシン類および PCBs の化学分析を行い、そのデータを比較・検討した。その結果、胎児性油症の原因物質はほぼ 100%PCDFs であることが解明された。

E. 研究発表

1. 論文発表

1. 長山淳哉, 戸高尊, 平川博仙, 堀就英, 梶原淳睦, 吉村健清: 胎児性油症原因物質の時系列的濃度変化—PCDDs と PCDFs—. 福岡医誌, 102(4): 109-115, 20011.
2. 長山淳哉, 戸高尊, 平川博仙, 堀就英, 梶原淳睦, 吉村健清: 胎児性油症関連物質の時系列的濃度変化—ダイオキシン様 PCBs と PCBs—. 福岡医誌, 102(4): 116-122, 20011.
3. 長山淳哉, 戸高尊, 平川博仙, 梶原淳睦, 飯田隆雄, 柴田智子, 辻博, 岩崎輝明: 玄米発酵食品による油症原因物質の体外排泄促進. 福岡医誌, 102(4): 123-129, 20011.

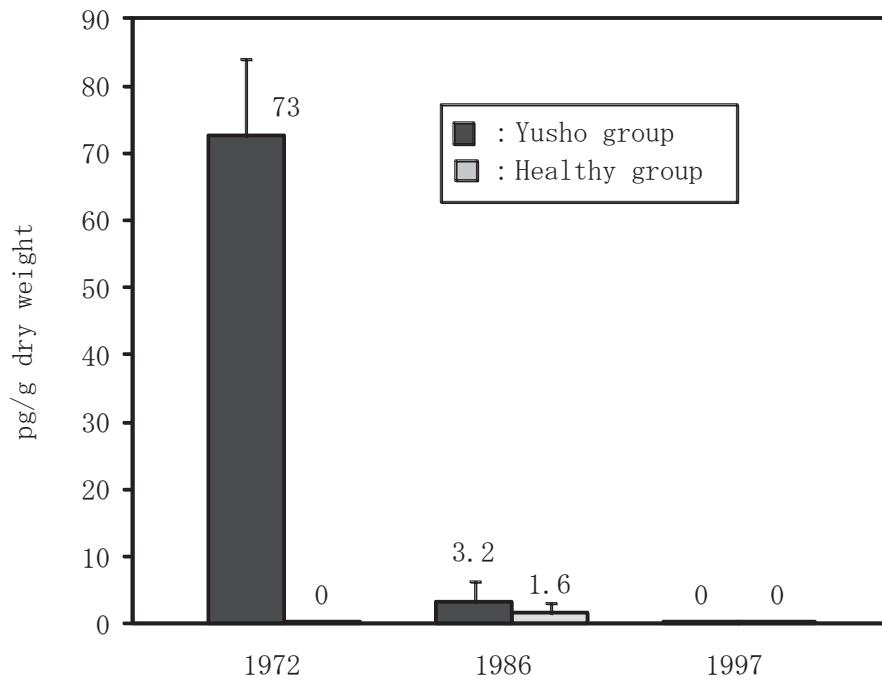


Fig.1. Time serial changes in concentrations of PCDFs. Each bar represents the mean \pm SEM.

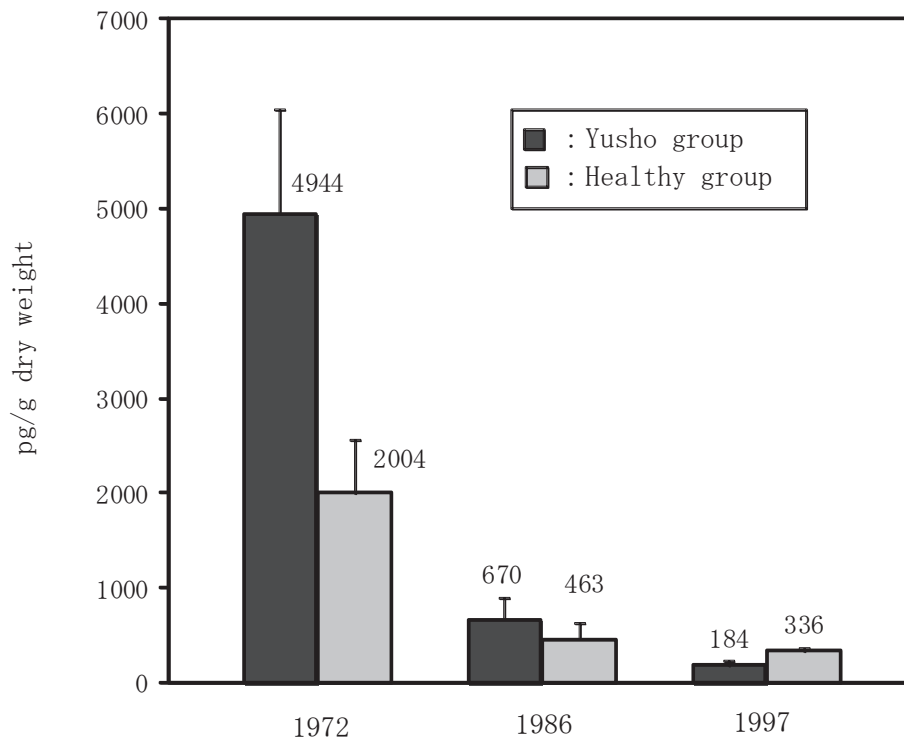


Fig.2. Time serial changes in concentrations of Dioxin-like PCBs. Each bar represents the mean \pm SEM.

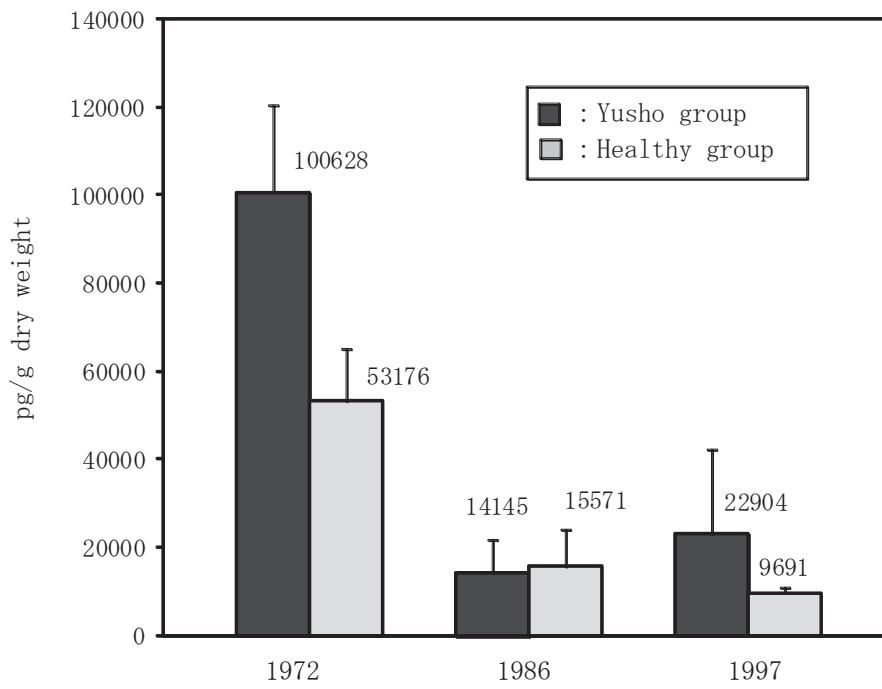


Fig. 3. Time serial changes in concentrations of PCBs.
Each bar represents the mean \pm SEM.

分担研究報告書

油症患者血液中の PCDF 類実態調査

分担研究者	平田輝昭	福岡県保健環境研究所	所長
研究協力者	梶原淳睦	福岡県保健環境研究所	生活化学課 課長
	平川博仙	福岡県保健環境研究所	生活化学課 専門研究員
	堀 就英	福岡県保健環境研究所	生活化学課 専門研究員
	中川礼子	福岡県保健環境研究所	生活化学課 研究員
	芦塚由紀	福岡県保健環境研究所	生活化学課 研究員
	高橋浩司	福岡県保健環境研究所	生活化学課 研究員
	飛石和大	福岡県保健環境研究所	水 質 課 研究員
	黒川陽一	福岡県保健環境研究所	計測技術課 課長
	安武大輔	福岡県保健環境研究所	計測技術課 主任技師
	宮脇 崇	福岡県保健環境研究所	計測技術課 主任技師
	櫻井利彦	福岡県保健環境研究所	企画情報管理課 課長
	片岡恭一郎	福岡県保健環境研究所	企画情報管理課 研究員
	高尾佳子	福岡県保健環境研究所	企画情報管理課 主任技師
	堀川和美	福岡県保健環境研究所	病理細菌課 課長
	千々和勝己	福岡県保健環境研究所	保健科学部 部長
	戸高 尊	九州大学医学部	学術研究員
	飯田隆雄	(財)北九州生活科学センター	理事

研究要旨 油症診定および治療の基礎資料作成のため、油症一斉検診受診者の中で血液中ダイオキシン類検査希望者の血液中ダイオキシン類濃度を明らかにした。平成 22 年度 (2010 年) は、未認定者 208 名と油症認定患者のうち初回及び過去 3 年以内に測定歴の無い認定患者 230 名の血液中ダイオキシン類濃度を測定した。平成 22 年度に血液中ダイオキシン類濃度を測定した油症認定患者の平均 Total TEQ (WHO2005) は 88pg/g lipid、2, 3, 4, 7, 8-PeCDF 濃度の平均は 160pg/g lipid であった。平成 13 年から 22 年の 10 年間に血液中ダイオキシン類検査を実施した油症認定患者の実数は 681 名で、油症認定患者 (1947 名) の約 35% の血液中ダイオキシン類濃度を測定した。内訳は男性 323 名、女性 358 名、平均年齢は 67.3 歳、血液中 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF 濃度の平均は 170pg/g lipid であった。受診認定患者の血液中 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF 濃度の分布は 2.9~1800pg/g lipid と広範囲であるが、約 50% の患者は 50pg/g lipid 以下であった。また、男性より女性の方が血液中 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF 濃度が高い傾向にあった。

A. 研究目的

油症は昭和 43 年 (1968 年) に起こったダイオキシン類による日本で唯一の食中毒事件である。事件発生当時、約 14,000

人が被害を届け出た。このうち昭和 59 年 (1984 年) までに汚染油の摂食歴、臨床症状および血液中に残留する PCB 濃度の特徴、PCQ 濃度を基準に約 1,860 人が油症

患者として認定された。その後、分析技術の進歩に伴い、油症原因物質がダイオキシン類であることが明らかになり、平成 16 年（2004 年）に血液中 2,3,4,7,8-PeCDF 値が新たな診断基準に加えられ、事件発生から 38 年以上経過した平成 16-22 年に新たに 88 名の患者が認定されている。

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

本年度は、平成 22 年度油症一斉検診を受診した未認定者と検査対象の認定患者の血液中ダイオキシン類濃度を測定し、油症診定会議の判定資料の作成及び油症認定患者の血液中ダイオキシン類濃度の解析を行った。平成 13 年度から 22 年度までの 10 年間に測定した 681 名の油症認定患者の血液中ダイオキシン類濃度を、対照群（福岡県内の 60 歳以上の 127 名の一般人、平成 16 年度に採取）と比較し、油症認定患者の血液中ダイオキシン類濃度の特徴を性別、10 歳毎の年齢群別に解析した。

B. 研究方法

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

2. 血液中ダイオキシン類検査試料

平成 22 年度は、油症一斉検診受診者のうち未認定者 208 名と油症認定患者のうち初回及び過去 3 年以内に測定歴の無い認定患者で血液中ダイオキシン類検査の希望者 230 名から血液を採取した。平成 22 年度に初めて血液中ダイオキシン類検査を実施した油症認定患者は 32 名であった。

血液はヘパリン入り真空採血管を用いて採血し、検査まで 4℃以下で冷蔵保存した。平成 23 年度（2011 年）調査（281 名）については現在、分析中である。

3. 油症認定患者血液中ダイオキシン類濃度の解析

平成 13 年度から 22 年度までの 10 年間に、血液中ダイオキシン類濃度を分析した油症認定患者の検体総数は 2116 名分であるが、複数回受診した油症認定患者が存在するため、実数は 681 名であった。これら血液中ダイオキシン類濃度を測定した油症認定患者の血液中ダイオキシン類濃度を性別、年齢群別に集計し解析した。男女

の内訳は男性 323 名、女性 358 名であった。患者の年齢は平成 22 年末時点での年齢を用い分類した。血液中ダイオキシン類濃度は、経年変化を解析したところ短期間ではほとんど変化しなかった¹⁾ので、1 度しか分析していない場合はその濃度を、複数回測定している場合は最後に測定した濃度(最新の濃度)を、その認定患者の血液中ダイオキシン濃度として解析した。

(倫理面への配慮)

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

C. 研究結果・考察

1. ダイオキシン類分析の信頼性確保

1-1. ブランク補正

平成 22 年度の油症ダイオキシン類検査では 21 ロットの分析を行い、そのつどブランク試験を行った。ブランク試験結果と血液中のダイオキシン類測定暫定マニュアルの定量下限値と比較すると、2,3,7,8-TCDD、1,2,3,7,8-PeCDD、1,2,3,4,6,7,8-HpCDD、OCDD、2,3,7,8-TCDF、1,2,3,7,8-PeCDF、2,3,4,7,8-PeCDF、PCB#77 はブランク値が定量下限値の 40% 以上となっており、分析ロットごとにブランク補正を行った。

1-2. コントロール血清の分析

各分析ロットに対してコントロール血清(コンセーラ L) 5g を分析した。表 1 にコントロール血清のダイオキシン類実測値を示した。2,3,7,8-TCDD、1,2,3,4,7,8-HxCDD、1,2,3,7,8,9-HxCDD、

では CV 値が 10% 以上であるが、その他の異性体濃度の CV 値は 10% 以下と良好な結果であった。特に、油症診断基準に採用されている 2,3,4,7,8-PeCDF の CV 値は 6.7% で、今年度も血液中ダイオキシン類濃度の各分析ロット間の分析精度のばらつきは非常に小さく抑えることができている。

2. 平成 22 年度油症一斉検診受診者の血液中ダイオキシン濃度分析

表 2 に平成 22 年度の油症一斉検診の油症認定患者及び未認定者の血液中ダイオキシン類濃度の分析結果及び 16 年度に福岡県で実施した一般住民の血液中ダイオキシン類濃度を示した。油症認定患者、未認定者の平均 Total TEQ (WHO2005) はそれぞれ 88、32pg/g lipid であった。平成 19 年度以降、油症検診受診者のうち初回及び過去 3 年以内に測定歴の無い認定患者の血液中ダイオキシン類濃度を測定している。平成 22 年度は平成 19 年度から 3 年経過したため 230 名の油症認定患者が血液中ダイオキシン類測定対象となり、前年と比較して測定数はほぼ 3 倍であった。対照群の一般住民 127 名の Total TEQ (WHO2005) は 37 pg/g lipid であり、平成 22 年度を受診認定患者の血液中ダイオキシン類濃度は一般住民より約 2.4 倍高く、未認定者はほぼ同等であった。血液中ダイオキシン類化合物の種類別の構成を比較すると受診認定患者は一般住民と比べて、PCDF 類の濃度が高い。同属体別では 2,3,4,7,8-PeCDF、1,2,3,4,7,8-HxCDF、1,2,3,6,7,8-HxCDF の 3 つの PCDF 同属体が特に高く、油症認定患者に特徴的な同属体パターンを示している。また、未認定者の中に 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度が 50pg/g lipid を超える受診者が 12 名存在した。

3. 油症一斉検診受診者の血液中ダイオキシン類濃度の解析

平成 13 年度から 22 年度までの 10 年間に血液中ダイオキシン類濃度を分析した油症認定患者 681 名の平成 22 年末現在の平均年齢は 67.3 歳 (32-98 歳) で、内訳は男性 323 名、女性 358 名であった。これは全認定患者 (1947 名) の約 35.0% であり、平成 18 年までに追跡調査で生存が確認された油症認定患者 1374 名の約 49.6% に相当する。従って、生存している油症認定患者の約 5 割の血液中ダイオキシン濃度を明らかにしたことになる。

表 3 に油症認定患者 681 名及び平成 16 年度に福岡県で実施した一般住民の男女別血液中ダイオキシン類濃度を示した。油症認定患者 (男性、女性) の平均 Total TEQ (WHO-05) はそれぞれ 56、100pg/g lipid であった。対照群の一般住民 (男性、女性) の Total TEQ (WHO-05) はそれぞれ 34、36 pg/g lipid であり、油症認定患者の Total TEQ (WHO-05) は一般住民より男性で約 1.5 倍高く、女性では約 2.9 倍高かった。また、油症認定患者の男女間で比較すると女性は男性の約 2 倍高濃度であった。血液中ダイオキシン類化合物の種類別に見ると、一般住民と比べ油症認定患者の血液中濃度が 2 倍以上高い化合物は、2,3,4,7,8-PeCDF、1,2,3,4,7,8-HxCDF、1,2,3,6,7,8-HxCDF、3,3',4,4',5,5'-HxCB (#169) の 4 化合物であった。この内、一般住民と比較して最も濃度が高い血液中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度は油症診定基準に採用されている。図 1 に血液中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度の濃度分布を示した。血液中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度の分布は 2.9~1800pg/g lipid と広範囲であるが約 50% の認定患者は 50pg/g lipid 以下であった。

油症患者の血液中濃度が高かった 4 化合物の男女間の血液中濃度を比較すると、油女性は男性のそれぞれ 2.9、3.5、2.3 及び 1.2 倍高い濃度であった。一方、一般住民では男女間の血液中ダイオキシン類濃

度の差は小さく、油症認定患者でも一般住民との濃度差の小さい化合物では男女間の濃度差も小さかった。従って、一般住民と比べ油症認定患者の血液中高濃度の 4 化合物は油症認定患者の男性より女性の血液中濃度が高い傾向にあることがわかった。図 2 に男女間の血液中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度の比較を示した。女性の方が男性より平均値、中央値、最大値共に約 3 倍高かった。

油症認定患者の血液中濃度が高かった 2,3,4,7,8-PeCDF、1,2,3,4,7,8-HxCDF、1,2,3,6,7,8-HxCDF、3,3',4,4',5,5'-HxCB (#169) の 4 化合物について、表 4 に男女別各年齢群の血液中濃度を示した。年齢群別では、4 化合物とも 40 歳代までの血液中濃度は一般人とほぼ同程度であるが、50 歳代以上の年齢群の血液中濃度の平均値が特に高く、多くの場合 70 歳代が最高値を示している。50 歳代以上の年齢群は昭和 43 年の油症事件発生時に 9 歳以上で汚染食用油を多く摂取したと推定される。4 化合物とも男女別では女性の方が各年齢群とも血液中濃度の平均値、中央値及び最大値が高い。しかし、39 歳未満及び 40 歳代では男女間の濃度差は比較的小さく、50 歳代以上の年齢群で血液中濃度が高くなると共に男女間の濃度差が大きく広がっている。従って、油症事件で汚染食用油を多く摂取したことで血液中ダイオキシン類濃度が高くなると共に、男女間の濃度差も広がったことが推察される。

油症認定患者の血液中ダイオキシン類の測定は平成 12 年以降であり、油症事件の発生から 32 年以上経過していた。事件発生時のダイオキシン類摂取量とその後の血液中ダイオキシン類濃度の推移が不明であるため、男女間の濃度差が大きい原因は不明である。油症事件では家庭で購入した汚染食用油を長期にわたり摂取したことが原因であるため、女性の方が家庭での食事の機会が多く汚染食用油の摂取量

が多かった、あるいは女性の方が一般に体脂肪率が高くダイオキシン類を蓄え易い傾向にある、などの要因が考えられる。

D. 結論

血液 5 g からダイオキシン類を迅速かつ正確に測定できる分析方法を確立し、さらに、分析データの信頼性を確保するためブランク試験、コントロール試験を実施し、分析法の改良を続けている。また、国内の分析機関とクロスチェックを実施し分析データの信頼性を確保した。その結果、多数の再現性の高いデータを必要とするヒト汚染実態調査である油症のデータベース構築に対応することができ、平成 16 年度の血液中ダイオキシン濃度を加えた改訂油症診断基準による未認定者の診断にも対応し、平成 16 年度から 22 年度に新たに 88 名の患者が認定されている。

本分析法を用いて、平成 13 年度から 22 年度までの 10 年間に血液中ダイオキシン類濃度を分析した油症認定患者は 681 名に達した。この 681 名の油症認定患者の血液中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度は 2.9 ~ 1800pg/g lipid と広範囲であるが約 50% の患者は 50pg/g lipid 以下であった。油症認定患者の血液中ダイオキシン類濃度を性別、年齢群別に集計し解析した。一般住民と比べ油症認定患者の血液中濃度が 2 倍以上高い化合物は、2,3,4,7,8-PeCDF、1,2,3,4,7,8-HxCDF、1,2,3,6,7,8-HxCDF、3,3',4,4',5,5'-HxCB(#169) の 4 化合物であった。この 4 化合物は男女とも高年齢の方が濃度が高い傾向を示し、女性の方が男性より高い濃度を示した。これまでの分析の結果、油症認定患者の約 5 割の血液中ダイオキシン濃度を明らかにしたことになる。今後も、未受診者の検診を進め、油症認定患者全体のダイオキシン類汚染の実態を明らかにする必要がある。

E. 知的財産権の出願・登録状況
なし。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Todaka T., Hirakawa H., Kajiwara J., Onozuka D., Sasaki S., Miyashita C., Yoshioka E., Yuasa M., Kishi R., Iida T., Uchi H., Furue M. Concentrations of polychlorinated dibenzo-p-dioxins, polychlorinated dibenzofurans, and polychlorinated biphenyls in blood and breast milk collected from pregnant women in Sapporo City, Japan. *Chemosphere*. Dec;85(11):1694-700. 2011
2. Tobiishi K., Todaka T., Hirakawa H., Hori T., Kajiwara J., Hirata T., Iida T., Uchi H., Furue M. Measurement Method for Hydroxylated Polychlorinated Biphenyls in the Blood of Yusho Patients by Liquid Chromatography-Electrospray Tandem Mass Spectrometry. *Fukuoka Igaku Zasshi*. 102(4):153-158. 2011
3. Yasutake D., Hori T., Kurokawa Y., Kajiwara J., Tsutsumi T., Amakura Y. The Measurement of Hydroxylated Polychlorinated Biphenyls without Derivatization using a high-resolution gas chromatograph / high-resolution mass spectrometer. *Organohalogen Compounds*. 73:625-628. 2011
4. Takahashi K., Hori Y., Yasutake D., Morokuma S., Otera Y., Fukushima K., Yamamoto T., Kajiwara J., Kawamoto

- T., Hirata T., Tsukimori K., Furue M. Determination of dioxins in umbilical cord blood samples using accelerated solvent extraction. Organohalogen Compounds. 73:645-648. 2011
5. Kajiwara J., Todaka T., Hirakawa H., Hori T., Onozuka D., Takao Y., Hirata T., Iida T., Uchi H., and Furue M.: Sex difference as it is related to the dioxin concentrations in the blood of Yusho patients. Organohalogen Compounds. 73:1596-1599. 2011
6. Tobiishi K., Todaka T., Hirakawa H., Hori T., Kajiwara J., Hirata T., Iida T., Uchi H., and Furue M.: DETERMINATION OF HYDROXYLATED POLYCHLORINATED BIPHENYLS (OH-PCBs) IN THE BLOOD OF YUSHO PATIENTS BY LC/MS/MS. Organohalogen Compounds. 73:1608-1610. 2011
7. 梶原淳睦, 戸高尊, 平川博仙, 堀就英, 小野塚大介, 高尾佳子, 平田輝昭, 飯田隆雄, 内博史, 古江増隆: 油症認定患者の男女間の血液中ダイオキシン類濃度差, 福岡医学雑誌. 102(4); 40-144, 2011
2. 学会発表
- 1.. Yasutake D., Hori T., Kurokawa Y., Kajiwara J., Tsutsumi T., Amakura Y. The Measurement of Hydroxylated Polychlorinated Biphenyls without Derivatization using a high-resolution gas chromatograph / high-resolution mass spectrometer. 31TH INTERNATIONAL SYMPOSIUM HALOGENATED PERSISTENT ORGANIC POLLUTANTS, Brussels, Belgium, (2011, August)
2. Takahashi K., Hori Y., Yasutake D., Morokuma S., Otera Y., Fukushima K., Yamamoto T., Kajiwara J., Kawamoto T., Hirata T., Tsukimori K., Furue M. Determination of dioxins in umbilical cord blood samples using accelerated solvent extraction. 31TH INTERNATIONAL SYMPOSIUM HALOGENATED PERSISTENT ORGANIC POLLUTANTS, Brussels, Belgium, (2011, August)
3. Kajiwara J., Todaka T., Hirakawa H., Hori T., Onozuka D., Takao Y., Hirata T., Iida T., Uchi H., and Furue M.: Sex difference as it is related to the dioxin concentrations in the blood of Yusho patients. 31TH INTERNATIONAL SYMPOSIUM HALOGENATED PERSISTENT ORGANIC POLLUTANTS, Brussels, Belgium, (2011, August)
4. Tobiishi K., Todaka T., Hirakawa H., Hori T., Kajiwara J., Hirata T., Iida T., Uchi H., and Furue M.: DETERMINATION OF HYDROXYLATED POLYCHLORINATED BIPHENYLS (OH-PCBs) IN THE BLOOD OF YUSHO PATIENTS BY LC/MS/MS. 31TH INTERNATIONAL SYMPOSIUM HALOGENATED PERSISTENT ORGANIC POLLUTANTS, Brussels, Belgium, (2011, August)
5. 梶原淳睦, 戸高尊, 平川博仙, 堀就英, 安武大輔, 飛石和大, 小野塚大介, 平田輝明, 岸玲子, 古江増隆: 血液中ダイオキシン類濃度のクロスチェック,

第 20 回環境化学討論会（熊本市）、
2011 年 7 月 16-18 日

6. 梶原淳睦、戸高尊、平川博仙、藤井大
将、佐々野僚一、平田輝明、岸玲子、
古江増隆：2 種類の大容量注入装置を
用いたダイオキシン類濃度の測定、
第 20 回環境化学討論会（熊本市）、
2011 年 7 月 16-18 日

7. 安武大輔、堀就英、黒川陽一、梶原淳
睦（福岡県保環研）、堤智昭（国立衛
研）、天倉吉章：誘導体化を必要とし
ない水酸化ポリ塩化ビフェニル
（OH-PCBs）測定が可能なキャピラリ
ーカラムの検討、第 20 回環境化学討
論会（熊本市）、2011 年 7 月 16-18 日

G. 知的所有権取得

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

表1 コントロール血清中PCDD、PCDF及びノンオルソPCB分析値の再現性
(2010年、SC1～SC21)

	Mean	Median	SD	Min	Max	CV(%)
2,3,7,8-TCDD	1.48	1.40	0.23	1.07	2.17	15.6%
1,2,3,7,8-PeCDD	6.35	6.42	0.46	5.43	7.13	7.3%
1,2,3,4,7,8-HxCDD	6.01	6.11	0.74	4.01	7.20	12.3%
1,2,3,6,7,8-HxCDD	45.30	45.53	2.84	40.64	50.95	6.3%
1,2,3,7,8,9-HxCDD	8.47	8.60	0.91	6.14	9.68	10.8%
1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	112.85	109.43	10.70	97.87	138.27	9.5%
OCDD	1297.80	1269.93	110.53	1087.09	1563.52	8.5%
Total PCDDs	1478.26	1452.36	114.09	1265.62	1752.64	7.7%
2,3,7,8-TCDF	ND	ND	-	-	-	-
1,2,3,7,8-PeCDF	ND	ND	-	-	-	-
2,3,4,7,8-PeCDF	5.31	5.22	0.36	4.84	6.01	6.7%
1,2,3,4,7,8-HxCDF	5.92	5.80	0.49	5.16	7.04	8.3%
1,2,3,6,7,8-HxCDF	5.74	5.72	0.47	5.03	6.84	8.2%
2,3,4,6,7,8-HxCDF	ND	ND	-	-	-	-
1,2,3,7,8,9-HxCDF	ND	ND	-	-	-	-
1,2,3,4,6,7,8-HpCDF	13.38	13.55	0.75	12.20	14.87	5.6%
1,2,3,4,7,8,9-HpCDF	ND	ND	-	-	-	-
OCDF	ND	ND	-	-	-	-
Total PCDFs	36.69	36.25	1.60	34.77	40.83	4.3%
344'5-TCB(#81)	ND	-	-	-	-	-
33'44'-TCB(#77)	40.64	41.28	2.95	34.40	45.67	7.3%
33'44'5-PenCB(#126)	22.82	23.00	1.25	19.62	25.54	5.5%
33'44'55'-HxCB(169)	18.28	18.10	0.80	16.98	19.94	4.4%
Total Non-ortho PCBs	86.75	86.70	3.24	81.07	91.37	3.7%
Total	1601.70	1576.36	115.02	1384.62	1878.18	7.2%
◆【WHO-98】◆						
T PCDDs-TEQ	15.07	14.98	0.62	13.61	16.30	4.1%
T PCDFs-TEQ	4.26	4.22	0.22	3.96	4.67	5.1%
T Non-ortho PCBs-TEQ	2.47	2.48	0.13	2.15	2.74	5.1%
Total TEQ	21.80	21.79	0.74	20.32	23.22	3.4%
◆【WHO-05】◆						
T PCDDs-TEQ	15.33	15.22	0.63	13.87	16.58	4.1%
T PCDFs-TEQ	3.19	3.18	0.16	2.94	3.45	4.9%
T Non-ortho PCBs-TEQ	2.84	2.84	0.13	2.51	3.09	4.6%
Total TEQ	21.35	21.32	0.72	19.91	22.75	3.4%
脂肪含量 (%)	0.31	0.31	0.013	0.28	0.33	4.2%

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

表2 油症認定患者及び未認定者血液中PCDDs、PCDFs及びノンオルソPCB濃度測定結果(2010年)

Congeners	2010年検診結果								(pg/g lipid)			
	油症認定患者(N=230)				未認定者(N=208)				一般の人(2004年)			
	Mean	SD	Min	Max	Mean	SD	Min	Max	Mean	SD	Min	Max
2,3,7,8-TCDD	1.8	0.99	ND	6.3	1.4	0.85	ND	4.2	1.9	0.84	ND	4.3
1,2,3,7,8-PeCDD	11	6.3	1.5	48	6.7	3.6	ND	20	9.0	3.4	3.2	20
1,2,3,4,7,8-HxCDD	2.9	1.9	ND	14	2.5	1.6	ND	9.3	3.6	1.9	ND	13
1,2,3,6,7,8-HxCDD	47	40	2.5	270	21	15	2.7	92	28	11	7.3	70
1,2,3,7,8,9-HxCDD	4.1	3.4	ND	26	3.5	2.8	ND	19	4.5	2.8	ND	16
1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	37	25	ND	270	39	52	7.9	620	78	55	18	470
OCDD	640	370	150	2900	690	590	150	4900	1200	640	180	7600
Total PCDDs	750	410	170	3300	760	640	160	5200	1300	1000	210	8200
2,3,7,8-TCDF	2.1	2.0	ND	12	1.1	1.3	ND	13	1.0	0.72	ND	4.5
1,2,3,7,8-PeCDF	1.1	0.91	ND	6.4	0.92	1.0	ND	11	0.67	0.55	ND	4.6
2,3,4,7,8-PeCDF	160	220	3.5	1500	21	23	1.3	210	17	7.7	6.0	63
1,2,3,4,7,8-HxCDF	33	57	ND	490	4.2	3.9	ND	22	5.0	2.7	ND	20
1,2,3,6,7,8-HxCDF	15	21	ND	200	4.7	3.2	ND	19	5.7	2.6	ND	16
2,3,4,6,7,8-HxCDF	1.3	0.95	ND	9.6	1.3	0.78	ND	5.2	1.2	0.8	ND	5.2
1,2,3,7,8,9-HxCDF	ND				ND				ND			
1,2,3,4,6,7,8-HpCDF	2.5	4.2	ND	39	2.3	2.6	ND	18	2.2	2.1	ND	14
1,2,3,4,7,8,9-HpCDF	1.0	0.19	ND	3.3	ND				ND			
OCDF	ND				2.0	0.22	ND	5.1	2.1	1.4	ND	18
Total PCDFs	220	290	13	2200	39	30	10	250	37	14	15	86
344'5'-TCB(81)	5.7	3.0	ND	31	5.4	1.7	ND	17	5.6	2.3	ND	24
33'44'-TCB(77)	7.1	4.5	ND	38	7.4	4.8	ND	32	8.4	4.8	ND	31
33'44'5'-PenCB(126)	110	90	ND	680	100	100	ND	580	110	80	17	520
33'44'55'-HxCB(169)	200	150	23	1300	87	69	ND	430	64	27	16	190
Total Non-ortho PCBs	330	210	45	1500	200	160	20	900	190	110	59	740
Total	1300	670	260	4100	1000	750	190	6000	1600	1000	290	8500
◆【WHO-98】◆												
T PCDDs-TEQ	18	11	2.7	79	11	6.0	1.6	29	15	5.7	5.0	34
T PCDFs-TEQ	84	120	2.2	820	12	12	1.2	110	10	4.3	3.5	33
T Non-ortho PCBs-TEQ	13	9.6	1.0	77	11	11	0.6	61	12	8.2	2.0	54
Total-TEQ	120	130	7.6	920	34	23	3.4	160	37	16	12	100
◆【WHO-05】◆												
T PCDDs-TEQ	18	11	2.8	79	11	6	2	29	16	5.9	5.1	35
T PCDFs-TEQ	52	73	1.5	520	7	8	1	67	6.6	2.5	2.3	14
T Non-ortho PCBs-TEQ	17	11	1.9	94	13	12	1	66	13	8.6	2.6	58
Total-TEQ	88	86	7.9	630	32	21	3	120	37	16	12	100
Lipid(%)	0.33	0.06	0.21	0.49	0.30	0.06	0.20	0.47	0.33	0.05	0.2	0.5
Age(years)	68.3	11.9	36	93	58.7	17.0	5.0	86.0	68.1	5.4	60	86

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

表 3 油症認定患者及び一般住民の男女別血液中ダイオキシン類濃度

Congeners	油症認定患者 (2001-2010年)					一般住民 (2004年)						
	男性 (N=323)					女性 (N=358)						
	Mean	SD	Min	Max	Mean	SD	Min	Max	Mean	SD	Min	Max
2,3,7,8-TCDD	1.5	0.9	ND	4.4	1.8	1.1	0.5	8.6	1.8	0.9	ND	4.0
1,2,3,7,8-PeCDD	8.2	4.4	ND	28	12	6.7	1.2	48	8.4	3.4	3.2	19
1,2,3,4,7,8-HxCDD	2.6	1.8	ND	14	3.0	2.0	ND	15	3.3	1.7	ND	7.6
1,2,3,6,7,8-HxCDD	3.3	2.61	2.5	170	5.3	4.5	6.5	310	2.6	10.1	7.3	47
1,2,3,7,8,9-HxCDD	3.8	2.7	ND	24	4.8	3.7	ND	31	3.7	2.0	ND	9.1
1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	4.5	31.9	ND	270	4.6	3.2	ND	320	6.5	3.5	17.6	170
OCDD	670	426.3	150	3900	740	593.8	180.0	7900	1100	676.1	181.2	3300
Total PCDD	770	470	170	4300	860	635.2	240.0	8300	1200	724.3	214.4	3600
2,3,7,8-TCDF	1.9	3.3	ND	48	2.2	2.1	ND	14	1.1	0.9	ND	4.5
1,2,3,7,8-PeCDF	1.1	1.8	ND	27	1.1	1.0	ND	6.4	0.8	0.7	ND	4.6
2,3,4,7,8-PeCDF	70	101.0	3.0	670	200	255.4	2.9	1800	16	6.5	6.0	36
1,2,3,4,7,8-HxCDF	15	23.7	ND	190	5.3	84.2	ND	580	4.7	2.3	ND	13
1,2,3,6,7,8-HxCDF	8.8	9.4	ND	77	20	25.9	ND	200	5.6	2.6	ND	14
2,3,4,6,7,8-HxCDF	1.3	0.8	ND	8.0	1.2	0.9	ND	9.8	1.4	0.9	ND	5.2
1,2,3,7,8,9-HxCDF	ND	ND	ND	1.0	ND	ND	ND	1.0	ND	ND	ND	1.0
1,2,3,4,6,7,8-HpCDF	2.5	3.4	ND	36	3.5	15.0	ND	280	2.4	2.4	ND	13
1,2,3,4,7,8,9-HpCDF	1.0	0.1	ND	2.7	1.0	0.2	ND	3.7	ND	ND	ND	3.7
OCDF	ND	ND	ND	2.7	2.5	7.4	ND	140	ND	ND	ND	140
Total PCDF	100	132.5	12	850	290	361.3	13	2600	36	13.8	1.5	86
3,4,4',5'-TCB(#81)	6.0	4.0	ND	37	5.3	1.7	ND	22	5.8	3.0	ND	24
3,3',4,4'-TCB(#77)	9.0	18.4	ND	290	7.9	10.0	ND	150	8.6	5.4	ND	31
3,3',4,4',5'-PxCB(#126)	10.5	97.7	ND	680	9.4	64.7	ND	430	120	83.6	17	360
3,3',4,4',5,5'-HxCB(#169)	158	117.2	10	840	190	159.2	12	1300	69	27.4	32	160
Total Non-ortho PCBs	280	200.0	27	1500	300	185.6	36	1500	200	108.4	59	520
Total	1100	633.5	260	4500	1400	854.4	320	8600	1400	796.1	290	3900
◆【WHO-98】◆												
T PCDDs-TEQ	14	7.6	2.7	48	20	11.7	3.0	79	14	5.6	5.0	29
T PCDFs-TEQ	38	53.6	2.0	350	109	138.0	1.9	971	9.5	3.8	3.5	22
T Non-ortho PCBs-TEQ	12	10.5	0.6	77	11	7.0	1.0	44	12	8.5	2.0	38
Total TEQ(WHO-98)	64	62.4	5.8	410	140	149.6	6.4	1100	36	16.5	1.2	83
◆【WHO-05】◆												
T PCDDs-05-TEQ	15	8.2	2.8	49	20	11.8	4.4	79	14	5.7	5.1	30
T PCDFs-05-TEQ	25	35.0	1.5	220	66	81.9	2.7	520	6.2	2.5	2.3	14
T Non-ortho PCBs-05-TEQ	16	13.4	1.8	94	15	8.7	1.9	61	14	8.9	2.6	40
Total TEQ(WHO-05)	56	47.2	7.4	290	100	96.6	11	630	34	15.9	1.1	80
Lipid(%)	0.32	0.05	0.20	0.53	0.34	0.06	0.20	0.64	0.32	0.05	0.22	0.49
Age(years)	66.3	14.5	32	96	68.2	13.9	38	98	68.1	5.0	60	79

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

(pg/g lipid)

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

2, 3, 4, 7, 8-PeCDF

	男性 (n=323)						女性 (n=358)					
	人数	Mean	Med	SD	Min	Max	人数	Mean	Med	SD	Min	Max
39歳以下	13	8.1	8.4	3.7	3.0	14	9	18	12	15.7	6.2	53
40歳代	55	18	14	14.5	3.8	85	42	24	17	26.9	2.9	150
50歳代	55	41	27	48.3	3.4	280	65	130	82	169.9	10	900
60歳代	56	68	31	106.2	3.5	560	81	219	160	245.2	9.7	1500
70歳代	97	120	66	131.1	4.0	670	97	254	220	257.8	9.2	1800
80歳以上	47	91	51	93.7	7.6	380	64	318	200	336.0	15	1300
全体	323	70	32	101.0	3.0	670	358	200	98	255.4	2.9	1800

(pg/g lipid)

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

	男性 (n=323)						女性 (n=358)					
	人数	Mean	Med	SD	Min	Max	人数	Mean	Med	SD	Min	Max
39歳以下	13	2.2	2.3	1.3	ND	4.3	9	5.1	4.0	4.0	2.1	14
40歳代	55	4.3	3.0	4.0	ND	20	42	5.8	3.7	9.0	ND	57
50歳代	55	10	5.0	16.4	ND	93	65	30	14	50.2	ND	270
60歳代	56	13	5.7	24.1	ND	130	81	57	26	95.5	ND	560
70歳代	97	24	12	31.9	ND	190	97	67	37	82.3	ND	580
80歳以上	47	18	10	20.4	ND	73	64	87	33	108.3	2.4	480
全体	323	15	6.0	23.7	ND	190	358	53	18	84.2	ND	580

(pg/g lipid)

2,3,6,7,8-HxCDF

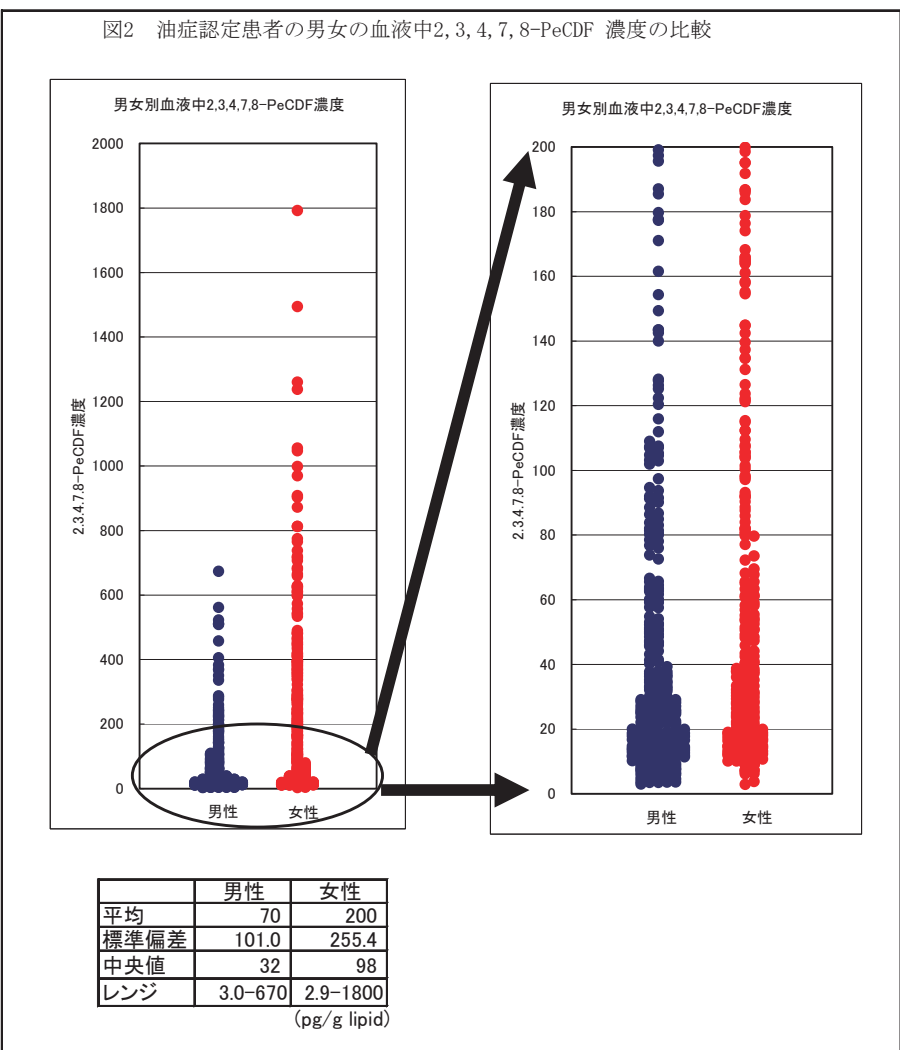
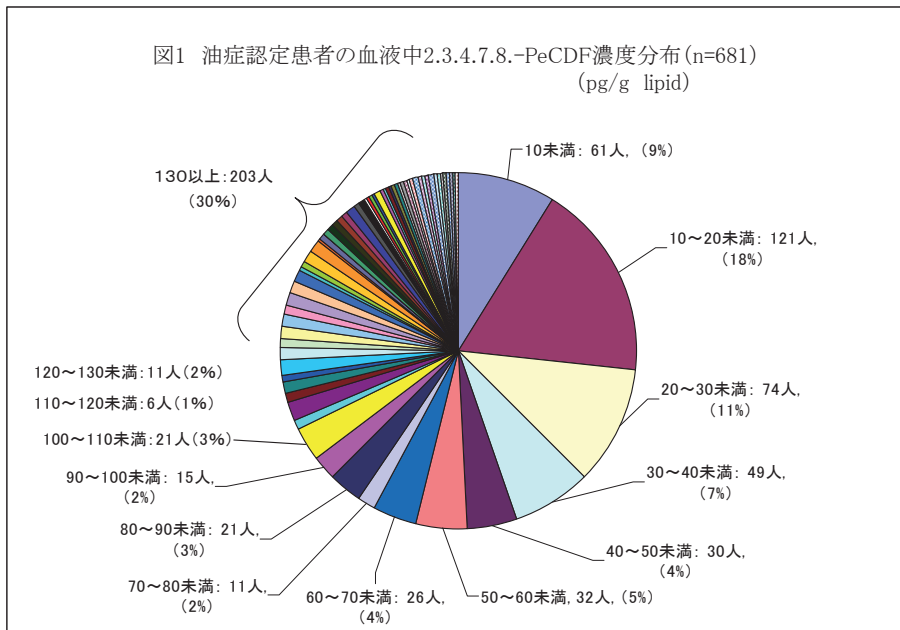
	男性 (n=323)						女性 (n=358)					
	人数	Mean	Med	SD	Min	Max	人数	Mean	Med	SD	Min	Max
39歳以下	13	2.6	2.6	1.3	ND	4.9	9	4.7	3.6	3.1	2.1	12
40歳代	55	4.0	3.4	2.1	ND	10	42	4.3	3.8	3.8	ND	24
50歳代	55	7.3	4.7	7.9	ND	48	65	13	8.3	15.0	2.0	80
60歳代	56	8.1	5.5	9.0	ND	48	81	22	14	30.9	2.2	200
70歳代	97	13	8.3	11.9	ND	77	97	25	16	25.2	2.3	160
80歳以上	47	11	6.6	8.3	ND	32	64	30	16	31.2	3.0	140
全体	323	8.8	5.6	9.4	ND	77	358	20	11	25.9	ND	200

(pg/g lipid)

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

	男性 (n=323)						女性 (n=358)					
	人数	Mean	Med	SD	Min	Max	人数	Mean	Med	SD	Min	Max
39歳以下	13	32	32	14.5	10	55	9	41	35	16.2	22	73
40歳代	55	74	61	52.5	24	360	42	58	55	32.2	12	140
50歳代	55	140	120	87.4	25	440	65	160	110	134.7	24	710
60歳代	56	170	130	140.1	36	840	81	210	190	132.5	41	640
70歳代	97	210	180	117.7	36	620	97	220	200	155.8	33	1100
80歳以上	47	190	170	106.5	66	640	64	260	230	204.3	50	1300
全体	323	160	130	117.2	10	840	358	190	150	159.2	12	1300

(pg/g lipid)



分担研究報告書

カネミ油症患者の症状と 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF の半減期の関係に関する研究

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

研究要旨 平成 21 年度の研究において、症状と半減期の関係を明らかにした。この中で、濃度の分母となる体重の変動が半減期に影響を及ぼさないという結果となった。本年度は、体重の変動が半減期に影響を及ぼすことではなく、体重が直接濃度に影響を及ぼすかどうかの調査を行った。PeCDF の濃度は、体重の変動が反映していた。また、血中の脂質割合も濃度に影響を与えていた。

A. 研究目的

平成 20 年度の研究[1]において、PeCDF の半減期が患者ごとに異なることが判明し、平成 21 年度の研究[2]では、PeCDF の半減期が症状と関係があることが判明した。

油症一斉検診におけるダイオキシン類の測定は、変化が少ないため、平成 19 年度以降、測定した年の後 3 年間測定しない期間をとっている、平成 19 年度測定した患者は、3 年の期間を経て、平成 22 年度に測定した。これらの患者を、2 つの期間に分割することで、油症発生からの期間による影響を評価することが可能となる。また、対象人数が増加することにより、半減期と症状の関係を詳細に分析し、より正確な半減期推定を可能にすることを目的とした。

また、既存研究[3]において体重の増加により半減期が延びることが指摘されている。しかし、我々の平成 21 年度の研究では、このような関係がみられなかった。既存の研究では、成長期の子供を対象としているため、継続的に体重が増加している

のに対し、我々の研究は成人を対象としているため、一方的な体重の増加や体重減少は少ないと考えられる。本研究では体重の変動が濃度に与える影響を明らかにするとともに、その寄与の程度も明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法**B. 1. 対象および検討項目**

対象は、平成 14 年以降に油症一斉検診を受け、ダイオキシン類の測定を行った患者を対象とした。これらの患者のうち、平成 14 年、平成 18 年、平成 22 年に、ダイオキシン類の測定を行った患者は、平成 14 年から平成 18 年までを第 1 の期間とし、平成 18 年から平成 22 年までを第 2 の期間とし、2 つの期間に分割した。そして、平成 14 年、平成 18 年、平成 22 年のどれかを測定していない患者のうち、最初の測定から最後の測定までを 1 つの期間とした。これらの患者のうち、4 年以上の期間を対象とした。なお、食事等からの摂取による半減期への影響を低下させるため、平均濃度が 50pg/g 以上の患者を対象とした。表

1 に対象人数を示す。

対象検診項目としては、一般検診項目、皮膚科、眼科、血液検査項目を対象とした。表 2 に対象検診項目を示す。

$$\begin{bmatrix} \log_2 C_{11} \\ \vdots \\ \log_2 C_{1l} \\ \log_2 C_{21} \\ \vdots \\ \log_2 C_{ml} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1 & Q_{11} & 1 \cdot x_{11} & \dots & 1 \cdot x_{1n} & 1 \\ \vdots & \vdots & \vdots & & \vdots & \vdots \\ l & Q_{1l} & l \cdot x_{11} & \dots & l \cdot x_{1n} & 1 \\ 1 & Q_{21} & 1 \cdot x_{21} & \dots & 1 \cdot x_{2n} & 1 \\ \vdots & \vdots & \vdots & & \vdots & \vdots \\ l & Q_{ml} & l \cdot x_{m1} & \dots & l \cdot x_{mn} & 1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \alpha_0 \\ \gamma \\ \alpha_1 \\ \vdots \\ \alpha_n \\ b_1 \\ b_2 \\ \vdots \\ b_m \end{bmatrix}$$

B. 2. 分析手法

対象患者の症状から、半減期の逆数の負の値（濃度の変化率）を導く方程式を想定する。

$$a_i = \alpha_0 + \alpha_1 x_{i1} + \dots + \alpha_n x_{in}$$

i : 患者番号

x_{ij} : 患者 i 症状 j に対する症状の強さ

α_j : 半減期を推定する係数

平成 21 年度の研究と同様に、各患者の半減期逆数を用いて、各患者の血液脂質中の PeCDF 濃度の 2 を底とする対数を推定する式を組み立てる。

$$\log_2 C_{it} = b_i + a_i t$$

t : 測定年度

そして、体重の変化が半減期へ影響を及ぼすのではなく、体重が濃度へ直接影響を及ぼすモデルを付加する。

$$C(t) = \frac{C_0}{Q_0^\gamma} \cdot Q(t)^\gamma \cdot e^{at}$$

これを対数化し、線形結合で表現できるとする。

$$\log_2 C_{it} = b_i + \log_2 \frac{C_{i0}}{Q_{i0}} + \gamma \cdot \log_2 Q_t + a_i t$$

これを対数化し、線形結合で表現できるとする。

半減期係数を求める係数と、各患者の濃度の半減期を未知数とする過剰な連立方程式を組み立てた。

統計ツール R の `lm` 機能を用いて解くことにより、症状から半減期逆数を求める方程式を作成した。症状の項目のすべてに対して係数を求め、その統計値を比較し、もっともフィットしたと考えられる症状を確定する。順次、症状を増やしていくことで、半減期逆数を求める方程式を作成した。

C. 研究結果

表 3 に、今回作成した各患者の各測定年における濃度の推定式の統計評価結果を示す。これらは、各測定年の濃度へ影響する項目と、半減期を推定する式に採用された項目である。

図 1 に半減期を推定する式を示す。半減期へ影響する項目としては、「油症発生からの経過年の対数」「最近の粉瘤傾向」「性別」「血中脂質割合の対数」「年齢」が採用された。「油症発生からの経過年の対数」は、時間が経つと半減期が長くなることを示しており、時間が経つと症状が軽くなり、排泄が低下することを示していると考えられる。「最近の粉瘤傾向」は、症状が強いと半減期が短いことを示しており、これらの症状が排泄を促進していると考えられる。「性別」は、女性の半減期が長いことを示しており、「年齢」は、高齢な患者ほど半減期が長いことを示している。「血中脂質割合の対数」では、血中脂質割合が高い患者ほど半減期が長いことを示している。

図 2 に各測定年における推定濃度の補正する式を示す。推定濃度を補正する式は、体重が増加すると濃度が低下し、体重が減少すると濃度が上昇することを示してい

る。また、血中脂質割合が PeCDF の濃度へ影響を及ぼすという結果が出た。これは、その患者の血中脂質割合が平均して、「高い」「低い」というのではなく、測定時における血中脂質割合が、その患者の基準から高いか、低いかで濃度が変わること示している。

D. 考察

推定濃度を補正する式は、体重が増加すると濃度が低下し、体重が減少すると濃度が上昇することを示している。既存研究では、成長期における体重増加と結びつけて、体重の増加が半減期を短くすることを示している。既存研究は、推定濃度を補正する式において、体重が増加することによって引き起こされるものと考えられる。また、推定濃度を補正する式は、体重増加だけでなく、体重減少も濃度に影響を与えることを示している。既存研究においても、「真の半減期」と「体重の減少」は別なものとして取り扱っており、本研究においては、別なものとして取り扱い、分析を可能としたものである。そして、体重の増減にかかわる係数は、0.81 であり、1 に近い値であった。ダイオキシン類は脂溶性のため、その多くは体内脂質中に存在すると考えられる。体重が、体脂肪量に完全に比例しているわけではないが、非常に関係が強いことより、血中ダイオキシン類濃度と体重を掛け合わせた値が、体内負荷量に比例するものとみなすことも可能と考えられる。将来的には体脂肪量などを基準に補正を行うことが必要であると考えられる。

血中脂質割合が PeCDF の濃度へ影響を及ぼすという結果が出た。これは、その患者の血中脂質割合が平均して、「高い」「低い」というのではなく、測定時における血中脂質割合が、その患者の基準からみて「高い」か、「低い」かで濃度が変わるこ

とを示しており、体重の変動と独立した濃度の増減が存在した。これが発生するメカニズムとしては、図 3 に示す脂質の体内移行モデルが想定できる。患者の体内より 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF 濃度の低い脂質が食事により摂取され、血中に脂質が増加するため一時的に血中脂質割合が増加し、2, 3, 4, 7, 8-PeCDF の濃度が低下する。その後全身の脂質と血中脂質の入れ替えが発生し、濃度が均一化して元の濃度に戻ることが発生している可能性が考えられる。

半減期へ影響する項目としては、「油症発生からの経過年の対数」「最近の粉瘤傾向」「性別」「血中脂質割合の対数」「年齢」が採用された。

「油症発生からの経過年の対数」は、時間が経つと半減期が長くなることを示している。増田らの半減期の推定[4]において、油症発生直後は、1.5 年程度であり、ある程度時間が経つと 7 年程度になるという結果となっており、時間が経つことにより半減期が長くなっている。本研究では、増田らの対象とした時点よりもさらに経過した時点においても、半減期が長くなる傾向が存在することが示された。また、皮膚などは、脂質が直接体外に排出される経路であり、これに伴いダイオキシン類が体外に排出されると考えられている[5]。油症特有の皮膚症状はダイオキシン類の排出を促進していたが、時間経過に伴い、ダイオキシン類が排出され、症状が軽くなり、ダイオキシン類の排泄が低下することを示していると考えられる。

「最近の粉瘤傾向」は、症状が強いと半減期が短いことを示しており、これらの症状が排泄を促進していると考えられる[5]。

「性別」は、女性の半減期が長いことを示しており、「年齢」は、高齢な患者ほど半減期が長いことを示している。これは、既存の研究と合致する[6]。

「血中脂質割合の対数」では、血中脂質割合が高い患者ほど半減期が長いことを示している。この「血中脂質割合」は、患者の平均血中脂質割合が、他の患者と比較して「高い」「低い」を示している数値である。これは体内脂肪量との関連が強い。体内脂肪量が多いため、同量の脂質が排泄されたとしても、排泄される割合が少ないことを示しているとも考えられるが、脂質異常症などに関連がある可能性もある。

平成 20 年度の研究において、2, 3, 4, 7, 8-PeCDF の血中濃度が増加する患者が存在することを報告した。本研究における、PeCDF 濃度の推定式は、油症発生からの経過期間などにより 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF の排出が減少した患者が、体重の減少を起こすことにより、血中濃度が上昇することが示される。ダイオキシン類は規制により、摂取量が極めて低いため、現在も一般人の 10 倍以上の高濃度を維持する患者で、単に、排出率の低下だけでは顕著な濃度の増加がみられることは説明できない。また、体重の減少だけを要因とすると、既存研究で示されている 7 年程度の半減期を持つダイオキシンが、7 年の観測期間で、増加を示しているとする、体重が半分になる必要があるが、これも実際には考えにくい。排出の減少と体重減少が複合的に発生している場合に、顕著な濃度の増加があるものと考えられる。

結果をまとめると、ダイオキシン類の血中濃度の半減期は一定でなく、物理学的な半減期と根本的に異なると考えられる。また、ダイオキシン類の体外排出は糞便や尿が主だと考えられてきたが、クロール面皰ができると、皮脂とともに、そこからの排出が多くなり、半減期を決める要素となる。体重が減少すると体脂肪中のダイオキシン類が濃縮される可能性が高く、体内のダイオキシン類の総量は減っても、濃度はか

えって高くなり、血中濃度としての半減期は延長し、上昇さえ示す可能性さえある。血中脂質濃度が短期間で上昇した場合には、ダイオキシン類の血中濃度は希釈されて、一時的に低くなっている可能性があると考えられる。

E. 参考文献

- 1) 今村知明、小池創一、松本伸哉、神奈川芳行、赤羽学：油症の各患者の血中 PeCDF 濃度の半減期のバリエーションに関する研究：食品を介したダイオキシン類等の人体への影響の把握とその治療法の開発等に関する研究：平成 20 年度総括・分担研究報告書：2009 年 3 月
- 2) 油症患者の血中 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF の半減期と症状の関係に関する研究：食品を介したダイオキシン類等の人体への影響の把握とその治療法の開発等に関する研究：平成 21 年度総括・分担研究報告書
- 3) RITTER, ROLAND, ET AL. : INTRINSIC HUMAN ELIMINATION HALF-LIVES OF POLYCHLORINATED BIPHENYLS DERIVED FROM THE TEMPORAL EVOLUTION OF CROSS-SECTIONAL BIOMONITORING DATA FROM THE UNITED KINGDOM. ENVIRON HEALTH PERSPECT 119 (2), 2011. PP. 225-231.
- 4) 増田義人, 原口浩一, 黒木広明, JOHN JAKE RYAN : 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 : 福岡医学雑誌 86 (5) : 178 -183 1995
- 5) TAKAO IIDA, HIRONORI HIRAKAWAI, TAKAHIKO MATSUEDA, SHIGEYUKI TAKENAKA, MEI-LIN YU, YUE-LIANG LEON GUO : RECENT TREND OF POLYCHLORINATED DIBENZO-P-DIOXINS AND THEIR RELATED COMPOUNDS IN THE BLOOD AND SEBUM OF YUSHO AND YU-CHENG PATIENTS :

CHEMOSPHERE VOLUME 38, ISSUE 5, FEBRUARY
1999, PAGES 981-993

- 6) KERGER BD, LEUNG HW, SCOTT P, PAUSTENBACH
DJ, NEEDHAM LL, PATTERSON DG JR, GERTHOUX
PM, MOCARELLI P: AGE- AND
CONCENTRATION-DEPENDENT ELIMINATION
HALF-LIFE OF
2, 3, 7, 8-TETRACHLORODIBENZO-P-DIOXIN IN
SEVESO CHILDREN. ENVIRON HEALTH PERSPECT
2006, 114(10):1596-1602.

表 1 対象患者数

平成 14 年、平成 18 年、平成 22 年で測定している患者数	167 人
平成 14 年 - 平成 18 年の平均値が 50pg/g 以上	83 人
平成 18 年 - 平成 22 年の平均値が 50pg/g 以上	86 人
平成 14 年、平成 18 年、平成 22 年でどれかで測定しておらず、最初の測定から最後の測定まで 4 年以上の患者数	265 人
平均値が 50pg/g 以上	114 人
対象患者期間数	283 人

表 2 対象検診項目

No	分類	科分類	症状名
1	単独年		血中脂質割合対数
2	単独年		BMI 対数
3	単独年		体重対数
4	半減期		経過年
5	半減期		経過年対数
6	半減期	血液検査	血中脂質割合対数
7	半減期	検診	飲酒
8	半減期	検診	喫煙
9	半減期	検診	全身倦怠感
10	半減期	検診	下痢
11	半減期	検診	身長
12	半減期	検診	体重
13	半減期	検診	BMI 対数
14	半減期	検診	体重対数
15	半減期	検診	心拍数
16	半減期	検診	血圧圧縮期
17	半減期	検診	血圧拡張期
18	半減期	皮膚科	最近の化膿傾向
19	半減期	皮膚科	最近の粉瘤傾向
20	半減期	皮膚科	黒色面皰（顔面）
21	半減期	皮膚科	黒色面皰（耳介）
22	半減期	皮膚科	黒色面皰（躯体）
23	半減期	皮膚科	黒色面皰（その他）
24	半減期	皮膚科	挫創様皮疹（顔面）
25	半減期	皮膚科	挫創様皮疹（臀部）
26	半減期	皮膚科	挫創様皮疹（躯体）
27	半減期	皮膚科	挫創様皮疹（その他）
28	半減期	皮膚科	瘢痕化（顔面）
29	半減期	皮膚科	瘢痕化（躯体）
30	半減期	皮膚科	瘢痕化（その他）

31	半減期	皮膚科	色素沈着（顔面）
32	半減期	皮膚科	色素沈着（指爪）
33	半減期	皮膚科	色素沈着（趾爪）
34	半減期	皮膚科	色素沈着（その他）
35	半減期	皮膚科	黒色面皰（部位合計）
36	半減期	皮膚科	黒色面皰（部位最大）
37	半減期	皮膚科	挫創様皮疹（部位合計）
38	半減期	皮膚科	挫創様皮疹（部位最大）
39	半減期	皮膚科	癬痕化（部位合計）
40	半減期	皮膚科	癬痕化（部位最大）
41	半減期	皮膚科	色素沈着（部位合計）
42	半減期	皮膚科	色素沈着（部位最大）
43	半減期	眼科	眼脂過多
44	半減期	眼科	眼瞼浮腫
45	半減期	眼科	眼瞼結膜色素沈着
46	半減期	眼科	瞼板腺嚢胞形成
47	半減期	眼科	瞼板腺からのチーズ様物質圧出
48	半減期	血液検査	赤血球数
49	半減期	血液検査	白血球数
50	半減期	血液検査	ヘモグロビン
51	半減期	血液検査	ヘマトクリット
52	半減期	検診	年齢
53	半減期	検診	性別
54	半減期	血液検査	2, 3, 4, 7, 8-PeCDF 濃度対数

表 3. 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF 濃度への影響検診項目と半減期推定式の統計評価

分類	症状名	係数	t-値	p-値
単独年影響	脂質割合対数	-0.3749008	-8.418	2.49×10^{-16}
	体重対数	-0.8124601	-6.980	7.37×10^{-12}
半減期	半減期定数項	-1.2553360	-5.121	4.02×10^{-7}
	経過年対数	0.2359617	5.044	5.93×10^{-7}
	最近の粉瘤傾向	-0.0265395	-3.226	0.001321
	性別	0.0213606	3.517	0.000468
	脂質割合対数	0.0355660	2.268	0.023668
	年齢	0.0006938	2.172	0.030251

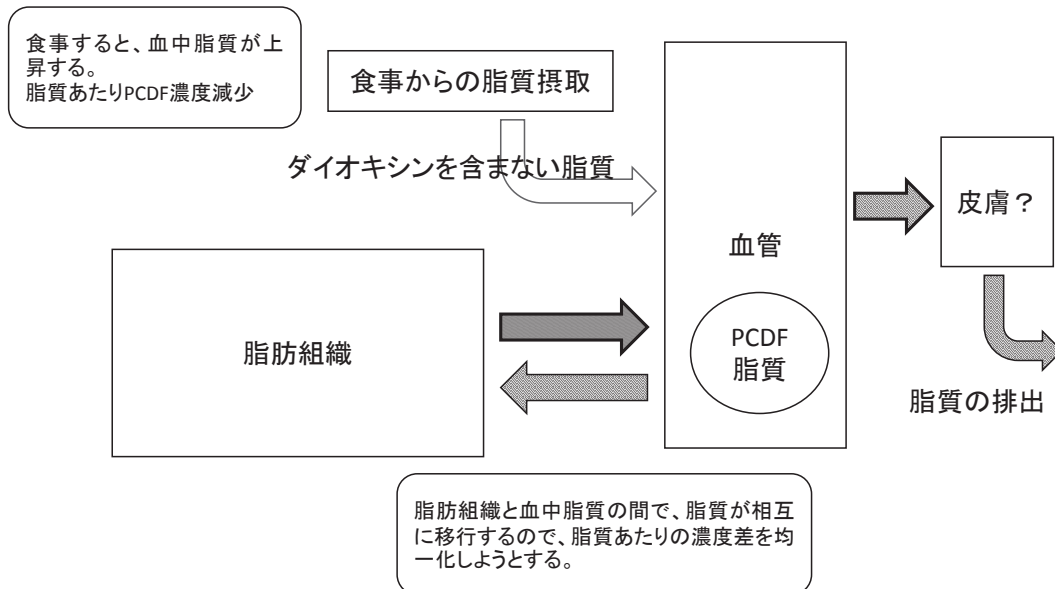
図 1 半減期を推定する式

$$a = -1.2553360 + 0.2359617 \cdot \log_2(\text{経過年}) - 0.0265395 \cdot (\text{最近の粉瘤傾向}) \\ + 0.0213606 \cdot (\text{性別}) + 0.0355660 \cdot (\text{血中脂質割合}) + 0.0006938 \cdot (\text{年齢})$$

図 2 各測定年における推定濃度の補正式

$$C_t = 2^{C_0} \times \left(\frac{1}{(\text{測定時体重})^{0.8124601} \times (\text{測定時血中脂質割合})^{0.3749008}} \right) \times 2^{a \cdot t}$$

図 3 油症患者における脂質の移行モデル



分担研究報告書

体内におけるダイオキシン類異性体間の変性に関する研究

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

研究要旨 ダイオキシン類異性体間で、変性が発生していると想定した場合に特徴的な結果を出す 3 種類の分析を実施した。ダイオキシン類の濃度と症状の関係の分析、異性体の濃度と他の異性体の半減期の関係に関する分析、異性体間の濃度の相関係数と半減期の相関係数を求めた。それぞれの結果は異性体間の変性が発生している可能性を示すものであった。

A. 研究目的

平成 21 年度の研究 [1] では、2, 3, 4, 7, 8-PeCDF の半減期と 3, 3', 4, 4', 5, 5'-HxCB の半減期の相関がきわめて高く、これらの異性体が同一の代謝経路上に存在する可能性を示した。

油症一斉検診におけるダイオキシン類濃度の測定は、平成 19 年度からは、3 年毎の測定となったため、平成 19 年度に測定した者の多くが平成 22 年度に測定されている。この結果、各患者に対して、長期の測定がなされ、安定した半減期の推定が可能となった。

本年度は、異性体間の代謝の可能性を検討することを目的に、いくつかの分析を実施した。

B. 研究方法**B.1 ダイオキシン類濃度と症状の関係**

平成 22 年度の研究 [2] では、分散分析を用いて、患者実態調査のアンケート結果 [3] と 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF の濃度との関係を明らかにしている。本年度は、同じアンケート結果を用いて、他のダイオキシン類異

性体との関係を導き出し、似たような症状を示すダイオキシン類異性体を特定する。

対象は、平成 22 年度の研究と同様の患者を対象とする。ただし OCDF の測定結果が 3 回のうち、最初の 2 回が検出限界以下で、最後の 1 回が、全測定における最大値を示した 1 名の患者を除いた。

B.2 他のダイオキシン類濃度を含めた半減期の推定式

平成 21 年度の研究 [4] では、症状と 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF の半減期の関係を、線形回帰分析を用いて明らかにしている。平成 23 年度の研究 [5] では、体重の変動と血中脂質濃度の変動が濃度に影響を与えることを明らかにしている。このことから、今回も同様に線形回帰分析を用いて分析を実施した。

対象は、平成 14 年以降に油症一斉検診を受け、ダイオキシン類を測定した患者うち、平成 14 年、平成 18 年、平成 22 年に、ダイオキシン類を測定した患者は、平成 14 年から平成 18 年までを第 1 期間とし、平成 18 年から平成 22 年までを第 2 期間と

し、二つの期間に分割した。さらに、平成 14 年、平成 18 年、平成 22 年のどれかを測定していない患者のうち、最初の測定から最後の測定までを一つの期間とした場合に、4 年以上の期間を有する患者も対象とした。なお、摂取による半減期への影響を低下させるため、2, 3, 4, 7, 8-PeCDF の平均濃度が 50pg/g 以上の患者を対象とした。表 1 に対象人数を示す。

対象とするダイオキシン類異性体は、実態調査とダイオキシン類濃度の関係から、2, 3, 4, 7, 8-PeCDF の症状と似ている異性体とした。

他の異性体の影響を調査するため、対象とするダイオキシン類異性体を分母とし他の異性体を分子とする比率を計算し、対象期間における幾何平均を求め、説明変数とした。

B. 3 ダイオキシン類濃度と半減期の相関係数

平成 21 年度の研究において、2, 3, 4, 7, 8-PeCDF の濃度と、他のダイオキシン類濃度間の相関係数、半減期の逆数の相関係数を求めた。本年度は、実態調査とダイオキシン類濃度の関係から、2, 3, 4, 7, 8-PeCDF の症状と似ている異性体のすべての組み合わせについて、濃度と半減期の逆数の相関係数を求めた。

対象患者は、平成 14 年から平成 22 年までに 3 回以上測定した患者 455 名で、その内 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF 濃度 50pg/g 以上は 179 名、200pg/g 以上は 90 名であった。

C. 研究結果

C. 1 ダイオキシン類濃度と症状の関係

全年齢の患者を対象に分散分析を実施すると、ダイオキシン類濃度が年齢と相関を有しているため加齢に伴う症状が現れ

る。このため、60 歳未満の患者を対象に、分散分析を実施した。ダイオキシン類濃度と症状の有無で分散分析を行い、p 値が 5% 以下の異性体の数が多い順に 20 位までの症状を並べた表を表 1 に示す。赤くマークしてある箇所（表中の下線部）が p 値 5% 以下で関係があると考えられる組み合わせである。

上位に挙がっている症状であっても、2, 3, 4, 7, 8-PeCDF との関係がないと考えられるのは、「痛風」「椎間板ヘルニア」「皮膚・爪の病気」であった。3 つの症状と関係が強い異性体は、1, 2, 3, 7, 8-PeCDD、1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDD、1, 2, 3, 4, 7, 8-HxCDF、1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDF、3, 3', 4, 4', 5, 5'-HxCB であった。この中で、20 位までの症状のうち、P 値が 5% 以下の症状の数をみると、2, 3, 4, 7, 8-PeCDF と同程度の症状が上がっており、強い関係があると考えられるのは、1, 2, 3, 4, 7, 8-HxCDF と 1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDF であった。

C. 2 他のダイオキシン類濃度を含めた半減期の推定式

表 2-1 に 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF の半減期を推定する式の係数と統計量を示す。他の異性体の濃度を 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF の濃度で除した濃度比を説明変数として投入し、ステップワイズで変数選択を実施したが、濃度比を示す変数が採用されず、他のダイオキシン類の濃度は半減期に影響を与えていないと考えられる。

表 2-2 に 1, 2, 3, 7, 8-PeCDD の半減期を推定する式の係数と統計量を示す。半減期の推定式の最初に赤血球数が入っているが、そのステップにおける次の順位が 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF の濃度を 1, 2, 3, 7, 8-PeCDD の濃度で割った濃度比の

説明変数であった。次のステップで、赤血球を入れると順位を下げていた。

表 2-3 に、3,3',4,4',5,5'-HxCB の半減期を推定する式の係数と統計量を示す。1,2,3,6,7,8-HxCDF との濃度比が p 値 5.3% で、5% 基準では式に含まれないが、10% 基準では入ると判断が難しい状態であった。係数はプラスであり、1,2,3,6,7,8-HxCDF の濃度が高いと半減期が長くなる。

表 2-4 に、1,2,3,6,7,8-HxCDD の半減期を推定する式の係数と統計量を示す。他のダイオキシン類の濃度は、式に現れなかった。

表 2-5 に、1,2,3,6,7,8-HxCDF の半減期を推定する式の係数と統計量を示す。式中に 3,3',4,4',5,5'-HxCB との濃度比を示す説明変数が、P 値 6.57% で現れた。5% 基準では排除されるが、可能性が高いと考えられる。

表 2-6 に、1,2,3,4,7,8-HxCDF の半減期を推定する式の係数と統計量を示す。1,2,3,6,7,8-HxCDF の濃度が高いと半減期が長くなる。また、2,3,4,7,8-PeCDF の濃度が高いと半減期が短くなるという結果が得られた。

C.3 ダイオキシン類濃度と半減期の逆数の相関係数の関係

対象全患者の半減期の逆数の相関係数を表 3-1(a) に示す、濃度の相関係数を表 3-1(b) に対を示す。1,2,3,4,7,8-HxCDF と 1,2,3,6,7,8-HxCDF の濃度の相関係数が 0.9559 と極めて高い。

2,3,4,7,8-PeCDF 濃度 50pg/g の患者の半減期の逆数の相関係数を 3-2(a) に示す。濃度の相関係数を表 3-2(b) に示す。1,2,3,4,7,8-HxCDF と 1,2,3,6,7,8-HxCDF の濃度の相関係数が 0.9782 と極めて高い。

2,3,4,7,8-PeCDF 濃度 200pg/g の患者の半減期の逆数の相関係数を 3-3(a) に示す。濃度の相関係数を表 3-3(b) に示す。1,2,3,4,7,8-HxCDF と 1,2,3,6,7,8-HxCDF の濃度の相関係数が 0.9800 と極めて高い。

D. 考察

症状と濃度の分散分析の結果、3 異性体 (2,3,4,7,8-PeCDF、1,2,3,4,7,8-HxCDF、1,2,3,6,7,8-HxCDF) で非常によく似た症状を示していた。また、他の 3 異性体 (3,3',4,4',5,5'-HxCB、1,2,3,7,8-PeCDD、1,2,3,6,7,8-HxCDD) でも似た症状を示していた。二つの異性体で似たような症状を示す場合には、(1) 一方の異性体の毒性が強く、この症状であり、体内負荷量に相関がある場合、(2) 各異性体が独立して、同様の症状を引き起こす場合が考えられる。また、(1) は、体内負荷量が相関する理由として、次の 3 通りが想定できる。(1)-(a) 初期摂取量が多く、現在も排泄されきっておらず、相関性が維持されている。(1)-(b) 油症発生以降の摂取量に相関がある。(1)-(c) 体内で異性体に代謝された。

表 4 に、ライスオイル中のダイオキシン類濃度と体内のダイオキシン類濃度を示す。ライスオイル中の濃度を体内の濃度で除した値を比率とした。さらに、2,3,4,7,8-PeCDF を基準とした値を「比率の比」とした。23478-PeCDF と同程度減少していないと大きな値となる。(1)-(a) を想定すると、2,3,4,4',5-PeCB と 2,3,3',4,4'-PeCB は、初期濃度が高いにもかかわらず、似たような症状を示していないことより、矛盾があるのではないかと疑われる。(1)-(b) を想定すると、油症以外のダイオキシン摂取が主体となり、現在の規制の厳しさから考えにくい。また、

(2)を想定すると、各異性体の毒性は、TEFとして評価されており、これと違う毒性を持っていることを想定することになり、考えにくい。異性体ごと、患者ごとに半減期が異なっており、偶然の結果として、現在の状況が出来上がった可能性もゼロではないが、個別のルールを組み合わせから、法則に従ったかのような結果となるとは考えにくく、体内で異性体間に変換されていると考えられるのではないだろうか。

6種類の異性体に関して、半減期を推定する式を作成し、他異性体が半減期に対してどのような影響があるかを明らかにした。1, 2, 3, 4, 7, 8-HxCDFの半減期を推定する式では、1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDFと1, 2, 3, 4, 7, 8-HxCDFの濃度比が高いと、半減期が長くなり、2, 3, 4, 7, 8-PeCDFと1, 2, 3, 4, 7, 8-HxCDFの濃度比が高いと半減期が短くなるという結果が得られた。2, 3, 4, 7, 8-PeCDFは、1, 2, 3, 4, 7, 8-HxCDFよりもTEFが高く、油症特有の症状を誘発する原因物質であると考えられている。油症特有の症状は、脂質の排泄を促進するものがあり、ダイオキシン類の排泄することを促進していると考えられる。1, 2, 3, 4, 7, 8-HxCDFに対する、2, 3, 4, 7, 8-PeCDFの影響はこの状況を表していると考えられる。これに対して、1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDFの濃度比が高い場合に、1, 2, 3, 4, 7, 8-HxCDFの半減期が長くなる理由としては、異性体間の代謝が発生している可能性が考えられる。その他にも、排泄経路が競合しており他の異性体の濃度の影響を受けることも考えられる。しかし、ある患者の一年前と現在を考えると、全体の濃度が下がり、競合状況が緩和され、排泄が速くなることも想定されるが、そのような状況も観察されておらず、排泄経路の競合ではなく、異性体間の代謝が有力と

思われる。

濃度の相関係数では、1, 2, 3, 4, 7, 8-HxCDFと1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDFの間の相関係数が極めて高かった。2, 3, 4, 7, 8-PeCDF濃度が200pg/g以上では、相関係数0.98であった。半減期の相関係数に差異があるため、偶然により、現在の濃度の相関が生み出されたとは考えにくく、濃度の比を一定に保つ仕組みが存在する可能性が高いと考えられる。

異性体間で変性している可能性を検討するため、シミュレーションを実施した。図2のような、二つの異性体間で変性されるモデルを想定する。図3-1に摂取と排泄がない場合の濃度のシミュレーション結果を示す。初期の濃度とは関係なく、濃度比は変性係数の比に収束する。図3-2に、摂取がなく、排泄係数が同じ場合の濃度のシミュレーション結果を示す。これも、濃度比は、変性係数の比に収束する。図3-3に、摂取がなく、排泄係数に差がある場合の濃度のシミュレーションを示す。濃度比は、単純な変性係数の比ではないが、一定の比に収束する。図3-4に、摂取があり、排泄係数が同じ場合の濃度のシミュレーションを示す。摂取があっても、摂取の比とは無関係に、濃度の比に収束する。

異性体の濃度と症状の関係だけの分析では、個々の異性体の半減期が異なることを前提とした場合、偶然の産物と考えられなくもない。しかし、異性体の半減期推定式や、相関係数が高いことも考慮すると、偶然の産物と考えるのは難しく、異性体間の変性が発生している可能性が高いと考えられる。

本研究で想定される異性体間での変性は、酵素を触媒とした化学反応と考えられる。濃度比が一定の割合に近い組み合わせでは、両方向の変性の比がかなり近いと考

えられる。

半減期の推定式の分析から、「1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDF から 1, 2, 3, 4, 7, 8-HxCDF へ」変性が考えられる。また、推定式に現れなかったが、ステップワイズ中で上位に現れ、構造上の関係があると考えられる関係としては、「2, 3, 4, 7, 8-PeCDF から 1, 2, 3, 7, 8-PeCDD」、

「1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDF から 3, 3', 4, 4', 5, 5'-HxCB」
「3, 3', 4, 4', 5, 5'-HxCB から 1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDF」、「1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDF から 1, 2, 3, 4, 7, 8-HxCDD」があった。また「2, 3, 4, 7, 8-PeCDF から 1, 2, 3, 4, 7, 8-HxCDF」は半減期が短くなるが、「2, 3, 4, 7, 8-PeCDF から 1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDF」の関係では現れていない。これは、TEF の関係で半減期が短くなる関係と、変性によって半減期が長くなるものが打ち消しあっていると考えられる。また、構造上の関係に類似性があると考えられるものとして、「2, 3, 4, 7, 8-PeCDF から 1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDF」の関係が存在すると考えられ、構造が類似している「1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDD から 1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDD」の関係でも変性が生じているのと推察できる。

図 4 に、これらの関係をもとに、6 異性体の間の変性の関係をまとめた。塩素の数が増加する方向に変性されていくと考えられる。

E. 参考文献

- 1) 赤羽学、松本伸哉、今村知明、小池創一、神奈川芳行：油症患者の血中ダイオキシン類の半減期の関係に関する研究：食品を介したダイオキシン類等の

人体への影響の把握とその治療法の開発等に関する研究、平成21年度総括・分担研究報告書、平成22年3月

- 2) 赤羽学、松本伸哉、今村知明、神奈川芳行：カネミ油症患者の症状と 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF濃度の関係に関する研究：食品を介したダイオキシン類等の人体への影響の把握と治療法の開発等に関する研究、平成22年度総括・分担研究報告書、平成23年3月
- 3) 油症患者健康実態調査の解析に関する懇談会：油患者に係る健康実態調査結果の報告：平成 22 年 3 月
- 4) 赤羽学、松本伸哉、今村知明、小池創一、神奈川芳行：油症患者の血中 2, 3, 4, 7, 8-PeCDFの半減期と症状の関係に関する研究：食品を介したダイオキシン類等の人体への影響の把握とその治療法の開発等に関する研究、平成 21 年度総括・分担研究報告書、平成 22 年 3 月
- 5) 赤羽学、松本伸哉、今村知明、神奈川芳行：カネミ油症患者の症状と 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF の半減期の関係に関する研究：食品を介したダイオキシン類等の人体への影響の把握と治療法の開発等に関する研究、平成23年度総括・分担研究報告書、平成24年3月

表 1 ダイオキシン類異性体濃度と症状の分散分析結果 (60 歳未満) 上位 20 症状

高脂血症	0.1554	0.2466	0.0360	0.0407	0.1114	0.0019	0.0031	0.0209	0.0251	0.0063	0.0181	0.6960	0.0058	0.0446	#VALUE!	OCDD	0.5140	0.0423	0.5138	0.0423	0.5138	0.0423	0.3652
頻尿	0.6091	0.1438	0.0443	0.0124	0.0089	0.0337	0.0199	0.0423	0.0020	0.0112	0.5062	0.8591	0.0021	0.3985	#VALUE!	OCDF	0.1720	0.2882	0.1720	0.2882	0.1720	0.2882	0.6288
*軽微の病気	0.3052	0.1491	0.0014	0.0000	0.0382	0.1506	0.0248	0.0000	0.0000	0.0000	0.7889	0.9430	0.0030	0.3262	#VALUE!	OCDD	0.0304	0.8984	0.0304	0.8984	0.0304	0.8984	0.3196
B型肝炎	0.9178	0.0000	0.0862	0.0141	0.0002	0.2475	0.1045	0.0444	0.0142	0.0030	0.0270	0.8368	0.1130	0.2208	#VALUE!	OCDF	0.4983	0.9307	0.4983	0.9307	0.4983	0.9307	0.0008
痛風	0.0388	0.1365	0.4744	0.5148	0.0033	0.0486	0.0028	0.7479	0.5780	0.9600	0.8716	0.8716	0.0156	0.0741	#VALUE!	OCDD	0.2104	0.8307	0.2104	0.8307	0.2104	0.8307	0.0969
パセト分消	0.0396	0.1502	0.0009	0.0000	0.4880	0.1561	0.0721	0.0007	0.0000	0.0000	0.8368	0.8368	0.6554	0.1730	#VALUE!	OCDF	0.0211	0.8104	0.0211	0.8104	0.0211	0.8104	0.9196
歯肉病 (歯槽膿漏)	0.5841	0.0113	0.0058	0.0004	0.3041	0.8178	0.7137	0.0032	0.0024	0.0021	0.9694	0.1627	0.8980	0.7563	#VALUE!	OCDF	0.0006	0.9642	0.0006	0.9642	0.0006	0.9642	0.8263
骨粗しょう症	0.8928	0.5568	0.0555	0.0010	0.8022	0.0349	0.0772	0.0138	0.0007	0.0029	0.5151	0.8716	0.0255	0.5243	#VALUE!	OCDD	0.0192	0.9226	0.0192	0.9226	0.0192	0.9226	0.7180
糖尿病	0.2053	0.2367	0.0362	0.0229	0.0308	0.3520	0.1049	0.1337	0.0181	0.0106	0.0082	0.8476	0.7143	0.0682	#VALUE!	OCDF	0.1357	0.0010	0.1357	0.0010	0.1357	0.0010	0.7846
もの忘れ	0.4880	0.8158	0.0160	0.0001	0.8813	0.6002	0.9603	0.0092	0.0019	0.0019	0.9450	0.6297	0.4411	0.4984	#VALUE!	OCDF	0.0245	0.9869	0.0245	0.9869	0.0245	0.9869	0.2176
歯肉の色紫斑着 (歯茎が黒い)	0.3068	0.8463	0.0231	0.0012	0.8806	0.5555	0.4873	0.0017	0.0020	0.0054	0.7774	0.0759	0.4638	0.3230	#VALUE!	OCDF	0.0241	0.1611	0.0241	0.1611	0.0241	0.1611	0.1788
心肥大	0.7831	0.7944	0.0433	0.0016	0.8695	0.8194	0.3874	0.0155	0.0020	0.0014	0.5062	0.8591	0.7508	0.5431	#VALUE!	OCDF	0.0089	0.9637	0.0089	0.9637	0.0089	0.9637	0.3304
大腸ポリープ	0.1894	0.1192	0.0041	0.0022	0.4336	0.1639	0.0926	0.0790	0.0095	0.0144	0.6608	0.7986	0.1068	0.7465	#VALUE!	OCDF	0.0492	0.3895	0.0492	0.3895	0.0492	0.3895	0.6493
手足のしびれ	0.0773	0.9132	0.0230	0.0314	0.4800	0.3307	0.3264	0.0820	0.0622	0.0277	0.0383	0.2713	0.1947	0.4434	#VALUE!	OCDF	0.0113	0.6526	0.0113	0.6526	0.0113	0.6526	0.8902
椎間板ヘルニア	0.0078	0.0180	0.2039	0.5444	0.0285	0.0507	0.0831	0.4030	0.4535	0.7134	0.1983	0.7024	0.0001	0.4949	#VALUE!	OCDF	0.0555	0.0017	0.0555	0.0017	0.0555	0.0017	0.1960
子宮内臓症	0.2001	0.2647	0.0107	0.0000	0.2936	0.6435	0.1138	0.0072	0.0000	0.0000	0.4820	0.7986	0.9310	0.9520	#VALUE!	OCDF	0.6701	0.7006	0.6701	0.7006	0.6701	0.7006	0.9744
メニエール病	0.1796	0.2037	0.0965	0.0026	0.6176	0.0559	0.0155	0.2988	0.0038	0.0130	0.9636	0.8076	0.0309	0.9119	#VALUE!	OCDF	0.6944	0.6339	0.6944	0.6339	0.6944	0.6339	0.4952
風邪が治りにくい	0.8383	0.4927	0.1555	0.0246	0.1300	0.0187	0.1238	0.3925	0.0311	0.0240	0.0691	0.5426	0.0086	0.9238	#VALUE!	OCDF	0.8184	0.7292	0.8184	0.7292	0.8184	0.7292	0.5394
爪の変形	0.4473	0.3275	0.0503	0.0372	0.9403	0.9424	0.3667	0.0226	0.0427	0.0401	0.7161	0.4507	0.5666	0.4497	#VALUE!	OCDF	0.0469	0.7809	0.0469	0.7809	0.0469	0.7809	0.5874
*皮膚・爪の病気	0.5107	0.5246	0.2511	0.7854	0.7064	0.0090	0.0003	0.6611	0.8210	0.9888	0.0139	0.9430	0.0000	0.5796	#VALUE!	OCDF	0.6814	0.9461	0.6814	0.9461	0.6814	0.9461	0.6952

表 2-1 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF の半減期を推定する式の係数及び統計量

		係数	t-value	Pr(> t)
単年度	体重対数	-0.82960	2.83×10^{-12}	***
	血中脂質濃度対数	-0.37076	5.74×10^{-16}	***
半減期	切片	-1.24198	5.66×10^{-7}	***
	経過年対数	0.243413	2.64×10^{-7}	***
	最近の粉りゅう傾向	-0.02857	0.000527	***
	性別	0.019106	0.001526	**
	血中脂質濃度	0.034898	0.026813	*

図 1-1(a) 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF の半減期を推定する式

$$a = -1.24198 + 0.243413 \times \log_2(\text{経過年}) - 0.243413 \times (\text{最近の粉りゅう傾向}) \\ + 0.019106 \times (\text{性別}) + 0.034898 \times (\text{血中脂質濃度})$$

図 1-1(b) 各測定年における 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF 推定濃度の補正式

$$C_t = 2^{C_0} \times \left(\frac{1}{(\text{測定時体重})^{0.82960} \times (\text{測定時血中脂質割合})^{0.37076}} \right) \times 2^{a \cdot t}$$

表 2-2 1, 2, 3, 7, 8-PeCDD の半減期を推定する式の係数及び統計量

		係数	t-value	Pr(> t)
単年度	BMI 対数	-1.07964	5.21×10^{-12}	***
	血中脂質濃度対数	-0.40567	6.74×10^{-11}	***
半減期	定数	-0.07865	0.424124	
	赤血球数	-0.00032	0.002249	**
	BMI 対数	0.042055	0.052947	
	全身倦怠感	0.0136	0.064868	

図 1-2(a) 1, 2, 3, 7, 8-PeCDD の半減期を推定する式

$$a = -0.7865 - 0.00032 \times (\text{赤血球数}) - 0.042055 \times \log_2(\text{BMI}) \\ + 0.0136 \times (\text{全身倦怠感})$$

図 1-2(b) 各測定年における 1, 2, 3, 7, 8-PeCDD 推定濃度の補正式

$$C_t = 2^{C_0} \times \left(\frac{1}{(\text{測定時BMI})^{1.07964} \times (\text{測定時血中脂質割合})^{0.40567}} \right) \times 2^{a \cdot t}$$

表 2-3 3, 3', 4, 4', 5, 5' -HxCB の半減期を推定する式の係数及び統計量

		係数	t-value	Pr(> t)
単年度	血中脂質濃度	-0.4444	2.04×10^{-11}	***
	体重対数	-0.94944	2.66×10^{-8}	***
半減期	定数	-4.42575	$< 2 \times 10^{-16}$	***
	経過年対数	0.848703	$< 2 \times 10^{-16}$	***
	黒色面皸 (顔面)	-0.02057	0.019783*	
	1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDF との濃度比	0.1078	0.053053.	

図 1-3(a) 3, 3', 4, 4', 5, 5' -HxCB の半減期を推定する式

$$a = -4.42575 - 0.848703 \times \log_2(\text{経過年}) - 0.02057 \times (\text{黒色面皸顔面}) + 0.1078 \times (1,2,3,6,7,8 - \text{HxCDF との濃度比})$$

図 1-3(b) 各測定年における 3, 3', 4, 4', 5, 5' -HxCB 推定濃度の補正式

$$C_t = 2^{C_0} \times \left(\frac{1}{(\text{測定時BMI})^{1.07964} \times (\text{測定時血中脂質割合})^{0.40567}} \right) \times 2^{a \cdot t}$$

表 2-4 1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDD の半減期を推定する式の係数と統計量

		係数	t-value	Pr(> t)
単年度	体重対数	-1.236	$< 2 \times 10^{-16}$	***
	血中脂質濃度対数	-0.4555	$< 2 \times 10^{-16}$	***
半減期	定数	1.053	6.57×10^{-5}	***
	赤血球数	-0.0003145	7.54×10^{-5}	***
	経過年数対数	-0.2186	8.38×10^{-6}	***
	黒色面皸 (顔面)	-0.02212	0.000459***	
	BMI 対数	0.04285	0.01003*	
	年齢	0.000631	0.057051.	

図 1-4(a) 1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDD の半減期を推定する式

$$a = 1.053 - 0.003145 \times (\text{赤血球数}) - 0.2186 \times \log_2(\text{経過年}) - 0.02212 \times (\text{黒色面皸顔面}) + 0.04285 \times \log_2(\text{BMI}) + 0.000631 \times (\text{年齢})$$

図 1-4(b) 各測定年における 1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDD 推定濃度の補正式

$$C_t = 2^{C_0} \times \left(\frac{1}{(\text{測定時体重})^{1.236} \times (\text{測定時血中脂質割合})^{0.4555}} \right) \times 2^{a \cdot t}$$

表 2-5 1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDF の半減期を推定する式の係数と統計量

		係数	t-value	Pr(> t)
単年度	体重対数	-1.232404	$< 2 \times 10^{-16}$	***
	血中脂質割合対数	-0.4508847	$< 2 \times 10^{-16}$	***
半減期	定数	1.1261343	1.69×10^{-5}	***
	赤血球数	-0.0002531	0.000877	***
	経過年対数	-0.2008685	4.75×10^{-5}	***
	黒色面皸顔面	-0.0216048	0.000643	***
	年齢	0.0007474	0.022754	*
	3, 3', 4, 4', 5, 5' - HxCB との濃度比	-0.0005937	0.065739	.

図 1-5(a) 1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDF の半減期を推定する式

$$a = 1.1261343 - 0.0002531 \times (\text{赤血球数}) - 0.2008685 \times \log_2(\text{経過年}) \\ - 0.0216048 \times (\text{黒色面皸顔面}) + 0.0007474 \times (\text{年齢}) - 0.0005937 \\ \times (3, 3', 4, 4', 5, 5' - \text{HxCB との濃度比})$$

図 1-5(b) 各測定年における 1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDF 推定濃度の補正式

$$C_t = 2^{c_0} \times \left(\frac{1}{(\text{測定時体重})^{1.232404} \times (\text{測定時血中脂質割合})^{0.4508847}} \right) \times 2^{a \cdot t}$$

表 2-6 1, 2, 3, 4, 7, 8-HxCDF の半減期を推定する式の係数と統計量

		係数	t-value	Pr(> t)
単年度	体重対数	-1.005	3.43×10^{-13}	***
	血中脂質濃度対数	-0.3934	1.33×10^{-13}	***
半減期	定数	-0.2363	0.00783	**
	最近の粉りゅう傾向	-0.03189	0.001693	**
	BMI 対数	0.06589	0.000609	***
	赤血球数	-0.0002516	0.005403	**
	1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDF との濃度比	0.09147	0.000476	***
	飲酒	-0.01325	0.014823	*
	2, 3, 4, 7, 8-PeCDF 濃度	-0.004144	0.056491	.

図 1-6(a) 1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDF の半減期を推定する式

$$a = -0.2363 - 0.03189 \times (\text{最近の粉瘤傾向}) - 0.06589 \times \log_2(\text{BMI}) - 0.0002516 \\ \times (\text{赤血球数}) + 0.09147 \times (1, 2, 3, 6, 7, 8 - \text{HxCDF との濃度比}) \\ - 0.01325 \times (\text{飲酒}) - 0.004144 \times (2, 3, 4, 7, 8 - \text{PeCDF との濃度比})$$

図 1-6 (b) 各測定年における 1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDF 推定濃度の補正式

$$C_t = 2^{C_0} \times \left(\frac{1}{(\text{測定時体重})^{1.005} \times (\text{測定時血中脂質割合})^{0.3934}} \right) \times 2^{a \cdot t}$$

表 3-1 (a) 全患者の半減期の相関係数

	1, 2, 3, 7, 8-PeCD D	1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDD	2, 3, 4, 7, 8-PeCDF F	1, 2, 3, 4, 7, 8-HxCDF F	1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDF F	3, 3', 4, 4', 5, 5' -HxCB
1, 2, 3, 7, 8-PeCDD	1.0000	0.6780	0.6110	0.4146	0.5212	0.5904
1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDD	0.6780	1.0000	0.6013	0.4471	0.3738	0.5537
2, 3, 4, 7, 8-PeCDF	0.6110	0.6013	1.0000	0.6503	0.6401	0.5993
1, 2, 3, 4, 7, 8-HxCDF	0.4146	0.4471	0.6503	1.0000	0.6764	0.3979
1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDF	0.5212	0.3738	0.6401	0.6764	1.0000	0.4536
3, 3', 4, 4', 5, 5' -HxCB	0.5904	0.5537	0.5993	0.3979	0.4536	1.0000

表 3-1 (b) 全患者の濃度の相関係数

	1, 2, 3, 7, 8-PeCD D	1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDD	2, 3, 4, 7, 8-PeCDF F	1, 2, 3, 4, 7, 8-HxCDF F	1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDF F	3, 3', 4, 4', 5, 5' -HxCB
1, 2, 3, 7, 8-PeCDD	1.0000	0.7824	0.7195	0.7097	0.7861	0.7453
1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDD	0.7824	1.0000	0.7699	0.7976	0.8088	0.6062
2, 3, 4, 7, 8-PeCDF	0.7195	0.7699	1.0000	0.9621	0.9219	0.8241
1, 2, 3, 4, 7, 8-HxCDF	0.7097	0.7976	0.9621	1.0000	0.9559	0.7392
1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDF	0.7861	0.8088	0.9219	0.9559	1.0000	0.7461
3, 3', 4, 4', 5, 5' -HxCB	0.7453	0.6062	0.8241	0.7392	0.7461	1.0000

表 3-2(a) 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF 濃度 50pg/g 以上の患者の半減期の相関係数

	1, 2, 3, 7 , 8-PeCD D	1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCd D	2, 3, 4, 7 , 8-PeCD F	1, 2, 3, 4, 7, 8-HxCd F	1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCd F	3, 3', 4, 4' , 5, 5' -H xCB
1, 2, 3, 7, 8-PeCDD	1.0000	0.6234	0.7155	0.6479	0.5260	0.6781
1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDD	0.6234	1.0000	0.7989	0.6926	0.4217	0.4369
2, 3, 4, 7, 8-PeCDF	0.7155	0.7989	1.0000	0.8086	0.6569	0.6851
1, 2, 3, 4, 7, 8-HxCDF	0.6479	0.6926	0.8086	1.0000	0.8142	0.5538
1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDF	0.5260	0.4217	0.6569	0.8142	1.0000	0.6058
3, 3', 4, 4' , 5, 5' -H xCB	0.6781	0.4369	0.6851	0.5538	0.6058	1.0000

表 3-2(b) 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF 濃度 50pg/g 以上の患者の濃度の相関係数

	1, 2, 3, 7 , 8-PeCD D	1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCd D	2, 3, 4, 7 , 8-PeCD F	1, 2, 3, 4, 7, 8-HxCd F	1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCd F	3, 3', 4, 4' , 5, 5' -Hx CB
1, 2, 3, 7, 8-PeCDD	1.0000	0.7080	0.7003	0.7098	0.7719	0.6706
1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDD	0.7080	1.0000	0.7716	0.8050	0.8165	0.5240
2, 3, 4, 7, 8-PeCDF	0.7003	0.7716	1.0000	0.9480	0.9183	0.5982
1, 2, 3, 4, 7, 8-HxCDF	0.7098	0.8050	0.9480	1.0000	0.9782	0.5568
1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDF	0.7719	0.8165	0.9183	0.9782	1.0000	0.6196
3, 3', 4, 4' , 5, 5' -HxCB	0.6706	0.5240	0.5982	0.5568	0.6196	1.0000

表 3-3(a) 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF 濃度 200pg/g 以上の患者の半減期の相関係数

	1, 2, 3, 7, 8-PeCD D	1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDD	2, 3, 4, 7, 8-PeCD F	1, 2, 3, 4, 7, 8-HxCDF F	1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDF F	3, 3', 4, 4', 5, 5' -H xCB
1, 2, 3, 7, 8-PeCDD	1.0000	0.5764	0.7524	0.7948	0.5781	0.7234
1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDD	0.5764	1.0000	0.7826	0.6385	0.2413	0.3412
2, 3, 4, 7, 8-PeCDF	0.7524	0.7826	1.0000	0.8496	0.5897	0.6840
1, 2, 3, 4, 7, 8-HxCDF	0.7948	0.6385	0.8496	1.0000	0.7915	0.7481
1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDF	0.5781	0.2413	0.5897	0.7915	1.0000	0.7014
3, 3', 4, 4', 5, 5' -H xCB	0.7234	0.3412	0.6840	0.7481	0.7014	1.0000

表 3-3(b) 23478-PeCDF 濃度 200pg/g 以上の患者の濃度の相関係数

	1, 2, 3, 7, 8-PeCD D	1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDD	2, 3, 4, 7, 8-PeCD F	1, 2, 3, 4, 7, 8-HxCDF F	1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDF F	3, 3', 4, 4', 5, 5' -H xCB
1, 2, 3, 7, 8-PeCDD	1.0000	0.7373	0.7781	0.7042	0.7314	0.6384
1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDD	0.7373	1.0000	0.7784	0.7683	0.8059	0.6181
2, 3, 4, 7, 8-PeCDF	0.7781	0.7784	1.0000	0.8932	0.8950	0.6012
1, 2, 3, 4, 7, 8-HxCDF	0.7042	0.7683	0.8932	1.0000	0.9800	0.5279
1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDF	0.7314	0.8059	0.8950	0.9800	1.0000	0.5762
3, 3', 4, 4', 5, 5' -H xCB	0.6384	0.6181	0.6012	0.5279	0.5762	1.0000

表 4 カネミオイル中のダイオキシン類濃度と体内中のダイオキシン類濃度

	ライスオ イル中の 濃 度 (ppb)	ライスオ イル中の 濃 度 TEQ(ppb)	体内中の 濃 度 (pg/g)	体内中の 濃 度 TEQ(pg/g)	比率	比率の比
2, 3, 7, 8-TCDD	0	0	0			
四塩化-PCDDs	3	0	*			
1, 2, 3, 7, 8-PeCDD	7	3.5	0.016	0.008	438	106.28
五塩化-PCDDs	77	0	*			
1, 2, 3, 4, 7, 8-HxCDD	8	0.8	0.008	0.0008	1000	46.55
1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDD	40	4	0.049	0.0049	816	57.05
1, 2, 3, 7, 8, 9-HxCDD	23	2.3	0.0092	0.00092	2500	18.62
六塩化-PCDDs	203	0	*			
1, 2, 3, 4, 6, 7, 8-HpCDD	185	1.9	0.057	0.000585	3246	14.34
七塩化-PCDDs	160	0	*			
OCDD	120	0.1	0.86	0.000717	140	332.51
2, 3, 7, 8-TCDF	660	66	0	0		
四塩化-PCDF	2570	0	*			
1, 2, 3, 7, 8-PeCDF	525	26	0	0		
2, 3, 4, 7, 8-PeCDF	1350	675	0.029	0.0145	46552	1.00
五塩化-PCDFs	3580	0	*			
1, 2, 3, 4, 7, 8-HxCDF	890	89	0.01	0.001	89000	0.52
1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDF	170	17	0.011	0.0011	15455	3.01
2, 3, 4, 6, 7, 8-HxCDF	165	16.5	0	0		
六塩化-PCDFs	1259	0	0	0		
1, 2, 3, 4, 6, 7, 8-HpCDF	255	2.6	0	0		
1, 2, 3, 4, 7, 8, 9-HpCDF	11.5	0.1	0	0		
七塩化-PCDFs	42	0	*			
OCDF	76	0	0	0		
3, 3', 4, 4' -TeCB	11500	5.75	0	0		
3, 3', 4, 4', 5-PeCB	630	63	0.22	0.022	2864	16.25
3, 3', 4, 4', 5, 5' -HxCB	27	0.27	0.13	0.0013	208	223.81
2, 3, 4, 4', 5-PeCB	32000	3.2	0.67	0.000067	47761	0.97
2, 3, 3', 4, 4' -PeCB	28000	2.8	6.5	0.00065	4308	10.81
2, 3, 3', 4, 4', 5-HxCB	2950	1.5	13	0.00661	227	205.07
Other Mono-ortho PCBs	91800	0				
Di-ortho PCBs	135100	0				
Tri-Ortho PCBs	7580	0				
Other PCBs	71000	0				

図 2 ダイオキシン類異性体間で代謝が発生する場合のシミュレーションモデル

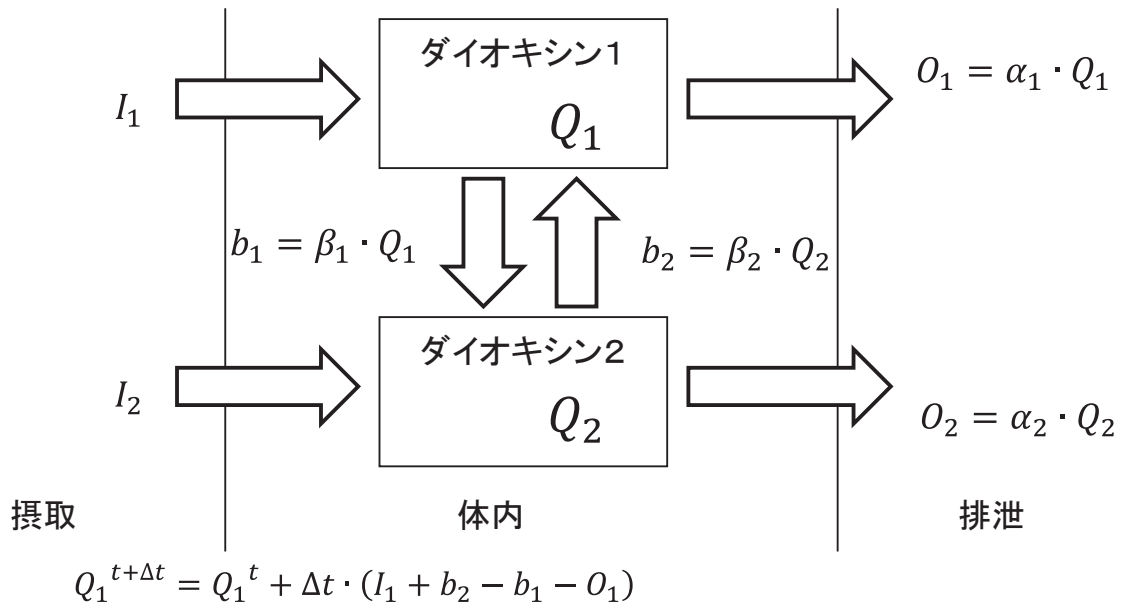


図 3-1 摂取と排泄がない場合の濃度シミュレーション

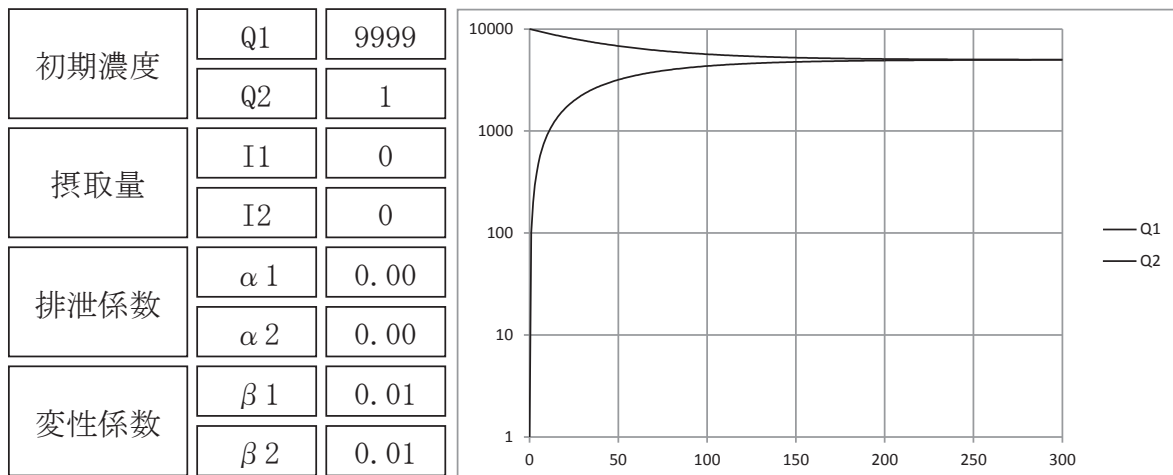


図 3-2 摂取がなく、排泄係数が一致する場合の濃度シミュレーション

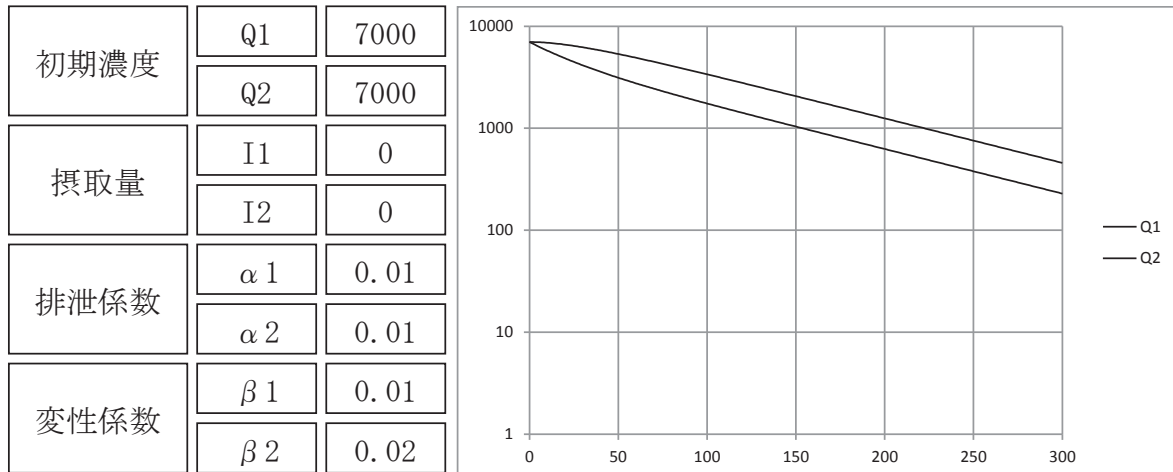


図 3-3 摂取がなく、排泄係数に差がある場合の濃度シミュレーション

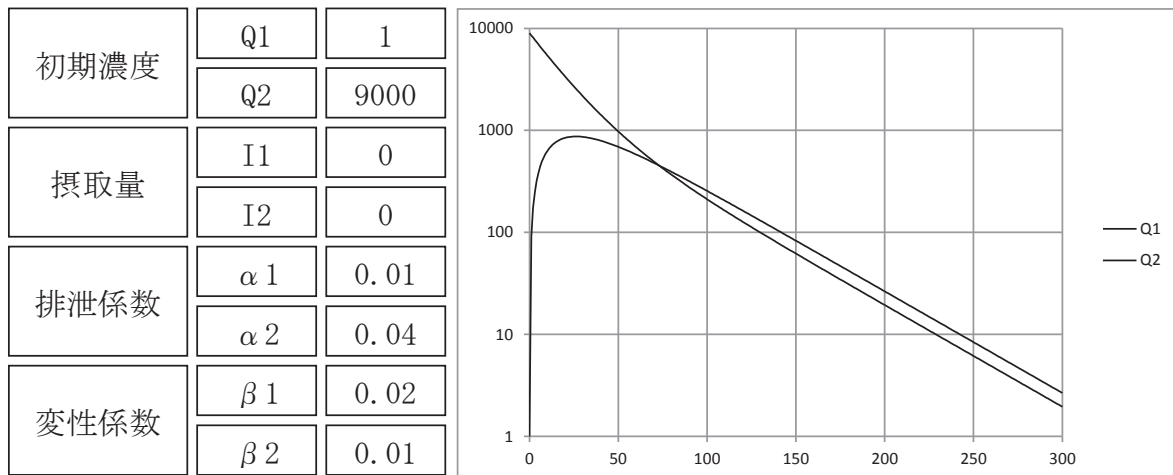


図 3-4 摂取があり、排泄係数が同じ場合

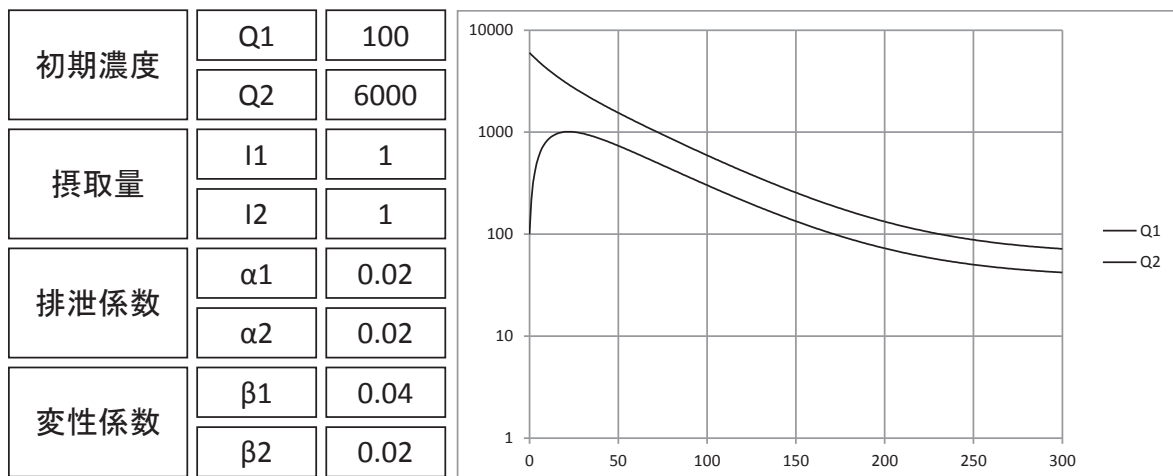
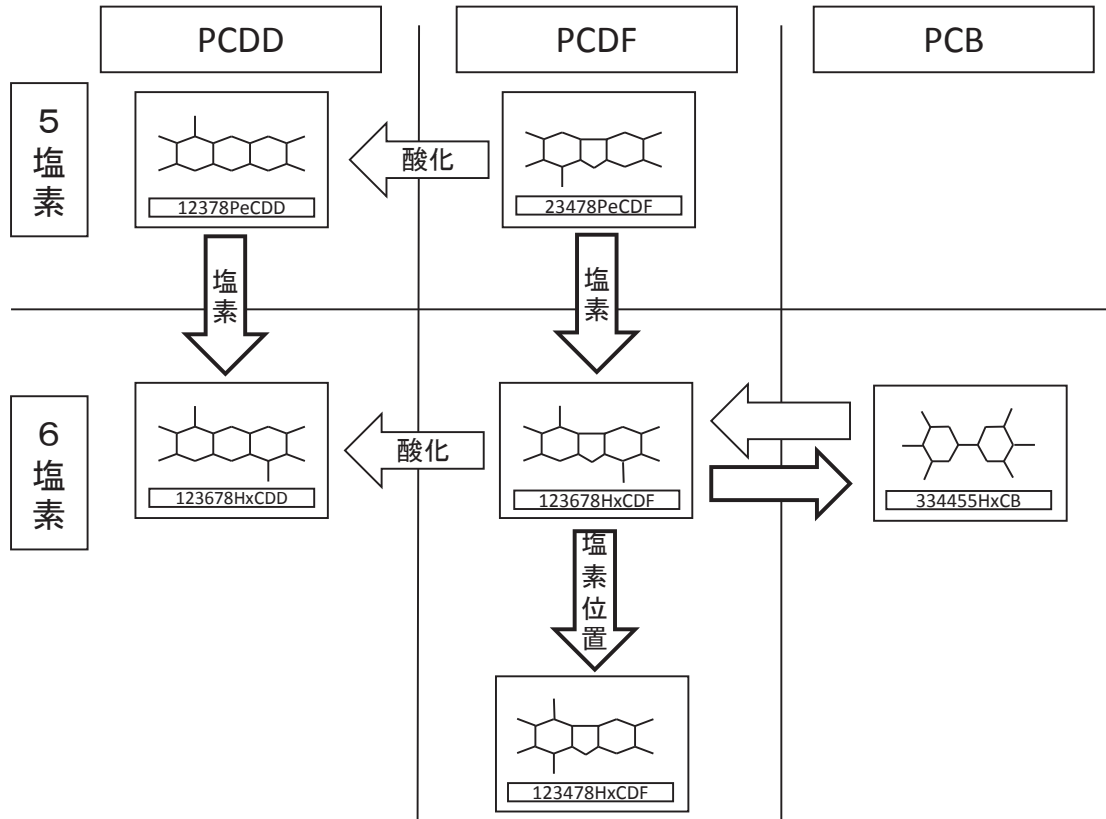


図 4 異性体間で想定される変性の関係



分担研究報告書

油症についての疫学・統計学的研究
－油症に対するコレステミド（コレバイン）内服療法－

分担研究者 徳永章二 九州大学病院メディカル・インフォメーションセンター 講師

研究要旨 本試験の目的はコレステミドの血中 PCB、PCQ 及びダイオキシン類の排泄促進効果と安全性を評価し、各種症状ならびに QOL 改善に対する効果を検討する事である。この臨床試験は、投薬期間 6 ヶ月間、観察期間（無投薬期間）6 ヶ月間のクロスオーバー試験である。2007 年 4 月より 2009 年 10 月までに 42 人（男性 16、女性 26）が試験に参加し、うち 39 人についてダイオキシン類を 2 回以上測定した。2, 3, 4, 7, 8-PCDF は無投与期間に比較してコレステミド投与期間に統計学的に有意に減少した（片側 $P = 0.038$ ）が、その減少は -1.05% であった。3, 3', 4, 4', 5-PenCB (#126) の変化は -0.42% で、統計学的に有意でなかった（片側 $P = 0.35$ ）。3, 3', 4, 4', 5, 5'-HxCB (169) は統計学的に有意な 2.16% の増加が見られた（片側 $P = 0.017$ ）。投与期間中、便秘や腹部膨満感が多く報告された。重大な有害作用は観察されなかった。

A. 研究目的

油症は polychlorinated biphenyls (PCB) およびダイオキシン類が混入したカネミ油を摂食して発症した複合中毒である。患者は痤瘡様皮疹、面皰、嚢腫などの皮膚症状、眼瞼浮腫や眼脂過多などの眼症状、口腔粘膜や皮膚の色素沈着、痰や咳などの呼吸器症状、しびれや頭重などの神経症状、全身倦怠感などの全身症状など多彩な症状を発症した。1968 年に発生してすでに 40 年以上経過しているが、いまだに多くの患者が、なんらかの症状に苦しんでいる。また多くの患者で、PCB やダイオキシン類の血中濃度は健常人に比べ、いまだに高い。しかしながら、油症に関連する諸症状を軽減させる薬剤は開発されていない。一方、最近、小規模ながら、臨床的に高コレステロール血症の治療薬であるコレステミド（商品名コレバイン®）がダ

イオキシン類の血中濃度を低下させることが報告されている。

高井らの健常人（5 名）における検討では、コレステミド投薬前が $41.0 \pm 8.3 \text{ pgTEQ/g-fat}$ 、投薬後が $33.4 \pm 3.8 \text{ pgTEQ/g-fat}$ に低下した。桜井ら高コレステロール血症患者 10 例における検討では、6 ヶ月間の投薬で前値 $44.0 \pm 5.49 \text{ pg TEQ/g-fat}$ から、投薬後 $34.7 \pm 5.49 \text{ pg TEQ/g-fat}$ に低下した（どちらも学会発表）。

本試験の目的はコレステミドの血中 PCB、PCQ 及びダイオキシン類の排泄促進効果と安全性を評価し、併せて、各種症状ならびに QOL 改善に対する効果を検討する事であるが、本報告書では主に血中ダイオキシン類についての結果を報告する。

B. 研究方法

研究デザイン

この臨床試験では、投薬期間 6 ヶ月間、観察期間(無投薬期間) 6 ヶ月間のクロスオーバー試験(各参加者に対して交互に投薬と観察を行う試験)のデザインを採用した。投薬と観察の期間の順序が無作為になるように割り付け、その際は居住地(福岡/長崎)、性(男女)、年齢(60 歳未満、60 歳以上)で層別化し、層別要因のバランスを考慮した。

評価項目は血中 PCB、PCQ 及びダイオキシン類濃度、合併症の重症度(VAS)、生活の質(SF-36)、血液生化学的検査値である。

目標登録症例数

通常の臨床試験と異なり、油症という特殊な疾病に伴う種々の制約のため、事前に投与者数を積極的に設定できなかった。今後疾病者数が増加する事はなく、患者の感情を考慮すると参加の働きかけの程度に限界があるからである。本試験では実施可能な数として総数 50 を設定した。

この対象者数で主要エンドポイントの低下をどの程度検出できるかを以下のように検討した。測定値の個人内変動(測定変動を含む)が独立で、季節変動を考慮する必要がなく、介入後のエンドポイントの低下がその後も継続すると仮定し、投与または観察期間終了時の値を、試験開始時の値で統計学的に調整して変動効果モデル(random effects model)により比較する事を想定した。主要エンドポイントの個人間変動、個人内変動の値は 2001 年より 3 年間連続して測定値が得られた患者の測定値より推定した。主要エンドポイントの個人内変動を考慮して、血中脂肪内濃度低

下の割合と、対象者数、 α エラー、 β エラーの間の関連を、モンテカルロシミュレーションにより推定した。さらに、試験開始後 6 箇月または 12 箇月後の来院スケジュール通りに来院ができず、測定値が得られなかった場合がランダムに対象者の 10%または 20%生じると想定したシミュレーションも行った。

その結果、この対象者数(1 群 25 例、全体で 50 例)であれば、個人内変動を考慮しても、主要エンドポイントのダイオキシン類および PCB (2, 3, 7, 8-PeCDF、3, 3', 4, 4', 5-PeCB、3, 3', 4, 4', 5, 5'-HxCB)のいずれにおいても血液脂質中濃度が 10%低下すれば十分な検出力(>90%)で検出可能と推定された($\alpha < 0.05$ 、片側検定)。また、欠測値が 20%生じても、血液脂質中濃度の低下が 15%以上なら検出力 90%以上で検出可能と推定された($\alpha < 0.05$ 、片側検定)。

対象者

2007 年 4 月より 2009 年 10 月までに 42 人(男性 16、女性 26)が試験に参加したが、女性 2 人が血中ダイオキシン/PCB 類濃度の測定を 1 回行った後に取り止めた。さらに、コレステミドを 2 ヶ月服用して取り止めた女性 1 人の 2 回目の血中ダイオキシン/PCB 類の測定が出来ず、濃度変化を追跡できなかった。従って試験期間中 2 回以上ダイオキシン/PCB 類を測定された 39 人をダイオキシン/PCB 類の解析対象とした。これにコレステミドの服用を中止した女性一人を加えた 40 人を安全性の解析対象とした。

統計学的方法

主要評価項目であるダイオキシン/P

PCB類の各被験者の投与期間終了時、または、無投与期間終了時の測定値の対数を、試験開始時の測定値（ベースライン値）の対数で統計学的に調整して変動効果モデル（random effects model）により比較した。結果は変化率（%）で示した。統計解析は Stata MP version 11.1（StataCorp, Texas）を用いて行いた。検定は片側検定で、有意水準（ α ）は 0.05 である。

（倫理面への配慮）

研究計画の立案にあたっては、選択基準、除外基準、中止基準等の設定により安全性に考慮した。

試験参加にあたっては実施に先立ち、研究の内容などを同意説明文書により被験者に説明し、研究の参加について本人の自由意志による同意を文書により得た。

投薬については「コレバインをお飲みになる患者さんへ」の指導箋を手渡して、その服用方法、注意事項について十分な注意を促した。

解析用コンピュータ、及び、バックアップ用機器内のデータは暗号化され、アクセスにはパスワードを不可欠とするなど、個人情報保護に厳重な配慮がなされた。

本試験計画は九州大学倫理委員会により承認された。

C. 結果

患者背景を表 1, 2 に示す。ダイオキシン／PCB類の解析対象者は 39 人で、56 歳から 83 歳まで分布し、中央値は 70 歳であった。油症健診を受診した県は、福岡県 59%、長崎県 41%であった。試験開始時の 2, 3, 4, 7, 8-PCDF (pg/g lipid)、3, 3', 4, 4', 5-PenCB(#126) (pg/g lipid)、3, 3', 4, 4', 5, 5'-HxCB(169) (pg/g lipid)の血中

レベル中央値（最小，最大値）は、それぞれ、200 (48, 712)、97.6 (27, 391)、225 (104, 678)であった。

2, 3, 4, 7, 8-PCDF (pg/g lipid)、3, 3', 4, 4', 5-PenCB(#126) (pg/g lipid)、3, 3', 4, 4', 5, 5'-HxCB(169) (pg/g lipid)の血中濃度の投与期間、あるいは、無投与期間での変化を図 1, 2, 3 に示す。縦軸は対数プロットであるので、直線の傾きはそれらの血中レベルの変化率を示している。ダイオキシン類／PCB類は非常に精度高く測定されたが、図からはコレステミド投与期間と無投与期間の変化率の差は明確でない。

コレステミド服用と 2, 3, 4, 7, 8-PCDF、3, 3', 4, 4', 5-PenCB(#126)、3, 3', 4, 4', 5, 5'-HxCB(169) 血中レベルの変化について統計解析を行った結果を表 3 に示す。これは、各異性体についてベースライン値の値で統計学的に調整し、無投与期間に対する投与期間中の変化の大きさを%で示している。

2, 3, 4, 7, 8-PCDF は無投与期間に比較してコレステミド投与期間中に統計学的に有意に減少した（片側 $P = 0.038$ ）。しかし、その減少は -1.05% と僅かであった。3, 3', 4, 4', 5-PenCB(#126) の変化は -0.42% と小さく、統計学的にも有意でなかった（片側 $P = 0.35$ ）。3, 3', 4, 4', 5, 5'-HxCB(169)は統計学的に有意な 2.16% の増加が見られた（片側 $P = 0.017$ ）。

血液検査値については、70 項目について 306 回の測定例があったが、ほとんどで基準値の上限、下限からの 15% 以内の範囲に収まっていた。

有害事象で最も多く報告されたのは、便秘または便秘症で、合わせて 13 回、次に、腹部膨満感が 9 回であった。両者合わせて

17 人が症状を訴えた。合併症重症度 V A S 値は投与期間中に改善する傾向が見られた。

D. 考察

コレステミド投与期間中、無投与期間と比較して、2, 3, 4, 7, 8-PCDF は統計学的に有意に減少したが、その減少率は非常に小さく、医学的な有効性は明らかでない。3, 3', 4, 4', 5, 5'-HxCB(169) レベルが僅かに増加したが、その理由や意義は不明である。

重大な有害事象は報告されず、血液検査値の基準値からの大きなはずれはあまり観察されなかった。しかし、便秘や腹部膨満感が比較的多く報告された事は、本薬剤の油症患者への適用が困難である事を示唆している。

E. 結論

コレステミド投与後、無投与期間に較べ 2, 3, 4, 7, 8-PCDF は減少したが、その変化は -1.05% と僅かであった。3, 3', 4, 4', 5, 5'-HxCB(169) は僅かに増加した。今回の試験からは油症治療に対するコレステミド投与の明確な有効性を示す事はできなかった。

F. 研究発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表 1. 患者背景 (安全性解析対象者 40 人)

		男性 (n = 16)	女性 (n = 24)	全体 (n = 40)
年齢		71.5 (53, 87)	69.5 (51, 83)	69.5 (51, 83)
BMI		24.5 (18.4, 28.0)	23.6 (18.7, 29.5)	23.6 (18.7, 29.5)
喫煙経験		5 (35.7)	0 (0)	5 (15.6)
飲酒経験		9 (64.3)	2 (11.1)	11 (34.4)
2, 3, 4, 7, 8-PCDF (pg/g lipid)		140 (48, 481)	231 (87, 712)	208 (48, 712)
3, 3', 4, 4', 5-PeCB (#126) (pg/g lipid)		109 (30, 391)	88 (27, 262)	97 (27, 391)
3, 3', 4, 4', 5, 5'-HxCB (169) (pg/g lipid)		223 (104, 498)	219 (118, 678)	221 (104, 678)
受診班	福岡県	10 (62.5)	14 (58.3)	24 (60.0)
	長崎県	6 (37.5)	10 (41.7)	16 (40.0)

喫煙、飲酒歴は男性 14 人、女性 18 人のみ回答した。表中の数字は中央値 (範囲) または 人数 (%) で、ダイオキシン / PCB 類レベルは試験開始時の値である。

表 2. 患者背景 (ダイオキシン/PCB 類の解析対象者 39 人)

	男性 (n = 16)	女性 (n = 23)	全体 (n = 39)
年齢	71.5 (53, 87)	70 (56, 83)	70 (56, 83)
BMI	24.5 (18.4, 28.0)	23.3 (18.7, 29.5)	23.3 (18.7, 29.5)
喫煙経験	5 (35.7)	0 (0)	5 (16.1)
飲酒経験	9 (64.3)	1 (5.9)	10 (32.3)
2, 3, 4, 7, 8-PCDF (pg/g lipid)	140 (48, 481)	238 (87, 712)	200 (48, 712)
3, 3', 4, 4', 5-PenCB (#126) (pg/g lipid)	109 (30, 391)	90 (27, 262)	97.6 (27, 391)
3, 3', 4, 4', 5, 5'-HxCB (169) (pg/g lipid)	223 (104, 498)	225 (118, 678)	225 (104, 678)
受診班			
福岡県	10 (62.5)	13 (56.5)	23 (59.0)
長崎県	6 (37.5)	10 (43.5)	16 (41.0)

喫煙、飲酒歴は男性 14 人、女性 17 人のみ回答した。表中の数字は中央値 (範囲) または 人数 (%) で、ダイオキシン/PCB 類レベルは試験開始時の値である。

表 3. コレスチミド投与と 2, 3, 4, 7, 8-PCDF、3, 3', 4, 4', 5-PenCB(#126)、3, 3', 4, 4', 5, 5'-HxCB(169) 血中レベルの変化。ベースライン値の値で統計学的に調整し、無投与期間と比較したコレスチミド投与期間中の血中レベルの変化を%で示している。

	変化 (%)	90% 信頼区間	片側 P 値
2, 3, 4, 7, 8-PCDF	-1.05	-2.01 ~ -0.07	0.038
3, 3', 4, 4', 5-PenCB(#126)	-0.42	-2.16 ~ 1.35	0.35
3, 3', 4, 4', 5, 5'-HxCB(169)	2.16	0.48 ~ 3.87	0.017

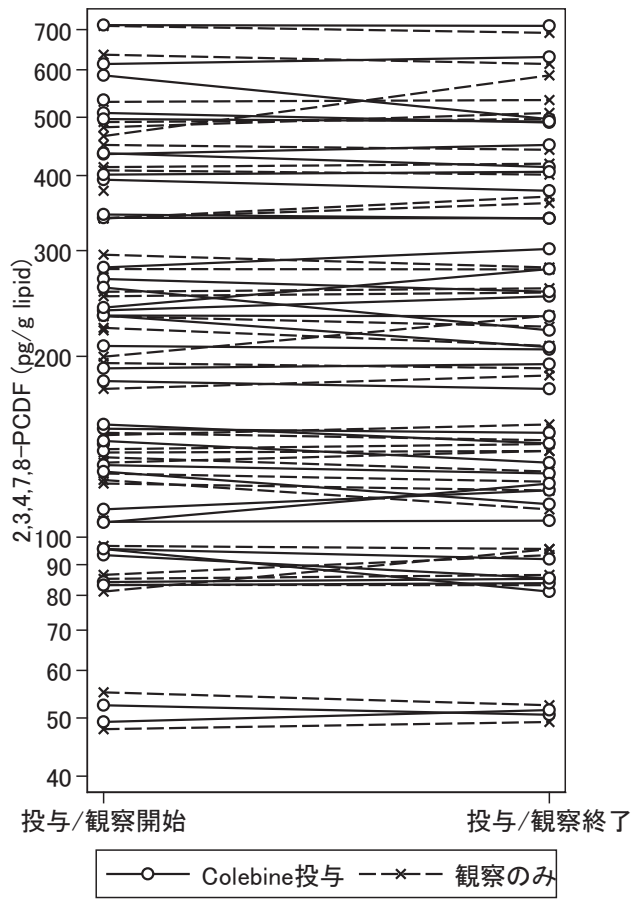


図 1. コレスチミド投与期間と無投与期間の前後における 2,3,4,7,8-PCDF (pg/g lipid) の変化

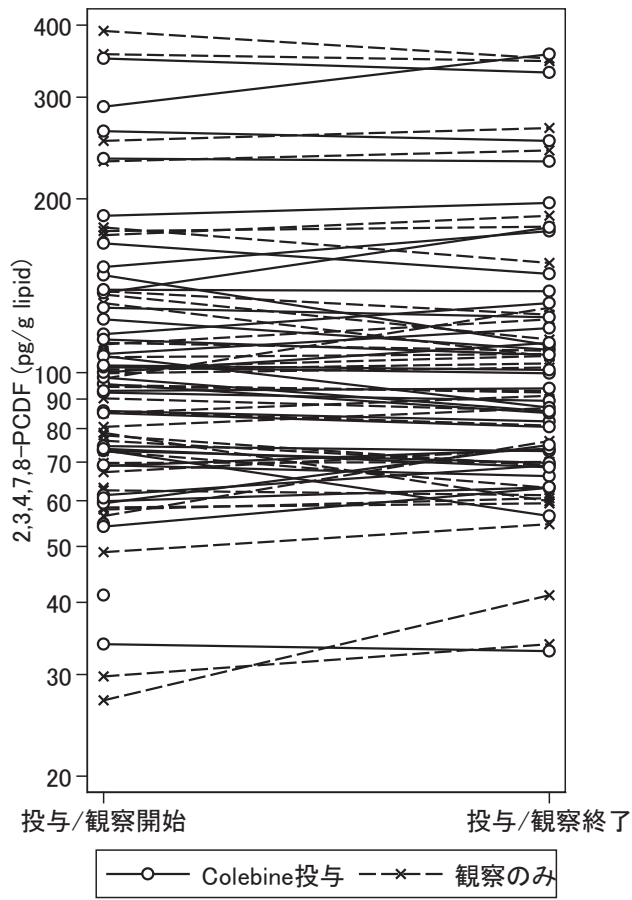


図 2. コレスチミド投与期間と無投与期間の前後における 3,3', 4,4',5-PenCB(#126) (pg/g lipid) の変化

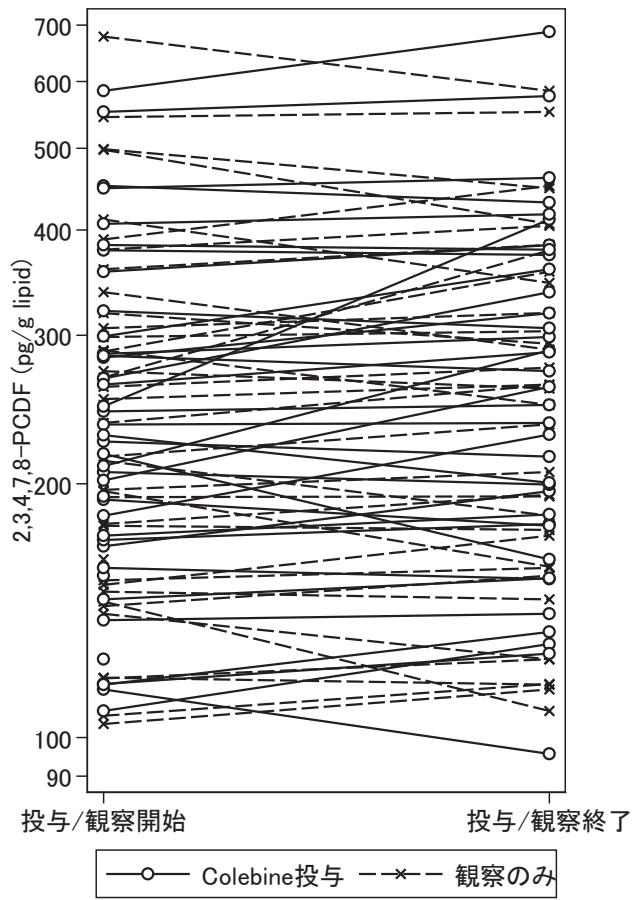


図 3. コレスチミド投与期間と無投与期間の前後における 3,3', 4,4',5,5'-HxCB(169) (pg/g lipid) の変化

分担研究報告書

胃癌発症における *Helicobacter pylori* 除菌の意義：ダイオキシンの関与を想定して

研究分担者 松本 主之 九州大学大学院病態機能内科学 講師

研究協力者 東 晃一 九州大学大学院病態機能内科学

研究要旨 *Helicobacter pylori* 除菌のみが胃癌発症を予防するか否かを明らかにするため、早期胃癌内視鏡治療後の二次胃癌の発症におよぼす *Helicobacter pylori* 除菌の影響を検討した。その結果、除菌の有無や効果とは無関係に二次胃癌が発症していた。以上より、ダイオキシンを含めた環境要因が胃癌の発症に関与する可能性が示唆された。

A. 研究目的

Helicobacter (*H.*) *pylori* 感染は胃癌の発生と密接に関連しており、一連の疫学研究の結果から、WHO は *H. pylori* を胃癌の確実な発癌要因と定めている。しかし、*H. pylori* 除菌による予防効果は、ヒトにおいては未だ議論されている段階である。なかでも、早期胃癌の内視鏡治療を行い、*H. pylori* 除菌後 5 年以上経過して発生した胃癌症例が数例報告されている。したがって、*H. pylori* 除菌治療が真に胃癌発生を抑制するかを明らかにするためには長期間の追跡研究が必要である。そこで我々は、早期胃癌内視鏡治療後の異時性胃癌発生における *H. pylori* 除菌治療の長期効果を明らかにすることを目的とし、遡及的研究を行った。

B. 研究方法

1998 年 2 月から 2009 年 10 月までに九州大学病院および福岡県内の関連 6 施設において早期胃癌に対し EMR または ESD を行った患者 578 例のうち、371 例で *H. pylori* 感染が確認された。このうち観察期間が 1 年未満症例、切除後に追加手術を要した症例、切除部位に胃癌の再発を認められた症例を除外し、内視鏡的に 1 年以上経過観察を行った 268 例を対象とした。

268 例中 197 例には除菌治療を行い、除菌の成否は尿素呼気試験で判定した。一次除菌は 154 例で成功したが、43 例では不成功に終わった。さらに、一次除菌不成功例に二次除菌を行ったところ、23 例で成功した。以上より、除菌に成功した計 177 例を除菌成功群、*H. pylori* 感染が持続した残りの 91 例を感染持続群とした。

一次胃癌の内視鏡治療後は 6-12 カ月ごとにフォローアップの内視鏡検査を行い、異時性胃癌ならびに一次胃癌再発の有無を確認した。異時性胃癌は、生検または切除標本の組織学的検査で確認され、一次胃癌切除から 1 年以上経過して他部位に確認された癌と定義した。異時性胃癌の診断時には尿素呼気試験で *H. pylori* 感染の有無を再評価した。

C. 研究結果

追跡期間中、異時性胃癌は感染持続群で 91 例中 13 例 (14.3%)、除菌成功群で 177 例中 15 例 (8.5%) に発生した。Kaplan-Meier 法による解析では、累積異時性胃癌発生率は 2 群間で有意差を認めなかった ($P=0.262$, log-rank テスト)。異時性胃癌が発生した除菌成功症例は、全例 *H. pylori* 陰性を維持していた。また、異時性胃癌が発生した除菌成功例 15 例中

10 例は、一次胃癌切除後 5 年以上経過して異時性胃癌が診断された。追跡期間を 5 年以内で打ち切ると、累積異時性胃癌発生率は感染持続群 (18.2%) に比べ除菌成功群 (5.3%) で有意に低率であった ($P = 0.007$, log-rank テスト)。

Cox 比例ハザードモデルによる多変量解析では、年齢、性別、一次癌診断時の高度粘膜萎縮 (ハザード比 1.9 [95% CI 0.82-5.40], $P = 0.136$), H pylori 除菌の成功 (ハザード比 1.45 [95% CI 0.65-3.24], $P = 0.362$) のいずれも異時性胃癌発生との有意な関連は見られなかった。一方、5 年以上の追跡期間 (オッズ比 6.25 [95% CI 2.39-17.2], $P = 0.0002$) および一次癌診断時の高度粘膜萎縮 (オッズ比 2.71 [95% CI 1.07-7.97], $P = 0.036$) が異時性胃癌発生のリスクを有意に上昇させる要因であった。一次癌治療後に H pylori 感染が陰性であることは異時性胃癌発生のリスクの減少に寄与しなかった (オッズ比 1.71 [95% CI 0.72-4.03], $P = 0.224$)。

D. 考察

本研究は、H pylori 除菌が早期胃癌内視鏡治療後の異時性胃癌発生を減少させるか否かを評価することを目的とした多施設・遡及的研究である。本研究では、5 年後までは H pylori 除菌が異時性胃癌の発生を有意に抑制し、過去に報告された 3 つの研究と同様の結果が得られた。しかし、全期間 (最長 11.1 年) では、除菌成功群と感染持続群で異時性胃癌の発生率に差はなかった。これらの結果から、H pylori 除菌治療により異時性胃癌の発生は有意には低下しないこと示唆された。これまでは、より多数例を対象とした長期の介入研究により H pylori 除菌による有意な胃癌抑制効果が証明されると推測されていた²⁹⁾。しかし、本研究の結果からは、除菌成功群の異時性胃癌非発生例の追跡期間 (中

央値 2.8 年) をさらに延長すると、同群においてむしろ異時性胃癌がより多く発生する可能性が示唆される。

本研究の結果から、H pylori 除菌は、早期胃癌内視鏡治療後の異時性胃癌発生を有意には抑制しないことが明らかとなった。従って、特に胃癌の高危険群においてダイオキシシンに代表される H. pylori 以外の発癌因子を検討することは極めて重要と思われる。今後、内視鏡切除標本におけるダイオキシシンの検討を進める予定である。

E. 結論

早期胃癌発症例においては、H pylori 感染以外にもダイオキシシン等の発癌要因の関与が考えられる。

F. 健康危険情報

現時点ではない。

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

分担研究報告書

ダイオキシンの末梢神経および脊髄神経に及ぼす作用に関する研究

研究分担者 吉村 恵 熊本保健科学大学大学院保健科学研究科 教授

研究要旨 ダイオキシンの慢性投与は末梢神経の伝導速度を変化させたが、シナプス応答に対しては有意な変化を示さないことが明らかになった。

A. 研究目的

油症患者には手足のしびれや感覚鈍麻、多発神経炎、自律神経失調症などの末梢神経障害および中枢神経障害が多く報告されているが、その発生機序については未だ明らかではない。そこで、ラットにダイオキシンを経口投与し、1週間後に後根神経節細胞から記録を行った。また、脊髄スライス標本からパッチクランプ記録をおこない、末梢および脊髄シナプスでの応答を正常ラットのそれらと比較検討することによってダイオキシンの神経系に対する作用を検討した。

B. 研究方法

成熟ラットにダイオキシン 30 mg/Kg を経口投与し、一週間後にウレタン麻酔下に後根神経節に末梢神経を付した標本と、脊髄スライスに後根を付した標本を作製した。後根神経節を覆う結合組織を注意深く除去し、記録用チェンバーに設置したシルガードに微細なピンで固定した。末梢神経を刺激用の吸引電極に設置した後、記録用チェンバーを加温した Krebs 液で持続的に灌流した。微小ガラス電極を用いて神経節細胞から細胞内記録を行い、末梢神経刺激誘起の活動電位の振幅

と伝導速度を調べ、正常ラットから得られたものと比較検討した。次いで、脊髄後角膠様質細胞からパッチクランプ記録をおこない後根誘起のシナプス応答を記録解析した。

全身麻酔下にラットの後根神経節を取り出し、その後、過量のウレタンを腹腔内に追加投与して死に至らしめるため痛みなどの侵襲は殆ど無い。

C. 研究結果

平成 22 年度は後根神経節に存在する 2 種類の細胞から細胞内記録を行い、静止膜電位、入力抵抗、自発性活動電位を記録した。次いで、末梢神経線維刺激によって誘起される活動電位の振幅、および刺激からの潜時と刺激部位からの距離を指標にして伝導速度を計算した。先ず正常ラット後根神経節細胞から記録を行い、活動電位の振幅およびそれぞれの線維の伝導速度を調べた。A-beta 線維は活動電位が 71 ± 4 mV でその伝導速度は 20.6 ± 1.1 m/s であった。また、A-delta 線維はそれぞれ 75 ± 4 mV, 8.8 ± 0.8 m/s であった。

次いで、ダイオキシンを経口投与した

ラットから同様の実験を行った。その結果、A-beta 線維ではその伝導速度は 17.3 ± 3.1 m/s で有意にコントロールラットより遅かった。しかし、その他の線維では有意差が見られなかった。

次に脊髄スライスを用いて検討した。A-delta および C 線維誘起 EPSC には有意な変化が見られなかった。今後、記録細胞の数を増やしてより詳細に検討したい。また、C 線維において如何なる変化が見られるかを明らかにしていきたい。

D. 考察

ダイオキシン投与ラット後根神経節の A-beta 細胞では伝導速度が有意に遅い結果を得たが、A-delta 線維では緩徐化傾向はあったが有意差は見られなかった。記録を行った細胞数が未だ少ないため結論を出すには細胞数を増やし、有意差があるか検討する必要があると考える。また、脊髄におけるシナプス応答に関しては有意な変化は認められなかった。いずれにしても A-beta 細胞での伝導速度の緩徐化は、末梢のしびれ感の原因となっている可能性は否定出来ない。今後 A-delta および C 線維について多くのデータが得ることが必要である。

E. 結論

正常ラットとダイオキシン投与ラットの後根神経節細胞と脊髄細胞から記録を行い、A-beta 線維の伝導速度が有意に緩徐化していることを見いだした。その他の静止膜電位、活動電位の振幅およびその幅などには有意な差を見いだすことは出来なかった。伝導速度の変化がしびれ

などの感覚異常に関与している可能性が示唆された。また、シナプス応答には有意な差は見られなかった。

F. 研究発表

なし。

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

分担研究報告書

感覚認知機能の客観的評価法の開発

研究分担者 重藤 寛史 九州大学大学院医学研究院神経内科 講師
 研究協力者 吉良 潤一 九州大学大学院医学研究院神経内科 教授
 大八木 保政 九州大学大学院医学研究院神経内科 准教授

研究要旨 目的: PCB, PCDF, dioxin による末梢神経障害は感覚神経障害が主である。客観的な末梢神経障害の評価方法として、神経診察と神経伝導速度検査があるが、神経診察においてのアキレス腱反射検査では腱反射の低下を認める人数は経時的に減少する一方、四肢遠位部の他覚的感覚異常は発症時 21.7%であったものが 33 年後には増加。また、自覚的感覚異常は発症時には 39.1%であったものが、33 年後には 59.4%と増加しており客観的感覚障害と自覚的感覚障害に乖離がある。この原因として皮膚受容器の障害や感覚異常を評価する大脳認知機能の変化が考えられる。今回、触覚刺激で皮膚を刺激して得られた脳磁界反応を記録することにより、皮膚受容器を含め末梢神経の伝導と大脳感覚野における認知を客観的に評価する方法を試みた。**方法:** 対象は健常男性成人 4 名。触覚刺激装置を用いて右母指刺激による刺激誘発脳磁界 (sensory evoked magnetic fields: SEF) を計測。得られた脳磁波形について解析し、電流源を推定して脳 MRI 上に重畳した。**結果:** 刺激対側半球において SEF が記録され、刺激ピンが触れた時 (on) と刺激ピンが離れた時 (off) の 3 峰性の反応が認められ、各頂点潜時は、on 反応についてはそれぞれ 29.2 ± 1.5 ms、 59.2 ± 13.2 、 111.8 ± 9.4 、off 反応については 279.7 ± 2.0 、 306.9 ± 4.4 、 363.5 ± 24.0 であった。電流源は全例において 1 次体性感覚野に推定された。**結論:** 接触刺激装置を用いた誘発脳磁界を計測する方法を確立した。正中神経電気刺激に比べ、より選択的に皮膚を刺激することが可能となった。今後、皮膚受容器や末梢神経障害だけでなく、認知障害はじめ高次脳機能を非侵襲的かつ客観的に計測できると期待される。

A. 研究目的

PCB, PCDF, dioxin による末梢神経障害は感覚神経障害が主である。客観的な末梢神経障害の評価方法として、神経診察と神経伝導速度検査があるが、神経診察においてのアキレス腱反射検査では腱反射の低下を認める人数は発症時 34.8%、11 年後 34.6%、33 年後 17.4%と経時的に減少し、正常対照でのアキレス腱反射低下 14.6%に近くなっていた¹⁻⁵⁾。四肢遠位部の他覚的感覚異常は発症時 21.7%であったものが 11 年後にはいったん 7.7%にまで減少し、33 年後には 16.7%と再び増加、また、自覚的感覚異常は発症時には 39.1%

であったものが、11 年後には 46.2%、33 年後には 59.4%と増加している。このように客観的感覚障害と自覚的感覚障害に乖離があり、アキレス腱反射のように腱反射を構成する神経線維は改善しているのに、指など四肢末端部の感覚異常は経時的に増悪するという現象がみられ、皮膚受容器の障害や大脳認知機能の変化も原因として考えられる。これまで油症患者の神経伝導速度検査まで行っている報告は少ない⁶⁻¹⁰⁾。また、指などの感覚障害を評価する方法はレーザーや針で刺激したり、皮膚生検を行ったりする侵襲的な方法しかない¹¹⁻¹³⁾。昨年は正中神経を非侵襲的に電気刺

激し、脳磁界計を用いて計測し Phase locking 解析法を用いて脳磁界を解析することにより、微小な皮質障害を抽出することが可能であることを示したが¹⁴⁾、今年度は触覚刺激で皮膚を刺激して得られた脳磁界反応を記録することにより、皮膚受容器を含め末梢神経の伝導を客観的に評価する方法を試みた。

B. 研究方法

対象は健常男性成人 4 名。ピエゾ型非磁性触覚刺激装置 (KGS 社製) を用いて右母指刺激による刺激誘発脳磁界 (sensory evoked magnetic fields: SEF) を計測。刺激装置は 2.4 mm の等間隔で配列され先端が丸みを帯びたプラスチック製 2×4 ピン。各ピンの直径は 1.3 mm で点字様に構成され (図 1)、各ピンは 0.25~0.59 ms の時間で 0.7 mm 突出・後退動作する。触圧覚の強さは 1 ピンあたり 0.15~0.18 N。刺激持続時間 (ピンが突出している時間) は 250 ms に設定し、刺激間隔は 2.5~3.5 秒のランダムとした。装置の駆動音はホワイトノイズで消去。SEF の測定には 306-ch 全頭型 MEG (Elekta, Neuromag) を用いたが、そのうち 204-ch のグラジオメーターの波形について解析し、電流源を推定して脳 MRI 上に重畳した。サンプリング周波数 1 kHz、周波数帯域 0.1-330 Hz、200 回加算平均。ベースラインを刺激前 0-50ms とし、オフラインでの解析では 0.3-100Hz でフィルタ処理した。

(倫理面での配慮)

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

C. 研究結果

刺激対側半球の頭頂部から側頭部において SEF が記録され、刺激ピンが触れた時 (on) と刺激ピンが離れた時 (off) の反応が認められた (図 2a)。最大振幅を示したグラジオメーターを元に SEF の潜時を測定 (図 2b)。SEF

の各頂点潜時は、on 反応についてはそれぞれ 29.2 ± 1.5 ms (正中神経電気刺激による SEF の N20m に相当。以下 on-N20m)、 59.2 ± 13.2 (P60m に相当。以下 on-P60m)、 111.8 ± 9.4 (以下 on-P100m)、off 反応については 279.7 ± 2.0 (off-N20m)、 306.9 ± 4.4 (off-P60m)、 363.5 ± 24.0 (off-P100m) であった。N20m、P60m、P100m に対応した電流源は 1 次体性感覚野 (SI) に推定され、電流の向きは N20m、P100m が前向き、P60m が後向きであった (図 3)。

D. 考察

指への触覚刺激にて脳磁界活動を検出することが出来た。今回用いた点字刺激のように識別のある刺激は、昨年行った手首の正中神経への電気刺激と類似の潜時と波形を有しており、後索-内側毛帯を上行する伝導であると推定された。正中神経電気刺激では N20m は SI の錐体細胞に生じた興奮性後シナプスであり (EPSP)、P60m は錐体細胞の側方抑制を担う介在ニューロンの抑制性後シナプス電位とされており (IPSP)、皮質神経層における層が異なり、電流の向きも反対向きとなる¹⁵⁾。特に後者は識別覚の可塑性に関与していると言われている¹⁶⁾。今回用いた刺激でも明確な反応頂点を有する N20m、P60m が捉えられており、指先への触覚という、より微細な形態刺激に対しての SI 内での EPSP、IPSP の解析が行える可能性が示唆された。また後期成分も明確な反応頂点を有する P100m として記録されており、昨年報告した 2 次体性感覚野 (SII) と 1 次体性感覚野 (SI) の干渉を解析するのと同様に、高次の感覚認知機能を解析できる可能性が示唆された。今回用いた触覚刺激は正中神経の手首における電気刺激と異なり、指内の狭い領域内あるいは左右指で微妙に異なる形態刺激を与えることが可能であり、感覚認知の微細な差を非侵襲的に評価できると考えられる。今後、皮膚受容体における組織変化との関連や、脳内における情報処理と認知

機能の関連などの解析にも応用できる可能性が示唆された。

E. 結論

接触刺激装置を用いた誘発脳磁界を計測する方法を確立した。正中神経電気刺激に比べ、より選択的に皮膚を刺激することが可能となった。今後、皮膚受容器や末梢神経障害だけでなく、認知障害はじめ高次脳機能を非侵襲的かつ客観的に計測できると期待される。

F. 文献

- 1) 黒岩ら：福岡医誌 60: 462-463, 1969
- 2) 岩下ら：福岡医誌 68: 139-144, 1977
- 3) 柴崎ら：福岡医誌 72: 230-234, 1981
- 4) 古谷ら：福岡医誌 96: 152-156, 2005
- 5) 重藤ら：食品を介したダイオキシン類等の人体への影響の把握とその治療法の開発等に関する研究, 平成 19 年度 総括・分担研究報告書, 2008
- 6) Michalek JE, et al: Neurotoxicology 22: 479-490, 2001
- 7) Thömke F, et al: Acta Neurol Scand 100: 1-5, 1999
- 8) Barbieri S, et al: Neuroepidemiology 7: 29-37, 1988
- 9) Chia LG, et al: J Neurol Neurosurg Psychiatry 48: 894-901, 1985
- 10) Murai Y, et al: Neurology 21: 1173-1176, 1971
- 11) Inui K, et al: J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2011 Dec 3.
- 12) Kakigi R, et al: J Clin Neurophysiol 17: 295-308, 2000
- 13) 栄ら：食品を介したダイオキシン類等の人体への影響の把握とその治療法の開発等に関する研究, 平成 21 年度 総括・分担研究報告書, 2010
- 14) 重藤ら：食品を介したダイオキシン類等の人体への影響の把握とその治療法の開発等に関する研究「油症患者の

自覚症状と他覚的神経障害の変化の検討」, 平成 22 年度 分担研究報告書, 2011

- 15) Wikström H: Electroencephalogr Clin Neurophysiol 100: 479-487, 1996
- 16) Wikström H: Ann Neurol 47: 353-360, 2000
- 17) 終わり

G. 研究発表

なし

H. 知的所有権の取得状況

なし



図 1 ピエゾ型非磁性触覚刺激装置

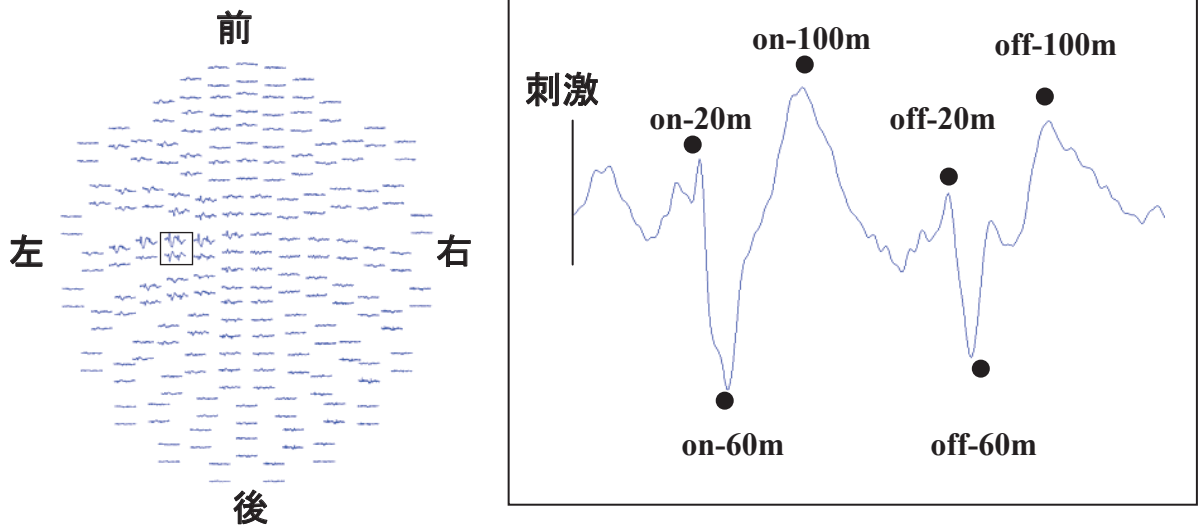


図 2 右親指触覚刺激時の誘発脳磁界
 a 左半球に誘発脳磁界を認めた。□は最大振幅を示したグラジオメーター。
 b 刺激ピンが触れた時 (on) と離れた時 (off) の反応が見られる。

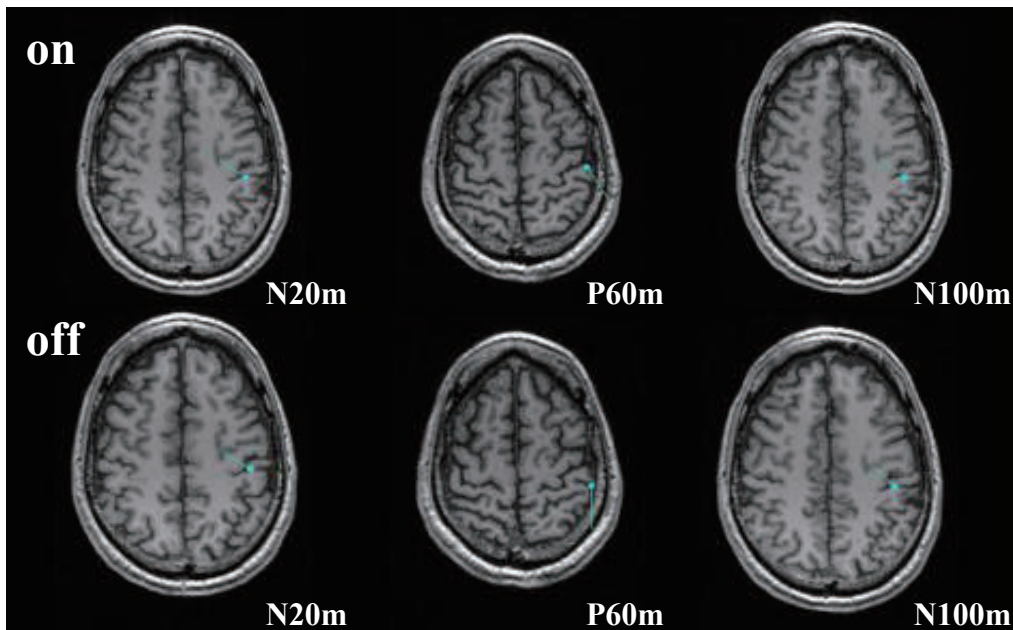


図 3 誘発脳磁界からの推定電流源
 N20m、P60m、P100mに対応した電流源は1次体性感覚野に推定され、
 電流の向きはN20m、P100mが前向き、P60mが後向きであった。

分担研究報告書

**ダイオキシン類により気道症状が引き起こされるメカニズムに関する研究
-動物実験モデルの作成-**

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

研究要旨 マウスに Benzo[a]pyrene を経気管的に投与することにより、気道分泌物が増加するマウスモデルを作成した。ダイオキシン類による肺傷害の動物実験モデルとして有用と考えられるが、安定したモデルの確立のためには、更に検討が必要である。

A. 研究目的

油症患者には、未だに呼吸器症状が認められるが、そのメカニズムには不明な点が多い。油症の主な原因物質と考えられている PCDFs を投与した動物実験モデルでは、電子顕微鏡にてクララ細胞の壊死が認められており、病変の主座はクララ細胞を中心とした細気管支領域と考えられている。クララ細胞は Aryl hydrocarbon receptor (AhR) を発現しており、それを介してダイオキシン類が肺傷害を引き起こすと推測されるが、詳細は不明である。当科では、そのメカニズムを解明するために、まずは動物実験モデルの作成を目指して研究を進めてきた。昨年は、経気管的にダイオキシン類を直接マウスの肺に投与することにより、肺傷害を引き起こし、気道分泌物が増加するモデルを作成した。今年はその動物実験モデルの確立を目指すことを目的とした。

また、油症患者の呼吸器症状が漢方薬の麦門冬湯で改善された報告¹⁾を参考に、この動物実験モデルを使用して、麦門冬湯の効果に関しても検討を開始した。

B. 研究方法

Benzo[a]pyrene (BaP) をマウスに経気

管的に投与し、肺組織、気管支肺胞洗浄 (bronchoalveolar lavage: BAL) 液の解析を行った。

C57BL/6 マウス、雄、8 週齢に、Tricaprylin で溶解した BaP を、1 匹あたり 400 μ g (50 μ l) 経気管的に投与した^{2) 3)}。昨年は 1 日 1 回、3 日間連続で投与したが、今後の解析では、同じ程度の病変が、安定して作成できるかどうか重要となるため、BaP の投与回数を 1 回とし、3 回投与と同様の病変ができるかどうか検討した。対照群には Tricaprylin を 50 μ l 投与した。投与 24 時間後に BAL を施行し、また肺を取り出し、HE 染色、Alcian blue-PAS (AB-PAS) 染色にて評価した。

更に、BaP 投与前後に、麦門冬湯を 400mg/kg 経口投与して、BaP による肺傷害への効果を検討した。

(倫理面への配慮)

九州大学動物実験実施規則に従って実験を行った。

C. 研究結果

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

しかし、BaP 投与が 1 回の群では、3 回投与した群と比較し、病変の程度が弱かった (図 1 c, d)。

BAL 液の解析では、BaP 投与が 1 回の群では、対照群と比較して、BAL 液中の総細胞数、好中球数、蛋白濃度に有意な差は認めず、十分な病変ができたとはいえなかった。ただ、対照群と比較して、好中球数は高い傾向にあった。また、麦門冬湯を投与した群では、BaP 投与群と比較して、有意な差は認められなかった (図 2)。

D. 考察

マウスに BaP を経気管的に投与することにより、AB-PAS 染色陽性の気道上皮細胞の増加を認めたが、これらはムチン類の増加、すなわち気道分泌物の増加を表していると考えられる⁴⁾。油症患者に喀痰の増加が認められる点からも、このモデルは動物実験モデルとして有用と思われる。しかし、病態解析を進める上で、また麦門冬湯の効果をみるためには、それぞれのマウスに同程度の病変が、安定してできる必要がある。

動物疾患モデルとして確立するためには、必要十分な BaP の投与量を設定することが重要であり、昨年は 1 日 1 回、3 日間連続で投与する実験系を使用した。病変はできたものの、個体によりばらつきが認められた。この理由として、Tricaprylin で溶解した BaP は粘度が高く、気道に投与する際に、気管内挿管し、多数のマウスに同じ量を投与するのは、手技的に難度が高いことが考えられた。3 回投与すると、投与量のばらつきが更に拡大するため、今回、1 回投与にてばらつきを軽減するよう計画したが、十分な病変ができなかった。また、気管切開法を用いて、確実に BaP を投与する方法も試みたが、粘度が高い液体を、窒息させずに、気管内に同じ用量投与するには、まだ工夫が必要であった。今後、更に検

討していく予定である。

また、まだ動物モデルが確立できていない状況ではあるのだが、油症患者の呼吸器症状が漢方薬の麦門冬湯で改善された報告⁴⁾を参考に、麦門冬湯の効果に関してもこの動物実験モデルを使用して検討を開始した。今回施行した BaP の投与方法・用量では、軽微な病変しかできなかったため、あくまでも参考所見ではあるが、BAL 液の解析では、麦門冬湯を投与しても、総細胞数、好中球数、蛋白濃度は、変化を認めないようであった。更に検討を続けていく予定である。

また、近年、TCDD をマウスの腹腔内に投与し、全肺を mRNA レベルで検討すると、CYP1A1、MUC5AC の上昇や、IL-1 β 等のサイトカインの上昇が認められ、かつそれらは AhR の発現を変異させたマウスでは抑制されていたという報告があった⁴⁾。これまでの我々の研究結果と一致すると考えるが、気道分泌増加のメカニズムについては未だ不明な点が多い。今までの研究で、BAL 液中の蛋白濃度の増加を認めたことと、肺胞上皮細胞で CYP1A1 や SP-D の発現が亢進していたことは、肺傷害のメカニズムを解明する点から重要な知見と考えられ、こちらに関しても解析を進めていきたいと考えている。

E. 結論

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

F. 研究発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

H. 参考文献

- 1) Uchi H, et al. A clinical trial of Kampo Formulae for the treatment of symptoms of Yusho, a poisoning caused by dioxins and related organochlorine compounds. Evid Based Complement Alternat Med. 2009 Dec 8. Epub ahead of print.
- 2) Podechard N, et al. Interleukin-8 induction by the environmental contaminant benzo(a)pyrene is aryl hydrocarbon receptor-dependent and leads to lung inflammation. Toxicol Lett. 2008;177(2):130-7
- 3) N' Diaye M, et al. Aryl Hydrocarbon receptor-and calcium-dependent induction of the chemokine CCL1 by the environmental contaminant benzo(a)pyrene. J Biol Chem. 2006;281(29):19906-15.
- 4) Wong PS, et al. Arylhydrocarbon receptor activation in NCI-H441 cells and C57BL/6 mice: possible mechanisms for lung dysfunction. Am J Respir Cell Mol Biol. 2010;42(2):210-7.

図 1 Alcian blue-PAS 染色 a) 对照群, b) Benzo[a]pyrene (BaP) 3 回投与群 (x100), c) BaP 1 回投与群 (x100), d) BaP 1 回投与群 (x200)

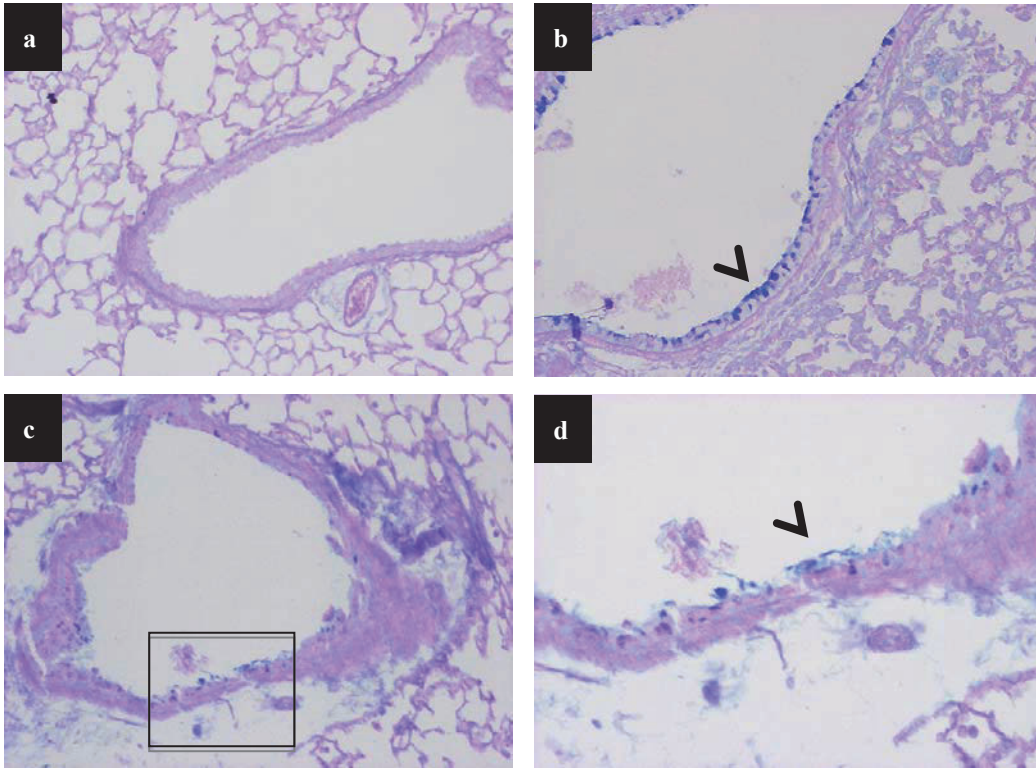
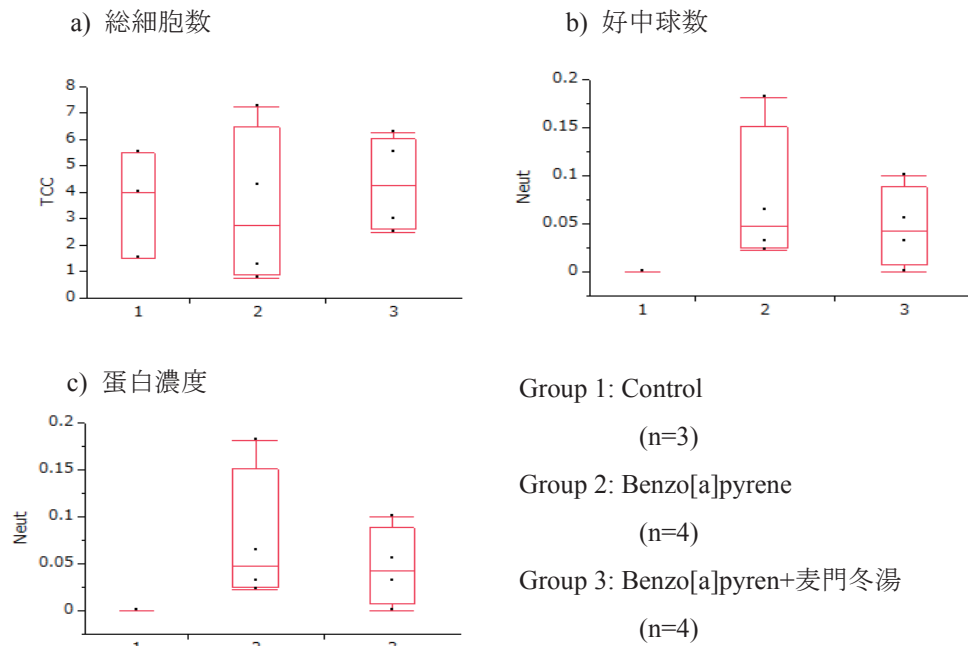


図 2 気管支肺胞洗浄液



分担研究報告書

ダイオキシンによるマウス・セレン結合性タンパク質誘導の毒性学的意義：
遺伝子欠損マウスを用いた検討

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

研究要旨 当研究室における過去の検討から、ダイオキシン曝露により、肝臓のセレン結合性タンパク質 (SeBP1) が顕著に誘導されることを見出している。本研究では、SeBP1 誘導とダイオキシン毒性との関連性を明確にすることを目的として SeBP1 ノックアウト (KO) マウスを作製した。KO および野生型マウスに 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) を単回腹腔内投与し、毒性発現状況を比較した結果、TCDD 曝露により生じる体重増加抑制、肝臓肥大ならびに胸腺萎縮の程度に大きな違いは認めなかった。さらに、肝臓における芳香族炭化水素受容体活性化に基づく遺伝子発現上昇、並びに脂質過酸化の増大においても野生型との差異は観察されなかった。以上の結果から、SeBP1 誘導は少なくとも上記の急性毒性の発現や軽減には寄与しないことが示唆された。

A. 研究目的

ダイオキシン類は、消耗症、免疫抑制、肝障害、発がんプロモーション作用等、多彩な毒性を引き起こすが (1)、それらは細胞の可溶性画分に存在する芳香族炭化水素受容体 (AhR) の活性化を通して生起すると考えられている (2)。活性化した AhR は核内で AhR nuclear translocator とヘテロダイマーを形成し、様々な遺伝子上流に存在するコンセンサス配列 [xenobiotic responsive element (XRE)] に結合することでそれらの遺伝子発現を変動させることが知られている (3)。ダイオキシン類により変動することが報告されている遺伝子は 300 種類以上にものぼるが (3, 4)、どの遺伝子変動が毒性発現に重要であるのかは未だ十分に理解されていない。

当教室では、ダイオキシン類の一種である 3,3',4,4'-pentachlorobiphenyl (PCB126)、および多環芳香族炭化水素の 3-methylcholanthrene (3MC) がラット肝臓

のセレン結合性タンパク質 1 (SeBP1) mRNA およびタンパク質発現を顕著に誘導することを既に報告している (5-7)。さらに、昨年度のマウスを用いた研究により、肝臓 SeBP1 の誘導には AhR 活性化が関わることを突き止めた (平成 22 年度総括・分担研究報告書)。前述の通り、ダイオキシンによる毒性発現には、AhR が中心的な役割を果たすと考えられている。従って、SeBP1 誘導が AhR 活性化を介するという事実は、本誘導がダイオキシン毒性発現に寄与する可能性を示唆する。

本研究は、SeBP1 の誘導とダイオキシン毒性との関連性を明らかにすることを目的とした。本研究ではこの問題を解決するために、SeBP1 ノックアウト (KO) マウスを作製した。KO および野生型マウスそれぞれに最強ダイオキシンである 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) を処理し、急性毒性発現状況を比較することにより、SeBP1 誘導がダイオキシン毒性に関与するか否かを検討した。

B. 研究方法

1. SeBP1 KO マウスの作製

SeBP1 KO マウスは、SeBP1 遺伝子の第 3 エクソンから第 11 エクソンまでをネオマイシン耐性遺伝子 (Neo) と置換することにより作製した (Fig. 1A)。3 週齢時に離乳させ、尻尾先端 1 cm 程度を採取して遺伝子型を判別した。採取した尻尾より genomic DNA を抽出し、これを鋳型にして PCR 反応を行った。増幅産物は、アガロース電気泳動に付し、サイズの違いによって遺伝子型を決定した (Fig. 1B)。なお、増幅に用いたプライマーは以下の通りである。SeBP1 (forward, 6363 - 6382 bp), 5'-TTGTTTCCCATCCACTGTCA-3'; SeBP1 (reverse, 7172 - 7191 bp): 5'-CATAGCTGAGTGTTGGGGGT-3'; Neo (forward), 5'-AAC AAGATGGATTGCACGCAGGTTCTCCG-3'; Neo (reverse), 5'-GTAGCCAACGCTATG TCCTGATAG-3'。

2. 動物処理

4 週齢の野性型および KO マウスに TCDD を 20 または 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/5 \text{ mL}$ の用量で単回腹腔内投与した。対照群には、corn oil を投与した。投与翌日より一日一回体重を測定し、投与 5 日後に臓器を摘出し重量を測定した。

3. リアルタイム RT-PCR 法

摘出した肝臓より total RNA を抽出し、PrimeScript RT reagent kit (タカラバイオ社) を用いて cDNA を調製した (8)。これを鋳型とし、Fast SYBR Green Master Mix (Life Technologies 社) を用いて目的タンパク質の mRNA 発現を定量した。内標準として β -actin を使用し、ターゲットタンパク質の mRNA 発現水準を β -actin に対する割合として算出した。PCR 増幅には以下のプライマーを使用した: SeBP1 (forward), 5'-CTGATACTGCCTGGTCTCA-3'; SeBP1 (reverse): 5'-AGTGGCTGGTGTG CAAAC-3'; cytochrome P450 (Cyp) 1a1 (forward): 5'-CTCATTGAGCATTGTCAGG

ACAG-3'; Cyp1a1 (reverse): 5'-CATGAGGC TCCACGAGATAG-3'; β -actin (forward): 5'-GATTACTGCTCTGGCTCCTA-3'; β -actin (reverse): 5'-TCCTGCTTGCTGATCCAC-3'。

4. Thiobarbituric acid-reactive substances (TBARS) 測定

摘出した肝臓に 9 倍容量の 1.15% KCl を加えてホモジナイズを行った。このホモジネートを、使用時にさらに 1.15% KCl にて 10 倍希釈を行い、Ohkawa らの方法 (9) に従って TBARS 量を測定した。

(倫理面への配慮)

本研究における動物実験は、「九州大学動物実験規則」第 12 条第 4 号に基づき、動物実験委員会による実験計画の承認を受け、可及的に動物の苦痛を排除して実施した。遺伝子組換え実験に関しては、「九州大学遺伝子組換え実験安全管理規則」第 10 条の規定に基づき、遺伝子組換え実験安全委員会による実験計画の承認を受けた上で実施した。

C. 研究結果

遺伝子型解析の結果、野生型、ヘテロ型および KO 型マウスの PCR 増幅産物には明瞭な違いが確認され (Fig. 1B)、これらのうち KO マウスを選別して飼育を継続した。なお、SeBP1 KO マウスも野性型マウスと同様に正常に発育し、生産能力や血清成分値等にも殆ど違いは観察されなかった (データ未掲載)。

まず、TCDD による遺伝子発現変動状況を確認するため、野性型および KO マウスそれぞれに TCDD を腹腔内投与し、肝臓における SeBP1 ならびに Cyp1a1 の発現変動を解析した。その結果、KO マウスの肝臓においては、SeBP1 mRNA の基礎的発現は観察されず、TCDD による誘導も起こらないことが確認された (Fig. 2)。一方、ダイオキシンにより高感度に誘導する遺伝子である Cyp1a1 に関しては、KO マウスも野性型と同様に顕著な発現

誘導が観察され、AhR 依存的な遺伝子発現変動は、両マウス間で差がないことが確認された (Fig. 2)。

高用量 TCDD の曝露は、体重増加抑制を主症状とする消耗症を惹起する (1)。そこで次に、これに対する SeBP1 誘導の関与を明らかにするために、TCDD 処理後の KO および野性型マウスそれぞれの経日的体重変化を測定した。検討の結果、KO および野性型間で TCDD による体重増加抑制作用の程度に違いは認められず、SeBP1 誘導は消耗症発現には寄与しないことが示唆された (Fig. 3)。TCDD 投与 5 日後における肝臓、脾臓および胸腺重量を測定したところ、TCDD による肝臓肥大、ならびに胸腺萎縮に対しても SeBP1 欠損は影響を与えなかった (Table 1)。

TCDD は酸化的ストレスを増大させ、これらが毒性発現に寄与することが報告されている (10, 11)。そこで、TCDD による酸化的ストレス増大に対する影響を検討するために、肝臓における TBARS 値を測定した。その結果、TCDD による TBARS 値の上昇に関しても KO および野性型マウス間での違いは認められなかった (Fig. 4)。

D. 考 察

本研究では、ダイオキシンによる SeBP1 の誘導と毒性との関連性を明確にするため、SeBP1 KO および野性型マウスに TCDD を処理し、野生型との毒性発現状況の違いを検討した。その結果、高用量のダイオキシン曝露により出現する代表的な毒性である体重増加抑制、肝臓肥大、胸腺萎縮、ならびに酸化的ストレスの増大に対して、両マウス間で程度に違いが確認されなかった。このことから、ダイオキシンによる SeBP1 誘導は、少なくとも上記の毒性に対して見る限り、それらの発現には関与しないことが示唆された。また、

SeBP1 の誘導がダイオキシン毒性に拮抗するための防御的応答であるなら、SeBP1 の欠失は毒性増強をもたらさなければならない。しかし、本研究ではこれも観察されなかったことから、SeBP1 の誘導はダイオキシン毒性の軽減にも働かないことが示唆された。

本研究での成果をもってしても、SeBP1 の誘導が全ての TCDD 毒性に関与しないと結論づけることはできない。本検討では、20 および 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ のかなりの高用量を用いて検討を行った。これは、本研究ではダイオキシンが示す急性毒性に焦点を絞ったためである。しかし、慢性的あるいは低用量の曝露で出現する毒性に対して SeBP1 の誘導が関与しうるか否かは不明である。TCDD によるマウス肝臓 SeBP1 の誘導は、少なくとも 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ より起こることから (データ未掲載)、より低い用量で出現する毒性に焦点を当てた解析を行うことで SeBP1 誘導と毒性との関連性が見出せる可能性がある。また、マウスには SeBP1 と相同性が非常に高い SeBP2 (相同性: 97%) が存在することも考慮すべき点である (12)。SeBP2 は、生体内での局在は SeBP1 と若干異なるもの (12)、その相同性の高さから機能的連携が示唆されている。ダイオキシンによる応答性に関しても、SeBP1 は誘導されるのに対し、SeBP2 は抑制されることから (データ未掲載)、両タンパク質の関連性については注視すべき点である。このように、ダイオキシンによる SeBP1 誘導意義に関しては、異なる毒性指標での解析を行うとともに、SeBP2 との関係性も考慮して更なる解析を行う必要がある。

E. 結 論

ダイオキシンによる SeBP1 の発現誘導は、体重増加抑制、肝臓肥大・脂質過酸化および胸腺萎縮の毒性発現には寄与しないことが示唆された。

F. 研究発表

1. フォーラム 2011: 衛生薬学・環境トキシコロジー (金沢、2011 年 10 月)
2. 第 28 回日本薬学会九州支部大会 (福岡、2011 年 12 月)

G. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

H. 参考文献

- 1) Poland, A., Knutson, J. C., *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **26**: 371-399 (1982).
- 2) Fernandez-Salguero, P. M., Hilbert, D. M., Rudikoff, S., Ward, J. M., Gonzalez, F. J. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **140**: 173-179 (1996).
- 3) Mimura, J., Fujii-Kuriyama, Y., *Biochim. Biophys. Acta*, **1619**: 263-268 (2003).
- 4) Rowlands, J. R., Budinsky, R., Gollapudi, B., Novak, R., Abdelmegeed, M., Cukovic, D. and Dombkowski, A. *Chemosphere*, **85**: 232-238 (2011).
- 5) Ishii, Y., Hatsumura, M., Ishida, T., Ariyoshi, N., Oguri, K. *Chemosphere*, **32**: 509-515 (1996).
- 6) Ishii, Y., Hatsumura, M., Ishida, T., Ariyoshi, N., Oguri, K. *Toxicol. Lett.*, **87**: 1-9 (1996).
- 7) Ishida, T., Tasaki, A., Fukuda, Y., Ishii, Y., Oguri, K. *Environ. Toxicol. Pharmacol.*, **6**: 249-255 (1998).
- 8) Matsumoto, Y., Ishida, T., Takeda, T., Koga, T., Fujii, M., Ishii, Y., Fujimura, Y., Miura, D., Wariishi, H., Yamada, H., *J. Toxicol. Sci.*, **35**: 365-373 (2010).
- 9) Ohkawa, H., Ohishi, N. and Yagi, K. *Anal. Biochem.*, **95**: 351-358 (1979).
- 10) Yoshida, R. and Ogawa, Y. *Ind. Health*,

38: 5-14 (2000).

- 11) Hassoun, E. A., Al-Ghafri, M. and Abushabam, A. *Free Radic. Biol. Med.*, **35**: 1028-1036 (2003).
- 12) Bartolone, J. B., Sparks, K., Cohen, S. D., Khairallah, E. A., *Biochem. Pharmacol.*, **36**: 1193-1196 (1987).

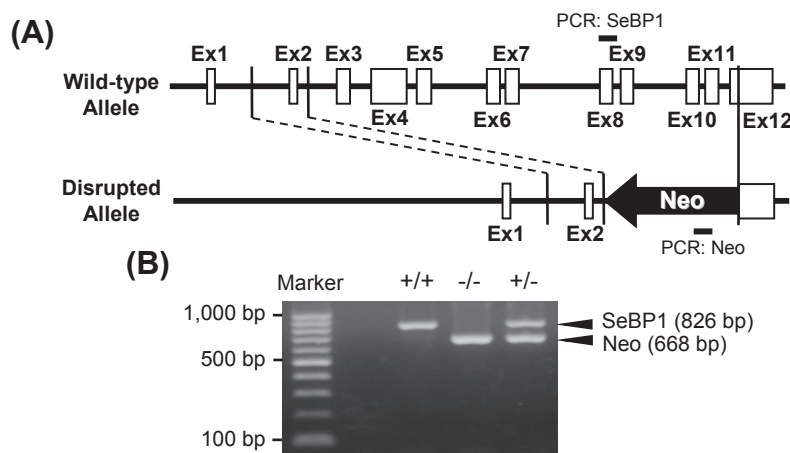


Fig. 1. Construction of targeting allele for knocking out SeBP1 gene (A), and genotyping (B). (A) The region spanning exon (Ex) 3 and 12 of native SeBP1 gene was replaced by neomycin-resistant gene (Neo) in the knockout allele. (B) PCR products were electrophoresed in 2% agarose gel. The location of regions used for distinguishing SeBP1 (829 bp) and Neo (668 bp) alleles is shown by short horizontal bars in (A). The genotypes of mouse are represented as +/+ (wild-type), +/- (hetero-type) and -/- (null-type).

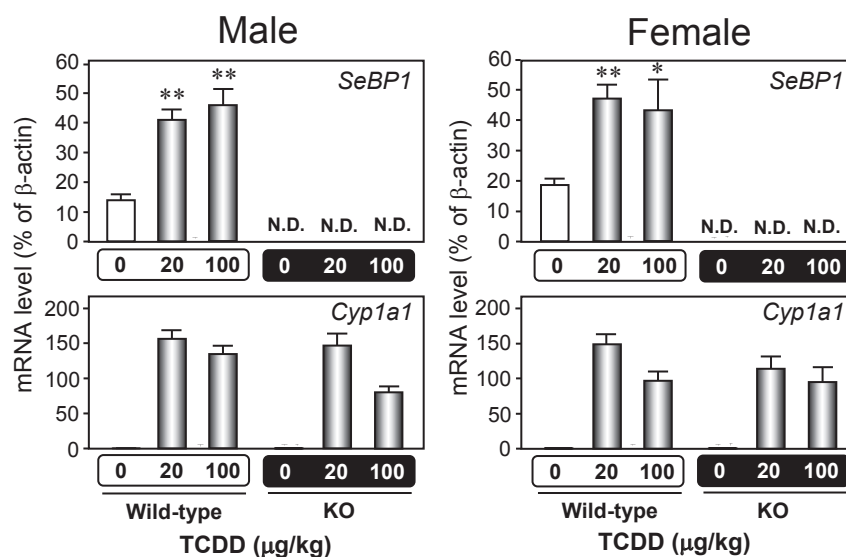


Fig. 2. Induction by TCDD of the hepatic mRNAs coding for Cyp1a1 and SeBP1 in the wild-type and SeBP1 KO mice. Each bar represents the mean \pm S.E.M. of 5-12 mice. Significantly different from each control group; * p <0.05 and ** p <0.01. N.D.; not detectable.

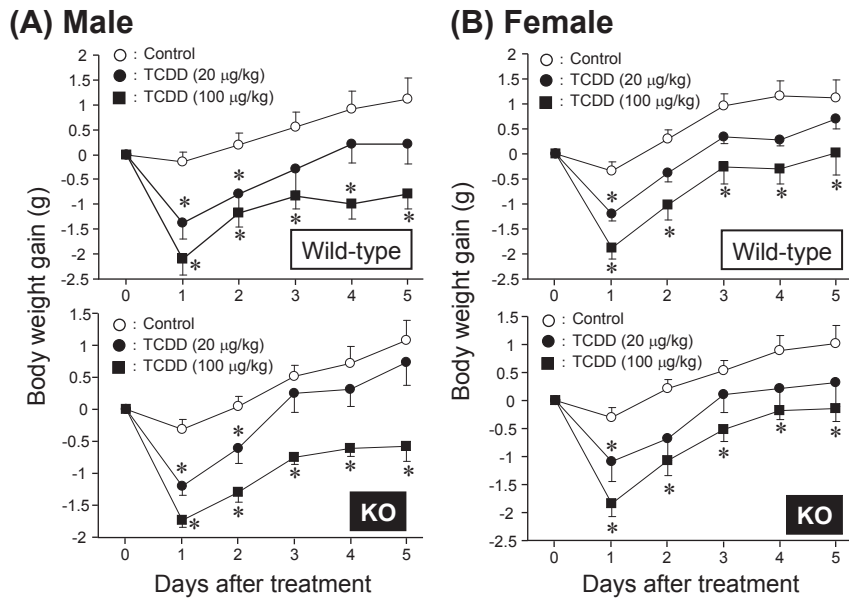


Fig. 3. The effect of TCDD on the body weight gain of wild-type and SeBP1 KO mice. Each plot represents the mean \pm S.E.M. of 5-12 mice. Significantly different from each control group; * $p < 0.05$.

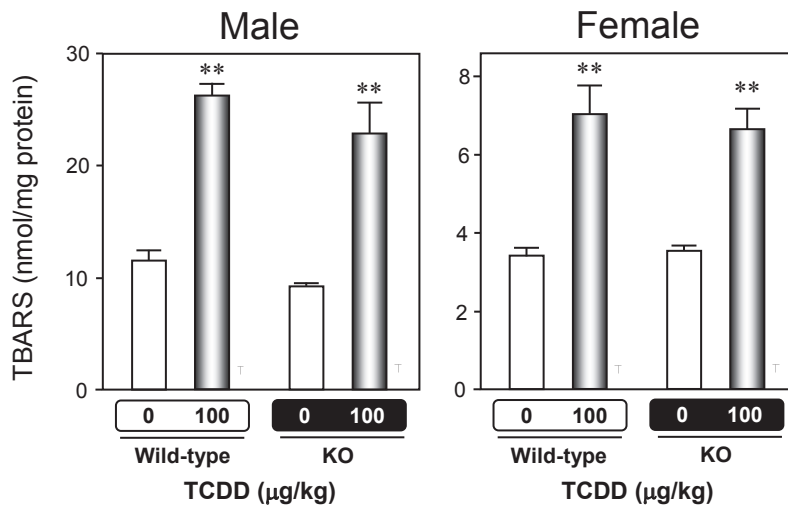


Fig. 4. The effect of TCDD on hepatic TBARS content in the wild-type and SeBP1 KO mice. Each bar represents the mean \pm S.E.M. of 3-6 mice. Significantly different from each control group; * $p < 0.05$ and ** $p < 0.01$.

Table 1. The effect of TCDD on the organ weights in wild-type and SeBP1 KO mice.

Genotype	TCDD ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	Organ weight (% of body weight)		
		Liver	Spleen	Thymus
Male				
Wild-type	0	5.64 ± 0.16	0.34 ± 0.02	0.31 ± 0.01
	20	$7.42 \pm 0.11^{**}$	0.32 ± 0.01	$0.18 \pm 0.01^{**}$
	100	$7.50 \pm 0.43^{**}$	0.38 ± 0.05	$0.12 \pm 0.00^{**}$
KO	0	5.39 ± 0.10	0.37 ± 0.02	0.31 ± 0.02
	20	$7.26 \pm 0.14^{**}$	0.35 ± 0.01	$0.19 \pm 0.01^{**}$
	100	$6.88 \pm 0.28^{**}$	0.42 ± 0.05	$0.11 \pm 0.01^{**}$
Female				
Wild-type	0	5.50 ± 0.08	0.40 ± 0.02	0.38 ± 0.01
	20	$6.67 \pm 0.10^{**}$	0.36 ± 0.01	$0.20 \pm 0.01^{**}$
	100	$7.59 \pm 0.16^{**}$	0.45 ± 0.03	$0.16 \pm 0.01^{**}$
KO	0	5.18 ± 0.10	0.38 ± 0.02	0.38 ± 0.02
	20	$6.59 \pm 0.16^{**}$	0.35 ± 0.01	$0.23 \pm 0.03^{**}$
	100	$7.43 \pm 0.14^{**}$	0.35 ± 0.02	$0.14 \pm 0.01^{**}$

Each value represents the mean \pm S.E.M. of 5-12 mice. Significantly different from the control: $^{**}p < 0.01$.

分担研究報告書

ダイオキシンによるメタボローム変動:毒性発現に寄与する変動成分の探索

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

研究要旨 本研究では、ダイオキシン毒性に関与しうる生体内成分を探索するため、ダイオキシン曝露によるメタボローム変動を解析した。雄性ラットに 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin を処理し、肝臓、血清、尿および糞におけるメタボローム解析を行った結果、以下の変動が推定された: 1) 糞および肝臓中における多数の脂肪酸および胆汁酸類の変動、2) 尿および血清中における複数のビタミンおよびアミノ酸類の変動、および 3) ロイコトリエン B4 (LTB4) の肝臓への蓄積。LTB4 は強力な炎症作用を有するため、これの異常蓄積はダイオキシンによる肝障害誘発に直結する可能性が考えられる。LTB4 蓄積と符合して、TCDD 曝露により肝臓の LTB4 合成酵素の誘導および代謝酵素の低下が認められた。従って、TCDD はこれらの変動を介して肝臓に LTB4 を異常蓄積させ、これが肝障害を誘起する要因となる可能性が見出された。

A. 研究目的

環境汚染物質であるダイオキシンは、消耗症、肝障害および免疫機能障害等の多様な毒性を引き起こす (1)。これらの多くは、細胞質に存在する芳香族炭化水素受容体 (AhR) の活性化を起点とした遺伝子発現変動に基づくと考えられている (2, 3)。変動する遺伝子は数百種類にものぼり (3, 4)、毒性と直結する変動遺伝子の同定が、ダイオキシン毒性に対する予防/対策を構築する上で必須である。しかし、未だこの課題は達成されていない。ダイオキシン依存的に発現変動する遺伝子を個別に解析する研究の有用性は否定しないが、対象となる遺伝子の数の多さを考えると、決定的な証拠に到達するには多くの困難も予想される。一方、遺伝子発現変動は結果として生体内低分子成分の変動をもたらす、毒性発現にはこれが直接的に関与する可能性もある。しかし、このような観点からの研究は十分には行われていない。本研究は、ダイオキシン曝露による生体内成分

の変動を網羅的に解析するため、超分解能液体クロマトグラフィー/飛行時間型質量分析計 (UPLC-TOF-MS) を用いたメタボロミクスを行った。さらに、得られた表現型情報 (生体内成分の変動) よりダイオキシン毒性に直結しうる変動成分に注目した検討も実施した。

B. 研究方法

5 週齢の Wistar 系雄性ラットを代謝ケージにて飼育し、最強毒性のダイオキシンである 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD; 60 $\mu\text{g}/\text{kg}/2 \text{ mL}$) あるいはコントロールとして corn oil を単回経口投与した。投与翌日より経日的に体重ならびに糞尿の排泄量を測定した。さらに、投与 7 日後に血液および肝臓を採取した。

採取した糞、尿、血液および肝臓は、水-メタノールを用いて極性成分を抽出後、C18 カラムを装着した UPLC-TOF/MS に付してメタボローム変動を解析した。データ解析は、主成分分析法および直交型部

分的最小二乗法を用いて行った。後者により得られた S-plot をもとに有意な変動(相関係数が 0.8 以上または -0.8 以下)を示す質量イオン (m/z) を抽出し、質量と保持時間をデータベースと照合することにより変動成分を推定した。データベースは以下のものを参照した：Human Metabolome Database (URL: <http://www.hmdb.ca>) および Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (URL: <http://www.genome.jp>)。

mRNA 発現変動は、リアルタイム RT-PCR 法により解析した (5)。肝臓より total RNA を抽出し、PrimeScript RT reagent kit (タカラバイオ社) を用いて cDNA を合成した。これを鋳型とし、Fast SYBR Green I Master Mix (Life Technologies 社) を用いて目的タンパク質の mRNA 発現変動を解析した。ターゲット mRNA の発現は、 β -actin mRNA に対する相対的な割合として算出した。

(倫理面への配慮)

本研究における全ての動物実験は、「九州大学動物実験規則」第 12 条第 4 号に基づき、動物実験委員会による実験計画の承認を受け、可及的に動物の苦痛を排除して実施した。

C. 研究結果

本研究において用いた TCDD 曝露条件により、典型的なダイオキシン毒性が誘起されることを確認するため、体重増加抑制、肝臓肥大、および胸腺萎縮を指標として検討を行った。その結果、曝露翌日より有意な体重増加抑制が観察され (Fig. 1A)、投与 7 日後において肝臓肥大および胸腺萎縮も確認された (Fig. 1B)。さらに、一日ごとの糞尿の排泄量を測定した結果、糞の排泄量はダイオキシン依存的に減少ないし減少傾向を示した (Fig. 1C)。

続いて、UPLC-TOF/MS を用いて糞、尿、血清および肝臓のメタボローム解析を行

った。主成分分析の結果を、プロフィール異同評価に用いられるスコアプロットとして表したものを Fig. 2A-D のそれぞれの左に示す。全ての組織において control および TCDD 曝露群間のプロットが明らかに剥離していることが確認され、TCDD 曝露により顕著なメタボローム変動が生じることが示唆された。これを支持して、直交型部分的最小二乗法を用いて得られる S-plot では、どの組織においても、多くのフラグメントイオンが TCDD によって増減することが確認された (Fig. 2A-D、右)。この解析では、相関係数 >0.8 もしくは <-0.8 の領域に存在する質量イオンが TCDD によって有意に変動するものと推定される。S-plot をもとに変動成分を推定したところ、糞および肝臓中においては多くの脂肪酸および胆汁酸類、尿および血清中においては複数のアミノ酸やビタミン類を含む多くの成分の変動が推定された (Table 1)。肝臓における変動成分には、ロイコトリエン B4 (LTB4) が含まれていた (Table 1)。LTB4 は、強力な炎症作用を有することから (6)、局所的な蓄積は障害に直結する因子になりうると考えられる。そこで本研究では、LTB4 変動に焦点を絞り、その機構を明らかにするため、LTB4 合成/代謝酵素群の mRNA 発現変動を解析した。その結果、アラキドン酸から LTB4 前駆体である LTA4 への変換を触媒する 5-lipoxygenase が TCDD によって誘導され、逆に LTB4 代謝酵素 [ω -位 (=20-位) 水酸化] である cytochrome P450 (CYP) 4F1 は減少することが観察された (Fig. 3)。これらの成績は、TCDD によって LTB4 が増加することとよく符合すると考えられた。LTA4 は LTB4 および LTC4 の二種類の LT に変換される。これらの変換反応のうち、LTB4 合成酵素である LTA4 hydroxylase は変動しなかったが、LTC4 への変換を触媒する LTC4 synthase が顕著に減少することが明らか

となった。すなわち、LTC4 合成系が抑制されることで、より多くが LTB4 合成系に流れることが推定され、このことも LTB4 蓄積の一因と考えられた (Fig. 3)。以上の結果から、TCDD は LTB4 合成酵素の誘導ならびに代謝酵素の低下の両者を介して LTB4 の蓄積を引き起こすことが示唆された。

D. 考察

本研究では、ダイオキシシン毒性発現に寄与する生体内成分の変動を探索するため、TCDD 処理したラットより採取した糞、尿、血清および肝臓について、UPLC-TOF/MS を用いたメタボロミクスを実施した。その結果、各組織において顕著なメタボロームの変動が観察された。糞および肝臓中においては、多くの脂肪酸ならびに胆汁酸類の変動が観察され、脂肪吸収障害および β -酸化異常が生じていることが示唆された。また、尿中においてはピペコリン酸の顕著な増加が認められた。ピペコリン酸は、ペルオキシソームにおけるリジン代謝経路の中間体であり、ペルオキシソーム異常により尿中に増加することが知られている (7)。これと相関して、血中においてリジンが増加していることから、TCDD はペルオキシソーム機能抑制を介して、リジン代謝を抑制するものと推察される。ペルオキシソームは、脂肪酸 β -酸化も行っており、肝臓における脂肪酸代謝異常との関連性からも注目すべき点と思われた。

また、尿、血清および肝臓においては、必須アミノ酸であるバリン、トリプトファンおよびフェニルアラニンの低下を含む多数のアミノ酸類が変動することが明らかとなった (これらはラットにおいても必須アミノ酸である)。必須アミノ酸は食物により摂取しなければならないことから、これらの低下は摂食量への影響を介して出現した可能性が高い。事実、本検討条

件下において摂餌量を測定したところ、TCDD 曝露による有意な低下が確認され (データ未掲載)、これがメタボローム変動に一定の寄与を与えたことはまず間違いない。本検討においては、自由摂食条件下でのみの成果であるため、今後摂餌量制限を行った上でのメタボロミクスを実施し、摂餌量に対する影響の有無での比較検討が必須である。一方、血中においてはビタミン B6 の一種であるピリドキサミンが顕著に低下することも見出され、これもアミノ酸代謝異常をもたらす重大な要因と考えられた。その他にもいくつかのビタミン類の変動が観察されたが、これらに関しても栄養状態との関連性が示唆されることから、摂餌量制限による影響に基づいて精査していく必要がある。

さらに、肝臓中においては LTB4 の顕著な蓄積、原料であるアラキドン酸の減少、ならびに代謝物である 20-COOH-LTB4 の増加が観察され、LTB4 の合成/代謝異常が生じているものと考えられた。その可能性を検討するために、肝臓における LTB4 合成酵素および代謝酵素の mRNA 発現変動を解析した結果、合成酵素の誘導ならびに代謝酵素の減少が確認された。従って、TCDD はこれらの発現変動を介して LTB4 の肝臓への蓄積を惹起することが強く示唆された。LTB4 は、肝臓障害の誘発ならびに増悪に関与することが報告されており (8)、TCDD による肝臓障害に直結する有力候補と考えられる。本検討では、LT 合成酵素および代謝酵素変動の機構を明らかにできなかったが、サイトカイン類の変動が可能性の一つとして考えられる。ダイオキシシンは複数のサイトカインの発現を変動させ (9)、さらにはサイトカインに対する感受性を高めると報告されている (10)。LTB4 はサイトカインを増加させることで炎症を惹起する一方、サイトカインにより合成/代謝酵素の発現変動を介した制御を受ける (11, 12)。従って、

サイトカイン、LTB4 蓄積ならびに肝臓障害の三者の関連性について、今後 TCDD によるサイトカイン発現への影響を含め詳細に解析する必要がある。また、AhR 活性化を介して LTB4 合成や代謝に関わる酵素の遺伝子発現変動が生起する可能性も否定できない。ダイオキシン-AhR 複合体が結合する DNA 応答配列 (5'-CGCAC-3') を検索したところ、5-lipoxygenase における 5'-遺伝子上流 10,000 bp までの間には、-7101、および -1742 の 2 ヶ所に存在が確認された。今後、これらの配列が AhR 依存的な遺伝子発現変動に関与するか否かを明らかにすることが望まれる。

E. 結論

TCDD 曝露により顕著なメタボローム変動が生じ、多くの脂肪酸、アミノ酸およびビタミン類等が変動することが明らかとなった。さらに、TCDD は肝臓に LTB4 を異常に蓄積させ、これが肝臓障害を誘起する要因となる可能性が見出された。

F. 研究発表

- 1) 日本薬学会第 132 年会 (札幌、2012 年 3 月)

G. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

H. 参考文献

- 1) Poland, A., Knutson, J. C., *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **26**: 371-399 (1982).
- 2) Fernandez-Salguero, P. M., Hilbert, D. M., Rudikoff, S., Ward, J. M., Gonzalez, F. J. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **140**: 173-179 (1996).
- 3) Mimura, J., Fujii-Kuriyama, Y., *Biochim. Biophys. Acta*, **1619**: 263-268 (2003).
- 4) Rowlands, J. R., Budinsky, R., Gollapudi, B., Novak, R., Abdelmegeed, M., Cukovic, D., Dombkowski, A. *Chemosphere*, **85**: 232-238 (2011).
- 5) Matsumoto, Y., Ishida, T., Takeda, T., Koga, T., Fujii, M., Ishii, Y., Fujimura, Y., Miura, D., Wariishi, H., Yamada, H., *J. Toxicol. Sci.*, **35**: 365-373 (2010).
- 6) Ford-Hutchinson, A. W. *Crit. Rev. Immunol.*, **10**: 1-12 (1990).
- 7) Steinberg, S. J., Dodt, G., Raymond, G. V., Braverman, N. E., Moser, A. B., Moser, H. W. *Biochim. Biophys. Acta*, **1763**: 1733-1748 (2006).
- 8) 溝口靖紘, 阪上吉秀, 河田則文 *Ther. Res.*, **9**: 840-845 (1988).
- 9) Haarmann-Stemann, T., Bothe, H., Abel, J. *Biochem. Pharmacol.*, **77**: 508-520 (2009).
- 10) Moos, A. B., Baecher-Steppan, L., Kerkvliet, N. I. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **127**:331-335 (1994).
- 11) Crooks, S. W., Stockley, R. A. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, **30**: 173-178 (1998).
- 12) Kalsotra, A., Anakk, S., Brommer, C. L., Kikuta, Y., Morgan, E. T., Strobel, H. W. *Arch. Biochem. Biophys.*, **461**: 104-112 (2007).

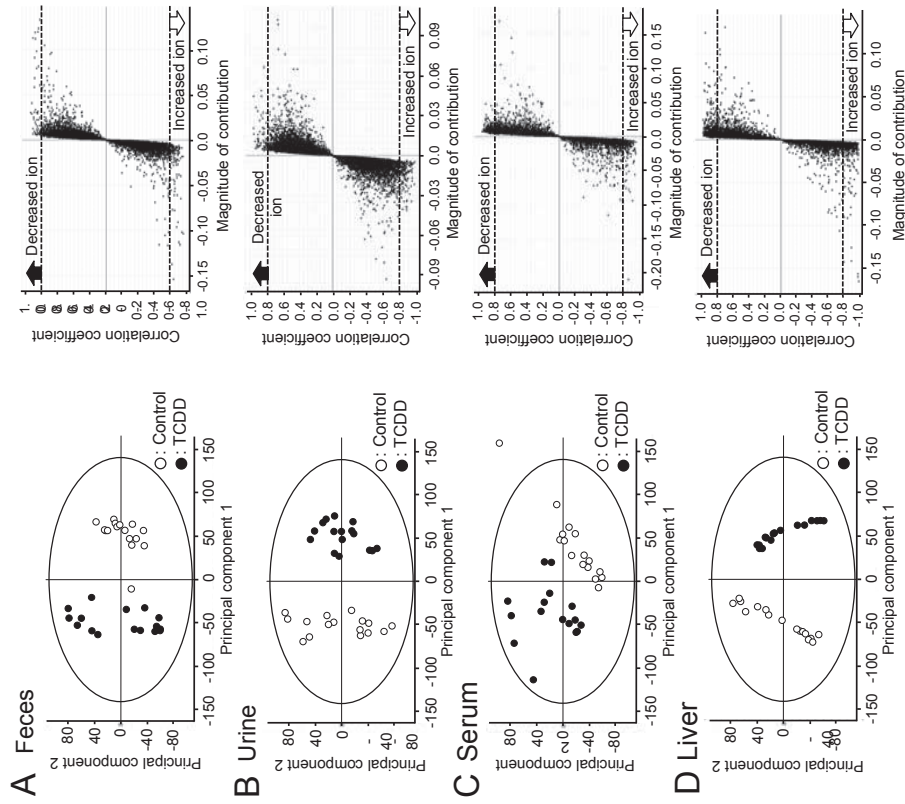


Fig. 2. Principal component analysis for the metabolomic profile of the feces, urine, serum and liver in male pubertal rats exposed to TCDD (each n=16), and ions contributing to a change in metabolome by TCDD. Each panel represents the data of feces (A) urine (B) serum (C) and liver (D). In each figure of A-D, the left and right figures show the Score plot and S-plot based on principal component analysis, respectively.

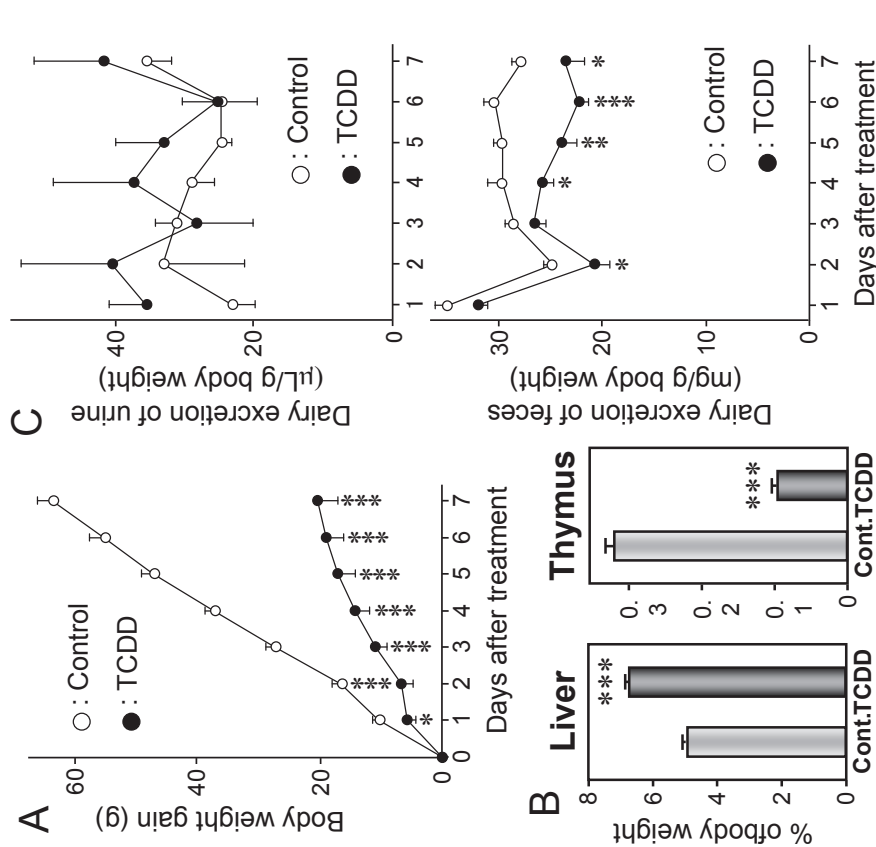


Fig. 1. The effects of TCDD on the body weight gain (A), tissue weight (B) urine volume/feces amount (C) in male pubertal rats. (A and C) Each plot represents the mean \pm S.E.M. of 3-16 rats. (B) Each bar represents the mean \pm S.E.M. of 16 rats. Significantly different from control group; *, $p < 0.05$, **, $p < 0.01$ and ***, $p < 0.001$.

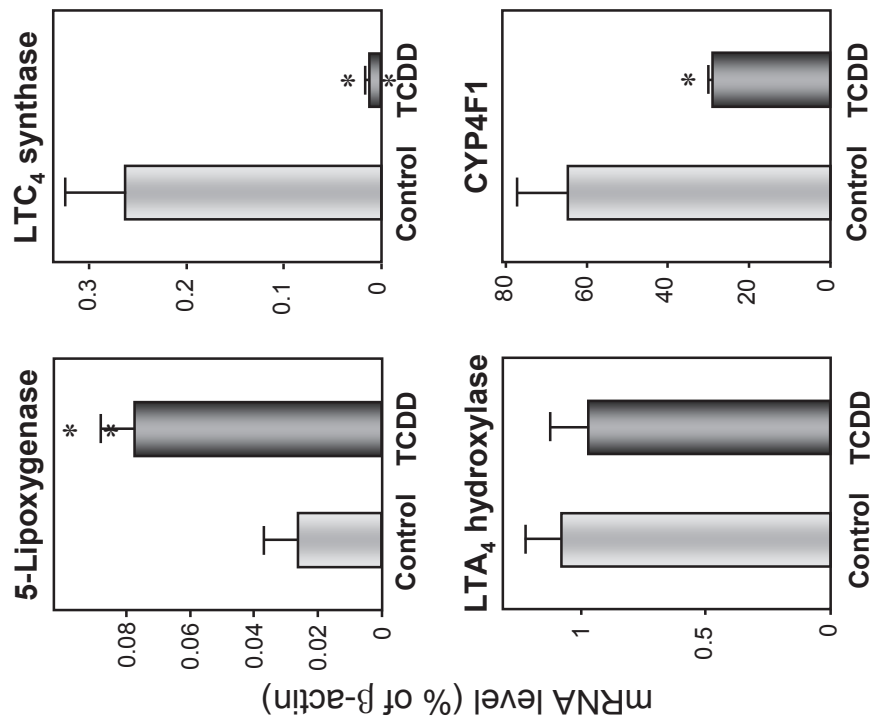


Fig. 3. The effect of TCDD on the hepatic expression of mRNAs coding for leukotriene synthesizing and metabolizing enzymes in male pubertal rats. Each bar represents the mean \pm S.E.M. of 5 rats. Significantly different from control group; *, $p < 0.05$ and **, $p < 0.01$. LT: leukotriene.

Table 1. Representative cellular ingredients, the levels of which are altered by TCDD treatment, in the feces, urine, serum and liver of male pubertal rats.

Samples	Cellular ingredients altered by TCDD (60 µg/kg)			
	↓↓ ^a	↓ ^a	↑ ^a	↑↑ ^a
Feces	Palmitoleic acid Stearic acid Linoleic acid Linolenic acid 17 α ,21-Dihydroxyprogrenolone 17 α -Methyltestosterone	None	Pentadecanoic acid Palmitic acid Heptadecanoic acid Glycerol monomyristate	3-Hydroxystearate 3-Oxostearate Myristic acid Oleic acid 20-COOH-LTB4
Urine	Metanephrine Dopaquinone Imidazole acetaldehyde N-Isovalerylglycine 2-Amino adipate semialdehyde 5-Hydroxyindoleacetic acid 4-Aminohippurate 1-Methyladenosine Uracil Deoxycytidine Dodecanedioic acid Tridecanoic acid Estradiol	Nicotinurate 1-Methylguanosine Pantetheine	Uric acid Aldosterone hemiacetal Indican	N-Acetylhistidine N-Acetylglutamine Nicotinamide-N-oxide Pipicolate N-Phenylacetamide 4-Hydroxyretinoic acid Glucono-1,5-lactone LTA4

Table 1. Continued.

Serum	Pyridoxamine Monoglyceride	4-Aminophenylalanine Uric acid 3-Oxostearate Phosphatidylethanolamine 17 α ,21-Dihydroxypregnenolone 17 α -Methyltestosterone	Glucuronate	Lysine Nicotineamide-N-oxide N-Methyl-4-pyridone-3-carboxamide Imidazole acetaldehyde Retinoic acid 5-Hydroxyeicosatetraene
Liver	Valine Lauric acid Phosphatidylethanolamine Glycocholate Glycochenodeoxycholate Taurochenodeoxycholate 17 α -Methyltestosterone	Phenylalanine Tyrosine Tryptophan Myristic acid Palmitic acid Palmitoleic acid Stearic acid Oleic acid Linoleic acid Linolenic acid Arachidonic acid Tetrahydrocorticosterone Glycerol monomyristate Glycerol monopalmitate	Glycerol-3-phosphate	Glutamine Carnitine Butyrylcarnitine AMP Sialate LTB4 5-Hydroxyeicosatetraenoate 5-Hydroperoxyeicosatetraenoate

^aThe magnitude in alteration is expressed as the following symbols: ↓↓ and ↑↑, increase and decrease by more than double from control, respectively; ↓ and ↑, increase and decrease within double compared with control, respectively.

分担研究報告書

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

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

研究要旨 油症認定患者は体内のダイオキシン、PCB 濃度が高いため PCB 代謝能が変化していると推察されている。PCB の代謝物である水酸化 (OH) PCB を測定するため血液中ダイオキシン及び PCB 類一斉分析法の精製工程を検討し、OH-PCB 類を同時に測定できる分析法を開発した。本分析法を用い平成 22 年度油症一斉検診の油症認定患者の一部(49 名)の血液中 OH-PCB 濃度を測定した結果、油症認定患者の血液中総 OH-PCB 濃度は一般人の約 4 倍であり、最も濃度の高い OH-PCB 異性体は 4-OH-CB187 であることが明らかになった。平成 22 年度油症一斉検診のダイオキシン類測定対象者 230 名の血液中 OH-PCB 濃度の測定を行い、油症認定患者の血液中 OH-PCB 濃度の実態解明並びにダイオキシン、PCB 類との関連を解析する予定である。

A. 研究目的

「血中 PCB 濃度及び性状の異常」は油症診断基準の所見のひとつである。「血中 PCB 濃度」は一般人でも高い場合があるため「血中 PCB の性状」の異常が重要である。「PCB の性状」とは、PCB のパックドカラムガスクロマトグラムピークパターン (GC パターン) のことであり、その異常とは油症認定患者の PCB GC パターンが一般人とは異なる特有の GC パターンを示すことをさしている。具体的には油症認定患者では血液中 PCB GC パターンの PCB # 118 を主成分とするピーク 1 が相対的に低く、PCB#156 を主成分とするピーク 5 が相対的に高いことに基づいており、最も濃度の高

い PCB#153 を主成分とするピーク 2 を基準として、これに対する比を取ることで、油症認定患者と一般人の違いを明確にすることができる。

生体内に取り込まれた PCB 類は、チトクローム P450 等の酵素により OH-PCB に代謝され排泄されると考えられており、PCB#118 が相対的に低い原因は、油症認定患者は体内のダイオキシン、PCB 濃度が高いため代謝酵素が誘導されていると推察されている。一方、一部の OH-PCB 異性体は甲状腺ホルモンと類似した構造を持つため、レセプターと結合し生体内に残留することが報告され、PCB よりも強い内分泌かく乱作用があるのではないかと懸念さ

れている。

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

B. 研究方法

油症一斉検診で行っている血液中ダイオキシン、PCB 類一斉分析方法の精製工程を検討し、OH-PCB も同時に測定できる一斉分析法を開発した。図 1 に我々が開発した血液中ダイオキシン、PCB 及び OH-PCB 一斉分析法のフローを示した。OH-PCB は 500 種以上の異性体が存在するが、生体内で主に検出される 6 異性体を測定対象とした。表 1 に使用した OH-PCB 標準物質、内部標準を示した。また、表 2 に LC/MS/MS の測定条件(装置)、表 3 に LC/MS/MS の測定条件(Mass)を示した。

分析対象は平成 22 年度油症一斉検診のダイオキシン類測定対象の油症認定患者 230 名である。

(倫理面への配慮)

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

C. 研究結果・考察

OH-PCB の一部異性体は甲状腺ホルモンと類似した構造を持つため、生体内で甲状腺ホルモンレセプターと結合し、残留あるいはホルモン作用をかく乱する可能性があることが報告され、健康影響が危惧され

ている。OH-PCB 類の分析法は血液から抽出、精製後誘導体化し高分解能 GC/MS 等を用いて測定する方法が報告されている。しかし、①誘導体化の際に異性体により反応性が異なる可能性があること、②LC/MS/MS を用い分離測定が出来れば誘導体化を省略できること、③我々の血液中ダイオキシン、PCB 類一斉分析法で同時に OH-PCB も分析することができればより簡便に多種類の化学物質の測定が可能になるため、新たな分析法を開発した。現在、従来の OH-PCB 分析法である誘導体化し高分解能 GC/MS を用いた測定を行っている国内の他機関と同一試料を用いたクロスチェックを実施している。

平成 22 年度油症一斉検診の油症認定患者の一部(49 名)の血液中 OH-PCB 濃度を測定した結果を表 4 に示した。総 OH-PCB 濃度の平均値は 514pg/g (53-1740pg/g)で最も濃度の高い OH-PCB の異性体は 4-OH-2, 2', 3, 4', 5, 5', 6-HpCB (4-OH-CB187)であった。油症認定患者は PCB に汚染された食用油を摂取しているため血液中総 PCB 濃度の平均は約 5ppb と一般人の平均値より数倍高い。油症認定患者の血液中総 OH-PCB 濃度も、先行研究で報告されている一般人血液中総 OH-PCB 濃度の約 4 倍であった。OH-PCB 濃度は生体の代謝機能や体内の化学物質濃度・組成により異なることが推測され今後の解析が必要と考えている。現在、平成 22 年度油症一斉検診のダイオキシン類測定対象の油症認定患者 230 名の血液中 OH-PCB 濃度を測定中である。

D. 結論

少量の血液からダイオキシン、PCB、OH-PCB 類を同時に測定できる一斉分析法を開発し、平成 22 年度油症一斉検診の油

症認定患者の一部(49名)の血液中 OH-PCB 濃度を測定した。その結果、油症認定患者の血液中総 OH-PCB 濃度は一般人の約 4 倍であることが明らかになった。平成 22 年度油症一斉検診のダイオキシン類測定対象者 230 名の血液中 OH-PCB 濃度の測定を行い、油症認定患者の血液中 OH-PCB 濃度の実態解明並びにダイオキシン、PCB 類との関連を解析する予定である。

E. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Tobiishi K. , Todaka T. , Hirakawa H
Hori T. , Kajiwara J. , Hirata T. ,
Iida T. , Uchi H. , Furue M.
Measurement Method for
Hydroxylated Polychlorinated
Biphenyls in the Blood of Yusho
Patients by Liquid
Chromatography-Electrospray
Tandem Mass Spectrometry. Fukuoka
Igaku Zasshi. 102(4):153-158. 2011
2. Yasutake D. , Hori T. , Kurokawa Y. ,
Kajiwara J. , Tsutsumi T. , Amakura
Y. The Measurement of Hydroxylated
Polychlorinated Biphenyls without
Derivatization using a
high-resolution gas chromatograph
/ high-resolution mass
spectrometer. Organohalogen
Compounds. 73:625-628. 2011
3. Tobiishi K. , Todaka T. , Hirakawa
H. , Hori T. , Kajiwara J. , Hirata T. ,
Iida T. , Uchi H. , and Furue M. :

DETERMINATION OF HYDROXYLATED
POLYCHLORINATED BIPHENYLS
(OH-PCBs) IN THE BLOOD OF YUSHO
PATIENTS BY LC/MS/MS .
Organohalogen Compounds.
73:1608-1610. 2011

2. 学会発表

1. Yasutake D. , Hori T. , Kurokawa Y. ,
Kajiwara J. , Tsutsumi T. , Amakura
Y. The Measurement of Hydroxylated
Polychlorinated Biphenyls without
Derivatization using a
high-resolution gas chromatograph
/ high-resolution mass
spectrometer. 31TH INTERNATIONAL
SYMPOSIUM HALOGENATED PERSISTENT
ORGANIC POLLUTANTS, Brussels ,
Belgium, (2011, August)
2. Tobiishi K. , Todaka T. , Hirakawa
H. , Hori T. , Kajiwara J. , Hirata T. ,
Iida T. , Uchi H. , and Furue M. :
DETERMINATION OF HYDROXYLATED
POLYCHLORINATED BIPHENYLS
(OH-PCBs) IN THE BLOOD OF YUSHO
PATIENTS BY LC/MS/MS . 31TH
INTERNATIONAL SYMPOSIUM
HALOGENATED PERSISTENT ORGANIC
POLLUTANTS, Brussels , Belgium,
(2011, August)

G. 知的所有権取得

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

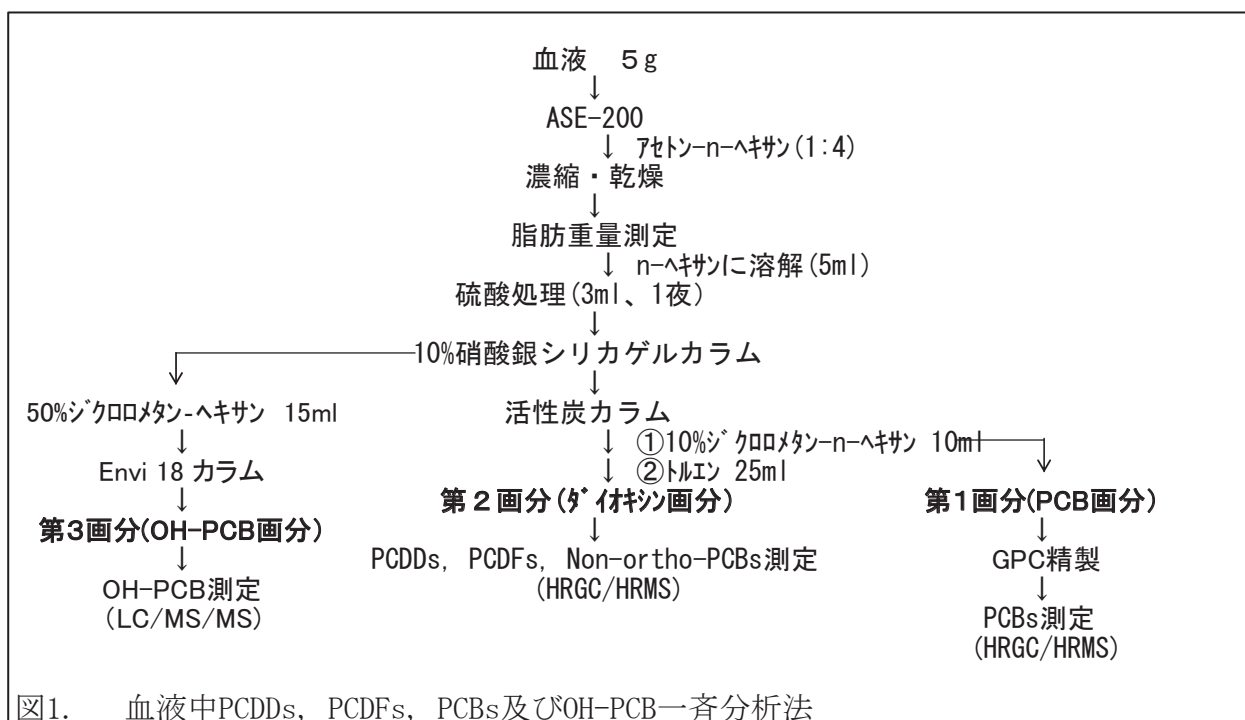


図1. 血液中PCDDs, PCDFs, PCBs及びOH-PCB一斉分析法

表 1. OH-PCBs standards

Compounds	Abbreviation	
4-OH-2,2',4',6,6'-PeCB	4'-OH-CB104	4H104
4-OH-2,3,3',4',5-PeCB	4-OH-CB109	4H109
3-OH-2,2',3',4,4',5-HxCB	3'-OH-CB138	3H138
4-OH-2,2',3,4',5,5'-HxCB	4-OH-CB146	4H146
4-OH-2,2',3,3',4',5,5'-HpCB	4'-OH-CB172	4H172
4-OH-2,2',3,4',5,5',6-HpCB	4-OH-CB187	4H187
OH-[¹³ C ₁₂]-PCBs for internal standards		
Compounds	Abbreviation	
4-OH-2',3,4',5,5'-PeCB	4'-OH-CB120	M4H120
4-OH-2',3,3',4',5,5'-HxCB	4'-OH-CB159	M4H159
3-OH-2,2',3',4,4',5-HxCB	3'-OH-CB138	3H138
4-OH-2,2',3,4',5,5'-HxCB	4-OH-CB146	4H146
4-OH-2',3,3',4',5,5'-HxCB	4-OH-CB159	4H149
4-OH-2,2',3,3',4',5,5'-HpCB	4'-OH-CB172	M4H172
4-OH-2,2',3,4',5,5',6-HpCB	4-OH-CB187	M4H187

表 2 LC/MS/MSによるOH-PCB測定条件(装置)

Instrument	LC: UPLC (Waters) MS/MS: XEVO (Waters)
Column	Ascentis Express C18
Flow Rate	0.2 mL/min.
Injection Volume	10 µL
Column Temperature	40 °C
Mobile Phase	2mM Ammonium acetate : 60 : 40 → 5 : 95 linear gradient
Temperature; Source	120 °C
Desolvation	350 °C
Gas Flow; Cone	Nitrogen, 50 L/hr
Desolvation	Nitrogen, 600 L/hr
Voltage; Cone	40 V
Capillary	2.0kV
Collision	Argon, 10kV
Ionization	ESI-Negative

表 3 LC/MS/MSによるOH-PCB測定条件(Mass)

Compounds	Precursor ion → product ion m/z
OH- PeCB	¹² C 340.87 → 35.0
	¹³ C 352.91 → 35.0
OH- HxCB	¹² C 374.83 → 35.0
	¹³ C 386.87 → 35.0
OH- HpCB	¹² C 408.79 → 35.0
	¹³ C 420.83 → 35.0

表 4 油症認定患者の血液中OH-PCB濃度(2010年、n=49)

	OH-PCB	Mean	Median	Min.	Max.	SD	CV
PeCB-OH	4-OH-CB109	67	56	ND	229	48.1	0.715
HxCB-OH	4-OH-CB146 + 3-OH-CB153	170	160	32	527	99.4	0.585
HpCB-OH	4-OH-CB187	233	206	20	906	178	0.765
	4'-OH-CB172	45	38	ND	143	38.2	0.853
Total OHPCB		514	461	53	1740	336	0.652

ND:Not detected, SD:Arandard deviation,CV:Cocfficient Variation (pg / g)

分担研究報告書

高分解能ガスクロマトグラフ質量分析計を用いた異径キャピラリーカラムによる 血液中ポリ塩化クアテルフェニルの迅速測定法開発に関する研究

研究分担者	平田輝昭	福岡県保健環境研究所	所長
研究協力者	安武大輔	福岡県保健環境研究所	計測技術課 主任技師
	芦塚由紀	福岡県保健環境研究所	生活化学課 研究員
	堀 就英	福岡県保健環境研究所	生活化学課 専門研究員
	黒川陽一	福岡県保健環境研究所	計測技術課 課長
	梶原淳睦	福岡県保健環境研究所	生活化学課 課長
	石黒靖尚	(財)北九州生活科学センター	理事
	飯田隆雄	(財)北九州生活科学センター	理事

研究要旨 油症の診断基準として血液中 PCQ 濃度の測定を行っているが、PCQ の分析法は電子捕獲型検出器付きガスクロマトグラフ(ECD/GC)で定量する方法が用いられている。本研究では ECD/GC の代わりに高分解能 GC/MS (HRGC/HRMS) を用いた PCQ の高速分析を開発し、ECD/GC の測定結果と比較・検証した。その結果、HRGC/HRMS と異径キャピラリーカラムの組み合わせにより、分析時間の大幅な短縮と検出感度の向上が確認された。

A. 研究目的

ポリ塩化クアテルフェニル (PCQ) は、油症患者が摂取したライスオイル中に高濃度に含まれていたことが報告されており、ポリ塩化ジベンゾフラン (PCDF) と同様に、ポリ塩化ビフェニル (PCB) を熱媒体として加熱使用中に生成し、ライスオイルに混入したと考えられる。PCQ は、動物実験により酵素誘導能、肝肥大、胸腺萎縮、体重増加抑制などの毒性は弱いと考えられている。PCQ は、健常者の血液中ではほとんど検出されていないが (平均で 0.02ppb 以下)³⁾、油症患者の血液には健常者に見られないレベルの PCQ が検出されている。そのため、血液中 PCQ 濃度は 1981 年に油症の診断基準に追加され、現在も油症に特徴的かつ有用な基準の一つとなっている。その基準では、血液中 PCQ

濃度は 0.1ppb 以上が「異常に高い濃度」とされ、0.02ppb 以下が「通常みられる濃度」、0.03～0.09ppb が「境界領域濃度」とされている。

PCQ の分析法は前田らにより、完全塩素化物である十八塩素化クアテルフェニル (ODCQ) として電子捕獲型検出器付きガスクロマトグラフ(ECD/GC)で定量する方法として確立され、飯田らによりキャピラリーカラムを用いた高感度な分析法が開発された。また、芦塚らは、分析の小スケール化を行うことによって、分析操作を簡易化及び迅速化した方法を報告している。

ECD/GC は、最新のガスクロマトグラフ質量分析計 (GC/MS) に比べ、機器の感度変動が大きく不安定である。また、ECD は、原理上、機器内に放射性物質、

^{63}Ni を内蔵しているため、機器維持管理及び測定者の健康維持管理が不可欠である。さらに、近年、PCB、PCDF 及びハロゲン化有機化合物等の微量分析の測定機器が、ECD/GC から GC/MS へ移行しており、ECD の老朽化が進んでいる。今回は、これらの問題を解決するために、ECD/GC の代わりに高分解能 GC/MS (HRGC/HRMS) を用いた二種類の異径キャピラリーカラムによる PCQ の高速分析について報告し、ECD/GC の測定結果と比較・検証する。

B. 研究方法

1. 血液試料

油症検診で、39 名（認定患者 14 名、未認定者 25 名）の受診者血液について PCQ の分析を行った。

2. 標準液

PCQ 標準液：PCQ 標準液 (10ng/mL) を完全塩素化して、PCQ 濃度で 5 ng/mL に相当する ODCQ 標準溶液を調整した。この標準溶液から、0.2 ~ 50ng/mL の検量線溶液を n-ノナンで調整し、内標準物質として 1ng/mL の 1,4-塩素化-オルト-ターフェニル (o-TDCQ) を添加した。

3. 試薬・試液

ヘキサン、エタノールは、キシダ化学社製の残留農薬・PCB 分析用を用いた。ジエチルエーテル、ジクロロメタンは関東化学社製の残留農薬・PCB 分析用を用いた。水酸化カリウムは和光純薬株式会社製の特級を、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。硫酸は和光純薬株式会社製の有害金属測定用を、発煙硫酸はキシダ化学社製を用いた。フロリジルは Floridin 社製のものを 130°C で 3 時間活性化させ、アルミナはメルク社製の Aluminiumoxid (70 ~

230mesh) を 130°C で 3 時間活性化後、精製水を 2% 加えてよく混合したものを用いた。

4. 使用機器、測定条件

ECD/GC 測定では、Hewlett-Packard 社 HP5890A (^{63}Ni -ECD) を用いた。ECD/GC の使用カラム及び GC 条件を Table 1 に示す。また、ECD の検出器温度は 350°C とした。HRGC/HRMS 測定では、HRGC は Agilent 社 HP6890N を、HRMS は Waters 社 AutoSpec Premier を用いた。HRGC/HRMS の使用カラム及び GC 条件を Table 1 に示す。また、HRMS の測定条件を Table 2 に示す。

5. 分析方法

血液は、既報にしたがって処理した。分析フローを Fig.1 に示す。ECD/GC 測定では、最終検液を 0.2mL のヘキサン溶液とした。HRGC/HRMS 測定では、内標準物質として 25pg の o-TDCQ を添加し、25 μL のノナン溶液とした。

(倫理面への配慮)

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

C. 結果及び考察

1. キャピラリーカラムの検討

6 種類の異性体を含む ODCQ 混合標準溶液を HRGC/HRMS で測定し、Table 3 に示す 9 種類の化学結合性シリカキャピラリーカラムについて ODCQs の分離を検討した。ODCQ 測定では、50ng/ml の

ODCQs 標準溶液を 1 μ l 注入し、GC 温度は 80°C で 1 分間保持し、1 分間あたり 40°C で昇温、310°C で保持された。Table 3 に示すように、7 種類が (5% フェニル) ーメチルポリシロキサンを液相としたキャピラリーカラムであり、製造元、長さ、内径、膜厚等の違いを検討した。また、(5% フェニル) ーメチルポリシロキサンの液相のほかに、100%ジメチルポリシロキサンや (65% フェニル) ーメチルポリシロキサンなどの液相による違いを検討した。6 種類の ODCQ を各キャピラリーカラムで測定したマスプロトグラムを Fig.2 に示す。DB5 では、長さ 30m、内径 0.25mm、膜厚 0.1 μ m のキャピラリーカラムを基準にして、長さ、内径、膜厚を変更した。その結果、膜厚が 0.25 μ m と厚くなると ODCQ は検出されなかった。また、長さや内径の比較では、キャピラリーカラムの長さが短いほど、内径が太いほど、ODCQ のピークの出現が早く、ピーク数が 5 つから 4 つに減少し、分離度が低下した。液相が (5% フェニル) ーメチルポリシロキサン系で長さ 30m、内径 0.25mm、膜厚 0.1 μ m のキャピラリーカラムにおいて製造元の異なるすべてのキャピラリーカラムでは、6 種類の ODCQ は 5 つのピークに分離した。また、100%メチルポリシロキサンや (65% フェニル) ージメチルポリシロキサンの液相においても、ピークのパターンは異なるが、4 つのピークに分離することが分かった。さらに、キャピラリーカラムの最高使用可能な温度が高いほど、短時間で ODCQ が溶出されることが確認された。したがって、ODCQ 測定で使用するキャピラリーカラムには、高温使用可能で、膜厚が薄く、今回検討したすべてのタイプの液相が有効であることが分かった。

2. ODCQ 用 rapid-Rtx65TG カラムの検討 EDC/GC における ODCQ のガスクロマトグラムでは、各ピークのピーク幅は約 1 分で非常にブロードであり、測定時間は 60 分で、非常に長い。近年、PCB の測定技術の一つとして、2 種類の異径のキャピラリーカラムを用いて PCB 測定時間を 10 分の 1 に短縮することを可能としている⁸⁾。具体的には、GC の注入口側に内径 0.1mm 長さ 1m の内径の小さい不活性シリカキャピラリーカラムを接続し、次に、内径 0.53mm の内径の大きい分析用カラムを接続している。これにより MS の真空状態を利用が可能となり、分析用カラムの分離状態を生かしたまま、高速分析が可能となる。

上記したように、長さ 30m、内径 0.25mm、膜厚 0.1 μ m の (5% フェニル) ーメチルポリシロキサン系キャピラリーカラムが ODCQ 測定に有効であったが、最高使用可能温度が低く、膜厚 0.1 μ m で内径 0.53mm のキャピラリーカラムが市販されていない。また、最高使用温度が高い VF5ht や Quadrex007-65ht の内径 0.53mm のキャピラリーカラム及び VF5MS の同質品で内径 0.53mm のキャピラリーカラムは、市販されていない。そこで、Quadrex007-65ht と同品質である Restek 社製 RTX-65TG (長さ 15m、内径 0.53mm、膜厚 0.1 μ m、最高使用温度 370°C) を分析用カラムとして使用した。今回は、注入口側に内径 0.1mm 長さ 1m の不活性シリカキャピラリーカラムを、次に、内径 0.53mm 長さ 15m の Rtx-65TG を、次に内径 0.32mm 長さ 1m の不活性シリカキャピラリーカラムを接続し、これを ODCQ 用 Rapid-Rtx65TG カラムとした。尚、分析用カラムが内径 0.53mm と大きく GC と MS の間のトランスファーライン

に導入できないため、分析用カラム Rtx-65TG に内径 0.32mm 長さ 1m の不活性シリカキャピラリーカラムを接続した。

HRGC/HRMS を用いて Quadrex 007-65ht (長さ 25m、内径 0.25mm、膜厚 0.1 μ m) と ODCQ 用 rapid-Rtx65TG カラムで ODCQ を測定した結果を Fig.3 に示す。尚、ODCQ 測定では、50ng/ml の ODCQs 標準溶液を 1 μ l 注入し、GC 温度は 80 $^{\circ}$ C で 1 分間保持し、1 分間あたり 40 $^{\circ}$ C で昇温、340 $^{\circ}$ C で 42.5 分間保持された。Fig. 3 に示すように、Quadrex 007-65ht における ODCQ のマスクロマトグラムでは、ピーク幅が 1 分と長く、低濃度領域ではノイズに対するシグナルの比が小さくなり、検出感度も低いと考えられる。rapid-Rtx65TG における ODCQ のマスクロマトグラムでは、ODCQ の溶出時間は早く、ピーク幅も小さくノイズに対するシグナルの比も大きくなり、検出感度も向上すると考えられ、rapid-Rtx65TG の有効性が確認された。しかし、テーリングが存在するため、rapid-Rtx65TG による GC 条件の最適化を行った。

Table1 の条件に従って、Quadrex 007-65ht を用いて ECD/GC で ODCQs を測定したガスクロマトグラムと ODCQ 用 rapid-Rtx65TG を用いて HRGC/HRMS で ODCQs を測定したマスクロマトグラムを Fig.4 に示す。Quadrex 007-65ht を用いた ECD/GC では、約 41 分に 2、2'-ODCQ の最初のピークが、約 52 分に 3、4'-ODCQ の最後のピークが検出された。ODCQ 用 rapid-Rtx65TG を用いた HRGC/HRMS では、約 6.6 分に 2、2'-ODCQ の最初のピークが検出され、約 7.4 分に最後のピークが検出された。ODCQ 用 rapid-Rtx65TG の利用により、ピークの分離を損なうことなく、

HRGC/HRMS における ODCQ 測定時間を ECD/GC に比べて約 7 倍に短縮できた。

3. 検量線及び検出限界

HPLC や GC (GC/MS を含む) などの機器分析では、内標準物質を用いる内標準法を適用できれば、一般的に測定精度が向上し、測定感度も向上すると考えられる。ECD/GC ではクロマトグラム上で重なり合うと想定される内標準物質が、本法では、検出器に高分解能質量分析計を用いているため、ODCQ に 13 C を導入した化合物を内標準物質とすることで、内標準法として機能すると考えられる。しかし、 13 C を導入した ODCQ の市販品は存在しない。内標準法の有効性を検討するため、今回は、*o*-TDCT を内標準物質として ODCQ 標準溶液に添加し、検量線を作成し、検出下限を求めた。検量線は、0.5ng/ml の内標準物質を含む ODCQ 標準液 (PCQ 濃度として、0.2、0.5、2、5、20 及び 50 ng/ml) をそれぞれ 4 μ l ずつ GC に注入し、それぞれのピーク面積から絶対検量線法と内標準法で作成した。また、検出下限値は、0.5ng/ml の内標準物質を含む ODCQ 標準液 (PCQ 濃度として 0.2pg/mL) を 6 回繰り返し測定し、同様に、絶対検量線法と内標準物質法で求めた。Fig.5 に絶対検量線法と内標準法で作成した検量線を示す。Fig.5 に示すように、検量線は、両者とも PCQ 濃度として 0.8~200ng/ml の範囲で原点を通る良好な直線であり、絶対検量線法では相関係数は 0.988、内標準法では相関係数は 0.998 であった。また、装置の検出下限は両方法とも 0.4pg であり、本測定法における血液中の PCQ の検出下限は、絶対検量線法では 0.003ppb、内標準法では 0.002ppb で、両方法に大きな差はなかった。しかし、本測定法では、最終測定検

液の量が $25\mu\text{l}$ と微量であるため、絶対検量線法では濃度の制御や溶液の管理が困難である。したがって、ODCQ 測定では、内標準法が有効であり、 ^{13}C の導入された ODCQ もしくはその類縁化合物の合成が不可欠であると考えられる。

現在、 ^{13}C の導入された ODCQ の合成を依頼している。

4. HRGC/HRMS による血液中 PCQ 測定の検証 (既存法である EDC/GC による ODCQ 測定との比較)

油症患者及び未認定患者の血液試料、39 検体について、Fig.1 の方法に従って ECD/GC 用試料と HRGC/HRMS 用試料に調製し、各分析機器で PCQ を測定した。尚、本検証において、HRGC/HRMS 測定では、血液中に TDCP が存在することから、PCQ の定量には絶対検量線法を用いた。その検証結果について、両測定法における測定結果の比較を Fig.6 に示す。Fig.6 に示すように、HRGC/HRMS での PCQ 測定結果は、ECD/GC での測定結果とほぼ同等であり、高い相関を示した。Fig.6 において低濃度領域は評価しにくいいため、血液中 PCQ が 0.1ppb 以下 (油症の診断基準において血液中 PCQ が 0.1ppb 以上の場合、「非常に高い濃度」と定義されている) の個別の測定結果を Table 4 に示す。Table 4 に示すように、ECD/GC では PCQ が未検出であった血液試料が、HRGC/HRMS では PCQ が検出され、より低濃度の血液試料についても PCQ の検出が可能となった。さらに、PCQ を内標準法で定量すれば、測定精度も向上すると考えられる。

D.まとめ

二種類の異径のキャピラリーカラム

(GC の注入口側に内径の小さいキャピラリーカラム (内径 0.1mm 、長さ 1m)、次に、内径の大きい分析用キャピラリーカラム (内径 0.53mm 、長さ 15m) を用いることで機器分析時間の大幅な短縮と検出感度の向上が確認された。HRGC/HRMS と異径キャピラリーカラムの組み合わせにより、装置の検出下限値は 0.4pg 、血液試料における PCQ の定量下限値は、 0.0008ppb であった。健常者の血液中 PCQ 濃度は平均で 0.02ppb 以下と結論づけられており、目標定量下限値である 0.02ppb を達成することができた。従来法である ECD/GC 測定と本研究の HRGC/HRMS 測定では、油症患者及び健常者を含む血液中 PCQ 濃度は、両方法ともほぼ同等の結果であった。本研究では、HRGC/HRMS 測定において絶対検量線法を用いたが、内標準物質 (^{13}C を導入した ODCQ もしくはその類縁化合物) を合成し、内標準法を採用すれば、PCQ の ECD/GC による測定を HRGC/HRMS による測定に置き換えることが可能である。

E.知的財産権の出願・登録状況

なし。

F.研究発表

1. 論文発表

1) Yasutake D. , Hori T. , Kurokawa Y. , Kajiwara J., Tsutsumi T., Amakura Y. The Measurement of Hydroxylated Polychlorinated Biphenyls without Derivatization using a high-resolution gas chromatograph / high-resolution mass spectrometer . Organohalogen Compounds. 73:625-628. 2011

2) 安武大輔、芦塚由紀、堀就英、黒川陽

一、梶原淳睦、平田輝昭、石黒靖尚、飯田隆雄、内博史、古江増隆：高分解能ガスクロマトグラフ質量分析計を用いた異径キャピラリーカラムによる血液中ポリ塩化クアテルフェニルの迅速測定、福岡医学雑誌 102(4);145-152、2011

2. 学会発表

1) Yasutake D. , Hori T. , Kurokawa Y. , Kajiwara J. , Tsutsumi T. , Amakura Y. The Measurement of Hydroxylated Polychlorinated Biphenyls without Derivatization using a high-resolution gas chromatograph / high-resolution mass spectrometer. 31TH INTERNATIONAL SYMPOSIUM HALOGENATED PERSISTENT ORGANIC POLLUTANTS、Brussels、Belgium、(2011、August).

2) 安武大輔、芦塚由紀、堀就英、黒川陽一、梶原淳睦、平田輝昭(福岡県保環研)、石黒靖尚、飯田隆雄(北九州生科セ)、内博史、古江増隆：高分解能ガスクロマトグラフ質量分析計を用いた血液中塩化クアテルフェニルの迅速測定、第 20 回環境化学討論会(熊本市)、2011 年 7 月 16-18 日

G. 知的所有権取得

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

Table 1 Measurement condition of the gas chromatograph in ECD/GC and HRGC/HRMS

	ECD/GC	HRGC/HRMS
Column type	Quadrex 007-65HT (Length 25m, I.D. 0.25mm, Thickness 0.1 μ m)	1st : Deactivated Silica Column (Length 1m, I.D.0.25mm) 2nd : Restek RTX65TG (Length 15m, I.D.0.53mm, Thickness 0.1 μ m) 3rd : Deactivated Silica Column (Length 1m, I.D.0.32mm)
Injector temperature	300 °C	
Injection method	Splitless	
Injection volume	4 μ l	
He	Head Pressure 25 psi	Flow rate 1.5ml/min
Column temperature	80°C (1min)→30°C/min→320°C (45min)	130°C (1min)→120°C/min→360°C (12.08min)

Table2 The measurement condition of the mass spectrometer for OCDQ

Ionization Mode	EI	
Electron Energy	35 eV	
Ion Source Temperature	270 °C	
Ionization Current	650 μ A	
Transfer Temperature	280 °C	
Resolution	5000	
Selected Ion Monitoring by Loc	Quantification	925.4275
	Confirmation	927.4246

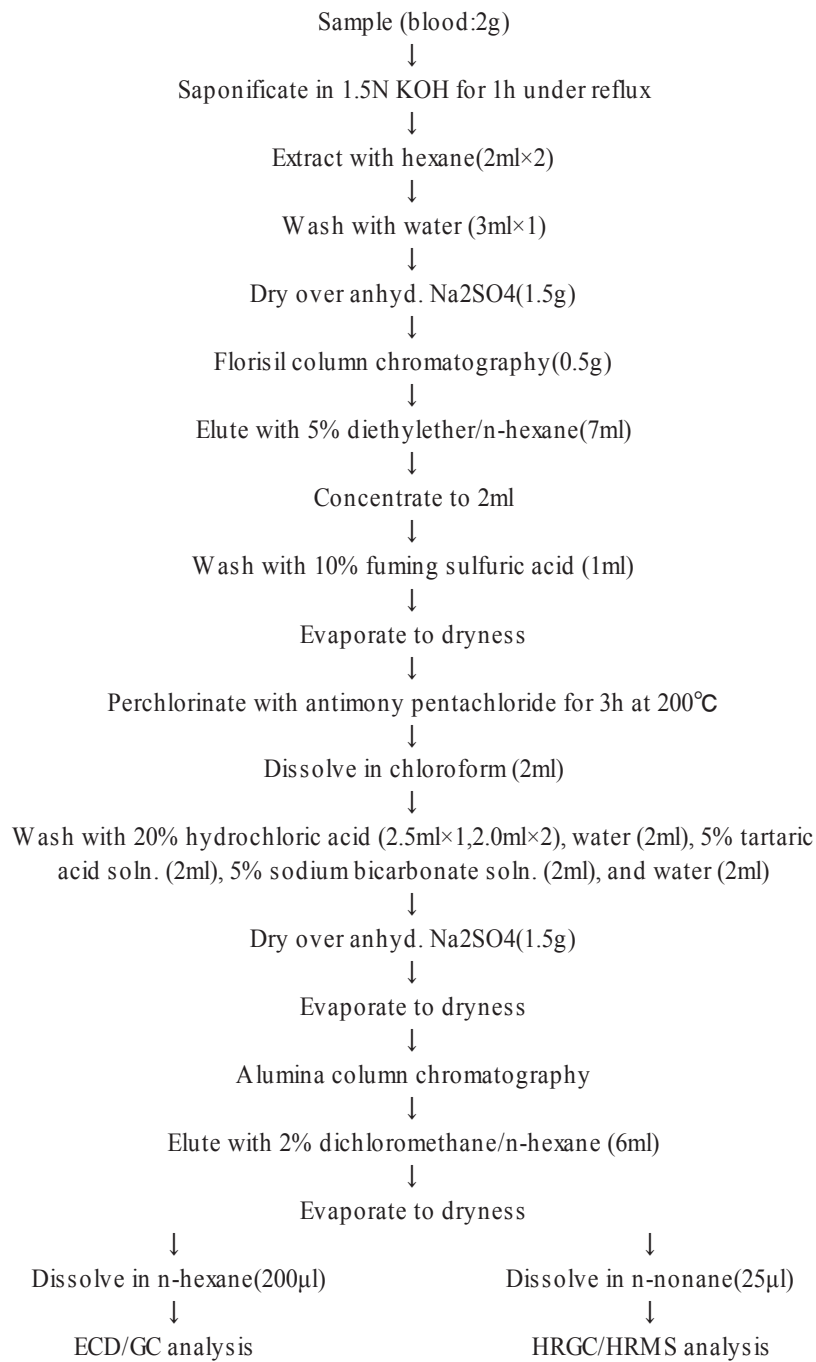


Fig. 1 Flow diagram for the determination of polychlorinated quaterphenyl (PCQ) in blood

Table 3 List of evaluated capillary columns

Capillary Column	Length	Inner Diameter	Film Thickness	Stationary phase	Temperature limit	Maker
DB1	30m	0.32mm	0.1μm	100% Dimethylpolysiloxane	340°C	Agilent
DB5	15m	0.32mm	0.1μm	(5%-Phenyl)-methylpolysiloxane	325°C	Agilent
DB5	30m	0.25mm	0.1μm	(5%-Phenyl)-methylpolysiloxane	325°C	Agilent
DB5	30m	0.32mm	0.1μm	(5%-Phenyl)-methylpolysiloxane	325°C	Agilent
DB5	30m	0.25mm	0.25μm	(5%-Phenyl)-methylpolysiloxane	325°C	Agilent
ENV5MS	30m	0.25mm	0.1μm	(5%-Phenyl)-methylpolysiloxane	360°C	Kanto
VF5ht	30m	0.25mm	0.1μm	(5%-Phenyl)-methylpolysiloxane	370°C	Varian
SLB5MS	30m	0.25mm	0.1μm	(5%-Phenyl)-methylpolysiloxane	340°C	Supelco
007-65ht	25m	0.25mm	0.1μm	(65%-phenyl)-methyl polysiloxane	400°C	Quadrex

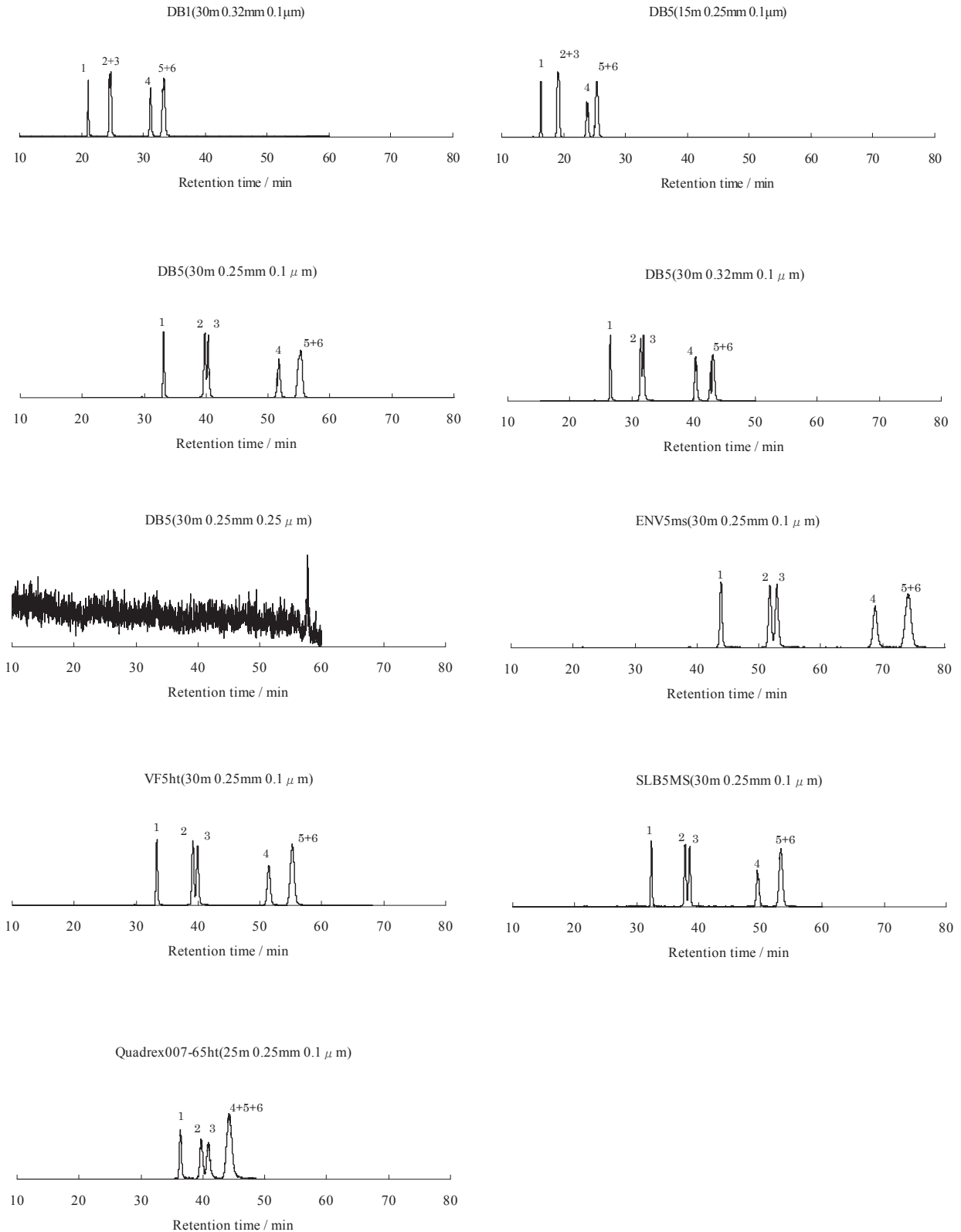


Fig. 2 Mass chromatogram of six types of ODCQs on nine different capillary columns
 Peak1 : 2,2'-ODCQ, Peak2 : 2,3'-ODCQ, Peak3 : 2,4'-ODCQ, Peak4 : 4,4'-ODCQ, Peak5 : 3,3'-ODCQ,
 Peak6 : 3,4'-ODCQ.

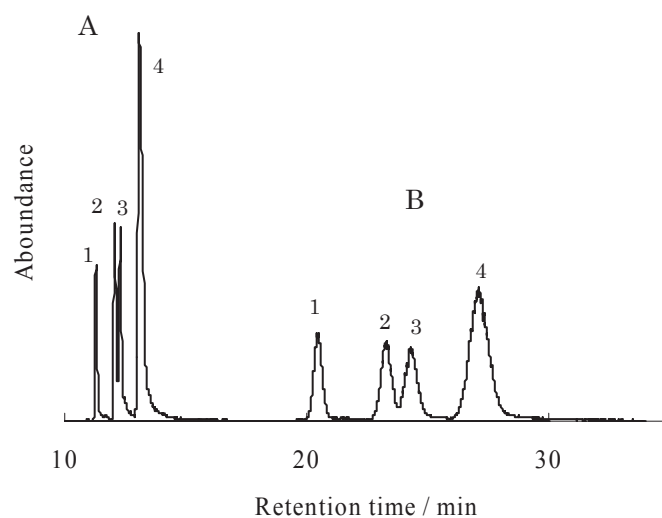


Fig. 3 Mass chromatograms of six types of ODCQs by the HRGC/HRMS with quadrex 007-65ht capillary column and rapid-Rtx65TG capillary column

Peak1 : 2,2'-ODCQ, Peak2 : 2,3'-ODCQ, Peak3 : 2,4'-ODCQ, Peak4 : 4,4'-ODCQ+3,3'-ODCQ+3,4'-ODCQ. A) The mass chromatogram with rapid-Rtx65TG capillary column; B) The mass chromatogram with the Quadrex 007-65ht capillary column

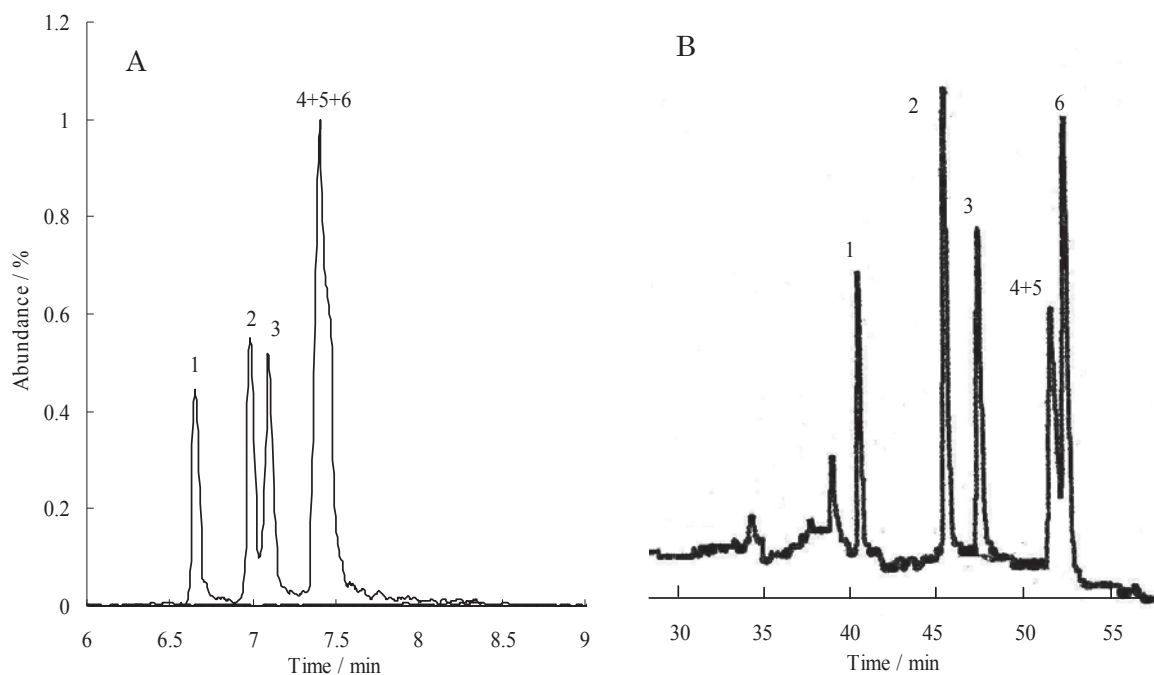


Fig. 4 The HRGC/HRMS chromatogram and the ECD/GC chromatogram of six types of octadecachloroqtaterphenyls (ODCQs)

Peak1 : 2,2'-ODCQ, Peak2 : 2,3'-ODCQ, Peak3 : 2,4'-ODCQ, Peak4 : 4,4'-ODCQ, Peak5 : 3,3'-ODCQ, Peak6 : 3,4'-ODCQ. A) The HRGC/HRMS chromatogram with the OCDQ rapid-Rtx65TG capillary column; B) The ECD/GC chromatogram with the Quadrex 007-65ht capillary column

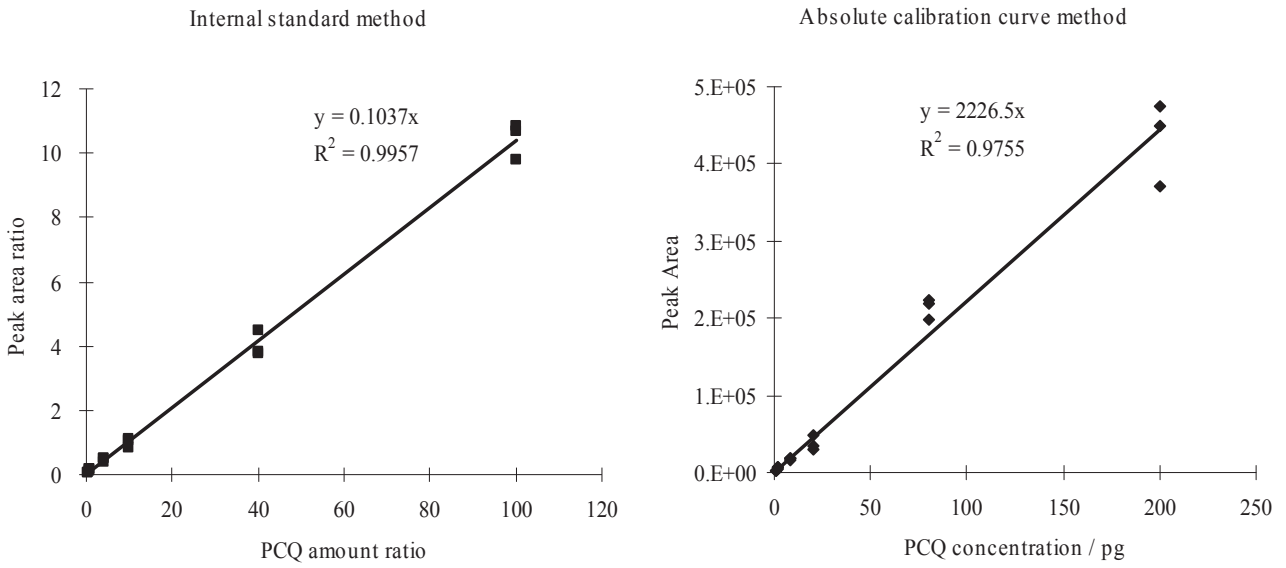


Fig. 5 The calibration curve of PCQ for the HRGC/HRMS measurement

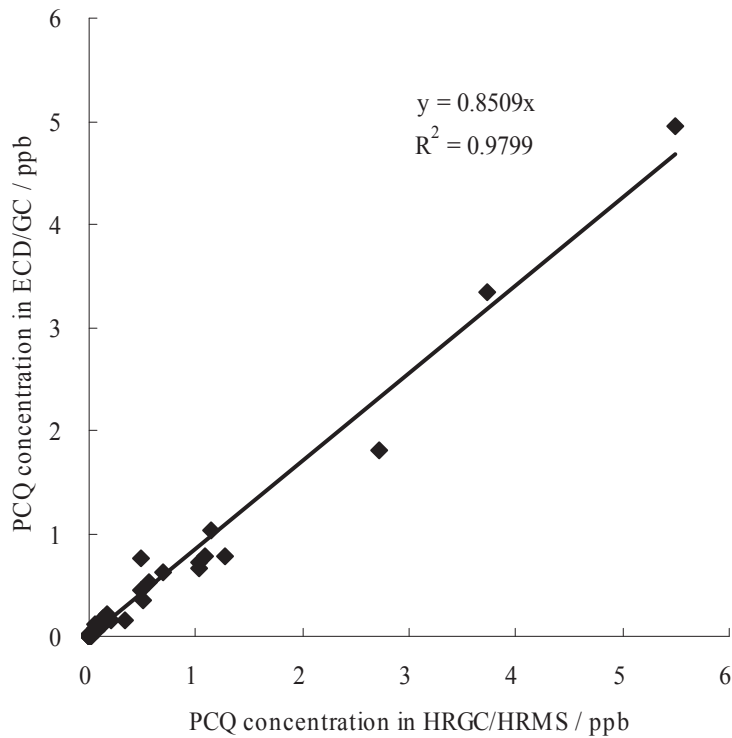


Fig. 6 The comparison of PCQ concentration in blood by ECD/GC and PCQ concentration in blood by HRGC/HRMS

Table 4 The comparison of PCQ in blood by ECD/GC and PCQ in blood by HRGC/HRMS in low concentration region.

PCQ (ppb) in ECD/GC	PCQ(ppb) in HRGC/HRMS
0.048	0.031
0.025	0.020
0.03	0.045
0.05	0.083
0.02	0.028
0.02	0.019
0.07	0.051
N.D.	0.004
0.017	0.007
N.D.	0.01
N.D.	0.003
N.D.	0.004
N.D.	0.005
N.D.	0.004
N.D.	0.005
N.D.	0.002
N.D.	0.001
N.D.	0.004
N.D.	0.001
N.D.	0.004

分担研究報告書

4'-Hydroxy-2,4,5,3',5'-五塩素化ビフェニル(PCB120)の親PCBの検索

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

研究要旨 最近、油症発症から37年経過した油症患者の血中から、これまで健常者で報告されていない4'-hydroxy(OH)-PCB120が新たに検出された。本代謝物の親PCBとしては、PCB118とPCB120が考えられたが、すでにラットにおいてPCB118から微量ではあるが生成されることが報告されている。そこで、本年度は4'-OH-PCB120 がPCB120から生成されるか否かを明らかにするため、ラットおよびモルモット肝マイクロゾーム(Ms)によるPCB120のin vitro代謝を調べた。その結果、未処理Msでは両動物ともに代謝物が全く生成されなかったが、フェノバルビタール(PB)前処理MsではラットでM-1が、モルモットではM-2が生成された。なお、ラットでは3-メチルコラントレン(MC)前処理MsでもM-1の生成が見られた。さらに、別途合成した4'-OH-PCB120および3-OH-PCB120とGC-MSデータを比較したところ、M-1とM-2はそれぞれ4'-OH-PCB120と3-OH-PCB120であることが判明した。以上の結果から、ラットでのみPCB120から4'-OH-PCB120が生成されることが明らかになった。

A. 研究目的

ヒト血中から、PCB153、PCB138 および PCB180 などの PCB 異性体とともに、4-hydroxy(OH)-PCB187、4-OH-PCB146 および 4-OH-PCB107 などの PCB 代謝物が比較的高濃度検出されている¹⁻⁷⁾。最近、油症発症から 37 年経過した油症患者の血中から、これまで健常者で全く報告されていない 4'-OH-PCB120 が新たに検出された⁸⁾。ところで、本代謝物の親 PCB としては、PCB118 と PCB120 が考えられる。実際、原口らは PCB118 をラットに投与し、糞中から 4'-OH-PCB120 を微量ながら検出している⁹⁾。一方、PCB120 は油症原因油中にほとんど含有されていないことから¹⁰⁾、その代謝に関しては、全く検討されていない。そこで本研究では、4'-OH-PCB120 が PCB120 から生成されるかどうかを明らかにするため、ラットおよびモルモット肝マイクロゾーム(Ms)による PCB120 代謝について検討を加えた。

B. 研究方法

① 実験動物および薬物前処理: 雄性 Wistar 系ラット(体重約 250 g)および Hartley 系モル

モット(体重約 320 g)を用いた。肝Msの調製は未処理、フェノバルビタール(PB)または 3-メチルコラントレン(MC)前処理動物より肝を摘出し、常法により行った。PBは 80mg/kg (生理食塩水に溶解)の用量を、一方、MCは 20mg/kg (コーン油に溶解)の用量を毎日1回、3日間腹腔内に投与し、最終投与後翌日に屠殺した。

② PCB120 代謝活性: 20 μ M PCB120 を NADPH存在下、好氣的に動物肝Msとともに HEPES緩衝液(pH 7.4)中で、37 $^{\circ}$ C、60 分間インキュベート後、クロロホルム-メタノール(2:1, v/v)およびn-ヘキサンで抽出し、ジアゾメタンでメチル化後、GC-ECDおよびGC-MSにて測定した。代謝物の定量はPCB120 の検量線を用いて行った。

(倫理面への配慮)

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

C. 研究結果

ラットおよびモルモットの未処理Msの場合、代謝物は全く生成されなかった(Table 1)。PB前処理Msの場合、ラットでは、保持時間 13.46 minに1種類の代謝物M-1が検出された(Fig. 1)。また、モルモットではM-1と異なり、代謝物M-2が保持時間13.16 minに検出された。さらに、MC前処理Msの場合、ラットでのみM-1が検出された。ラットにおけるM-1の生成活性は、PB前処理MsとMC前処理Msで、それぞれ1.07と0.87pmol/min/mg proteinであった(Table 1)。一方、モルモットにおけるM-2の生成活性は1.00pmol/min/mg proteinであった。

次に、これらの代謝物の化学構造を明らかにするため、各代謝物をメチル化後、GC-MSにかけたところ、いずれも分子量354を有していた。このことから、OH体のメチル誘導体と推定された(Table 2)。また、M-1とM-2 (いずれもメチル化体)のマススペクトルにおいて、それぞれ[M-15]⁺と[M-43]⁺が大きいことから、M-1はパラ位に、一方、M-2はメタ位にCH₃O基が置換していることが示唆された。そこで、別途合成した予想代謝物と比較したところ、M-1およびM-2の分子量、破片イオンの強度および保持時間がそれぞれ、4'-OH-PCB120および3-OH-PCB120とほぼ完全に一致した。以上の結果より、ラットでのみ、PCB120は4'-OH-PCB120へと代謝されることが明らかとなった。

D. 考察

ラットとモルモット肝 Ms による CB120 の in vitro 代謝を調べたところ、種差が見られた。すなわち、ラットにおける PCB120 の主代謝物は 4'-OH-PCB120 であったが、モルモットにおける主代謝物は 4'-OH 体ではなく 3-OH 体であることが明らかになった(Fig. 2)。また、ラットでの 4'-OH 体の生成には PB および MC 誘導性の P450、すなわち CYP2B および CYP1A 酵素の関与が示唆された。

このように、4'-OH-PCB120 は、ラットにおいて PCB120 および PCB118 の両方から生

成されることが明らかとなった。しかしながら、PCB120 はもともとカネクロール 400 などの PCB 製品には極微量しか含まれていない。これに対して、PCB118 はカネクロール 400 では最も含量の多い PCB 異性体である。これらのことを考えあわせると、実際には PCB118 からの生成が優位であると考えられる。今後は、PCB120 および PCB118 の代謝につき、ヒト肝を用いて検討する必要がある。

E. 結論

PCB120 代謝を調べたところ、4'-OH-PCB120はラットでのみ生成された。また、本代謝物の生成はCYP2BおよびCYP1A酵素により触媒されていた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 太田千穂, 原口浩一, 加藤善久, 遠藤哲也, 古賀信幸, 2,2',3,4,4',5'-六塩素化ビフェニル(CB138)のモルモットにおける in vivo 代謝. 福岡医誌, **102**(5), 71-78 (2011).
- 2) Y. Kato, M. Onishi, K. Haraguchi, S. Ikushiro, C. Ohta, N. Koga, T. Endo, S. Yamada and M. Degawa, A possible mechanism for 2,2',4,4',5,5'-hexachlorobiphenyl-mediated decrease in serum thyroxine level in mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **254**, 48-55 (2011).
- 3) Y. Kato, K. Haraguchi, M. Onishi, S. Ikushiro, C. Ohta, N. Koga, T. Endo, S. Yamada and M. Degawa, 2,2',4,4',5,5'-Hexachlorobiphenyl-mediated decrease of serum thyroxine level in mice. *Organohalogen Compds.*, **73**, 726-729 (2011).
- 4) C. Ohta, K. Haraguchi, Y. Kato, T. Endo and N. Koga, Metabolism of 2,3',4,5,5'-pentachlorobiphenyl (CB120) by liver

microsomes of rats and guinea pigs.
Organohalogen Compds., **73**, 2251-2254 (2011).

- 5) N. Koga, C. Ohta, Y. Kato, K. Haraguchi, T. Endo, K. Ogawa, H. Ohta and M. Yano, In vitro metabolism of nobiletin, a polymethoxy-flavonoid, by human liver microsomes and cytochrome P450. *Xenobiotica*, **41**(11), 927-933 (2011).

2. 学会発表

- 1) 「Metabolism of 2,3',4,5,5'-pentachlorobiphenyl (CB120) by liver microsomes of rats and guinea pigs」第 31 回 国際学会 Dioxin 2011 (Crowne Plaza Brussels-Le Palace, Brussels, Belgium) 平成 23 年 8 月 21～25 日
- 2) 「2,2',4,4',5,5'-Hexachlorobiphenyl-mediated decrease of serum thyroxine level in mice」第 31 回 国際学会 Dioxin 2011 (Crowne Plaza Brussels-Le Palace, Brussels, Belgium) 平成 23 年 8 月 21～25 日
- 3) 「PCB149 代謝におけるラット CYP3A 酵素の関与」フォーラム 2011: 衛生薬学・環境トキシコロジー (金沢市) 平成 23 年 10 月 27,28 日
- 4) 「PCB101 の in vitro 代謝におけるラット肝 CYP3A 酵素の関与」日本薬学会第 132 年会 (札幌市) 平成 24 年 3 月 28～31 日

4. B. Fångström, M. Athanasiadou, P. Grandjean, P. Weihe, Å. Bergman, *Environ. Health Perspect.*, **110**, 895-899 (2002).
5. D. M. Guvenius, A. Aronsson, G. Ekman-Ordeberg, Å. Bergman, K. Norén, *Environ. Health Perspect.*, **111**, 1235-1241 (2003).
6. G. M. Sandala, C. Sonne-Hansen, R. Dietz, D. C. Muir, K. Valters, E. R. Bennett, E. W. Born, R. J. Letcher, *Sci. Total Environ.*, **331**, 125-141 (2004).
7. J.-S. Park, L. Linderholm, M. J. Charles, M. Athanasiadou, J. Petrik, A. Kocan, B. Drobna, T. Trnovec, Å. Bergman, I. Hertz-Picciotto, *Environ. Health Perspect.*, **115**, 20-27 (2007).
8. L. Linderholm, Y. Masuda, M. Athanasiadou, Å. Bergman, *Organohalogen Compds.*, **69**, 2141-2144 (2007).
9. K. Haraguchi, Y. Kato, Y. Masuda, R. Kimura, *Chem. Res. Toxicol.*, **11**, 1508-1515 (1998).
10. 三村敬介, 田村水穂, 原口浩一, 増田義人, 福岡医誌, **90**, 192-201 (1999).

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

I. 参考文献

1. Å. Bergman, E. Klasson-Wehler, H. Kuroki, *Environ. Health Perspect.*, **102**, 464-469 (1994).
2. A. Sjödin L. Hagmar, E. Klasson-Wehler, J. Björk, Å. Bergman, *Environ. Health Perspect.*, **108**, 1035-1041 (2000).
3. C. D. Sandau, P. Ayotte, E. Dewailly, J. Duffe, R. J. Norstrom, *Environ. Health Perspect.*, **108**, 611-616 (2000).

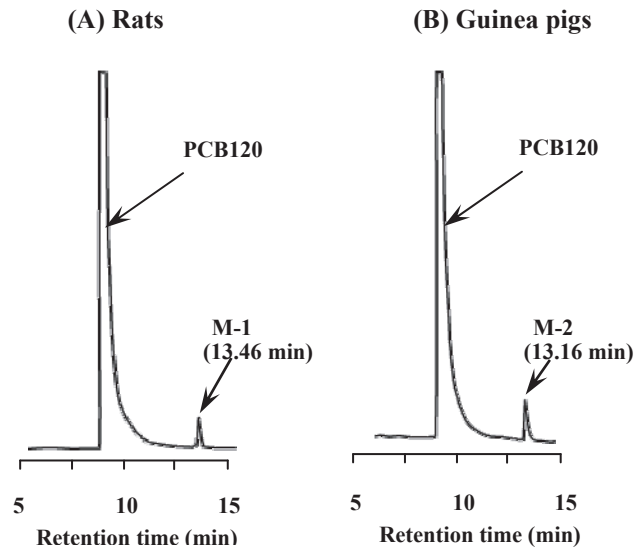


Fig. 1 GC-ECD chromatograms of the methylated derivatives of PCB120 metabolites formed by liver microsomes of PB-treated rats (A) and guinea pigs (B).

Table 1 Metabolism of PCB120 by liver microsomes of rats and guinea pigs and the effects of cytochrome P450 inducers on PCB120 metabolism

Animal	Metabolite	Metabolite formed (pmol/min/mg protein)		
		Untreated	PB-treated	MC-treated
Rat	M-1	N.D.	1.07 ± 0.13*	0.87 ± 0.19*
	M-2	N.D.	N.D.	N.D.
Guinea pig	M-1	N.D.	N.D.	N.D.
	M-2	N.D.	1.00 ± 0.38*	N.D.

N.D., not detected.

Each value represents the mean ± S.D. of four animals.

* Significantly different from untreated animals, $p < 0.05$.

Table 2 GC-MS data of the methylated derivatives of two PCB120 metabolites and their authentic synthetic compounds

Compound	Molecular weight	Mass spectral data (Relative abundance, %)				Retention time (min) in GC-MS
		[M ⁺]	[M ⁺ -15]	[M ⁺ -43]	[M ⁺ -50]	
M-1	354	100	70	29	-	13.32
M-2	354	100	-	34	6	13.14
3-MeO-PCB120	354	100	-	44	6	13.14
4-MeO-PCB111	354	100	82	42	-	13.26
4'-MeO-PCB120	354	100	82	41	-	13.32

-, not detected.

PCB111, 2,3,3',5,5'-pentachlorobiphenyl; PCB120, 2,3',4,5,5'-pentachlorobiphenyl.

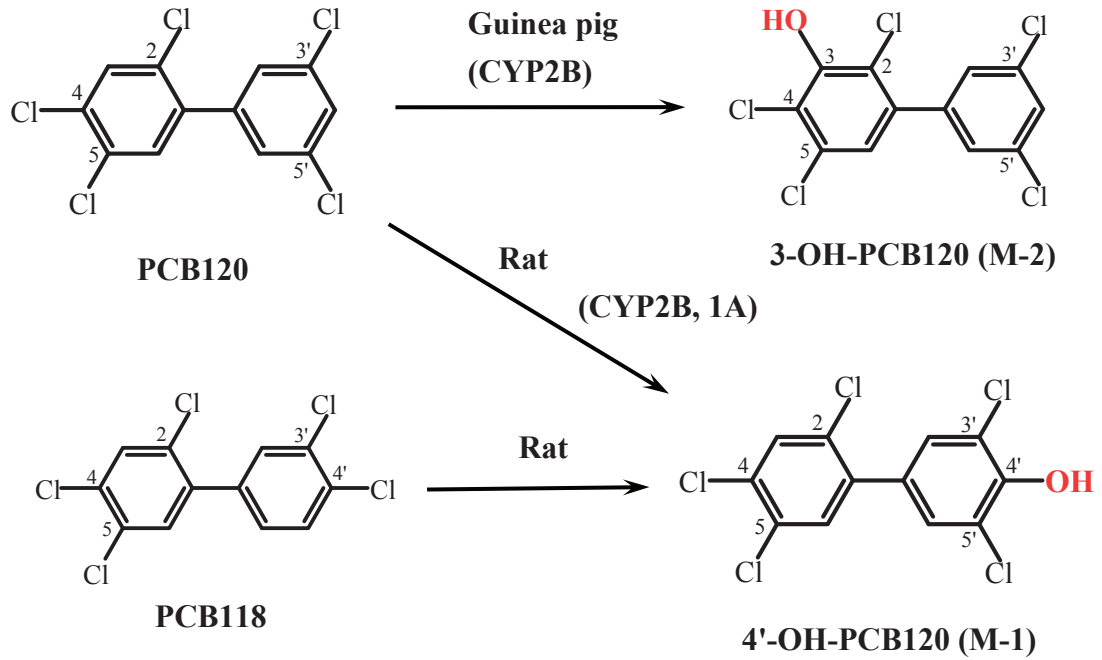


Fig. 2 Postulated metabolic pathways of PCB120 and PCB118 in animal liver

厚生労働科学研究費の補助を受けたことが明記された書籍・雑誌

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

【全国油症治療研究班が厚生労働科学研究費の補助を受けて刊行】

古江増隆，赤峰昭文，佐藤伸一，山田英之，吉村健清 編

「油症研究Ⅱ－治療と研究の最前線－」，九州大学出版社，福岡市，2010，3-249

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．03-13

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．14-28

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．29-33

第4章 油症患者の血液中PCDF濃度の測定，梶原淳睦．34-39

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．40-45

第5章 油症検診データベース システムの構築と変遷一．片岡恭一郎，高尾佳子，小野塚大介，吉村健清．46-59

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．60-71

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．72-78

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．徳永章二．79-88

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．89-95

第2部 臨床

第1章 油症診断基準改訂（2004年）の経緯．古江増隆，三苦千景，内博史．99-103

第2章 油症患者における血中PeCDF値と症状や血液検査等との関係．神奈川芳行，松本伸哉，赤羽学，小池創一，今村知明．104-114

第3章 油症患者における骨・関節症状の実態．岩本幸英，福士純一．115-119

第4章 油症における産科・婦人科系の異常．月森清巳，諸隈誠一，大寺由佳．120-129

第5章 油症における内分泌機能と免疫機能．辻 博．130-138

第6章 油症患者の死因分析．小野塚大介，吉村健清．139-143

第7章 油症における酸化ストレス．清水和宏．144-148

第8章 油症におけるクレアチンキナーゼ．吉村俊朗，中野治郎，沖田実，北村喬．149-172

第9章 油症における皮膚症状 一特に血中ダイオキシン類濃度との関連性について一．内博史，三苦千景，古江増隆，中山樹一郎．173-182

第3部 基礎研究

第1章 ダイオキシンの後世代影響とその機構．山田英之，石井祐次，石田卓巳．185-191

第2章 ダイオキシン毒性を軽減する物質の探索 一食用食物成分を中心として一．石田卓巳，石井祐次，山田英之．192-199

第3章 高残留性PCB類の代謝および代謝物の毒性評価．古賀信幸，太田千穂．200-218

第4部 治療

第1章 油症に対する漢方治療．内博史，徳永章二，三苦千景，古江増隆．221-227

第2章 玄米発酵食品の摂取による油症原因物質の体外排泄促進．長山淳哉．228-235

[特別寄稿] 子どもの健康と環境に関する全国調査（エコチル調査）について．塚本直也，丹藤昌治．239-249

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

【赤羽 学】

松本伸哉、赤羽 学、神奈川芳行、小池創一、今村知明 油症研究Ⅱ 治療と研究の最前線 第1部 第7章 油症患者における PeCDF の残留濃度と半減期. 古江増隆 他編 九州大学出版会、pp72-78, 2010.

神奈川芳行、松本伸哉、赤羽 学、小池創一、今村知明 油症研究Ⅱ 治療と研究の最前線 第 2 部第2章 油症患者における血中 PeCDF 値と症状や血液検査等との関係. 古江増隆 他編 九州大学出版会、pp104-114, 2010.

【内 博史】

内 博史、徳永章二、三苦千景、古江増隆. 油症に対する漢方治療. 油症研究 II. 九州大学出版会 2010 pp221-227 (2010).

内 博史、三苦千景、古江増隆. 油症における皮膚症状. 油症研究 II. 九州大学出版会 2010 pp173-184 (2010).

【古賀信幸】

古賀信幸、太田千穂、高残留性 PCB 類の代謝および代謝物の毒性評価, 「油症研究Ⅱ -治療と研究の最前線-」 古江増隆・赤峰昭文・佐藤伸一・山田英之・吉村健清編, 九州大学出版会, 福岡, 2010 年 2 月, pp200-218.

【辻 博】

辻 博: 油症における内分泌機能と免疫機能. 古江増隆, 赤峰昭文, 佐藤伸一, 山田英之, 吉村健清 編. 油症研究Ⅱ 治療と研究の最前線, 九州大学出版会, 福岡, 2010, pp130-138.

【長山淳哉】

長山淳哉: 玄米発酵食品の摂取による油症原因物質の体外排泄促進. 古江増隆, 赤峰昭文, 佐藤伸一, 山田英之, 吉村健清 編集, 油症研究Ⅱ -治療と研究の最前線-, 九州大学出版会, 福岡, pp. 228-235, 2010.

長山淳哉: 胎児性油症の原因物質もポリ塩化ダイベンゾフラン. 古江増隆, 赤峰昭文, 佐藤伸一, 山田英之, 吉村健清 編集, 油症研究Ⅱ -治療と研究の最前線-, 九州大学出版会, 福岡, pp. 89-95, 2010.

【平田輝昭（福岡県保健環境研究所）】

堀 就英, 油症検診受診者における血液中 PCB 濃度の測定, 古江増隆, 油症研究Ⅱ, 九大出版会, 福岡市, 2010, 14-28

中川礼子, 油症検診受診者における血液中 PCQ 濃度の測定, 古江増隆, 油症研究Ⅱ, 九大出版会, 福岡市, 2010, 29-33

梶原淳睦, 油症患者の血液中 PCB 濃度の測定, 古江増隆, 油症研究Ⅱ, 九大出版会, 福岡市, 2010, 34-40

片岡恭一郎, 高尾佳子, 小野塚大介, 吉村健清, 油症検診データベース - システムの構築と変遷, 古江増隆, 油症研究Ⅱ, 九大出版会, 福岡市, 2010, 46 -59

片岡恭一郎, 高尾佳子, 小野塚大介, 吉村健清, 全国油症検診結果の総括, 古江増隆, 油症研究Ⅱ, 九大出版会, 福岡市, 2010, 46 -59

小野塚大介, 吉村健清, 油症患者の死因分析, 古江増隆, 油症研究Ⅱ, 九大出版会, 福岡市, 2010, 139 -143

【山田英之】

山田英之, 石井祐次, 石田卓巳. ダイオキシンの後世代影響とその機構 古江増隆, 赤峰昭文, 佐藤伸一, 山田英之, 吉村健清編, 油症研究 II -治療と研究の最前線-, 九州大学出版会, 福岡市, 2010, 185-191

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

石田卓巳，石井祐次，山田英之．． ダイオキシン毒性を軽減する物質の探索 —食用成分を中心として—

古江増隆，赤峰昭文，佐藤伸一，山田英之，吉村健清編，油症研究 II —治療と研究の最前線—，九州大学出版社，福岡市，2010，192-199

【吉村健清】

片岡恭一郎、高尾佳子、小野塚大介、吉村健清、油症検診データベース、古江増隆，赤峰昭文，佐藤伸一，山田英之，吉村健清ら編、油症研究 II —治療と研究の最前線。九州大学出版会，福岡、2010 pp46-59.

片岡恭一郎、高尾佳子、小野塚大介、吉村健清、全国油症検診結果の総括、古江増隆，赤峰昭文，佐藤伸一，山田英之，吉村健清ら編、油症研究 II —治療と研究の最前線。九州大学出版会，福岡 2010 pp60-78.

小野塚大介、吉村健清、油症患者の死因分析、古江増隆，赤峰昭文，佐藤伸一，山田英之，吉村健清ら編、油症研究 II —治療と研究の最前線。九州大学出版会，福岡、2010 pp139-143

【吉村俊朗】

吉村俊朗，中野治郎，沖田実，北村喬． 第2部 臨床 第8章 油症におけるクレアチンキナーゼ．古江増隆，赤峰昭文，佐藤伸一，山田英之，吉村健清．油症研究 II-治療と研究の最前線-．九州大学出版会 福岡 2010：149-172

雑誌：発表者氏名，論文タイトル名，発表誌名，巻号，ページ，出版年

【全国油症治療研究班が厚生労働科学研究費の補助を受けて刊行】

責任編集者 古江増隆，

福岡医学雑誌特集号「油症とPCB及びダイオキシン関連化合物」研究報告第23集．

福岡医学雑誌，102(4)：67-174，2011

古江増隆（厚生労働省全国油症治療研究班 班長）．序言，
福岡医学雑誌，102(4)：67-78，2011

福士純一，岩本幸英．
ダイオキシン類と骨代謝，
福岡医学雑誌，102(4)：69-74，2011

橋口勇，吉嶺嘉人，前田英史，後藤康治，和田尚久，藤井慎介，友清淳，齋藤桐枝，門野内聡，
河野清美，奥村英彦，赤峰昭文．
油症患者における歯周疾患ならびに口腔内色素沈着の疫学的調査(第八報)，
福岡医学雑誌，102(4)：75-80，2011

辻博，伊東靖夫．
油症におけるリンパ球幼若化反応の検討，
福岡医学雑誌，102(4)：81-86，2011

徳永章二．
全国油症検診者における2、3、4、7、8-塩化ジベンゾフラン血中濃度の時間変化，
福岡医学雑誌，102(4)：87-91，2011

松本伸哉，赤羽学，神奈川芳行，梶原淳睦，戸高尊，千葉貴人，安川史子，内博史，古江増隆，
今村知明．
血中ダイオキシン類の半減期の関係と想定される代謝機構，
福岡医学雑誌，102(4)：92-99，2011

内博史，安川史子，古江増隆．
油症認定患者におけるアトピー性皮膚炎有病率と血清IgE値に関する研究(第2報)，
福岡医学雑誌，102(4)：100-104，2011

内博史，安川史子，古江増隆．
油症認定患者における血清ケモカイン濃度に関する研究，
福岡医学雑誌，102(4)：105-108，2011

長山淳哉，戸高尊，平川博仙，堀就英，梶原淳睦，吉村健清．
胎児性油症原因物質の時系列的濃度変化 PCDDs と PCDFs，
福岡医学雑誌，102(4)：109-115，2011

長山淳哉，戸高尊，平川博仙，堀就英，梶原淳睦，吉村健清．
胎児性油症関連物質の時系列的濃度変化 ダイオキシン様 PCBs と PCBs，
福岡医学雑誌，102(4)：116-122，2011

長山淳哉，戸高尊，平川博仙，梶原淳睦，飯田隆雄，柴田智子，辻博，岩崎輝明，

雑誌：発表者氏名，論文タイトル名，発表誌名，巻号，ページ，出版年

玄米発酵食品による油症原因物質の体外排泄促進，
福岡医学雑誌， 102(4)：123-129，2011

吉村俊朗，川崎涼子，中野治郎，栢田智子，徳田昌紘，中田るか，片岡英樹，佐賀里昭，沖田実。

事件発生時、生後から思春期と成人であったカネミ油症検診者の骨密度の差，
福岡医学雑誌， 102(4)：130-133，2011

堀就英，安武大輔，芦塚由紀，高橋浩司，梶原淳睦，平田輝昭，内博史，古江増隆。

福岡県油症検診(2007-2010 年度)受診者における血液中 PCB 濃度と傾向，
福岡医学雑誌， 102(4)：134-139，2011

梶原淳睦，戸高尊，平川博仙，堀就英，小野塚大介，高尾佳子，平田輝昭，飯田隆雄，内博史，古江増隆。

油症認定患者の男女間の血液中ダイオキシン類濃度差，
福岡医学雑誌， 102(4)：140-144，2011

安武大輔，芦塚由紀，堀就英，黒川陽一，梶原淳睦，平田輝昭，石黒靖尚，飯田隆雄，内博史，古江増隆。

高分解能ガスクロマトグラフ質量分析計を用いた異径キャピラリーカラムによる血液中ポリ塩化クアテルフェニルの迅速測定，
福岡医学雑誌， 102(4)：145-152，2011

飛石和大，戸高尊，平川博仙，堀就英，梶原淳睦，平田輝昭，飯田隆雄，内博史，古江増隆。

液体クロマトグラフ質量分析計による油症認定患者血液中の水酸化ポリ塩化ビフェニルの測定法(Measurement Method for Hydroxylated Polychlorinated Biphenyls in the Blood of Yusho Patients by Liquid Chromatography-Electrospray Tandem Mass Spectrometry)(英語)，
福岡医学雑誌， 102(4)：153-158，2011

武田知起，田浦順樹，藤井美彩紀，古賀貴之，石井祐次，山田英之。

ダイオキシン母体曝露が胎児ステロイド産生臓器の性ステロイドホルモン合成系に及ぼす影響，
福岡医学雑誌， 102(4)：159-166，2011

太田千穂，原口浩一，加藤善久，遠藤哲也，古賀信幸。

2、2'、3、4、4'、5'-六塩素化ビフェニル(CB138)のモルモットにおける in vivo 代謝，
福岡医学雑誌， 102(4)：167-174，2011

責任編集者 古江増隆，

福岡医学雑誌特集号「油症とPCB及びダイオキシン関連化合物」研究報告第22集。

福岡医学雑誌， 100(5)：109-216，2009。

古江増隆(厚生労働省全国油症治療研究班 班長)。序言，

福岡医学雑誌， 100(5)：109-110，2009

橋口勇，吉嶺嘉人，前田英史，後藤康治，藤井慎介，友清淳，吉田桐枝，西垣奏一郎，門野内聡，堀清美，奥村英彦，赤峰昭文。

油症患者における歯周疾患ならびに口腔内色素沈着の疫学的調査(第七報)

雑誌：発表者氏名，論文タイトル名，発表誌名，巻号，ページ，出版年

福岡医学雑誌，100(5)：111-117，2009.

三苦千景，内博史，中山樹一郎，旭正一，古江増隆.
2005-2007 年度の福岡県年次検診における皮膚症状
福岡医学雑誌，100(5)：118-123，2009.

穂山雄一郎，小川文秀，清水和宏，佐藤伸一.
油症認定患者血清中抗 SS-A 抗体，抗 SS-B 抗体の検討
福岡医学雑誌，100(5)：124-126，2009.

内博史，古江増隆.
油症認定患者におけるアトピー性皮膚炎有病率と血清 IgE 値に関する研究
福岡医学雑誌，100(5)：127-130，2009.

辻 博
油症における末梢血リンパ球亜集団の検討
福岡医学雑誌，100(5)：131-135，2009.

吉村俊朗，中野治郎，栢田智子，徳田昌紘，榊原淳，片岡英樹，沖田実.
カネミ油症検診者の骨密度と PCB，PCQ，PCDF
福岡医学雑誌，100(5)：136-140，2009.

増田義人
油症などにみられる PCB，PCDF の人体に対する毒性影響
福岡医学雑誌，100(5)：141-155，2009.

戸高尊，堀就英，安武大輔，吉富秀亮，平川博仙，小野塚大介，梶原淳睦，飯田隆雄，吉村健清，古江増隆.
平成 16 年から 19 年度におけるカネミ油症検診者の血液中ポリ塩化ビフェニール濃度
福岡医学雑誌，100(5)：156-165，2009.

神奈川芳行，松本伸哉，赤羽学，小池創一，吉村健清，内博史，古江増隆，今村知明.
2001 年度～2004 年度に血中 PeCDF 値を測定したカネミ油症認定患者の血液検査等の集計結果とその関係に関する研究
福岡医学雑誌，100(5)：166-171，2009.

赤羽学，松本伸哉，神奈川芳行，梶原淳睦，戸高尊，平川博仙，小池創一，古江増隆，今村知明.
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
福岡医学雑誌，100(5)：172-178，2009.

梶原淳睦，戸高尊，平川博仙，堀就英，安武大輔，中川礼子，飯田隆雄，長山淳哉，吉村健清，古江増隆.
油症患者の保存さい帯(へその緒)中のダイオキシン類濃度
福岡医学雑誌，100(5)：179-182，2009.

宮田秀明，青笹治，中尾晃幸，太田壮一
保存さい帯(へその緒)を利用した油症被害者の PCB 汚染評価に関する検討
福岡医学雑誌，100(5)：183-191，2009.

雑誌：発表者氏名，論文タイトル名，発表誌名，巻号，ページ，出版年

長山淳哉，平川博仙，梶原淳睦，飯田隆雄，戸高尊，上ノ土武，柴田智子，辻博，岩崎輝明.
発酵玄米健康補助食品摂取による油症原因物質の体外排泄促進 -PCDFs と PCDDs の場合-
福岡医学雑誌, 100(5) : 192-199, 2009.

太田千穂，原口浩一，加藤善久，遠藤哲也，古賀信幸.
2, 2', 5, 5'-四塩素化ビフェニル(CB52)のウサギ肝ミクロゾームによる代謝
福岡医学雑誌, 100(5) : 200-209, 2009.

石田卓巳，坂井雄一，石井祐次，古江増隆，山田英之.
Cholebine による 2, 3, 4, 7, 8-Pentachlorodibenzofuran 排泄促進
福岡医学雑誌, 100(5) : 210-216, 2009.

【古江増隆】

Todaka T, Hirakawa H, Kajiwara J, Onozuka D, Sasaki S, Miyashita C, Yoshioka E, Yuasa M, Kishi R, Iida T, Uchi H, Furue M. Concentrations of polychlorinated dibenzo-p-dioxins, polychlorinated dibenzofurans, and polychlorinated biphenyls in blood and breast milk collected from pregnant women in Sapporo City, Japan.
Chemosphere. 2011 Dec;85(11):1694-700.

Tsukimori K, Uchi H, Mitoma C, Yasukawa F, Chiba T, Todaka T, Kajiwara J, Yoshimura T, Hirata T, Fukushima K, Wake N, Furue M. Maternal exposure to high levels of dioxins in relation to birth weight in women affected by Yusho disease.
Environ Int. 2012 Jan;38(1):79-86.

Tsuji G, Takahara M, Uchi H, Matsuda T, Chiba T, Takeuchi S, Yasukawa F, Moroi Y, Furue M. Identification of Ketoconazole as an AhR-Nrf2 Activator in Cultured Human Keratinocytes: The Basis of Its Anti-Inflammatory Effect.
J Invest Dermatol. 2011 Jul 14. doi: 10.1038/jid.2011.194.

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

Chiba T, Uchi H, Yasukawa F, Furue M. Role of the arylhydrocarbon receptor in lung disease.
Int Arch Allergy Immunol. 2011;155 Suppl 1:129-34.

Onozuka D, Hirata T, Furue M. Relative survival after exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins: a follow-up of Japanese patients affected in the Yusho incident.
Sci Total Environ. 2011 May 15;409(12):2361-5.

Tsuji G, Takahara M, Uchi H, Takeuchi S, Mitoma C, Moroi Y, Furue M. An environmental contaminant, benzo(a)pyrene, induces oxidative stress-mediated interleukin-8 production in human keratinocytes via the aryl hydrocarbon receptor signaling pathway.
J Dermatol Sci. 2011 Apr;62(1):42-9. Epub 2011 Jan 25.

Chiba T, Uchi H, Tsuji G, Gondo H, Moroi Y, Furue M. Arylhydrocarbon receptor (AhR) activation in airway epithelial cells induces MUC5AC via reactive oxygen species (ROS) production.
Pulm Pharmacol Ther. 2011 Feb;24(1):133-40.

Nagayama J, Todaka T, Hirakawa H, Hori T, Kajiwara J, Yoshimura T, Furue M. Polychlorinated dibenzofurans as a causal agent of fetal Yusho.
Chemosphere. 2010 Jul;80(5):513-8.

雑誌：発表者氏名，論文タイトル名，発表誌名，巻号，ページ，出版年

Uchi H, Tokunaga S, Mitoma C, Shibata S, Hamada N, Nakanishi Y, Kajiwara J, Yoshimura T, Furue M. A Clinical Trial of Kampo Formulae for the Treatment of Symptoms of Yusho, a Poisoning Caused by Dioxins and Related Organochlorine Compounds.
Evid Based Complement Alternat Med. 2009 Dec 8.

Todaka T, Hirakawa H, Kajiwara J, Hori T, Tobiishi K, Yasutake D, Onozuka D, Sasaki S, Miyashita C, Yoshioka E, Yuasa M, Kishi R, Iida T, Furue M. Relationship between the concentrations of polychlorinated dibenzo-p-dioxins, polychlorinated dibenzofurans, and polychlorinated biphenyls in maternal blood and those in breast milk.
Chemosphere. 2010 Jan;78(2):185-92.

Matsumoto S, Akahane M, Kanagawa Y, Koike S, Yoshimura T, Mitoma C, Shibata S, Uchi H, Furue M, Imamura T. Variation in half-life of penta-chlorodibenzofuran (PeCDF) blood level among Yusho patients.
Chemosphere. 2009 Oct;77(5):658-62.

Todaka T, Hori T, Hirakawa H, Kajiwara J, Yasutake D, Onozuka D, Iida T, Furue M. Concentrations of polychlorinated biphenyls in blood of Yusho patients over 35 years after the incident.
Chemosphere. 2009 Feb;74(7):902-9.

Onozuka D, Yoshimura T, Kaneko S, Furue M. Mortality after exposure to polychlorinated biphenyls and polychlorinated dibenzofurans: a 40-year follow-up study of Yusho patients.
Am J Epidemiol. 2009 Jan 1;169(1):86-95.

【赤羽 学】

松本伸哉、赤羽学、神奈川芳行、梶原淳睦、戸高尊、千葉貴人、安川史子、内博史、古江増隆、今村知明. 血中ダイオキシン類の半減期の関係と想定される代謝機構 福岡医学雑誌 第102巻、4号、26-33 2011

Shinya Matsumoto, Yoshiyuki Kanagawa, Soichi Koike, Manabu Akahane, Hiroshi Uchi, Satoko Shibata, Masutaka Furue and Tomoaki Imamura. Twenty-year changes of penta-chlorodibenzofuran (PeCDF) level and symptoms in Yusho patients, using association analysis. BMC Research Notes. 2010 May3:129.

Matsumoto S, Akahane M, Kanagawa Y, Koike S, Yoshimura T, Mitoma C, Shibata S, Uchi H, Furue M, Imamura T. Variation in Half-life of Penta-chlorodibenzofuran (PeCDF) Blood Level among Yusho Patients. Chemosphere. 2009 Oct :77(5):658-662.

Tomoaki Imamura, Shinya Matsumoto, Yoshiyuki Kanagawa, Bunichi Tajima, Shiro Matsuya, Hiroshi Uchi, Satoko Shibata, Masutaka Furue, Manabu Akahane, Soichi Koike. Cutaneous symptoms such as acneform eruption and pigmentation are closely associated with blood levels of 2,3,4,7,8-penta-chlorodibenzofurans in Yusho patients, using data mining analysis. BMC Research Notes 2009 2:27.

Manabu Akahane, Shinya Matsumoto, Yoshiyuki Kanagawa, Soichi Koike, Chikage Mitoma, Satoko Shibata, Hiroshi Uchi, Takesumi Yoshimura, Masutaka Furue, Tomoaki Imamura. ESTIMATION OF PENTA-CHLORODIBENZOFURAN (PECDF) HALF LIFE IN YUSHO PATIENTS. Vol. 71, 2009 / Organohalogen Compounds page 800-804.

赤羽学、松本伸哉、神奈川芳行、梶原淳睦、戸高尊、平川博仙、小池創一、古江増隆、今村知明. 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. 福岡医学雑誌. 第100巻、5号、172-178 2009

神奈川芳行、松本伸哉、赤羽学、小池創一、吉村健清、古江増隆、今村知明. 2001年度～2004年度に血中 PeCDF 値を測定したカネミ油症認定患者の血液検査等の集計結果とその関係に関する研究. 福岡医学雑誌. 第100巻、5号、166-171 2009

雑誌：発表者氏名，論文タイトル名，発表誌名，巻号，ページ，出版年

【赤峰昭文】

橋口 勇、吉嶺嘉人、前田英史、後藤康治、和田尚久、藤井慎介、友清 淳、齋藤桐枝、門野内 聡、河野 清美、奥村英彦、赤峰昭文 油症患者における歯周疾患ならびに口腔内色素沈着の疫学的調査（第八報） 福岡医誌 102巻（4号） 75-80、2011

Ishida T, Takeda T, Koga T, Yahata M, Ike A, Kuramoto C, Taketoh J, Hashiguchi I, Akamine A, Ishii Y and Yamada H. Attenuation of 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin Toxicity by Resveratrol: A Comparative Study with Different Routes of Administration. Biol. Pharm. Bull. 32(5) 876-881, 2009.

橋口 勇、吉嶺嘉人、前田英史、後藤康治、藤井慎介、友清 淳、吉田桐枝、西垣奏一郎、門野内 聡、堀 清美、奥村英彦、赤峰昭文 油症患者における歯周疾患ならびに口腔内色素沈着の疫学的調査（第七報） 福岡医誌 100巻（5号） 111-117、2009

【内 博史】

Tsuji G, Takahara M, Uchi H, Takeuchi S, Mitoma C, Moroi Y, Furue M. An environmental contaminant, benzo(a)pyrene, induces oxidative stress-mediated interleukin-8 production in human keratinocytes via the aryl hydrocarbon receptor signaling pathway. J Dermatol Sci 2011;62:42-9.

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

Tsuji G, Takahara M, Uchi H, Matsuda T, Chiba T, Takeuchi S, Yasukawa F, Moroi Y, Furue M. Identification of ketoconazole as an AhR-Nrf2 activator in cultured human keratinocytes: the basis of its anti-inflammatory effect. J Invest Dermatol 2012;132:59-68.

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

Chiba T, Uchi H, Tsuji G, Gondo H, Moroi Y, Furue M. Arylhydrocarbon receptor (AhR) activation in airway epithelial cells induces MUC5AC via reactive oxygen species (ROS) production. Pulm Pharmacol Ther 2011;24:133-40.

Matsumoto S, Kanagawa Y, Koike S, Akahane M, Uchi H, Shibata S, Furue M, Imamura T. Twenty-year changes of penta-chlorodibenzofuran (PeCDF) level and symptoms in Yusho patients, using association analysis. BMC Res Notes 2010;3:129.

Uchi H, Tokunaga S, Mitoma C, Shibata S, Hamada N, Nakanishi Y, Kajiwara J, Yoshimura T, Furue M. A Clinical Trial of Kampo Formulae for the Treatment of Symptoms of Yusho, a Poisoning Caused by Dioxins and Related Organochlorine Compounds. Evid Based Complement Alternat Med 2009 Dec 8

Matsumoto S, Akahane M, Kanagawa Y, Koike S, Yoshimura T, Mitoma C, Shibata S, Uchi H, Furue M, Imamura T. Variation in half-life of penta-chlorodibenzofuran (PeCDF) blood level among Yusho patients. Chemosphere 2009;77:658-62.

Imamura T, Matsumoto S, Akahane M, Kanagawa Y, Koike S, Tajima B, Matsuya S, Uchi H, Shibata S, Furue M. Cutaneous symptoms such as acneform eruption and pigmentation are closely associated with blood levels of 2,3,4,7,8-penta-chlorodibenzofurans in Yusho patients, using data mining analysis. BMC Res Notes 2009;2:27.

雑誌：発表者氏名，論文タイトル名，発表誌名，巻号，ページ，出版年

【古賀信幸】

N. Koga, C. Ohta, Y. Kato, K. Haraguchi, T. Endo, K. Ogawa, H. Ohta and M. Yano, In vitro metabolism of nobiletin, a polymethoxy-flavonoid, by human liver microsomes and cytochrome P450. *Xenobiotica*, 41(11), 927-933 (2011).

C. Ohta, K. Haraguchi, Y. Kato, T. Endo and N. Koga, Metabolism of 2,3',4,5,5'-pentachlorobiphenyl (CB120) by liver microsomes of rats and guinea pigs. *Organohalogen Compounds*, 73, 2251-2254 (2011).

太田千穂，原口浩一，加藤善久，遠藤哲也，古賀信幸，2,2',3,4,4',5'-六塩素化ビフェニル(CB138)のモルモットにおける in vivo 代謝. *福岡医誌*, 102(5), 71-78 (2011).

C. Ohta, K. Haraguchi, Y. Kato, T. Endo, F. Matsubara, and N. Koga, Species difference in the in vitro metabolism of 2,2',3,4,4',5,5'-heptachlorobiphenyl (CB180). *Organohalogen Compounds*, 72, 1796-1799 (2010).

C. Ohta, K. Haraguchi, Y. Kato, T. Endo and N. Koga, Metabolism of 2,2',3,4',5',6-hexachlorobiphenyl (CB149) by liver microsomes from rats, hamsters, guinea pigs and humans. *Organohalogen Compounds*, 71, 298-301 (2009)

太田千穂，原口浩一，加藤善久，遠藤哲也，古賀信幸，2,2',5,5'-四塩素化ビフェニル(CB52)のウサギ肝ミクロゾームによる代謝. *福岡医誌*, 100(5), 200-209 (2009).

【月森清巳】

Tsukimori K, Yasukawa F, Uchi H, Morokuma S, Furue M. Sex ratio in two generations of the Yusho cohort. *Epidemiology*. 2012 in press.

Tsukimori K, Uchi H, Mitoma C, Yasukawa F, Chiba T, Todaka T, Kajiwara J, Yoshimura T, Hirata T, Fukushima K, Wake N, Furue M. Maternal Exposure to High Levels of Dioxins in Relation to Birth Weight in Women Affected by Yusho Disease. *Environ Int*. 38(1):79-86, 2012.

Tsukimori K, Uchi H, Mitoma C, Yasukawa F, Fukushima K, Todaka T, Kajiwara J, Yoshimura T, Hirata T, Wake N, Furue M. Comparison of the Concentrations of Polychlorinated Biphenyls and Dioxins in Mothers Affected by the Yusho Incident and Their Children. *Chemosphere*. 84(7):928-935, 2011.

【辻 博】

辻 博，伊東靖夫：油症におけるリンパ球幼若化反応の検討. *福岡医学雑誌* 102：81-86，2011.

辻 博：油症における末梢血リンパ球亜集団の検討. *福岡医学雑誌* 100：131-135，2009.

【長山淳哉】

長山淳哉，戸高尊，平川博仙，梶原淳睦，飯田隆雄，柴田智子，辻博，岩崎輝明：玄米発酵食品による油症原因物質の体外排泄促進. *福岡医誌*, 102(4)：123-129，2011.

長山淳哉，戸高尊，平川博仙，堀就英，梶原淳睦，吉村健清：胎児性油症関連物質の時系列的濃度変化 -ダイオキシン様PCBsとPCBs-. *福岡医誌*, 102(4)：116-122，2011.

長山淳哉，戸高尊，平川博仙，堀就英，梶原淳睦，吉村健清：胎児性油症原因物質の時系列的濃度変化 -PCDDsとPCDFs-. *福岡医誌*, 102(4)：109-115，2011.

Nagayama J., Todaka T., Hirakawa H., Hori T., Kajiwara J., Yoshimura T and Furue M.: Polychlorinated dibenzofurans as a causal agent of fetal Yusho. *Chemosphere*, 80(5): 513-518, 2010.

Nagayama J., Hirakawa H., Kajiwara J., Todaka T., Shibata S., Tsuji H., Iwasaki T.: Promotive excretion of polychlorinated dibenzofurans and polychlorinated dibenzo-p-dioxins by FBRA in

雑誌：発表者氏名，論文タイトル名，発表誌名，巻号，ページ，出版年

patients with Yusho. *Organohalogen Compounds* 71: 398-403, 2009.

梶原淳睦，戸高尊，平川博仙，堀就英，安武大輔，中川礼子，飯田隆雄，長山淳哉，吉村健清，古江増隆：油症患者の保存さい帯（へその緒）中のダイオキシン類濃度. *福岡医誌*, 100(5): 179-182, 2009.

長山淳哉，平川博仙，梶原淳睦，飯田隆雄，戸高尊，上ノ土武，柴田智子，辻博，岩崎輝明：玄米発酵健康補助食品による油症原因物質の体外排泄促進 -PCDFs と PCDDs の場合-. *福岡医誌*, 100(5): 192-199, 2009.

【平田輝昭（福岡県保健環境研究所）】

Todaka T, Hirakawa H, Kajiwara J, et al. Concentrations of polychlorinated dibenzo-p-dioxins, polychlorinated dibenzofurans, and polychlorinated biphenyls in blood and breast milk collected from pregnant women in Sapporo City, Japan. *Chemosphere*. 85(11):1694-700. 2011

Tobiishi K, Todaka T, Hirakawa H, Hori T, Kajiwara J, et al, Measurement Method for Hydroxylated Polychlorinated Biphenyls in the Blood of Yusho Patients by Liquid Chromatography-Electrospray Tandem Mass Spectrometry. *Fukuoka Igakuzashi*. 102(4): 153-158. 2011

梶原淳睦，戸高尊，平川博仙，堀就英，小野塚大介，高尾佳子，平田輝昭，飯田隆雄，内博史，古江増隆，油症認定患者の男女間の血液中ダイオキシン類濃度差. *福岡医学雑誌*. 102(4): 140-144, 2011

安武大輔，芦塚由紀，堀就英，黒川陽一，梶原淳睦，平田輝昭，石黒靖尚，飯田隆雄，内博史，古江増隆，高分解能ガスクロマトグラフ質量分析計を用いた異径キャピラリーカラムによる血液中ポリ塩化クアテルフェニルの迅速測定. *福岡医学雑誌* 102(4):145-152, 2011

Yasutake D, Hori T, Kurokawa Y, Kajiwara J, et al. The Measurement of Hydroxylated Polychlorinated Biphenyls without Derivatization using a high-resolution gas chromatograph / high-resolution mass spectrometer. *Organohalogen Compounds*. 73:625-628. 2011

Takahashi K, Hori T, Yasutake D, Morokuma S, Otera Y, Fukushima K, Yamamoto T, Kajiwara J, et al. DETERMINATION OF DIOXINS IN UMBILICAL CORD BLOOD SAMPLES USING ACCELERATED SOLVENT EXTRACTION *Organohalogen Compounds*. 73:645-648. 2011

Kajiwara J, Todaka T, Hirakawa H, et al. SEX DIFFERENCE AS IT IS RELATED TO THE DIOXIN CONCENTRATIONS IN THE BLOOD OF YUSHO PATIENTS *Organohalogen Compounds*. 73:1596-1599. 2011

Tobiishi K, Todaka T, Hirakawa H, Hori T, Kajiwara J, Hirata T, Iida T, Uchi H and Furue M DETERMINATION OF HYDROXYLATED POLYCHLORINATED BIPHENYLS (OH-PCBs) IN THE BLOOD OF YUSHO PATIENTS BY LC/MS/MS *Organohalogen Compounds*. 73:1608-1610. 2011

Todaka T, Hirakawa H, Kajiwara J, Hori T, Tobiishi K, Yasutake D, Onozuka D, Assaki S, Miyashita C, Yoshioka E, Yuasa M, Kishi R, Iida T, Furue M. Relationship between the concentrations of polychlorinated dibenzo-p-dioxins, polychlorinated dibenzofurans, and polychlorinated biphenyls in maternal blood and those in breast milk. *Chemosphere* 78: 185-192, 2010.

Tobiishi K, Todaka T, Hirakawa H and Kajiwara J. Improvement of the Measurement Method for Hydroxylated Polychlorinated Biphenyls (OH-PCBs) in Blood by LC/MS/MS. : *Organohalogen Compounds*. 72: 1695-1698, 2010.

Kajiwara J, Todaka T, Hirakawa H, Hori T, Tobiishi K, Yasutake D, Onozuka D, Takao Y, Uchi H, and Furue M. Concentrations of Yusho-related polychlorinated biphenyls and polychlorinated dibenzofurans in blood of Yusho patients. : *Organohalogen Compounds*, 72: 1629-1631, 2010

Todaka T, Hirakawa H, Kajiwara J, Yasutake D, Onozuka D, Iida T, Furue M. Concentrations of polychlorinated biphenyls in blood of Yusho patients over 35 years after the incident, *Chemosphere*, 74(7), 902-909, 2009

雑誌：発表者氏名，論文タイトル名，発表誌名，巻号，ページ，出版年

Todaka T, Hori T, Yasutake D, Yoshitomi H, Hirakawa H, Onozuka D, Kajiwara J, Iida T, Yoshimura T, and Furue M, Concentrations of Polychlorinated Biphenyls in Blood Collected from Yusho Patients During Medical Check-ups performed from 2004 to 2007, 福岡医学雑誌, 100(5), 156-165, 2009

梶原淳睦, 戸高 尊, 平川博仙, 堀 就英, 安武大輔, 中川礼子, 飯田隆雄, 長山淳哉, 吉村健清, 古江増隆. 油症患者の保存さい帯(へその緒)中のダイオキシン類濃度, 福岡医学雑誌, 100(5), 179-182, 2009

【山田英之】

武田知起, 田浦順樹, 藤井美彩紀, 古賀貴之, 石井祐次, 山田英之. ダイオキシン母体曝露が胎児ステロイド産生臓器の性ステロイドホルモン合成系に及ぼす影響
福岡医学雑誌, 102(4), 159-166, 2011.

石田卓巳, 坂井雄一, 石井祐次, 古江増隆, 山田英之. Cholebine による
2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofuran 排泄促進
福岡医学雑誌, 100(5), 210-216, 2009.

【吉村健清】

Tsukimori K, Uchi H, Mitoma C, Yasukawa F, Chiba T, Todaka T, Kajiwara J, Yoshimura T, Hirata T, Fukushima K, Wake N, Furue M., Maternal exposure to high levels of dioxins in relation to birth weight in women affected by Yusho disease. , Environ Int. 2012 Jan;38(1):79-86. doi: 10.1016/j.envint.2011.08.010. Epub 2011 Sep 22.

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

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

Nagayama J, Todaka T, Hirakawa H, Hori T, Kajiwara J, Yoshimura T. [Time serial changes in the concentrations of the etiological agents of fetal Yusho--PCDDs and PCDFs]. Fukuoka Igaku Zasshi. 2011 Apr;102(4):109-15. Japanese.

Pham TM, Kubo T, Fujino Y, Ozasa K, Matsuda S, Yoshimura T. Disability-adjusted life years (DALY) for cancer in Japan in 2000. J Epidemiol. 2011 Jul 5;21(4):309-12. Epub 2011 May 28.

Ibayashi H, Pham TM, Fujino Y, Kubo T, Ozasa K, Matsuda S, Yoshimura T. Estimation of premature mortality from oral cancer in Japan, 1995 and 2005. Cancer Epidemiol. 2011 Aug;35(4):342-4. Epub 2011 Apr 6.

Pham TM, Fujino Y, Kubo T, Murata A, Le DC, Ozasa K, Matsuda S, Yoshimura T. Premature mortality due to stroke and trend in stroke mortality in Japan (1980-2005). Eur J Public Health. 2011 Oct;21(5):609-12. Epub 2010 Nov 17.

Fujino Y, Tanabe N, Honjo K, Suzuki S, Iso H, Tamakoshi A; JACC Study Group. Interest in health screening as a predictor of long-term overall mortality: multilevel analysis of a Japanese national cohort study. Prev Med. 2011 Jan;52(1):78-83. Epub 2010 Nov 8.

Murata A, Fujino Y, Pham TM, Kubo T, Mizoue T, Tokui N, Matsuda S, Yoshimura T. Prospective cohort study evaluating the relationship between salted food intake and gastrointestinal tract cancer mortality in Japan. Asia Pac J Clin Nutr. 2010;19(4):564-71.

Le DC, Pham TM, Fujino Y, Kubo T, Matsuda S, Yoshimura T. The decrease in average years of

雑誌：発表者氏名，論文タイトル名，発表誌名，巻号，ページ，出版年

life lost due to breast cancer in Japan during the period from 1995 to 2006. *Tohoku J Exp Med.* 2010;221(3):187-90.

Kanazawa A, Saijo Y, Tanaka M, Yoshimura T, Chikara H, Takigawa T, Morimoto K, Nakayama K, Shibata E, Kishi R. Nationwide study of sick house syndrome: comparison of indoor environment of newly built dwellings between Sapporo city and Southern areas including those in Honshu and Kyushu. *Nihon Eiseigaku Zasshi.* 2010 May;65(3):447-58.

Nagayama J, Todaka T, Hirakawa H, Hori T, Kajiwara J, Yoshimura T, Furue M. Polychlorinated dibenzofurans as a causal agent of fetal Yusho. *Chemosphere.* 2010 Jul;80(5):513-8. Epub 2010 May 21.

Pham TM, Fujino Y, Nakachi K, Suzuki K, Ito Y, Watanabe Y, Inaba Y, Tajima K, Tamakoshi A, Yoshimura T; JACC Study Group. Relationship between serum levels of insulin-like growth factors and subsequent risk of cancer mortality: findings from a nested case-control study within the Japan Collaborative Cohort Study. *Cancer Epidemiol.* 2010 Jun;34(3):279-84. Epub 2010 Apr 27.

Pham TM, Fujino Y, Kikuchi S, Tamakoshi A, Matsuda S, Yoshimura T. Dietary patterns and risk of stomach cancer mortality: the Japan collaborative cohort study. *Ann Epidemiol.* 2010 May;20(5):356-63.

Araki A, Kawai T, Eitaki Y, Kanazawa A, Morimoto K, Nakayama K, Shibata E, Tanaka M, Takigawa T, Yoshimura T, Chikara H, Saijo Y, Kishi R. Relationship between selected indoor volatile organic compounds, so-called microbial VOC, and the prevalence of mucous membrane symptoms in single family homes. *Sci Total Environ.* 2010 Apr 15;408(10):2208-15. Epub 2010 Feb 25.

Takigawa T, Wang BL, Saijo Y, Morimoto K, Nakayama K, Tanaka M, Shibata E, Yoshimura T, Chikara H, Ogino K, Kishi R. Relationship between indoor chemical concentrations and subjective symptoms associated with sick building syndrome in newly built houses in Japan. *Int Arch Occup Environ Health.* 2010 Feb;83(2):225-35.

Pham TM, Fujino Y, Matsuda S, Yoshimura T. Premature mortality due to cancer in Japan, 1995 and 2005. *Int J Cancer.* 2010 Jul 1;127(1):190-4. 2009

Kotani K, Wakai K, Shibata A, Fujita Y, Ogimoto I, Naito M, Kurozawa Y, Suzuki H, Yoshimura T, Tamakoshi A; JACC Study Group. Serum adiponectin multimer complexes and liver cancer risk in a large cohort study in Japan. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2009 Dec;10 Suppl:87-90.

Pham TM, Fujino Y, Ando M, Suzuki K, Nakachi K, Ito Y, Watanabe Y, Inaba Y, Tajima K, Tamakoshi A, Yoshimura T; JACC Study Group. Relationship between serum levels of superoxide dismutase activity and subsequent risk of lung cancer mortality: Findings from a nested case-control study within the Japan Collaborative Cohort Study. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2009 Dec;10 Suppl:75-9.

Pham TM, Fujino Y, Nakachi K, Suzuki K, Ito Y, Watanabe Y, Inaba Y, Tajima K, Tamakoshi A, Yoshimura T; JACC Study Group. Relationship between serum levels of superoxide dismutase activity and subsequent risk of cancer mortality: Findings from a nested case-control study within the Japan Collaborative Cohort Study. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2009 Dec;10 Suppl:69-73.

Uchi H, Tokunaga S, Mitoma C, Shibata S, Hamada N, Nakanishi Y, Kajiwara J, Yoshimura T, Furue M. A Clinical Trial of Kampo Formulae for the Treatment of Symptoms of Yusho, a Poisoning Caused by Dioxins and Related Organochlorine Compounds. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2009 Dec 8. [Epub ahead of print]

Matsumoto S, Akahane M, Kanagawa Y, Koike S, Yoshimura T, Mitoma C, Shibata S, Uchi H, Furue M, Imamura T. Variation in half-life of penta-chlorodibenzofuran (PeCDF) blood level among Yusho patients. *Chemosphere.* 2009 Oct;77(5):658-62. Epub 2009 Sep 11.

雑誌：発表者氏名，論文タイトル名，発表誌名，巻号，ページ，出版年

Kajiwara J, Todaka T, Hirakawa H, Hori T, Yasutake D, Nakagawa R, Iida T, Nagayama J, Yoshimura T, Furue M. [Dioxin concentration in the preserved umbilical cord from Yusho patients]. Fukuoka Igaku Zasshi. 2009 May;100(5):179-82. Japanese.

Kanagawa Y, Matsumoto S, Akahane M, Koike S, Yoshimura T, Uchi H, Furue M, Imamura T. [Differential correlation of medical/laboratory examinations with blood levels of polychlorinated biphenyls, polychlorinated quarterphenyls and 2, 3, 4, 7, 8-pentachlorodibenzofuran in Yusho patients from 2001 to 2004]. Fukuoka Igaku Zasshi. 2009 May;100(5):166-71. Japanese.

Todaka T, Hori T, Yasutake D, Yoshitomi H, Hirakawa H, Onozuka D, Kajiwara J, Iida T, Yoshimura T, Furue M. Concentrations of polychlorinated biphenyls in blood collected from Yusho patients during medical check-ups performed from 2004 to 2007. Fukuoka Igaku Zasshi. 2009 May;100(5):156-65.

Chikara H, Iwamoto S, Yoshimura T. [Indoor air pollution of volatile organic compounds: indoor/outdoor concentrations, sources and exposures]. Nihon Eiseigaku Zasshi. 2009 May;64(3):683-8. Review. Japanese.

Ngoan le T, Thu NT, Lua NT, Hang LT, Bich NN, Hieu NV, Quyet HV, Tai le T, Van do D, Khan NC, Mai le B, Tokudome S, Yoshimura T. Cooking temperature, heat-generated carcinogens, and the risk of stomach and colorectal cancers. Asian Pac J Cancer Prev. 2009 Jan-Mar;10(1):83-6.

Pham TM, Fujino Y, Mikami H, Okamoto N, Hoshiyama Y, Tamakoshi A, Matsuda S, Yoshimura T; Japan Collaborative Cohort Study Group. Reproductive and menstrual factors and thyroid cancer among Japanese women: the Japan Collaborative Cohort Study. J Womens Health (Larchmt). 2009 Mar;18(3):331-5.

Pham TM, Fujino Y, Ide R, Tokui N, Kubo T, Mizoue T, Ogimoto I, Matsuda S, Yoshimura T. Years of life lost due to cancer in a cohort study in Japan. Eur J Public Health. 2009 Apr;19(2):189-92. Epub 2009 Mar 5.

Onozuka D, Yoshimura T, Kaneko S, Furue M. Mortality after exposure to polychlorinated biphenyls and polychlorinated dibenzofurans: a 40-year follow-up study of Yusho patients. Am J Epidemiol. 2009 Jan 1;169(1):86-95. Epub 2008 Oct 30.

Pham TM, Fujino Y, Kubo T, Ide R, Tokui N, Mizoue T, Ogimoto I, Matsuda S, Yoshimura T. Fish intake and the risk of fatal prostate cancer: findings from a cohort study in Japan. Public Health Nutr. 2009 May;12(5):609-13. Epub 2008 Jul 29.

【吉村俊朗】

吉村俊朗，川崎涼子，中野治郎，柘田智子，徳田昌紘，中田るか，片岡英樹，佐賀里昭，沖田 実。
【油症と PCB 及びダイオキシン関連化合物に関する研究 報告集 第 23 集】 事件発生時、生後から思春期と成人であったカネミ油症検診者の骨密度の差
福岡医学雑誌 102(4):130-133, 2011

吉村俊朗(長崎大学 医歯薬学総合研究科保健学専攻)，中野治郎，柘田智子，徳田昌紘，榊原淳，片岡英樹，沖田実。【油症と PCB 及びダイオキシン関連化合物に関する研究報告集 第 22 集】 カネミ油症検診者の骨密度と PCB、PCQ、PCDF 福岡医学雑誌 100(5):136-140, 2009

