

# 第1章 油症ならびに油症研究の概要

倉恒匡徳

## 1. 油症の原因の究明など

1968年10月10日、福岡県に“奇病”が発生していることが新聞報道された。“奇病”は後に油症と呼ばれるようになったが、西日本一帯特に福岡県ならびに長崎県において多発し、1,800人以上の人がそれに罹ったことが知られている。“奇病”は九州大学医学部附属病院皮膚科において、塩素痤瘡(クロールアクネ)と診断された。

“奇病”の原因は、九州大学内に組織された研究班の臨床医、化学者、疫学者の緊密な協力により、北九州市のカネミ倉庫株式会社によって製造し市販されたライスオイル(米ぬか油)の摂取であることが、班結成後2週間も経たないうちに解明された。すなわち、研究班の分析専門部会により、患者の摂取したライスオイル中に、鐘淵化学工業株式会社によって製造されたPCBs(ポリクロロビフェニールあるいはポリ塩化ビフェニール)製品であるカネクロール400(以下KC-400と略す)が多量含まれていることが証明され、さらに患者の分泌物や皮下脂肪等からもKC-400が証明され、“奇病”はPCBsによる食中毒症であることが判明したのである。また同部会は、患者使用のライスオイルの中には、PCBs以外に毒物はないことも確認した。研究班の疫学部会は、患者の大多数は1968年2月上旬に製造出荷されたカネミ・ライスオイルを摂取しており、この特定時期の油のみが危険であり、他の時期に製造されたカネミ・ライスオイルは安全であることを証明した。これをうけて分析専門部会は、多くのカネミ・ライスオイルを分析し、1968年2月上旬に製造出荷されたライスオイルのみに高濃度のPCBsが含まれていることを立証し、疫学調査結果と化学分析結果は完全に一致したのである。疫学部会はさらに調査を進め、ライスオイル摂取以外に原因と考えられる要因は存在しないこと、さらに上記の特定ライスオイル摂取と奇病の重症度との間に、量反応関係があることも証明した。このように、“奇病”の原因は研究班の集学的協力により速やかにかつ完全に解明されたのである。

このライスオイルの汚染は、当初、カネミの製油部の工場にあったライスオイル脱臭のための脱臭タンク中のステンレスパイプに、ピンホールが発見されたので、これからKC-400が漏れたために起こったのであろうと考えられた。すなわち、ライスオイルを減圧下で加熱して脱臭するために、加熱されたカネクロールがこのステンレスパイプの中を流されていたのであるが、それがピンホールから漏れてライスオイルを汚染したと考えられたのである。このような汚染のメカニズムは、汚染の“ピンホール説”と一般に呼ばれている。しかしその後、熔接のエラーによってパイプに穴があき、大量のカネクロールが漏れ、オイルの高度の汚染が起こったことが明らかになった。これを“熔接エラー説”と呼び、現在はこれが正しい汚染のメカニズムであると考えられている。

油症は、史上初めて人類が経験した、PCBsの経口摂取による中毒症である。その発症機構を明らかにし、適切な治療法を開発して患者の治療に当たるとともに、患者の予後を正確に観察し記録しておくことは極めて大切なことである。折しも、PCBsによる地球規模の環境汚染の進展が、深刻な世界的問題になってきていたので、油症の研究はこの観点からも、世界の人々の大きな関心と期待

を集めたのである。これらの状況を勘案し、政府は研究助成補助金を準備し、それを受けて1969年に、原因究明の使命を果たした九州大学油症研究班は九州大学油症治療研究班に再編成され、上記の目的を達成するために、新たな研究活動を開始し今日に到っているのである。以下、研究班の主要な研究成果について略記する。

## 2. 油症の発症機構に関する基礎的研究の成果

油症患者が使った有毒なライスオイルは、PCBs（毒性の強いコプラナー PCBs を含む）だけでなく、PCBs を熱媒体として高温に加熱して使用したために生じたと考えられる PCDFs（ポリクロロジベンゾフラン）や PCDDs（ポリクロロジベンゾダイオキシン）、PCTs（ポリクロロターフェニール）、PCQs（ポリクロロクオターフェニール）その他の PCB 関連化合物をも含んでいることが分かった。これらの化合物の肝臓薬物代謝酵素に対する誘導効果について、広範な生化学的ならびに毒性学的研究が行なわれた。すなわちその毒性として、ラットに特徴的に発現する体重増加の抑制、脂質含量の増加を伴う肝肥大、および胸腺の萎縮が選ばれ、それらを指標として毒性を評価する方法が確立された。この方法により、PCBs や PCDFs などの急性毒性は、それら化合物の3-メチルコラントレン型肝酵素誘導力に比例することが明らかにされた。これらの結果と、体内貯留性などを考慮して判断すると、油症を惹起した主役は、当初考えられた PCBs ではなく、原因ライスオイル中の含量が PCBs の約 1/200 に過ぎない PCDFs が、むしろ圧倒的に重要な役割を演じており、油症はこれら PCB 関連化合物による複合中毒であることが分かった。中でも 2,3,4,7,8-ペンタクロロジベンゾフラン（PenCDF と略す）は最重要の原因物質であると結論された。

ラット及びその肝ミクロゾームなどを用いた生体及び試験管内代謝実験により、PCBs の代謝と代謝物の毒性に関しても種々の知見が明らかにされた。その一つは、塩素置換数の少ない PCB 成分は、比較的容易に代謝され体外に排泄されるが、塩素置換数が多くなるにつれて代謝され難くなり、体脂肪や肝臓中に貯留される傾向が増すということである。しかし、この代謝され難さは塩素の置換数のみでなく、その置換位置によっても大きく左右され、メタ、パラ位が塩素置換された PCB 成分は、総じて代謝され難いことが分かった。

PCBs は主として水酸化反応によって代謝され、これはチトクロム P450 により触媒される。その主たる水酸化の部位、及びそれを触媒する P450 分子種は、いずれも塩素の置換構造により特定される。たとえばラットにおいて、オルト位に塩素置換のない 3,4,3',4'-テトラクロロビフェニル（TCB）は、CYP1A1 により 5-OH 体及び 4-OH-3,5,3',4'-TCB に代謝される。これに対しオルト位置換の 2,5,2',5'-TCB では、CYP2B1 による 3-OH 体、4-OH 体の生成がみられる。これら水酸化反応の多くはエポキシドを中間体とし、これが転位して水酸化体となるが、エポキシドがグルタチオンと酵素的、非酵素的に反応してグルタチオン抱合体を生成し、これがさらに代謝されてメチルスルフィドとなり、ついで酸化されてメチルスルフォキシド、メチルスルフォンを生成する例も見いだされた。

低毒性の PCB では、代謝されて生成した水酸化体が母化合物より高毒性となる、いわゆる代謝活性化の例もあるが、高毒性の PCB の水酸化は、すべて解毒的であることが見いだされた。水酸化体やメチルスルフォン体の中には、母化合物たる PCB 自身より高い血中濃度を維持しているも

のもあり、意外に高い体内貯留性が明らかにされた。

ラットでの生化学的研究により、油症原因物質が多くの酵素などタンパク質の発現を増大したり低下させるなどの影響を及ぼすことが分かった。肝臓における糖の中間代謝酵素であるアルドラーゼ、グリセルアルデヒド-3-リン酸デヒドロゲナーゼ、その他5種の関連する酵素タンパク量がいずれも低下し、それに伴う酵素活性の低下が認められた。また、肝臓の全脂質およびリン脂質中に占めるアラキドン酸の組成が低下していた。分子シャペロンである HSP70 と HSP90 が、肝臓において増加するとともに、ラット精巣の培養細胞ライディッヒ細胞においても増加を観察した。その他、54kDa セレン結合性タンパク質が誘導合成されることも認められている。

ラットを用いた薬理学的研究により、PCBs 曝露に対する最も鋭敏な生体の反応は肝酵素の誘導であり、それは例えば曝露動物に見られるヘキソバルビタール麻酔時間の短縮により、容易にかつ正確に示されることが分かった。PCBs は薬物代謝酵素を活性化することにより女性ホルモンの分解を促進することが考えられるが、動物実験ではそのようなことは認められず、むしろ女性ホルモンの協力的に働くことが示された。ただし、PCBs 自体に女性ホルモンの作用は認められなかった。また、PCDFs や PCDDs に極めて強い酵素誘導作用があることが分かった。

赤毛サルに KC-400、あるいは油症患者が摂取した KC-400 に組成に近い KC-400 + PCDF を投与し、その影響が多くの専門家の共同研究により広範に調べられた。その結果、油症患者の主要病変のいくつかはサルに認められ、サルを油症モデルとして利用できると判断され、後述のように治療薬の開発にサルが用いられた。

ラットにおいて、PCDFs は肝臓に対する発癌作用をもっていることが証明された。

### 3. 油症患者の臨床的研究の成果

大学病院等で行なわれてきた油症患者の診療や、厚生省の毎年実施している患者の予後を知るための全国油症検診や、さらに死亡した患者の剖検をも含む広範な臨床的研究により、この疾患の臨床的特徴が明らかにされた。その主なものは以下のとおりである。

- 1) 多くの患者が様々な自覚症状を訴えるとともに、いくつかの特異な臨床所見を表した。例えば眼瞼浮腫だとか、マイボーム腺が肥大し大量のチーズ様物質を分泌するとか、アクネ様皮疹とか、角膜輪部、眼瞼結膜、皮膚、爪、口唇、歯肉、口腔粘膜などの色素沈着等である。時間の経過とともに、これらの症状や所見は徐々に良くなってきており、消失してしまった人もいるが、中には発病後30年経っても依然として認められる人もいる。
- 2) 皮膚病変を組織学的に検査してみると、毛嚢の著しい角化と嚢胞状拡大、上皮基底細胞のメラニンの著増が認められた。
- 3) 血清トリグリセリド濃度の上昇がかなり長い間患者の多くに認められたが、コレステロールや燐脂質の濃度は正常であった。発病後20年も経つと血中 PCBs 濃度も血清トリグリセリド濃度も減少し正常値に近くなったが、それでも血中 PCBs 濃度と血清トリグリセリド濃度との間に、弱いながらも有意な正の相関が認められた。
- 4) 中毒の初期の段階でアルカリホスファターゼの軽度の上昇が認められたほか、通常肝機能検査でははっきりした異常はほとんど認められなかった。しかし、中毒後数年経過したころに

検査してみると、血清ビリルビン濃度が有意に低下していることが分かった。また一人の油症患者から得られた肝臓のバイオプシー試料を電子顕微鏡で検査してみると、滑面小胞体の著しい増加と粗面小胞体の減少およびリポフスチン様顆粒と微小体の増加がみられた。これらのことから、油症患者では、肝臓の酵素誘導が起こっていると考えられた。

- 5) 多くの患者が頑固な自覚的神経症状をかなり長い間訴えた。すなわち四肢のジンジン感、頭痛および頭重感、関節痛、四肢の感覚低下等々である。しかし、小脳や脊髄、あるいは頭蓋内神経に関わる症状や所見は認められなかった。知覚神経の刺激伝導速度の低下が中毒初期の患者の一部に認められたが、運動神経の刺激伝導速度は正常範囲内にあった。
- 6) 中毒2年後の検査では、患者の40%が慢性気管支炎様の症状(慢性に持続する咳嗽と喀痰)を有しており、気道感染の合併も高率にみられた。PCBsならびに含硫黄 PCB 代謝物が多くの患者の肺や喀痰のなかに含まれていることが分かった。PCDFsが肺のクララ細胞に選択的に集積し影響を与えることも分かった。
- 7) 液性免疫も細胞性免疫もともに患者では損なわれていることが認められた。
- 8) 月経異常等、女性の性機能の異常が中毒初期の婦人の過半数に認められた。また副腎系ステロイドの増加傾向、性ステロイドと LH の減少傾向が認められた。中毒後16年たって行なわれた検査では、甲状腺機能の亢進が見られ、28年後の検査では、抗サイログロブリン抗体の出現頻度が血中 PCB 高濃度群は低濃度群に比して有意に高いことが認められた。
- 9) 中毒した母親から皮膚の黒い乳児が生まれた。これらの乳児では、皮膚の落屑や、粘膜の暗褐色の色素沈着、結膜からの分泌増加、出産時にすでに歯が萌出していることなどが認められた。しかし、痤瘡様皮疹は認められなかった。なお色素沈着は数ヶ月以内で消褪した。これらの乳児の多くは、SGA (small-for-gestational-age) であった。また、油症の母親の母乳を飲んで油症になったと判断される乳児が一人認められた。
- 10) 中毒した子供たちも大人と同じような臨床所見を示した。
- 11) 歯肉や頬粘膜の色素沈着はほとんどの患者に認められ、きわめて徐々に褪せていった。この所見は患者の15%において、発病後20年以上たっても依然として認められた。色素沈着の認められる粘膜は高濃度のPCBsを含んでいた。また、そのような粘膜を外科的に除去しても、1年以内に色素沈着が再現した。このことは、口腔粘膜の現在の色素沈着は、昔の色素沈着の残留物ではなく、粘膜やその他の組織に現在も残留しているPCBsやPCDFsやその他の関連化合物によって作り出された新しい色素沈着であることを物語っている。すなわち、残留しているこれら有害物質は徐々に低濃度になってきているが、依然として生体に有害作用を与え続けていることが分かるのである。色素沈着以外に、永久歯の萌出遅延、歯の数や歯根の形の異常なども観察された。
- 12) 患者は、今もなお、血液や組織中のPCQsやPCDFsの濃度が、正常人に比して著しく高い。また、患者特に重症患者の、血液や組織中に残留するPCBsのガスクロマトグラフのパターンは正常人のそれとは明らかに異なっており、その特異性は長年にわたって殆ど変わっていない。従ってこれらの事実は、油症の鑑別診断に用いられている。

油症患者は、体内に吸収したPCBsやPCDFsが、腸管、皮膚、母乳、喀痰等を通して排泄され、

極めて徐々に自然に回復している。それら臨床所見の変化や新たな研究成果を勘案し、油症診断基準や治療指針、さらに重症度の判定基準等も改訂されてきた。

#### 4. 油症の治療法に関する研究の成果

油症は通常の治療法が奏功しない治療困難な病気である。その主たる理由は、患者の体内に吸収された強毒性のPCDFs等が、解毒されにくく、組織残留性も極めて高く、患者体内から速やかに排出されないためである。患者の苦痛を速やかに和らげるためにも、また、PCDFs等による発癌のリスクを除くためにも、これら残留PCDFs等を速やかに排泄することは、患者にとって極めて大切なことである。従って、本研究班はその方法を開発すべく、広範な動物実験や臨床実験を行ってきた。

##### A. 基礎的研究

- 1) PCBsによるヘキサバルビタール麻酔短縮作用を手がかりにした薬理学的研究により、マウスにコレステラミンを経口投与するとPCBsの腸内吸収が著しく抑制されることを示唆する結果が得られた。活性炭やジエチルアミノエチル・セルローズはその作用が弱かった。また、PCB 1回投与後の回復期のラットを絶食させると、一時的に強い麻酔短縮が起こり、体内に沈着していたPCBsの動員が示唆された。活性炭との併用により、多少回復が早まる傾向も認められた。
- 2) 吸収された2,4,3',4'テトラクロロビフェニルは一部、ラットの小腸壁を通じて腸管内に排泄されることが分かった。また、油症患者の体内に残留する最も毒性の強いPenCDFも、一部が未変化のまま小腸から排泄されることが明らかになった。他のPCBsやPCDFsも同様に排泄されることが考えられ、それらの化合物の腸管からの再吸収の阻止が患者の治療にとり重要であることが分かった。
- 3) ラットを用いた実験で、PenCDFの糞中排泄を、スクワラン、パラフィン、活性炭、コレステラミンはいずれも有意に促進することが確認された。
- 4) サルにPCBs, PCDFsを経口投与後、コレステラミン、流動パラフィン、グルタチオン等を投与し、PCBsの糞中排泄効果が調べられたが、明確な結論が得られなかった。しかし、スクワラン投与は血液、肝臓、腎臓、心臓中に存在するPCDFsを減少させることが分かった。
- 5) ラットで、コレステラミンと米ぬか繊維を併せて経口投与すると、PCBsの糞中排泄が著しく高まることを見いだされた。

##### B. 臨床的研究

- 1) 絶食療法は脂肪組織に残留しているPCBsを動かし、糞便中排泄を高め、油症の治療に有効であることが、日本ならびに台湾の油症患者に適用することにより分かった。特に神経症状の改善に役立つようである。
- 2) 上述のように、動物実験でコレステラミンと米ぬか繊維の経口投与が有効であることが発見され、日本と台湾でその臨床試験が行なわれた。被験患者の糞便中に排泄される超微量の

PCDFs等の成分を正確に測定するという、世界最初のしかも困難を極めた臨床試験により、この方法が排泄促進に有効でありかつ安全であることが証明された。

## 5. 疫学的研究の成果

- 1) 各患者が摂取した有毒ライスオイルの量、その中に含まれる PCBs, PCQs, PCDFs の量、さらに油症の症状が現れるまでの潜伏期間に摂取したこれら化合物の平均量や最小発症量などが疫学調査により推定された。また、患者の重症度と摂取したライスオイルの総量との間には密接な正の相関があるが、1日当たり・体重 kg 当たりの油摂取量との間には相関が認められないことも分かった。これは、PCBs 関連化合物のように体内残留性の著しく高い物質への曝露は、通常計算されている1日当たり・体重 kg 当たりの摂取量よりも、総摂取量によってより良く表現されることを物語っていると考えられる。
- 2) 油症患者に発生した死亡をコホート解析し、男では全部位の悪性新生物や肝臓癌、呼吸器の癌の死亡が有意に高かったが、女ではそのような高まりは認められず、いまだ結論を得るにいたっていない。
- 3) イタリア・セベソのダイオキシン被害者に見られたような出生児の性比の異常は、油症患者については認められなかった。