

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(油症研究)〕

～医療機関の皆さまへ～

カネミ油症の手引き

— 症状と治療について —

このパンフレットは、油症の患者さんを診療される医療機関の皆さまに、カネミ油症の経緯や、ダイオキシンの毒性、患者さんの症状についてご理解いただき、生活指導や治療の参考にしていただくためにご活用ください。

全国油症治療研究班・追跡調査班
油症ダイオキシン研究診療センター

カネミ油症の手引き

— 症状と治療について —

厚生労働科学研究油症研究班

はじめに

1968年に高濃度のポリ塩化ビフェニル（PCB）類やダイオキシン類が混入した食用油（カネミ油）による食中毒事件が発生しました。被害者はPCB類・ダイオキシン類による複合中毒症状を呈し、食用油の摂取により発症したことから「油症」とよばれました^(1,2)。

これまで、油症研究班では、油症の診断や治療法の研究、患者さんの追跡調査などを行ってきました。このパンフレットは、油症の患者さんを診療される医療機関の皆さまに、カネミ油症の経緯や、ダイオキシンの毒性、患者さんの症状についてご理解いただき、生活指導や治療の参考にしていただくために作成されました。

1章 ダイオキシン類・PCB類の毒性

ダイオキシン類は塩素を含む物質の不完全燃焼や、薬品類合成の副生成物です。世界保健機関（WHO）は、次の3種類をダイオキシン類としています。

- ポリ塩化ジベンゾパラジオキシン（polychlorinated dibenzo-p-dioxins, PCDDs）
- ポリ塩化ジベンゾフラン（polychlorinated dibenzofurans, PCDFs）
- ダイオキシン様ポリ塩化ビフェニル（dioxin-like polychlorinated biphenyls, DL-PCBs）：PCBのうちダイオキシン類特有の毒性を見せるもの

ポリ塩化ビフェニル（PCB）類やダイオキシン類には400種類以上の異性体が含まれます。それぞれの異性体の毒性は似ていますが、その強さは化学式・異性体によって異なります。

油症の原因となった食用油にも、PCB、PCDFの中の複数の化合物やポリ塩化クアターフェニール（PCQ）が混入していたことが油症研究班によって明らかにされましたが、油症が発生した当時は、その毒性の性質や強さについてはほとんど分かっていない状況でした。その後、非常に毒性の強い2,3,4,7,8-PeCDFが患者さんのダイオキシン毒性の約75.5%を占め、他に1,2,3,4,7,8-HxCDFが約11.6%、2,3,3',4,4',5-HxCB（PCB156）が約1.5%、1,2,3,6,7,8-HxCDFが約1.2%を占めていることが分かりました。

最近、ダイオキシン類やPCB類が毒性を発揮するためには、「ダイオキシン受容体 Aryl hydrocarbon receptor (AhR)」が必要であることが分かってきました^(1,2,3)。ダイオキシン類がAhRに結合すると、細胞の中で強い酸化反応が起こり、活性酸素が過剰に産生され、酸化ストレスによって細胞内のいろいろな蛋白質やDNAが傷ついてしまいます（図1）。AhRはどの臓器にも発現していますが、とりわけ肺、肝臓、腎臓、胸腺などで高い発現が認められます^(4,5,6)。

さまざまな動物実験で、ダイオキシン類暴露によって、肝癌、肺癌などの発症を助長することが報告されています^(7,8)。一方、ダイオキシンはマウスの乳癌の転移を抑制するという報告もあります⁽⁹⁾。ダイオキシンによる発がんには、種差、性差、臓器差があるようです。

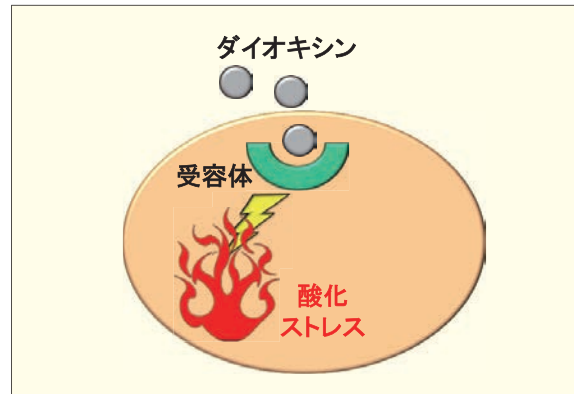


図1. ダイオキシンは細胞を酸化する

これまで、油症患者では、死亡率の増加は見られていませんが、何らかの癌による死亡率が一般人よりも1.37倍高く、とりわけ男性の肝癌（1.82倍）や肺癌（1.75倍）による死亡率が一般人よりも高率でした⁽¹⁰⁾。また、油症発生後の10年間に流産、早産、胎児死亡が増加したり、母体ダイオキシン類濃度が高いと児の出生体重が減少していました⁽¹¹⁻¹⁶⁾。

2章 油症患者の血中ダイオキシン類濃度

体内に取り込まれたダイオキシン類は徐々に排泄されます。しかし40年以上経過した現在でも患者血液中のPeCDF濃度は健常者に比べて有意に高値であり、その平均値は健常者平均値の約10倍もあります（表1）。血中PeCDF濃度の半減期も40年以上に伸びている患者さんが増えています。いまだに異常高値の患者さんでは、PeCDFは一生涯体内に残留し続けると考えられます。ダイオキシン類が長期にわたって人間の健康にどのような影響を及ぼすかを把握するために、油症研究班では、各自治体と連携して、患者さんの検診を行っています⁽¹⁻⁸⁾。

表1. 油症認定者の血中2,3,4,7,8-PeCDF濃度 (pg/g lipids)

	油症認定者			健常人 n=52
	2012年度 (n=132)	2013年度 (n=212)	2014年度 (n=246)	
最大値	1177.0	1112.6	1261.5	41.7
平均値	117.5	82.6	99.2	15.2
標準偏差	198.5	141.5	147.1	8.9

3章

油症の症状と経過

油症の急性期には、全身倦怠感、食欲不振、体重減少、頭重感といった全身症状や、著明なマイボーム腺の分泌亢進（図2）、眼瞼の浮腫、結膜の充血、視力の低下といった眼症状が起こり、引き続いて塩素痤瘡（塩素ニキビ）とよばれるダイオキシン類中毒に特徴的な皮膚症状：痤瘡様の丘疹、黒色面皰、嚢腫、色素沈着（図3、図4、図5）を始め^{注1}、多汗症、喀痰^{注2}、咳嗽（せき）、関節痛、頭痛、腹痛、四肢のしびれ、知覚鈍麻、月経異常などの症状がみられました。

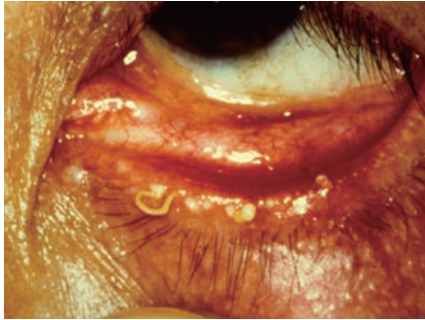


図2. マイボーム腺分泌過多



図3. 塩素ニキビ・黒色面皰

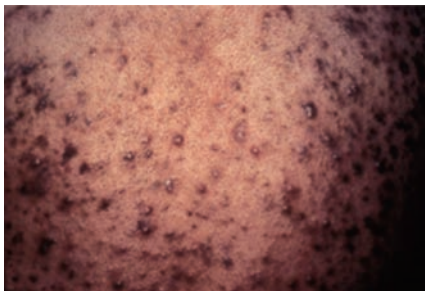


図4. 塩素ニキビ・嚢腫



図5. 色素沈着

- 注1 酸化ストレスによって皮膚の毛嚢脂腺が異常に角化し破壊され、塩素ニキビが発生すると考えられます。また、ダイオキシン類による酸化ストレスは色素細胞によるメラニン色素産生を亢進させることがわかっています⁽¹⁾。
- 注2 気道の上皮細胞にダイオキシン類が作用すると、粘液の分泌が過剰になります。このため痰が激しくなると考えられます⁽²⁾。

油症発症早期（1968年10月）には、80%以上の症例に眼症状や塩素痤瘡が認められました（表2）。体内に吸収されたダイオキシン類は、徐々に排泄されるため、症状はゆるやかに回復に向かっています。塩素痤瘡はこの40年間で徐々に軽快し、最近の検診では何らかの皮膚症状が認められる患者さんは約30%でした。一方、全身倦怠感、頭痛、手足のしびれ、喀痰、咳嗽、腹痛といった自覚症状は、いまだに50%の患者さんに認められることから、油症では、全身に何らかの症状が出る可能性があります（表3）。一方、血中PeCDF濃度は、塩素痤瘡、全身倦怠感、頭痛、喀痰、咳嗽、腹痛、関節痛の症状の強さと正に相関することが明らかになっています^(3,4)。

表2. 油症発症早期にみられた臨床症状の割合 (%)

症 状	男性89名	女性100名
目 や に	88.8	83.0
痤 瘡 様 皮 疹	87.6	82.0
爪 の 黒 変	83.1	75.0
皮 膚 色 の 変 化	75.3	72.0
上 眼 瞼 の 浮 腫	71.9	74.0
目 粘 膜 の 充 血	70.8	71.0
毛穴に一致した黒点	64.0	56.0
脱 力 感	58.4	52.0
一 過 性 視 力 減 退	56.2	55.0
粘 膜 の 色 素 沈 着	56.2	47.0
手 掌 の 発 汗 過 多	50.6	55.0
か ゆ み	42.7	52.0
手 足 の し び れ	32.6	39.0
頭 痛	30.3	39.0
掌 足 の 硬 化	24.7	29.0
嘔 吐	23.6	28.0
四 肢 の 紅 斑	20.2	16.0
手 足 の 腫 脹	20.2	41.0
下 痢	19.1	17.0
難 聴	18.0	19.0
発 熱	16.9	19.0
黄 疸	11.2	11.0
手 足 の 痙 攣	7.9	8.0

表3. 油症の臨床症状の推移 (%)

症 状	1988年	2001-2003年
全 身 倦 怠 感	76.1	62.1
頭 痛	67.3	52.9
咳 嗽	51.0	39.2
咯 痰	52.0	42.6
腹 痛	43.2	27.5
下 痢	42.0	31.5
手 足 の し び れ	61.9	53.6
月 経 異 常	19.3	17.5
黒 色 面 疱 (顔 面)	19.5	6.7
痤 瘡 様 皮 疹 (顔 面)	4.7	5.3
色 素 沈 着 (顔 面)	2.7	2.5
爪 変 形	10.3	7.3
眼 脂 過 多	15.3	16.0
結 膜 の 色 素 沈 着	4.4	1.4
マイボーム腺嚢胞	12.0	1.7

油症研究班で、平成20年度に厚生労働省によって実施された油症患者実態調査（生存している油症患者1,420名のうち1,131名が参加したアンケート調査）と、一般成人対象群1,212名（性別・年齢補正）における同様のアンケート調査結果を比較検討しました。

アンケート調査に基づく調査ではありますが、これまでの油症研究によって血中ダイオキシン類濃度との関連が示唆されていた症状のうち、神経痛、頭痛、認知症、多汗症、不眠、鼻血が止まりにくい、心肥大、動悸、動脈硬化、糖尿病、十二指腸潰瘍、高脂血症、骨粗鬆症、紫斑、手足のしびれ、などが一般成人よりも1.5倍以上あるいは3倍以上の頻度で油症患者に認められました⁽⁵⁾。油症患者では睡眠の質が低下することもわかっています⁽⁶⁾。

アンケート調査に基づく調査の限界や、一般的な非特異症状であることに留意が必要ですが、今後の油症患者の健康管理や研究に活用できる可能性があります。

油症研究班では、油症患者さんの死因の調査をしています。これまで、40年間の追跡調査を実

施した結果、一般の方と比較して、男性の油症患者さんでは、全がん、肺がん、肝がんの死亡リスクが高いことが明らかになっています⁽⁷⁾。このことから、油症患者さんを追跡調査していくことは、ダイオキシン類の長期的な健康影響を明らかにする上で不可欠であり、今後の油症対策につながるものと期待されています。現在、厚生労働省、各都道府県、各市区町村、油症相談支援員等の関係者の皆様のご協力をいただきながら、50年間の追跡調査を実施しております。

現在も追跡調査による死因の調査を進めているところですので、引き続きご協力をよろしくお願い申し上げます。

4章 油症の認定

油症研究班は、時間の経過に伴う症状と所見の変化ならびに分析技術の進歩等に伴い、油症診断基準の見直しを行っています。各自治体は、検診の結果、油症診断基準を満たすと判断される方の認定を行っていますが、平成24年12月に、診断基準が改定され、油症発生当時に、油症患者と同居し、カネミ倉庫製の、PCB等が混入していた当時の米ぬか油を摂取した方で、現在、心身の症状を有し、治療その他の健康管理を継続的に要する場合には、検診を受けなくても、書類等により、認定を受けられることになりました（現在の診断基準（表4））。2019年6月30日現在の認定患者数は累計2,334名（うち同居家族認定296名）です。

認定された患者さんには、油症研究班が、ダイオキシン類が人体に及ぼす影響を把握し、治療法を開発することを目的に、各自治体と連携して、検診を実施しています。油症検診でのチェック項目は、<http://www.kyudai-derm.org/yusho/4.html> をご確認ください。また、原因企業のカネミ倉庫株式会社が、見舞金や医療費等の支払いを行っています（一部の医療機関では、カネミ倉庫株式会社の発行する油症患者受療券を提示すれば、窓口での自己負担が無くなります。）

表4. 油症診断基準

油症診断基準（2012年12月3日追補）

油症治療研究班

油症の診断基準については、時間の経過に伴う症状と所見の変化ならびに分析技術の進歩に伴って、1972年10月26日、1976年6月14日、1981年6月16日、2004年9月29日に追補・改訂等が行われてきた。

今般、「カネミ油症患者に関する施策の総合的な推進に関する法律」が制定され、同法に基づく「カネミ油症患者に関する施策の推進に関する基本的な指針」に基づき、国から、事件当時の同居家族で健康被害を受けた者が、家族内で認定結果が分かれることのないよう、診断基準を拡大する方向で見直すよう要請されたことから、追補することとした。

発病条件

PCBなどの混入したカネミ米ぬか油を摂取していること。

油症母親を介して児にPCBなどが移行する場合もある。

多くの場合家族発生がみられる。

重要な所見

1. ざ瘡様皮疹
顔面、臀部、そのほか間擦部などにみられる黒色面皰、面皰に炎症所見の加わったもの、および粥状内容物をもつ皮下嚢胞とそれらの化膿傾向。
2. 色素沈着
顔面、眼瞼結膜、歯肉、指趾爪などの色素沈着（いわゆるブラックベイビーを含む）
3. マイボーム腺分泌過多
4. 血液PCBの性状および濃度の異常
5. 血液PCQの濃度の異常（参照1）
6. 血液2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofuran（PeCDF）の濃度の異常（参照2）

参考となる症状と所見

1. 自覚症状
 - 1) 全身倦怠感
 - 2) 頭重ないし頭痛
 - 3) 四肢のバレステジア（異常感覚）
 - 4) 眼脂過多
 - 5) せき、たん
 - 6) 不定の腹痛
 - 7) 月経の変化
2. 他覚的所見
 - 1) 気管支炎所見
 - 2) 爪の変形
 - 3) 粘液嚢炎
 - 4) 血清中性脂肪の増加
 - 5) 血清 γ -GTPの増加
 - 6) 血清ビリルビンの減少
 - 7) 新生児のSFD（Small-For-Dates Baby）
 - 8) 小児では、成長抑制および歯牙異常（永久歯の萌出遅延）

参照1 血中PCQの濃度は以下のとおりとする。

- (1) 0.1ppb以上 : 高い濃度
- (2) 0.03~0.09ppb : (1)と(3)の境界領域濃度
- (3) 0.02ppb（検出限界）以下 : 通常みられる濃度

参照2 血中2,3,4,7,8-PeCDFの濃度は以下のとおりとする。

- (1) 50pg/g lipids以上 : 高い濃度
- (2) 30pg/g lipids以上、50pg/g lipids未満 : やや高い濃度
- (3) 30pg/g lipids未満 : 通常みられる濃度

また、年齢・性別についても勘案して考慮する。

- 註1. 以上の発病条件と症状、所見を参考にし、受診者の年齢および時間的経過を考慮のうえ総合的に診断する。
2. この診断基準は油症であるか否かについての判断の基準を示したものであって必ずしも油症の重症度とは関係ない。
 3. 血液PCBの性状と濃度の異常および血液2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofuran（PeCDF）の濃度の異常については、地域差、職業などを考慮する必要がある。
 4. 測定は油症研究班が適切と認めた精度管理が行われている検査機関にて行う。

追補：油症患者（同居家族）に関する条件

油症発生当時に、油症患者（本追補により油症患者とみなされた者を除く。）と同居し、カネミ倉庫製の、PCB等が混入していた当時の米ぬか油を摂取した者で、現在、心身の症状を有し、治療その他の健康管理を継続的に要する場合には、油症患者とみなす。

5章 油症の治療

油症の治療には、摂取したPCB類やダイオキシン類を全て排出する、あるいは無害な代謝物に変換することが必要と考えられますが、根治的な治療法は確立していません。

そのため、治療は各症状に対する対症療法が中心になり、かかりつけ医と、皮膚科、眼科、整形外科、呼吸器科、神経内科、婦人科、歯科、内科などが連携して対応する必要があります。

- しびれ感や感覚低下などの末梢神経症状には、ビタミン複合剤やビタミンB12の内服、頭痛や痛みには鎮痛剤や頭痛薬の内服、湿布療法などで対処します。
- 油症研究班の臨床研究により、ぼくもんどうとう麦門冬湯が咳・痰といった呼吸器症状を改善することが明らかになりました⁽¹⁾。そのため、咳・痰などの呼吸器症状で気道感染がない場合には、鎮咳去痰剤や麦門冬湯の内服を行います。気道感染の合併が疑われる場合には、細菌培養・血液検査などを行った後、適切な抗菌薬を追加投与します。
- 油症研究班の基礎的研究により、けいしふくりようがん桂枝茯苓丸、その中に含まれている生薬の一つである桂皮はダイオキシン類受容体であるaryl hydrocarbon receptor (AhR)の活性を阻害し、加えて抗酸化作用を発揮することが明らかになりました⁽²⁾。また、桂枝は炎症後の線維化を抑制する可能性が高いことも明らかになりました⁽³⁾。
- 紫蘇（シソ）の香りの主成分であるペリラルデヒドもAhR活性を阻害し、環境汚染物質ベンゾピレンによる炎症反応に関わる、遊走因子（CCL2, IL-1 β ）と活性酸素の産生を抑制しました⁽⁴⁾。さらに、ペリラルデヒドは酸化ストレスから細胞を保護する転写因子Nrf2も活性化しました⁽⁴⁾。ペリラルデヒドはダイオキシン類の生体影響を緩和しうる可能性が示唆されました。
- 患者さまを対象に桂枝茯苓丸を3カ月間内服する臨床試験を行った結果、全身倦怠感、皮膚症状や呼吸器症状の一部が改善し、生活の質の向上がみられました。桂枝茯苓丸が油症の治療薬の一つになる可能性が示されました⁽⁵⁾。
- 皮膚症状では、炎症を伴う瘡瘡様皮疹・嚢腫には抗菌薬の内服を行うほか、嚢腫、限局した膿皮症、瘡瘡癬痕などには切開や切除など外科的治療が適応となることがあります。色素沈着に対してはビタミンCやグルタチオン剤の内服を行います。皮膚の乾燥やかゆみに対しては、抗ヒスタミン剤の内服に加え、保湿薬の外用、ステロイド軟膏の外用を行います。足底のたこ・うおのめに対しては、スピール膏の貼付やたこ削り術を行います。
- 油症の症状に有効な漢方薬の研究が進められています。これまでにシナムアルデヒドという植物性成分がダイオキシン類による毒性を弱める効果がある⁽⁶⁾ことを明らかにし、油症研究

班の臨床研究でシンナムアルデヒドを含む漢方薬である桂枝茯苓丸が油症の症状を緩和することが分かりました。

- さらに、バイカレインという植物性成分がダイオキシン類による炎症を弱める効果があることが今回明らかになりました⁽⁷⁾。バイカレインを含む漢方薬である黄連解毒湯が炎症の強い油症患者さんに有効である可能性があります。上記の桂枝茯苓丸と組み合わせた漢方治療についても検討しています。

6章

日常生活の留意点

- ダイオキシンがAhRに結合すると、特異的な薬物代謝酵素（CYP1A1）が誘導され、酸化ストレスが細胞の中で発生します。これまでの研究により、多くの油症患者さんの体内には今でもダイオキシン類が存在し、活性酸素が産生されていることがわかりました⁽¹⁻⁴⁾。
- 一般に活性酸素は老化やガン・動脈硬化、その他多くの疾病の発生に関係している有害物質ですが、フラボノイドなどのポリフェノールやビタミンなどの抗酸化物質（ダイオキシン類の毒性を抑制する物質）を多く含む野菜や果物などを食べることにより、活性酸素が中和されることがわかっています⁽⁵⁻⁸⁾。

表5. ダイオキシン類の毒性を抑制する可能性がある食物とその成分

野菜		香辛料・ハーブ	
トマト	ナリンゲニン、ケルセチン、ケンフェロール	パセリ	アピゲニン、ルテオリン
セロリ	アピゲニン、ルテオリン	パプリカ	ヘスベレチン
ピーマン	アピゲニン、ルテオリン	シソ	ルテオリン
シュンギク	ルテオリン、ケンフェロール	ミント	ルテオリン
レタス	ルテオリン、ケルセチン、ケンフェロール	ローズマリー	ルテオリン
ニンジン	ルテオリン	シヨウガ	クルクミン
タマネギ	ケルセチン、ケンフェロール	ウコン	クルクミン
ブロッコリー	ケルセチン、ケンフェロール	コショウ	ピペリン
カボチャ	ケルセチン	トウガラシ	ケルセチン
ニラ	ケンフェロール	タチアワユキ センダングサ	成分不明(学名:ピデンス・ピローサ)
ダイコン	ケンフェロール		
ハウレンソウ	ケンフェロール		
ハクサイ	ケンフェロール		
果物		豆・雑穀	
レモン	ヘスベレチン	大豆	ダイゼイン、ゲニステイン
ミカン	ヘスベレチン	ピーナッツ	ルテオリン、レスベラトロール
リンゴ	ルテオリン、ケルセチン	ソバ	ケルセチン
イチゴ	ケルセチン		
ブドウ	ケルセチン、ミリセチン		
		嗜好品など	
		茶	ケルセチン、クロロフィル
		赤ワイン	レスベラトロール
		ビール	ケルセチン、ケンフェロール

- 表5のように野菜や果物などには、ポリフェノールのように、この酸化ストレスを抑制してくれる成分を含んでいるものがたくさんあります。野菜をふんだんに取り入れた食事が油症の酸化ストレス防止にも有効だと考えられます。
- 野菜や果物を沢山食べることはガン予防にも有効とされています^(9,10)。厚生労働省では、健康増進のため成人1日あたり野菜摂取量について平均350g以上を目標とする、と定めています。
- 野菜は生よりも加熱したほうがよいことが報告されています。生の植物細胞は人の消化液では壊れにくいのですが、加熱すると壊れて有効成分が煮汁に出てくるので、有効成分の利用効率が高くなるからです⁽¹¹⁾。ポリフェノールは比較的熱に強いですが水溶性なので、煮汁ごと摂取できるような調理法を工夫すると良いでしょう。赤ワイン、ビールにもポリフェノールが多く含まれていますが、過度の飲酒は禁物です。
- どれか一つの食品ばかりを摂取するのではなく、バランスのとれた食生活が重要です。また、心身の疲労をためこまない、十分な睡眠をとるなど、体調に合わせた日々の健康管理が重要です。

■ 油症に関する情報について詳しくは、以下のホームページをご覧ください。
<http://www.kyudai-derm.org/part/yusho/index.html>

文 献

■ はじめに

1. Masuda Y, Yoshimura H. Chemical analysis and toxicity of polychlorinated biphenyls and dibenzofurans in relation to yusho. *J Toxicol Sci.* 1982;7: 161-175.
2. Nagayama J, Nagayama M, Iida T, Hirakawa H, Matsueda T, Ohki M, Tsuji H. Comparison between "Yusho" patients and healthy Japanese in contamination level of dioxins and related chemicals and frequency of sister chromatid exchanges. *Chemosphere.* 2001;43:931-936.

■ 1 章

1. Grassman JA, Masten SA, Walker NJ, Lucier GW. Animal models of human response to dioxins. *Environ Health Perspect.* 1998; 106 Suppl 2: 761-775.
2. Mandal PK. Dioxin: a review of its environmental effects and its aryl hydrocarbon receptor biology. *J Comp Physiol B.* 2005;175:221-230.
3. Guyot E, Chevallier A, Barouki R, Coumoul X. The AhR twist: ligand-dependent AhR signaling and pharmacotoxicological implications. *Drug Discov Today.* 2013;18:479-486.
4. Carlstedt-Duke JM. Tissue distribution of the receptor for 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin

in the rat. *Cancer Res.* 1979;39:3172-3176.

5. Li W, Donat S, Döhr O, Unfried K, Abel J. Ah receptor in different tissues of C57BL/6J and DBA/2J mice: use of competitive polymerase chain reaction to measure Ah-receptor mRNA expression. *Arch Biochem Biophys.* 1994; 315: 279-284.
6. Carver LA, Hogenesch JB, Bradfield CA. Tissue specific expression of the rat Ah-receptor and ARNT mRNAs. *Nucleic Acids Res.* 1994; 22: 3038-3044.
7. Pitot HC, Goldsworthy T, Campbell HA, Poland A. Quantitative evaluation of the promotion by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin of hepatocarcinogenesis from diethylnitrosamine. *Cancer Res.* 1980; 40:3616-3620.
8. Ramakrishna G, Perella C, Birely L, Diwan BA, Fornwald LW, Anderson LM. Decrease in K-ras p21 and increase in Raf1 and activated Erk 1 and 2 in murine lung tumors initiated by N-nitrosodimethylamine and promoted by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2002; 179:21-34.
9. Wang T, Wyrick KL, Meadows GG, Wills TB, Vorderstrasse BA. Activation of the aryl hydrocarbon receptor by TCDD inhibits mammary tumor metastasis in a syngeneic mouse model of breast cancer. *Toxicol Sci.* 2011;124:291-298.

10. 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;169:86-95.
11. 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 Perspect.* 2008; 116: 626-630.
12. 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.
13. Tsukimori K, Uchi H, Tokunaga S, Yasukawa F, Chiba T, Kajiwara J, Hirata T, Furue M. Blood levels of PCDDs, PCDFs, and coplanar PCBs in Yusho mothers and their descendants: association with fetal Yusho disease. *Chemosphere.* 2013;90: 1581-1588.
14. 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;80:513-518.
15. 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: 928-935.
16. Tsukimori K, Yasukawa F, Uchi H, Furue M, Morokuma S. Sex ratio in two generations of the Yusho cohort. *Epidemiology.* 2012;23:349-350.

■ 2 章

1. 古江増隆、三苦千景、内 博史、油症診断基準改訂(2004年)の経緯、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九州大学出版会、2010;99-103
2. Todaka T, Hirakawa H, Hori T, Tobiishi K, Iida T, Furue M. Concentrations of polychlorinated dibenzo-p-dioxins, polychlorinated dibenzofurans, and non-ortho and mono-ortho polychlorinated biphenyls in blood of Yusho patients. *Chemosphere.* 2007;66:1983-1989.
3. 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;100:156-165.
4. 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: 658-662.

5. 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、福岡医誌 2009; 100: 141-155
6. Matsumoto S, Akahane M, Kanagawa Y, Kajiwara J, Todaka T, Yasukawa F, Uchi H, Furue M, Imamura T. Individuals' half-lives for 2, 3, 4, 7, 8-penta-chlorodibenzofuran (PeCDF) in blood: correlation with clinical manifestations and laboratory results in subjects with Yusho. *Chemosphere.* 2013;92:772-777.
7. Matsumoto S, Akahane M, Kanagawa Y, Kajiwara J, Mitoma C, Uchi H, Furue M, Imamura T. Unexpectedly long half-lives of blood 2, 3, 4, 7, 8-pentachlorodibenzofuran (PeCDF) levels in Yusho patients. *Environ Health.* 2015;14:76.
8. Matsumoto S, Akahane M, Kanagawa Y, Kajiwara J, Mitoma C, Uchi H, Furue M, Imamura T. Change in decay rates of dioxin-like compounds in Yusho patients. *Environ Health.* 2016;15:95.

■ 3 章

1. Luecke S, Backlund M, Jux B, Esser C, Krutmann J, Rannug A. The aryl hydrocarbon receptor (AHR), a novel regulator of human melanogenesis. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2010;23:828-833.
2. 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;24:133-140.
3. Imamura T, Kanagawa Y, Matsumoto S, Tajima B, Uenotsuchi T, Shibata S, Furue M. Relationship between clinical features and blood levels of pentachlorodibenzofuran in patients with Yusho. *Environ Toxicol* 2007;22:124-131.
4. Kanagawa Y, Matsumoto S, Koike S, Tajima B, Fukiwake N, Shibata S, Uchi H, Furue M, Imamura T. Association of clinical findings in Yusho patients with serum concentrations of polychlorinated biphenyls, polychlorinated quarterphenyls and 2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofuran more than 30 years after the poisoning event. *Environ Health.* 2008;7:47.
5. Akahane M, Matsumoto S, Kanagawa Y, Mitoma C, Uchi H, Yoshimura T, Furue M, Imamura T. Long-term health effects of PCBs and related compounds: A comparative analysis of patients suffering from Yusho and the general population. *Arch Environ Contam Toxicol.* 2018;74:203-217.
6. Kondo H, Tanio K, Nagaura Y, Nagayoshi M, Mitoma C, Furue M, Maeda T. Sleep disorders among Yusho patients highly intoxicated with dioxin-related compounds: A 140-case series.

Environ Res. 2018;166:261-268.

7. 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.

■ 5 章

1. 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.* 2011;2011:589724.
2. Uchi H, Yasumatsu M, Morino-Koga S, Mitoma C, Furue M. Inhibition of aryl hydrocarbon receptor signaling and induction of NRF2-mediated antioxidant activity by cinnamaldehyde in human keratinocytes. *J Dermatol Sci.* 2017;85:36-43.
3. Mitamura Y, Murai M, Mitoma C, Furue M. NRF2 activation inhibits both TGF- β 1- and IL-13-mediated periostin expression in fibroblasts: Benefit of cinnamaldehyde for antifibrotic treatment. *Oxid Med Cell Longev.* 2018;2018:2475047.
4. Fuyuno Y, Uchi H, Yasumatsu M, Morino-Koga S, Tanaka Y, Mitoma C, Furue M. Perillaldehyde inhibits AHR signaling and activates NRF2 antioxidant pathway in human keratinocytes. *Oxid Med Cell Longev.* 2018;2018:9524657.
5. Mitoma C, Uchi H, Tsukimori K, Todaka T, Kajiwara J, Shimose T, Akahane M, Imamura T, Furue M. Current state of yusho and prospects for therapeutic strategies. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2018;25:16472-16480.
6. Uchi H, Yasumatsu M, Morino-Koga S, Mitoma C, Furue M. Inhibition of aryl hydrocarbon receptor signaling and induction of NRF2-mediated antioxidant activity by cinnamaldehyde in human keratinocytes. *J Dermatol Sci.* 2017 Jan; 85 (1): 36-43.
7. Tanaka Y, Ito T, Tsuji G, Furue M. Baicalein Inhibits Benzo[a]pyrene-Induced Toxic Response by Downregulating Src Phosphorylation and by Upregulating NRF2-HMOX1 System. *Antioxidants (Basel).* 2020 Jun 9;9(6):507.

■ 6 章

1. Shimizu K, Ogawa F, Thiele JJ, Bae S, Sato S. Lipid peroxidation is enhanced in Yusho victims 35 years after accidental poisoning with polychlorinated biphenyls in Nagasaki, Japan. *J Appl Toxicol.* 2007;27:195-197.
2. Shimizu K, Ogawa F, Thiele JJ, Lee JB, Bae S, Sato S. Increased levels of urinary nitrite and nitrotyrosine in Yusho victims 40 years after accidental poisoning with polychlorinated biphenyls in Nagasaki, Japan. *J Appl Toxicol.* 2008; 28: 1040-1044.
3. Shimizu K, Ogawa F, Watanabe M, Kondo T, Katayama I. Serum antioxidant levels in Yusho victims over 30 years after the accidental poisoning of polychlorinated biphenyls in Nagasaki, Japan. *Toxicol Ind Health.* 2003;19:37-39.
4. Morino-Koga S, Uchi H, Tsuji G, Takahara M, Kajiwara J, Hirata T, Furue M. Reduction of CC-chemokine ligand 5 by aryl hydrocarbon receptor ligands. *J Dermatol Sci.* 2013;72:9-15.
5. Kohda F, Takahara M, Hachiya A, Takei K, Tsuji G, Yamamura K, Furue M. Decrease of reactive oxygen species and reciprocal increase of nitric oxide in human dermal endothelial cells by Bidens pilosa extract: a possible explanation of its beneficial effect on livedo vasculopathy. *J Dermatol Sci.* 2013;72:75-77.
6. 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.
7. Furue M, Uchi H, Mitoma C, Hashimoto-Hachiya A, Chiba T, Ito T, Nakahara T, Tsuji G. Antioxidants for healthy skin: The emerging role of aryl hydrocarbon receptors and nuclear factor-erythroid 2-related factor-2. *Nutrients.* 2017; 9. pii:E223.
8. Furue M, Fuyuno Y, Mitoma C, Uchi H, Tsuji G. Therapeutic agents with AHR inhibiting and NRF2 activating activity for managing chloracne. *Antioxidants (Basel).* 2018;7. pii:E90.
9. 厚生労働省「健康日本21」
10. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. *Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective.* Washington DC: AICR, 2007
11. 前田 浩「野菜はガン予防に有効か：酸素ラジカルを巡る諸問題」菜根出版、1995

参考

カネミ油症に関する医療費について

カネミ油症の認定を受けた患者さんの医療費については、各種健康保険の利用をしたうえ、本人負担部分がある場合、カネミ倉庫（株）が支払うことになっています。

具体的には、患者さんが領収書を添えてカネミ倉庫に医療費を請求することで、後日、償還払いを受けることができるようになっています。

さらに、患者さんが医療機関窓口で支払いを要することなく医療を受けることができるよう、カネミ倉庫（株）が以下のような「油症患者受療券（以下、「受療券」という）」を、患者さんに発行しています。受療券を医療機関窓口に提示いただければ、医療機関がカネミ倉庫株式会社に對して直接、カネミ油症患者の本人負担分を請求する仕組みです。

※受療券が利用できるのは、カネミ倉庫（株）と予め合意をした医療機関となります。

厚生労働省HP 油症患者受療券を使うことのできる医療機関一覧（カネミ倉庫（株）作成）

URL：<http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000139996.html#jyuryoken>

医療費のお支払いに関してご不明の点等がありましたら、カネミ倉庫（株）（連絡先：093-561-5336）までお問い合わせください。

<油症患者受療券の見本>

油 症 患 者 受 療 券	
受療機関	
記号番号	6666
患者氏名	○ ○ ○ ○
生年月日	
住 所	
発 行 者	北九州市小倉北区東港1丁目6番1号 カネミ倉庫株式会社
発 行 日	平成 29 年 1 月 1 日
有効期限	平成 33 年 12 月 31 日

油症受療券

この受療券は油症の治療につき、健康保険などの利用をしたうえ、本人負担部分がある場合、それをカネミ倉庫株式会社が支払う為のものです。（明確に油症とは関係ないと判定できる症状以外の症状を含む）治療を受けられる場合は次のことを御願います。

注意事項

- 1 受診の際、この受療券を医療機関窓口で提示して下さい。
- 2 保険証の提出（各種保険適用）
- 3 入院の際は必ずご連絡下さい。
- 4 入院時は後期高齢者以外の方は、各保険機関に限度額適用認定証を申請し提出して下さい。不明な点はカネミ倉庫に連絡を下さい。

連絡先093-561-5336

油症相談窓口

九州大学病院油症ダイオキシン研究診療センター

〒812-8582 福岡市東区馬出3-1-1
九州大学病院ウエストウイング5階
TEL : 092-642-5211, 5212, 5213
FAX : 092-642-5201

油症に関する情報ウェブサイト

全国油症治療研究班

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

油症ダイオキシン研究診療センター

<http://www.yusho.hosp.kyushu-u.ac.jp/>

厚生労働省

http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/shokuhin/kenkoukiki/kanemi/

〈本パンフレットは、厚生労働科学研究費補助金により作成されました〉