

第4章 油症を起こした原因化学物質

増田義人

4.1. ライスオイル中の毒性化合物

油症事件が発生した1968年に、患者の家庭から集められたライスオイル中の毒性有機塩素化合物を最初に分析したときは、電子捕獲検出器付きガスクロマトグラフによる分析法、赤外線吸収スペクトル法、塩素を滴定で測定するホルハルド法及び放射化分析法によるものであった(1)。ライスオイルの加熱に使用された熱媒体であるカネクロール-400 (KC-400)には塩素が48%含まれていた。したがって、上記の方法でライスオイルには1,000~1,500 ppmの塩素が含まれていると分析されたので、ライスオイル中のPCB含量はその2倍の2,000~3,000 ppmであろうと推定された。蛍光X線分析法により、このライスオイルを製造したカネミ倉庫から2月の初めに出荷されたライスオイ

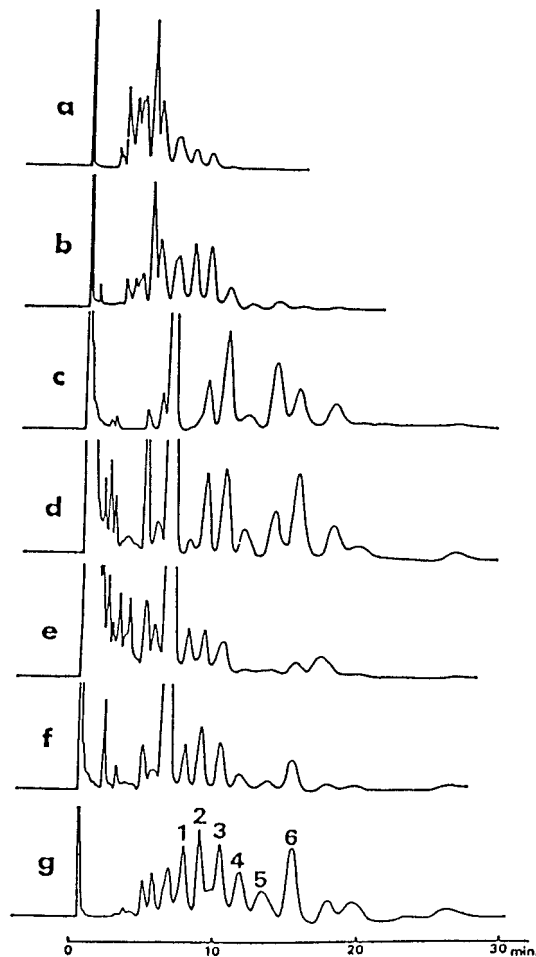


図4.1. 福岡油症関連のPCBガスクロマトグラム(5% SE-30 充填 ガラスカラム, 2 m)
a: KC-400, b: カネミ製ライスオイル, c 及び d: 典型的油症患者の血液,
e: タイプC油症患者の血液, f: 一般人の血液, g: KC-500 + KC-600 (1:1), 増田ら(3)

ルには 500 ppm までの塩素が検出されたが、他の月に出荷されたライスオイルにはわずかの塩素が検出されるのみであった。1968 年 2 月の 5 日または 6 日に製造されたこのライスオイルは数年後に電子捕獲検出器付きガスクロマトグラフで再度分析された。この場合には PCB の全ピークの高さによる方法または完全塩素化して十塩化ビフェニルとして定量分析する方法が用いられ、より正確に濃度が求められた (2)。このライスオイル中の PCB 濃度は 800~1,000 ppm であり、初めて分析された値の 1/2 から 1/3 となった。図 4.1 に示しているように、そのライスオイル中 PCB のガスクロマトグラムパターンは未使用の KC-400 のパターンと少し異なり、保持時間の比較的小さい部分の PCB ピークが割合に少なくなっていた (3)。これはライスオイルに混入された PCB が脱臭工程等において減圧下で加熱される操作がより強く行なわれたために、低沸点部分の PCB が比較的多く消失したために生じたものと考えられる (4)。

Vos らはヒナの胚の生育実験により、PCB 製品はその中の不純物である PCDF の含量によりその毒性が強められていることを発見した (5)。したがって、PCB 混合物の毒性を評価するときは、その中の混在物である PCDF 含量が重要な意味を持つことになる。活性アルミナによるカラムクロマトグラフ法は PCDF を大量の PCB より分離するのに有効であることを見いだした。このアルミナカラムクロマトグラフ法によりライスオイルの PCB から PCDF を分離することに成功したので、電子捕獲検出器付きガスクロマトグラフ装置によりライスオイル中の PCDF を初めて定量分析することができた (2)。その結果ライスオイルには PCDF が 5 ppm 含まれていた。この値は未使用の KC-400 がライスオイルに混入されたとしたときの 250 倍の高濃度であった (6)。この高濃度 PCDF の発見は、後に宮田らにより確認された (7)。このようなライスオイル中 PCDF の濃度増大は次のようにして発生したと考えられている。カネミ工場のライスオイル脱臭工程で熱媒体として使用された KC-400 は長期間 200°C 以上に加熱され、その間 PCB は徐々に PCDF に変化していった。このようにして PCDF 濃度が増大した KC-400 は加熱パイプの溶接ミスにより生じた穴(3.4.6 参照)を通してライスオイルに混入したものとされている。高温加熱により PCB が PCDF に変化すること

表 4.1. 油症ライスオイル及び KC-400 中の PCB, PCDF, PCQ 濃度と濃度比

	濃度 (ppm)			濃度比 (%)	
	PCBs	PCDFs	PCQs	PCDFs/PCBs	PCQs/PCBs
油症ライスオイルの工場出荷日					
1968 年 2 月 5 日	968	7.4	866	0.76	89
1968 年 2 月 9 日	151	1.9	490	1.3	320
1968 年 2 月 10 日	155	2.3	536	1.4	350
1968 年 2 月 11 日	43.7	0.48	—	1.1	—
1968 年 2 月 15 日	12.3	0.085	—	0.69	—
1968 年 2 月 18 日	1.8	0.012	—	0.67	—
未使用 KC-400	999,800	33	209	0.003	0.021
使用した KC-400	968,400	510	31,000	0.052	3.2
使用した KC-400	999,000	277	690	0.028	0.069
使用した KC-400	971,900	20	28,000	0.002	2.9

は宮田, 樫本 (8) 及び長山ら (9) により確認された。ライスオイル中の五及び六塩化 PCDF の濃度は減圧下高温に加熱する脱臭工程により更に増大させられたと考えられる (10)。ライスオイル及び KC-400 に含まれる PCB 及び PCDF の濃度及びそれらの比率は表 4.1 に示されている (11)。

台湾油症 2 検体のライスオイルに含まれている PCB と PCDF 及び PCQ はそれぞれ 80, 43.9 と 0.10, 0.141 及び 48, 17.3 ppm であると分析された。これらの濃度は福岡油症のライスオイルの 1/10~1/20 に相当する (12)。台湾油症ライスオイルのガスクロマトグラムパターンは KC-500 のパターンに似ている。一方, 福岡油症ライスオイルのガスクロマトグラムパターンは KC-400 と KC-500 の混合物のガスクロマトグラムに似ている。これらのガスクロマトグラムを 図 4.2 に示してい

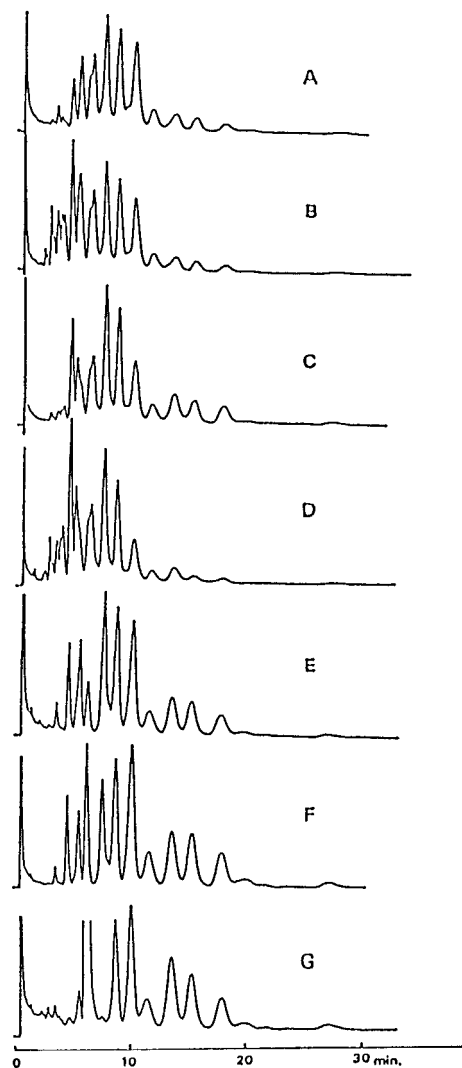


図 4.2. 台湾及び福岡油症関連の PCB ガスクロマトグラム (5% SE-30 充 \pm ガラスカラム, 2 m)
A: KC-500, B: KC-400+KC-500 (1:1), C: 台湾油症のライスオイル, D: 福岡油症のライスオイル, E 及び F: 台湾油症患者の血液, G: 福岡油症患者の血液. Masuda et al. (13)

る(13)。台湾油症のPCBは福岡油症のPCBより塩素数が多いものが割合に多く含まれている。

これらライスオイルのPCDFには40種以上の同族体があり、その中には毒性が高い2,3,7,8-tetra-, 2,3,4,7,8-penta-, 1,2,3,4,7,8-hexa-及び1,2,3,6,7,8-hexa-CDFが含まれている(14,15)。ライスオイル中にはPCB74種と四から八塩化のPCDF47種の同族体が定量分析された(16)。ライスオイル中の主なPCDF同族体は表4.2に示されている。その後、PCB及びPCDFの前処理によく使用されているアルカリ分解の過程で塩素数の多いPCDFは分解されやすいことが見いだされた。アルカリによるPCDFの分解が生じない条件を用いた改良法で分析すれば、PCBが160ppm含まれているライスオイルには七塩化PCDFが主な成分であることが分かった(17)。

油症事件直後では、放射化分析法及び蛍光X線分析法の塩素を測定する方法により、ライスオイル中のPCBは2,000~3,000ppmであると考えられていた。しかし、その後ガスクロマトグラフ法でPCBの測定ができるようになり、ライスオイル中のPCB濃度は約1,000ppmであると訂正され、初めのPCB濃度の1/2~1/3に相当することになった。このようになったので、ライスオイルにはPCB及びPCDF以外に多量の塩素化合物の存在を考えなければ説明できなくなった。十万種以上の同族体からなるPCQはガスクロマトグラフのPCB測定条件においては、保持時間が非常に長くてピーク幅が非常に広いピークとして現れていた。したがって、PCQはガスクロマトグラフ法では測定されずに、放射化分析法や蛍光X線分析法による塩素の測定では分析されていた。PCQの定量分析は、PCQをPCB二量体骨格の6種類の十八塩化クアターフェニルにする完全塩素化法で行なわれた(18)。宮田らの測定によれば、表4.1に示しているように、塩素数が5から10個のPCQ同族体が866ppmの高濃度でライスオイルに含まれていると分析された(19,20)。ライスオイル中にPCQが存在することはKampら(21)及び山口、増田(22)により確認された。

ポリ塩化クアターフェニルエーテル(PCQE)、すなわち2個のPCBのエーテル結合体、及びポリ塩化ターフェニル(PCT)もライスオイルのPCQフラクションに微量成分として検出された(19)。PCQEの生成はKC-400が高温に加熱されているときにPCQの生成と並行して起こっている(20,23)。油症原因油にはPCB、PCQ及びPCTがそれぞれ110,380及び7.2ppm含まれていた(24)。ポリ塩化セキシフェニル、すなわちPCBの三量体、も約70ppmがライスオイル中に存在していた。その分析法はライスオイルをゲルパーミエーションクロマトグラフィにかけ、ポリ塩化セキシフェニルをPCQと共に分離させ、その定量分析は高速液体クロマトグラフィで行なった(22)。ライスオイルのPCDFフラクションからポリ塩化ナフタレン(14)及びポリ塩化フェニルジフェニルジベンゾフラン(25)が微量ながら検出された。榎本らはPCBを169ppm含むライスオイルに0.13ppmのPCDD及び1.41ppmのコプラナPCB3種を検出した(17)。田辺らもPCDD及びコプラナPCBを定量分析した(16)。その濃度は表4.2に示している。

多くの研究機関によりPCDD、PCDF、PCBの各異性体の毒性が2,3,7,8-tetra-CDD(TCDD)の毒性と比較検討された(26,27,28)。PCDD/PCDF及びPCBのTCDDに対する毒性相当係数は北大西洋条約機構(NATO)(29)及び世界保健機関(WHO)(30,31)により提案されている。この毒性相当係数にそれぞれの異性体の濃度をかけた値がTCDDの毒性に換算した量、すなわちTCDD毒性相当量(TEQ)として用いられている。TEQに換算されている毒性の強さを理解するために、計算に用いられた各異性体の毒性相当係数は表4.2に示している。

表 4.2. ライスオイル中の PCDD, PCDF, PCB 異性体の濃度及び TEQ(TCDD 毒性相当量)濃度

	濃度 (ppb)	TEQ (ppb)
2, 3, 7, 8-Tetra-CDD	nd	0
他の四塩化 PCDDs	3	0
1, 2, 3, 7, 8-Penta-CDD	7	3.5
他の五塩化 PCDDs	77	0
1, 2, 3, 4, 7, 8-Hexa-CDD	8	0.8
1, 2, 3, 6, 7, 8-Hexa-CDD	40	4
1, 2, 3, 7, 8, 9-Hexa-CDD	23	2.3
他の六塩化 PCDDs	203	0
1, 2, 3, 4, 6, 7, 8-Hepta-CDD	185	1.9
他の七塩化 PCDD	160	0
八塩化 PCDD	120	0.1
全 PCDDs	826	12.6
2, 3, 7, 8-Tetra-CDF	660	66
他の四塩化 PCDFs	2,570	0
1, 2, 3, 7, 8-Penta-CDF	525	26
2, 3, 4, 7, 8-Penta-CDF	1,350	675
他の五塩化 PCDFs	3,580	0
1, 2, 3, 4, 7, 8-Hexa-CDF	890	89
1, 2, 3, 6, 7, 8-Hexa-CDF	170	17
2, 3, 4, 6, 7, 8-Hexa-CDF	165	16.5
他の六塩化 PCDFs	1,259	0
1, 2, 3, 4, 6, 7, 8-Hepta-CDF	255	2.6
1, 2, 3, 4, 7, 8, 9-Hepta-CDF	11.5	0.1
他の七塩化 PCDFs	42	0
八塩化 PCDF	76	0
全 PCDFs	11,600	892
3, 3', 4, 4'-Tetra-CB	11,500	5.75
3, 3', 4, 4', 5-Penta-CB	630	63
3, 3', 4, 4', 5, 5'-Hexa-CB	27	0.27
2, 3', 4, 4', 5-Penta-CB	32,000	3.2
2, 3, 3', 4, 4'-Penta-CB	28,000	2.8
2, 3, 3', 4, 4', 5-Hexa-CB	2,950	1.5
他の Mono-ortho PCBs	91,800	0
Di-ortho PCBs	135,100	0
Tri-ortho PCBs	7,580	0
他の PCBs	71,000	0
全 PCBs	380,000	76.5
全量	392,400	981

2 検体の平均値で示す。
Tanabe et al. (16) のデータより。

4.2. 油症患者による毒性化合物摂取状況

PCB, PCDF 及び PCQ がそれぞれ 920, 5 及び 866 ppm の濃度で含まれているライスオイルを摂取した油症患者 141 名の調査より, ライスオイルの平均摂取量は全期間で 688 ml, 症状が現れるまでの潜伏期間では 506 ml であった。したがって, 患者一人当たりの PCB, PCDF 及び PCQ の全摂取量はそれぞれ 111, 0.6 及び 439 mg と推定された (32)。ライスオイル中の TEQ 濃度は 0.98 ppm と推定(表 4.2)されているので, 一人の患者が摂取する TEQ 量は全期間で 0.62 mg, 潜伏期間では 0.456 mg と計算された。表 4.3 には油症患者が摂取したライスオイル量及び TEQ の量を示している。患者一人当たりの最も少ない摂取量も表 4.3 に記入している。潜伏期間における最少摂取量, 28 ng/kg/日, は特定の油症患者(体重 56 kg) の潜伏期間 135 日より計算された。臨床症状の重症度及び血液中 PCB 濃度は全体のライスオイル摂取量とは有意の相関関係を示したがライスオイルの体重当たり一日摂取量とは有意の関係はなかった (33)。この事実は, 蓄積性の毒性化合物がだんだんと蓄積されて, 患者体内の毒性化合物濃度は順次増大し, 油症の症状を発現するにいたったことを示していると思われる。

台湾油症患者の PCB, PCDF 及び PCQ の一人当たりの全摂取量はそれぞれ 473, 3.84 及び 490 mg であり, 潜伏期間中の摂取量はそれぞれ 302, 1.26 及び 192 mg であった (12)。これらの摂取量は福岡油症患者の摂取量とそれぞれほぼ同じ値であった。これは台湾油症患者の毒性油の摂取量は福岡油症患者の摂取量の約 20 倍 (34) であったが, 台湾油症患者が摂取したライスオイル中の PCB, PCDF, PCQ 濃度は福岡油症患者のライスオイルのそれぞれ 1/10~1/20 であったからである (12)。

表 4.3. ライスオイル及び TEQ の推定油症患者摂取量

摂取量	ライスオイル	TEQ
一人当たり平均全摂取量	688 ml* (195-3,375)	0.62 mg* (0.18-3.04)
潜伏期間の一人当たり平均摂取量	506 ml* (121-1,934)	0.456 mg* (0.11-1.74)
1 日, 1 kg 当たり平均摂取量	0.171 ml/kg/日* (0.031-0.923)	154 ng/kg/日* (28-832)
潜伏期間の一人当たり最少摂取量	121 ml	0.11 mg
潜伏期間の 1 日, 1 kg 当たり最少摂取量	0.031 ml/kg/日	28 ng/kg/日

* 範囲は括弧内に示す。

TEQ はライスオイル中濃度を 0.98 ppm, ライスオイルの比重を 0.92 として計算した。
Hayabuchi et al. (32) のデータより。

4.3. 油症患者の体組織及び血液中の毒性化合物

4.3.1. ポリ塩化ビフェニル (PCB)

1968年に油症事件が起こった直後において、油症患者の皮下脂肪、脂肪組織、喀痰及びその他の組織中のPCBはガスクロマトグラフィにより同定された(1, 35, 36, 37)。しかし、PCB成分の複雑さのために、PCBの定量分析は不確実であった。その後、改良されたよい分析方法により、油症患者の脂肪組織及び肝臓中のPCBが測定された。表4.4に油症患者の脂肪組織及び肝臓のPCB濃度をまとめておく(4, 35, 38, 39, 40)。油症事件直後の患者脂肪組織のPCB濃度は数十ppmに達するような高濃度であったと推定される。この高いPCB濃度は翌年には急に減少し数ppmとなった。しかし、この患者のPCB濃度は一般の人よりも2~3倍高い濃度のまま最近まで続いている。肝臓中のPCBレベルは脂肪中のレベルよりかなり低い状態である。

血液中PCBの確実な定量分析は油症事件から5年が経過した1973年頃から可能になった。その時以後、油症患者の血液中PCBが数多く分析され、それらの濃度を表4.5に示している。油症患者の血液中PCBレベルは一般人のレベルよりわずか2または3倍高い状態であった。しかしながら、油症患者のPCBガスクロマトグラムパターンは一般の人のそれとは異なっていた(4)。特徴的なタ

表4.4. 油症患者及び一般人の組織中PCB濃度

例	性	年齢	死亡または手術の時期	PCB濃度 (ppm, 湿重量当たり)	
				脂肪組織	肝臓
1 ^a	女	死産児	1968年10月	0.02	0.07
2 ^b	男	17位	1968年11月	76(顔) 13(腹)	—
3 ^b	?	成人	1968年11月	46	—
4 ^a	男	17	1969年7月	1.3	0.14
5 ^a	男	25	1969年7月	2.8	0.2
6 ^a	男	73	1969年11月	3.8	0.07
7 ^a	女	48	1970年12月	0.7	0.07
8 ^a	男	46	1972年5月	4.3	0.08
9 ^c	男	72	1975年4月	0.2	0.07
10 ^a	男	59	1977年3月	1.2	0.006
11-21 ^d	男女	40-75	1984年11月	0.7-2.7	—
22-28 ^e	男女	43-55	1986年2月	1.0-5.7	—
一般人					
A (N=31) ^c	男女	0-61	1981年	1.39 ^f (0.09-13)	0.05 ^f (0.01-0.2)
B (N=10) ^d	男女	23-83	1984年11月	0.09-1.1	—
C (N=11) ^e	男女	29-61	1986年2月	0.44-1.3	—

^a: 増田ら(4), ^b: 五島, 樋口(35), ^c: 増田, 倉恒(38), ^d: 大神ら(39), ^e: 飯田ら(40), ^f: 平均値, 範囲は括弧内.

表 4.5. 油症患者及び一般人の血液中 PCB 濃度

油症患者または 一般人	採血時期(年)	場所	血液中 PCB 濃度 (ppb)		文献
			例数	平均 ± S.D.	
油症患者	1972	福岡	25	4.8 ± 2.9	高松ら (41)
一般人			11	2.8 ± 1.5	
油症患者 A	1973	福岡	24	8.9 ± 5.8	増田ら (3)
油症患者 B			15	4.0 ± 2.1	
油症患者 C			2	2.0	
一般人	1973	福岡	37	2.8 ± 1.6	幸田, 増田 (42)
油症患者 A			43	7.2 ± 4.9	
油症患者 B			26	4.3 ± 3.1	
油症患者 C			3	1.7 ± 0.2	
一般人	1973-74	長崎	9	2.1 ± 0.8	馬場ら (43)
油症患者			23	4.6 ± 3.1	
一般人		26	2.3 ± 1.0		
油症患者		五島	29	7.2 ± 4.7	
一般人	28		4.1 ± 1.5		
油症患者	1973-78	玉之浦	186	7.8 ± 6.0	馬場ら (44)
未認定患者			254	4.4 ± 3.0	
油症患者		奈留	86	5.7 ± 4.5	
未認定患者			89	3.3 ± 2.1	
油症患者		長崎	29	3.6 ± 2.3	
未認定患者			41	1.5 ± 1.1	
油症患者(母親)			1974	五島	
油症患者(小児)	30	6.7 ± 4.3*			
一般人 (小児)	1975-78	久留米	14	3.7 ± 2.0*	高松ら (46)
油症患者(男)			10	16.5 ± 15.5*	
一般人 (男)			13	6.1 ± 1.7*	
油症患者(女)			13	6.9 ± 4.8*	
一般人 (女)	1979	福岡	15	4.6 ± 1.7*	飯田ら (47)
油症患者 A			31	9.6 ± 6.4	
油症患者 B			4	4.7 ± 5.2	
油症患者 C			29	2.6 ± 1.1	
一般人	1979	筑後	23	2.9 ± 1.0	高松ら (48)
油症患者 A			11	6.2 ± 4.9	
油症患者 B/C			20	2.7 ± 1.4	
一般人	1983	福岡	18	3.3 ± 1.2	Masuda et al. (49)
油症患者			18	3.1 ± 1.4**	
油症患者	1984		26	3.5 ± 2.6**	
一般人	1983		27	0.8 ± 0.9**	
油症患者	1983	長崎	25	7.2 ± 0.8	奥村ら (50)
一般人			7	1.9 ± 0.1	
油症患者	1984	長崎	11	6.5 ± 2.4	大神ら (39)
一般人			10	1.2 ± 0.6	
油症患者	1988-89	長崎	27	6.4 ± 3.2	Ohgami et al. (51)
一般人			22	2.3 ± 0.9	
油症患者	1990	長崎	22	5.4 ± 2.5	Ohgami et al. (52)
油症患者	1991		16	6.6 ± 2.8	
油症患者	1992		23	4.8 ± 2.5	
一般人			20	2.1 ± 0.7	

* 血清中濃度 ** 7 種 PCB 異性体の濃度

イブは次の3種類に分けられた。すなわち、タイプA：油症特有，タイプB：タイプAとタイプCの中間，タイプC：一般人の血液中PCBのパターン，である(53)。タイプAのPCBを示す油症患者のPCB濃度はタイプCの一般人のPCB濃度より高いことが多い。図4.1に油症患者および一般人の血液中のPCBガスクロマトグラムを示している。典型的な油症患者は1のピーク(図4.1のg)が比較的小さく，5のピークが大きい特徴的ガスクロマトグラム(タイプA)を示す(4)。表4.6には油症患者から1983年に採取した血液中PCBの各異性体の濃度を示しており，曝露されていない人の各PCB異性体濃度とは異なる。すなわち，2,3',4,4',5-penta-CBの濃度が比較的低く，2,3,3',4,4',5-hexa-CBの濃度が割合に高いのが特徴である(54)。この特徴的な異性体ごとの濃度比が油症診断基準の一つとして採用されている(55)。

長崎県では特有なタイプA,B,Cの代わりにCB%の比が油症患者の評価によく使われている(56)。CB%の比，すなわちガスクロマトグラムの2,3,3',4,4',5-hexa-CB/2,3',4,4',5-penta-CBの濃度比はCB%，すなわち全PCB濃度に対する各PCB濃度百分率，から計算によって求められた(57)。典型的油症患者では2,3',4,4',5-penta-CBの濃度が比較的に低く，2,3,3',4,4',5-hexa-CBの濃度が割合に高い状態である。したがって，CB%の比が高いほどより典型的な油症患者である。一般人の血液中PCB，特に2,3',4,4',5-penta-CBの濃度は1974年から1980年にかけてだんだんと減少していることを飯田らが観察している(58)ので，油症患者と一般人におけるこのPCBの濃度差は減少している。しかしながら，典型的油症PCBガスクロマトグラムパターンは事件後25年経過した1994年においてもまだ残っている。福岡油症によく似ている1979年に発生した台湾油症の患者血液のPCBが事件直後の1980年から分析されてきた。事件直後の台湾油症の患者からのPCBガスクロマトグラムは台湾油症を起こしたライソオイルのPCBによく似ていた。そのガスクロマトグラムを図4.2に示す。しかし，そのガスクロマトグラムパターンは10年以内に福岡油症のPCBパターンに似たものになってくると考えられた(12)。PCBレベルが156~397ppbと非常に高い3人の台湾油症患者におけるPCB異性体の生体半減期が求められた(59)。1980年から1991年までの2,3',4,4',5-hexa-CB, 2,2',4,4',5,5'-hexa-CB及び2,3,3',4,4',5-hexa-CBの半減期はそれぞれ1.16, 4.28及び4.21年と計算された。事件後14年の1982年から1991年の間における13人の福

表4.6. 油症患者血液(1983年採血)中のPCB異性体濃度

	濃度 (ppt)		濃度比
	油症患者 (N = 18) 平均 ± S.D.	一般人 (N = 27) 平均 ± S.D.	油症 / 一般
2, 3', 4, 4', 5-Penta-CB	55 ± 44	71 ± 95	0.77
2, 2', 4, 4', 5, 5'-Hexa-CB	1,086 ± 678	348 ± 430	3.12
2, 3, 3', 4, 4'-Penta-CB	38 ± 26	27 ± 35	1.41
2, 2', 3, 4, 4', 5'-Hexa-CB	522 ± 294	139 ± 160	4.02
2, 3, 3', 4, 4', 5-Hexa-CB	836 ± 343	50 ± 33	16.7
2, 2', 3, 4, 4', 5, 5'-Hepta-CB	311 ± 239	91 ± 124	3.42
2, 2', 3, 3', 4, 4', 5-Hepta-CB	198 ± 142	45 ± 55	4.4
全 PCB	3,080 ± 1,440	763 ± 922	4.04

Masuda et al. (49)

岡油症患者の同じ PCB 異性体の半減期が求められ、その中央値はそれぞれ 16、-34 及び 84 年であった。したがって、事件発生から今までの全期間において、患者体内 PCB は生体半減期が 10 年程度の非常にゆっくりとした状態で減少していると考えられた (60)。台湾油症患者で見られたように血液中 PCB 濃度が 1,000 ppb 程度と高い場合は PCB の減少は半減期が 1~4 年と比較的に速い。一方、事件後 14 年の福岡油症患者で見られるように PCB 濃度が 1 ppb 程度であった場合は半減期が 10 年以上と非常にゆっくりとした速度で減少する。曝露されたあとの 10 年間に於いて、2,3',4,4',5-penta-CB の半減期が比較的に短く、消失速度が割合に速いことは油症患者の特有な PCB パターンを形成する一つの要因になっていると考えられる。台湾油症患者の事件後及び福岡油症患者の事件後 14 年からの PCB 異性体の減少を図 4.3 に示す (61)。事件後 5,100 日(14 年)の時点における台湾油症と福岡油症の血液中 PCB 濃度は同じ程度であるので、図 4.3 より人体における 28 年間の PCB 減少状態を推定できる。

油症患者体内で検出された PCB のうち、2,3,3',4,4',5-hexa-CB はラットの肝臓で強い酵素誘導作用があり、また、強い胸腺萎縮作用を示した (62, 63)。それで、2,3,3',4,4',5-hexa-CB は油症症状発現に最も強く関与した PCB 異性体の一つであると考えられている。最近、榎本ら (17) 及び田辺ら (16) は油症患者の組織中に毒性が非常に強いコプラナ PCB を検出した。そのうちの 3,3',4,4',5-penta-CB 濃度は腸管で 330 及び 410 ppt であり、脂肪組織では 720 ppt であった。コプラナ PCB 3 種のレベルは脂肪組織内では他の PCB に比較して非常に低く、その濃度の全 PCB に対する割合は、油症患者では 0.06~0.6% であり、一般人では 0.03~0.08% であった (17)。しかしながら、3,3',4,4',5-penta-CB の TEQ 係数は PCB 異性体のうちでは非常に大きいので、この PCB 異性体のダイオキシン様毒性は人体脂肪組織に存在する多くの PCB 異性体のうちでは最も強い。それらの TEQ は

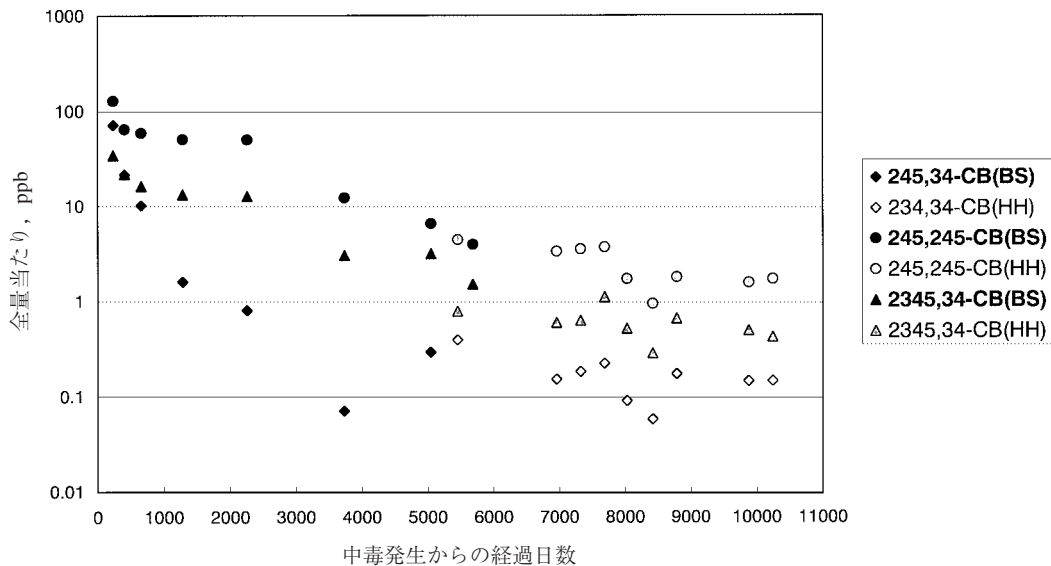


図 4.3. 福岡及び台湾油症患者における PCB 異性体の減衰状態
BS: 台湾油症患者, HH: 福岡油症患者

表 4.7 に示している。表 4.7 によると 1977 年からの 13 年間では 3, 3', 4, 4', 5-penta-CB のレベルは 2, 3, 3', 4, 4', 5-hexa-CB に比べて低くなっているように見える。それで、後者の TEQ レベルは 1990 年の油症患者血液では最も高い値になっている。平川らは 1986 年に油症患者及び一般人から切除した皮下脂肪からコプラナ PCB を検出した (64)。皮下脂肪の 3, 3', 4, 4', 5-penta-CB の濃度は油症患者 7 名では 70 ppt, 一般人 8 名では 135 ppt であった。この油症患者で比較的到低い濃度は 1990 年に採取した油症患者の血液においても見られた (65) (表 4.7)。

ここまで述べてきたように、油症患者の体内には、ライソオイルの中に存在する数多く PCB 異性体のうちからほんの数種類の異性体だけが残留していた。大部分の PCB 異性体は排泄されるか、PCB の水酸化体またはメチルスルホン体に代謝されることにより消失している。ライソオイル中の PCB が代謝されて変化した PCB メチルスルホン体を油症患者の体組織中より検出した (66, 67)。PCB メチルスルホン体の脂肪ベース濃度は肺で高く 0.67 ppm であり、脂肪組織では 0.07 ppm と比較的到低い。これは同じ試料で未変化の PCB 濃度が肺で 0.8 ppm, 脂肪組織で 1.3 ppm であったのとは対照的である (68)。PCB メチルスルホン体のある種の同族体は人体の酵素状態を誘導または変化している。その代謝物である 3-methylsulfone-3', 4, 4', 5-penta-CB がヒトのリンパ細胞の培養において、TCDD によって誘導された多環炭化水素水酸化酵素 (AHH) を強く抑制することが観察された (69, 70)。同じ PCB メチルスルホン体は多環炭化水素 (Ah) に感受性が強い系統のマウスの肝ミクロゾームではメチルコランズレンで誘導された AHH 活性を抑制したが、Ah に感受性がない系統のマウスではその AHH 活性を強く高めた (71)。ある種の 3-methylsulfone-PCB のアミノピリン-N-デメチラーゼ、7-エトキシマリリン-O-デエラーゼ及びベンゾ (a) ピレン水酸化酵素の誘導作用はメチルスルホン体に代謝される前の PCB のそれらの酵素誘導作用よりも強かった。しかし、4-methylsulfone-PCB ではその酵素誘導作用の強化は小さかった (72, 73)。また、油症患者の体組織から検出された 3- 及び 4-methylsulfone-PCB はラットに対しサイロキシンレベルを減少させる作用がある (74)。したがって、体内にはあきらかに PCB メチルスルホン体が蓄積されているので、油症患者の健康状態はこれにより影響を受けている可能性がある。ヒト血清には 4-hydroxy-3, 5-dichloro-PCB が検出され、その濃度は 0.6 ppb であり、PCB レベルの 1/4 程度であった (75)。マウスやラットの動物実験によると PCB 水酸化体はトランスサイレチン蛋白と結合し、血液中のサイロキシン輸送が妨害されている (76)。それ故に、血液及び組織中のサイロキシンレベルは変動されているものと推定される。実際に、事件後 16 年の 1984 年に採取された油症患者の血液ではサイロキシンレベルが有意に高かった (77, 78)。

4.3.2. ポリ塩化ジベンゾフラン (PCDF)

ライソオイルが PCDF で汚染されていることを 1975 年に確認した (79) 後、長山らは油症患者体組織にも PCDF が存在することを初めて証明した (80)。ライソオイルに存在する三から六塩化 PCDF 混合物のうち主に五から六塩化 PCDF が患者の組織中に残留していた。合成された PCDF 混合物を標準物質とし、そのガスクロマトグラム上のピーク高さで定量する方法で測定された組織中の PCDF 濃度を表 4.8 に示す。肝臓よりも脂肪組織中に非常に多く存在する PCB とは対照的に、PCDF はこれら両組織中に同じ程度の濃度で残留していた。毒性がある PCDF 同族体の肝臓に蓄積しやすい性

表 4.7. 油症患者及び一般人の脂肪組織及び血液中の TEQ 濃度

	使用TEQ ファクター	TEQ 濃度 (ppt)		
		油症患者		一般人
		脂肪組織* 1977年 (全量当たり)	血液** 1990/91年 (脂肪当たり)	血清** 1991/92年 (脂肪当たり)
2, 3, 7, 8-Tetra-CDD	1	0.9	2.25	3.10
1, 2, 3, 7, 8-Penta-CDD	0.5	9.0	3.60	4.58
1, 2, 3, 4, 7, 8-Hexa-CDD	0.1	0.08	0.29	0.43
1, 2, 3, 6, 7, 8-Hexa-CDD	0.1	16.0	3.57	3.88
1, 2, 3, 7, 8, 9-Hexa-CDD	0.1	0.08	0.54	0.83
1, 2, 3, 4, 6, 7, 8-Hepta-CDD	0.01	0.06	0.17	0.46
Octa-CDD	0.001	0.23	0.53	1.14
全 PCDD		26.35	10.94	14.41
2, 3, 7, 8-Tetra-CDF	0.1	4.4	0.0	0.47
2, 3, 4, 7, 8-Penta-CDF	0.5	850.0	120.75	8.70
1, 2, 3, 7, 8-Penta-CDF	0.05	1.45	0.08	0.04
1, 2, 3, 4, 7, 8-Hexa-CDF	0.1	130.0	15.25	1.19
1, 2, 3, 6, 7, 8-Hexa-CDF	0.1	14.0	3.44	0.83
2, 3, 4, 6, 7, 8-Hexa-CDF	0.1	0.08	0.0	0.0
1, 2, 3, 7, 8, 9-Hexa-CDF	0.1	—	0.42	0.34
1, 2, 3, 4, 6, 7, 8-Hepta-CDF	0.01	0.95	0.17	0.09
1, 2, 3, 4, 7, 8, 9-Hepta-CDF	0.01	—	0.03	0.0
Octa-CDF	0.001	—	0.0	0.0
全 PCDF		1,000.9	140.14	11.64
3, 3', 4, 4'-Tetra-CB	0.0005	0.35	0.01	0.01
3, 3', 4, 4', 5-Penta-CB	0.1	72.0	4.50	14.15
3, 3', 4, 4', 5, 5'-Hexa-CB	0.01	3.8	1.26	0.92
全コプラナ PCB		76.20	5.77	15.07
2, 3, 3', 4, 4'-Penta-CB	0.0001	0.25	0.35	1.00
2, 3, 4, 4', 5-Penta-CB	0.0005	—	1.56	1.38
2, 3', 4, 4', 5-Penta-CB	0.0001	0.37	1.41	4.23
2', 3, 4, 4', 5-Penta-CB	0.0001	—	0.0	0.07
2, 3, 3', 4, 4', 5-Hexa-CB	0.0005	16.9	16.69	8.04
2, 3, 3', 4, 4', 5'-Hexa-CB	0.0005	—	4.38	1.81
2, 3', 4, 4', 5, 5'-Hexa-CB	0.00001	—	0.05	0.08
2, 3, 3', 4, 4', 5, 5'-Hepta-CB	0.0001	—	0.24	0.09
全モノオルソ PCB		17.52	24.68	16.70
2, 2', 3, 3', 4, 4', 5-Hepta-CB	0.0001	3.5	2.49	1.92
2, 2', 3, 4, 4', 5, 5'-Hepta-CB	0.00001	0.7	0.57	0.82
全ジオルソ PCB		4.2	3.05	2.74
全 PCB		97.92	33.50	34.51
全 TEQ		1,125.2	184.6	60.6

* Tanabe et al. (16) のデータより.

** Masuda et al. (65)

表 4.8. 油症患者(男性)の脂肪組織及び肝臓中の PCB 及び PCDF 濃度

例	年齢 (歳)	死亡時期	組織	濃度 (ppb)				百分率 (%) PCDF/PCB
				PCB		PCDF		
				全量当たり	脂質当たり	全量当たり	脂質当たり	
1	17	1969年7月	脂肪組織	1,400	3,400	13	30	0.9
			肝臓	50	4,700	25	2,300	50
2	25	1969年7月	脂肪組織	1,300	8,500	6	40	0.5
			肝臓	60	5,600	10	1,100	17
3	46	1972年5月	脂肪組織	1,200	2,100	7	1	0.6
			肝臓	30	3,500	3	300	10

Nagayama et al. (79)

質はサル及びラットの肝臓においても見られた(81)。

各 PCDF 異性体は対応するクロルフェノールとクロルベンゼンよりそれぞれ単一化合物として合成された(82)ので、それらを標準物質とする定量分析の方法により各 PCDF 異性体の濃度を求めることができた。油症患者はライスオイルに含まれる 40 種以上の PCDF 同族体(14)を摂取したにもかかわらず、特有な PCDF 異性体数種のみが患者の組織から検出された(15, 83)。残留している PCDF 同族体の大部分はジベンゾフラン骨格の両側である 2, 3, 7, 8 の位置が塩素で置換されたものであり、人体から排出されたすべての PCDF 同族体は塩素で置換されていない連続した 2 個の炭素原子をジベンゾフランのどちらかのベンゼン環に持っている。両側の位置に塩素置換された PCDF 同族体は福岡油症患者だけでなく台湾油症患者の体組織からも検出された。そのガスクロマトグラムを図 4.4 に示す。肝臓で最も濃度が高い PCDF 同族体は福岡油症患者では 2, 3, 4, 7, 8-penta-CDF であり、台湾油症患者では 1, 2, 3, 4, 7, 8-hexa-CDF であった。油症患者の脂肪組織、肝臓、母乳、血液から検出された主な PCDF 同族体の濃度を表 4.9 に示す。榎本らは塩素数が多い PCDF の分解を防止できる新しい前処理法を用いて PCDF 同族体を定量分析した。したがって、表 4.9 の 4 の例に見られるように六及び七塩化 PCDF の濃度が他の分析結果より大きくなっている(17)。1986 年以後の分析では高分離能ガスクロマトグラフと高分解能質量分析計を結合した装置が大部分の試料の分析に使用されている。したがって、PCDF 同族体を定量分析する感度が上昇し、ppt レベルの濃度まで表 4.9 に表示されている。2, 3, 4, 7, 8-penta-CDF 及び 1, 2, 3, 4, 7, 8-hexa-CDF が 25 及び 72 ppb までの高濃度で、事件後 1 年の 1969 年に死亡した患者の肝臓及び脂肪組織から検出された。その後、そのような高い濃度の PCDF は油症患者の体組織には見られなかった。ただし、例外的に六塩化 PCDF が 1977 年の肝臓で 8.4 ppb 検出されている。油症患者では一般人よりも高い PCDF 濃度が 1986 年まで続いていた。その時の患者の PCDF 濃度は一般人の 5~65 倍高い状態であった。その間、患者の PCB レベルは一般人の 2~3 倍高いだけの状態であった(88)。PCDF 濃度は肝臓と脂肪組織では同じ程度であるのに対し、PCB 濃度が肝臓では脂肪組織よりも非常に小さいことは注目すべきである。PCDF 同族体濃度が肝臓において比較的に高い状態は一般人においても見られた(7)。3 人の台湾油症患者の血液中 PCDF 濃度は 1980 年から 1989 年にかけて調査することで、人体における PCDF の濃度動態を研究できた(91)。2, 3, 4, 7, 8-penta-CDF, 1, 2, 3, 4, 7, 8-hexa-CDF 及

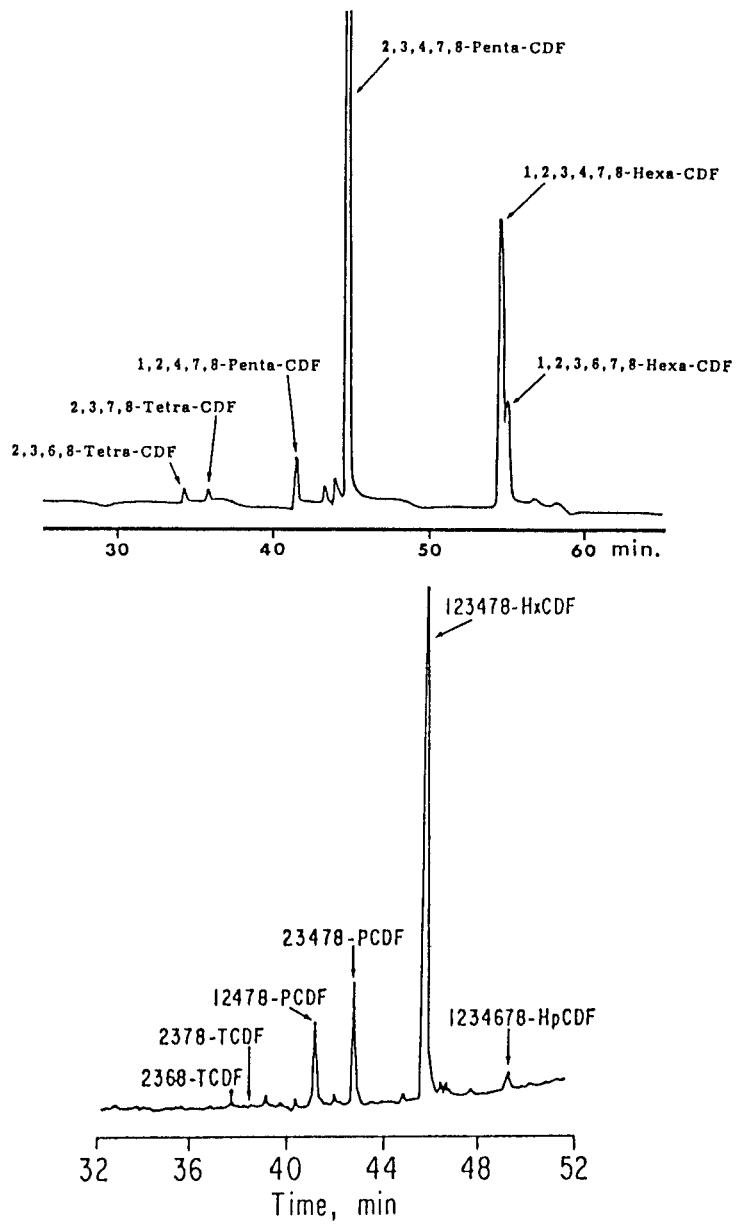


図 4.4. 福岡及び台湾油症患者の肝臓中 PCDF のガスクロマトグラム
 (OV-101 ガラスキャピラリーカラム)
 上図: 福岡油症患者, 下図: 台湾油症患者
 Masuda et al. (49), Chen and Hite (84)

表 4.9. 油症患者体組織中の PCDF 異性体濃度

組織	採取時期 (年)	PCB (ppm)	PCDF 異性体濃度(全量当たり ppb)			
			2, 3, 7, 8-	2, 3, 4, 7, 8-	1, 2, 3, 4, 7, 8-/ 1, 2, 3, 6, 7, 8-	1, 2, 3, 4, 6, 7, 8-
1 肝臓	1969	1.4	0.3	6.9	2.6	
2 肝臓	1969	0.2	0.02	1.2	0.3	
脂肪組織		2.8	0.3	5.7	1.7	
3 肝臓	1969		1.6	16.4	21.8	9.8
脂肪組織			0.5	8.7	7.4	0.5
4 肝臓	1969	0.22	0.11	25	72	140
腸管		3.6	0.13	5.2	7.2	15
5 肝臓	1972	0.03	<0.01	0.3	0.03	
脂肪組織		4.3	nd	0.8	0.2	
6 脂肪組織	1975	0.2	nd	0.1	0.5	
7 肝臓	1977	0.06	nd	1.49	5.31	1.39
脂肪組織		3	0.002	1.45	1.99	0.22
肺		0.016	0.002	0.365	0.41	0.05
8 肝臓	1977	0.036	0.047	2.3	8.4	1.5
脂肪組織		1.8	0.044	1.7	1.3	0.095
9 膿瘍	1977	2.44	nd	2.76	1.86	0.17
10 コメド	1982	0.2	nd	0.36	0.39	0.1
11 子宮	1985	0.005	nd	0.026	0.031	nd
12 脂肪組織	1986	1.0	nd	0.16	0.066	
(N = 7)		~5.7	~0.018	~3.0	~1.22	
13 脂肪組織	1986	1.2	0.018	0.1	0.11	nd
(N = 6)		~5.7	~0.034	~1.74	~1.44	~0.11
血液		0.003		0.0002	0.0002	0.0002
(N = 6)		~0.022		~0.0066	~0.0061	~0.0006
14 母乳	1988		0.0047	0.67	0.347	0.0179
			~0.024*	~0.793*	~0.598*	~0.063*
15 母乳	1990		0.0023	0.212	0.1076	0.0023
			~0.0182*	~0.429*	~0.177*	~0.020*
16 血液	1995	0.789*	0.003*	0.230*	0.128*	0.010*
(N = 83)		± 0.663	± 0.003	± 0.297	± 0.171	± 0.007
一般人						
17 脂肪組織	1981		0.0027	0.00423	0.0216	0.0043
18 脂肪組織	1986	0.44	nd	nd	nd	
(N = 11)		~1.3	~0.019	~0.039		
19 脂肪組織	1986	0.071	0.004	0.013	0.009	nd
(N = 3)		~1.3	~0.012	~0.027	~0.035	~0.019
血液		0.002		0.00005	0.00004	0.00008
(N = 3)		~0.004		~0.00009	~0.0001	~0.0001
20 母乳	1991		0.0008	0.0037	0.0034	0.001
(N = 9)			~0.0029*	~0.0123*	~0.0085*	~0.0025*
21 血液	1995	0.339*	0.001*	0.014*	0.013*	0.007*
(N = 39)		± 0.223	± 0.001	± 0.006	± 0.007	± 0.002

* 脂質当たり nd: 検出されない 1, 2, 5, 6: Kuroki and Masuda (83) 3, 17: Kuroki et al. (85) 4: 樫本ら (17)
7, 11: Ryan et al. (86) 8: Tanabe et al. (16) 9, 10: 黒木ら (87) 12, 18: 飯田ら (40) 13, 19: Iida et al. (88)
14, 15, 20: 松枝ら (89) 16, 21: 飯田ら (90)

び 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8-hepta-CDF の濃度が 1980 年にはじめて採血された試料ではそれぞれ 15, 43 及び 5ppb であったものが、生体半減期はそれぞれ 2.1, 2.6 及び 2.3 年とゆっくりした速度で減少した。これらの PCDF の半減期は非常に残留性が高い PCB 異性体の同じ患者における半減期、例えば 2, 2', 4, 4', 5, 5'-hexa-CB の 4.28 年及び 2, 3, 3', 4, 4', 5-hexa-CB の 4.21 年よりも短かった。福岡油症患者 10 名の 1982 年から 1990 年間までの間に 3~6 回の採血による PCDF 同族体分析では、2, 3, 4, 7, 8-penta-CDF 及び 1, 2, 3, 4, 7, 8-hexa-CDF の半減期の中央値はそれぞれ 9.6 及び 7.8 年であり、それらの範囲はそれぞれ 5.7~36 年及び 4.3~54 年であった。図 4.5 には台湾油症患者の事件直後から及び福岡油症患者の事件後 14 年からの PCDF 異性体の減衰状態を示す。この図より人体における PCDF 濃度が 28 年間に 50ppb から 1ppb 程度に減少する状態を見ることができる。

その後も同じ患者から血液が採取され、PCB, PCDF 異性体の濃度が測定された。台湾油症患者 3 名及び福岡油症患者 5 名のデータから PCB, PCDF 異性体の長期間における濃度変化が調査できた(92)。表 4.10 には台湾油症患者では事件直後からの 16 年間、福岡油症患者では事件後 14 年からの 15 年間における PCDF 3 種及び PCB 6 種の異性体の生体半減期を示す。PCDF 異性体ははじめの 15 年間は半減期 2.5~3.5 年でゆっくり減衰していたが、後半の 15 年間は半減期 3.5~7.7 年とさらにゆっくりと減少するようになった。同じ患者において、2, 3', 4, 4', 5-penta-CB を除く 5 種の PCB 異性体ははじめの 15 年間では半減期が 4.2~6.0 年であったものが、後半の 15 年間では 9.1~18.4 年と非常にゆっくりと減少している。人体では 5 種の PCB 異性体は PCDF よりも長期間残留することを示している。2, 3', 4, 4', 5-penta-CB は人体には蓄積されるが、その濃度減衰速度は他の PCB 異性体よりも速く、事件後 10 年頃では一般人のこの異性体の濃度より低くなるという特異な PCB 異性体である。事件後 15 年頃の福岡油症患者の血液中 2, 3, 4, 7, 8-penta-CDF 濃度は同じ事件後 15 年

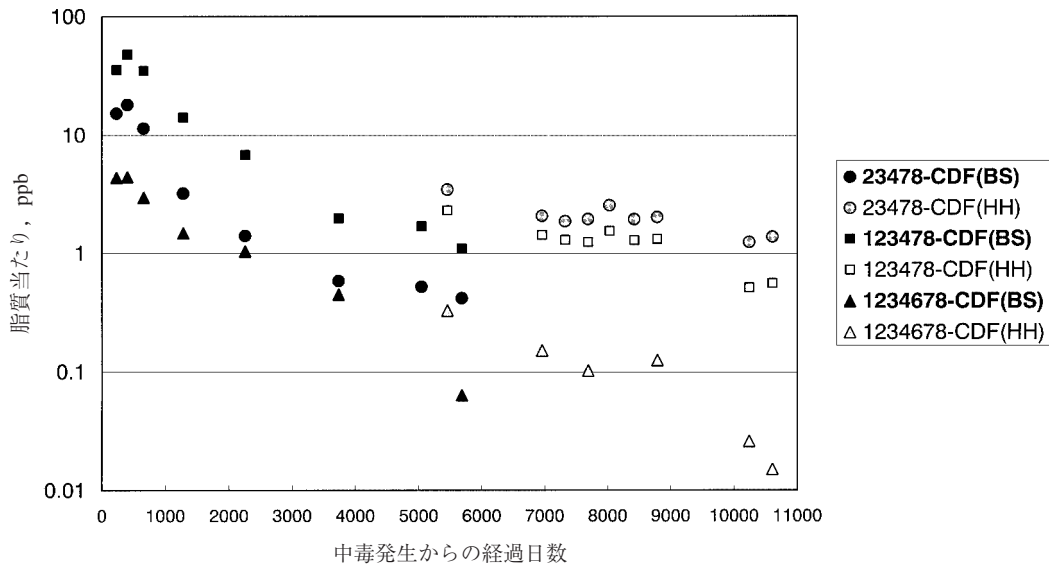


図 4.5. 福岡及び台湾油症患者における PCDF 異性体の減衰状態
BS: 台湾油症患者, HH: 福岡油症患者

表 4.10. 台湾及び福岡の油症患者における PCDF, PCB 異性体の体内半減期

	半減期(年)									
	台湾油症患者 (中毒発生後 0.6~15.6 年)				福岡油症患者 (中毒発生後 14.0~29.1 年)					
	BS	SS	RK	中央値	KK	TS	YUM	TH	HH	中央値
2, 3, 4, 7, 8-Penta-CDF	2.7	3.6	2.9	2.9	14.3	7.7	6.1	5.2	11.4	7.7
1, 2, 3, 4, 7, 8-Hexa-CDF	2.7	3.6	3.5	3.5	6.5	4.5	3.9	5.1	6.9	5.1
1, 2, 3, 4, 6, 7, 8-Hepta-CDF	2.6	2.5	2.2	2.5	6.6	2.6	3.5	3.5	3.4	3.5
平均	2.7	3.2	2.9	3.0	9.1	4.9	4.5	4.6	7.2	5.4
2, 3', 4, 4', 5-Penta-CB	1.6	1.9	1.5	1.6	19.5	6.9	33.7	17.6	10.4	17.6
2, 2', 4, 4', 5, 5'-Hexa-CB	3.4	4.2	4.2	4.2	9.1	7.4	16.0	12.9	7.4	9.1
2, 2', 3, 4, 4', 5'-Hexa-CB	4.4	4.5	5.5	4.5	12.8	8.9	13.7	31.0	9.5	12.8
2, 3, 3', 4, 4', 5-Hexa-CB	3.8	5.6	5.3	5.3	9.4	8.5	21.5	13.2	14.4	13.2
2, 2', 3, 3', 4, 4', 5-Hepta-CB	4.7	6.0	5.9	5.9	18.4	12.3	-237.5	13.3	443.7	18.4
2, 2', 3, 4, 4', 5, 5'-Hepta-CB	4.3	6.0	6.0	6.0	16.7	12.2	20.4	10.3	224.6	16.7
平均	3.7	4.7	4.7	4.6	14.3	9.4	21.1	16.4	118.3	14.6
										-237.5 を除く

Masuda, Y. (92)

頃の台湾油症患者におけるその異性体の平均濃度の 3.8 倍であった。台湾油症患者と同様に減衰すると仮定して、福岡油症患者の事件直後の 2, 3, 4, 7, 8-penta-CDF の濃度を求めると 60 ppb となる。福岡油症患者の体内では 2, 3, 4, 7, 8-penta-CDF がダイオキシンとしての毒性である TEQ の約 70% を占めている(表 4.7) ので、事件直後の福岡油症患者の TEQ は 40 ppb / 脂質の高濃度であったものと推定される。それが約 30 年の間に半減期が平均 4.5 年程度で減少し、現在では 600 ppt / 脂質程度に減少している。飯田らの血液中 PCDF の分析結果では、1995 年における福岡油症患者 83 名の TEQ 濃度は平均 156 ppt/脂質であった(90)。

各 PCDF 異性体のラットにおける毒性が評価された(93)。油症患者に残留しているすべての PCDF 異性体がラットでは AHH 及び DT ジアホラーゼに対し強い酵素誘導作用を示し、強い胸腺萎縮及び肝臓肥大を生じた。PCDF 異性体では 2, 3, 7, 8 の位置のうち少なくとも 3 個が塩素で置換されたものは、強い酵素誘導の増加作用がある。2, 3, 7, 8-tetra-CDF 及び 2, 3, 4, 7, 8-penta-CDF は 1 µg/kg の低い用量で AHH 及び DT ジアホラーゼ活性の有意の増加を示した。Safe らは PCDF の異性体の構造と動物におけるそれらの毒性について次のようにまとめた(27)。すなわち、PCDF 異性体の構造による AHH 活性の強さはそれらの異性体により生じた胸腺萎縮、体重減少、免疫毒性の強さに対し有意の相関関係を示した。2, 3, 4, 7, 8-penta-CDF は動物における酵素誘導作用毒性に関して、多くの PCDF 異性体のうちでは最も強いものである。したがって、油症症状の発現には 2, 3, 4, 7, 8-penta-CDF が最も重要な化合物であると考えられている。油症患者が摂取したライスオイルの中には 2, 3, 4, 7, 8-penta-CDF が 1,350 ppb の濃度で含まれており、ライスオイルの一人当たり平均全摂取量は 688 ml である。したがって、854 µg の 2, 3, 4, 7, 8-penta-CDF が 688 ml のライスオイルの中に含まれていたことになる。患者の体重を 60 kg とすると、この異性体の体重当たりの全摂取量

は 14 $\mu\text{g}/\text{kg}$ となる。この用量はラットで酵素誘導を起こした用量 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の 10 倍以上である。毒性のある PCDF が油症患者の体組織や肝臓には蓄積されているが、職業により PCB に汚染された作業員には蓄積されていないことから、概本らは PCDF が油症発現の主な原因物質であると結論づけている (94)。油症患者における PCB, PCQ, または PCDF の脂肪組織中濃度と頭痛, アクネ様皮疹, マイボーム腺異常等との統計学的研究において、女性患者の皮下脂肪中の PCDF 濃度と臨床所見の指数との間に最も高い相関関係が見られた (95)。

PCDD 及び PCDF の各異性体の 2, 3, 7, 8-tetra-CDD に対する相対的毒性 (TEQ 係数) は多くの研究機関により評価された (26, 29, 96)。PCDD 及び PCDF に対する国際 TEQ 係数 (29) 及び PCB に対する WHO の TEQ 係数 (30) を用いて、油症患者に残留している PCDD, PCDF, PCB の毒性寄与を計算して、表 4.7 に示している。脂肪組織及び血液中の PCDF は全 TEQ のそれぞれ 87 及び 76% と大きな毒性関与があり、また、全毒性のそれぞれ 76 及び 65% は 1 つの異性体である 2, 3, 4, 7, 8-penta-CDF によって生じていると考えられた。しかしながら、一般人の血清では 3, 3', 4, 4', 5-penta-CB が全毒性の 23% と最も関与が大きく、PCDD, PCDF, PCB 等の他の異性体の毒性を超えている。

4.3.3. ポリ塩化クアターフェニル (PCQ) 及びポリ塩化ターフェニル (PCT)

油症患者の体組織に存在する七、八、及び九塩化物で大部分が構成されている PCQ はそのガスクロマトグラフでは非常に幅広いピークを示す (97)。そのように多種類の化合物が微量で存在する PCQ の定量分析は、PCQ 混合物を完全塩素化して十八塩化クアターフェニルの 6 種の骨格異性体により可能になった (18)。油症患者の体組織中の PCQ 濃度はこのようにして測定された。表 4.11 には油症患者及び一般人の脂肪組織、肝臓、血液、頬粘膜、毛髪、皮脂等に含まれている PCQ 濃度を示す。タイプ A の PCB を持っている典型的な油症患者では、体組織や血液中の PCQ 濃度はその中の PCB 濃度と同程度であるか、その 1/2 から 1/4 程度の状態であった。1969 年の脂肪組織で測定された 2,400 ppb もの高濃度 PCQ は、1972 年または 1986 年の脂肪組織ではもう見られず、その時は 207 ppb 程度になっているので、PCQ 濃度も時間経過と共に減少しているものと考えられる。しかしながら、油症患者の体組織や血液中の PCQ 濃度は一般人の対応する濃度よりいつも明らかに高く、現在まで続いている。事件から 18 年後の 1986 年における患者の脂肪組織や血液の TEQ レベルは一般人のそれらの濃度より 100 倍以上高かった。また、一般人の血液中 PCQ レベルは大部分が検出限界の 0.02 ppb 以下である。対照的に油症患者の血液中 PCB レベルは一般人よりも 2~3 倍高い状態であった。PCB のガスクロマトグラム上のパターンによる油症患者の 3 種のタイプ、A: 典型的油症, B: A と C の中間, C: 一般人と同様、に分類すると、表 4.11 に示しているように、患者血液中の PCQ 及び PCB 濃度はどちらも PCB のタイプ A, B, C 順に減少していた。1973 年から 1980 年における油症患者の PCQ 濃度と PCB 濃度との相関係数は 0.8 よりも大きく、PCQ 濃度と PCB パターンとの相関係数も 0.6 より大きかった (102)。日本で PCB に職業曝露された作業員では血液中の PCB レベルは 33 ppb と高いにもかかわらず PCQ は検出されるレベルではなかった (94)。油症患者の血液中 PCQ 濃度はライスオイル摂取量をよく反映しているため、PCB のタイプと濃度の場合と同様に血液中 PCQ 濃度も油症診断基準の一つとして採用されている (55)。

PCQ はラットで肝ミクロゾームの薬物代謝酵素活性を増大させ、また、副腎皮質コルチコイドの

表 4.11. 油症患者の体組織及び血液中の PCB 及び PCQ 濃度

組織	採取時期 (年)	PCB タイプ	濃度(全量当たり, ppb)	
			PCB	PCQ
1 脂肪組織	1969	A	5,091	2,400
肝臓		A	226	218
脂肪組織	1972	A	6,091	1,444
肝臓		A	69	144
腸管	1975	A	3,472	1,770
肝臓		A	114	52
腸管	1977	A	3,630	1,125
肝臓		A	68	27
腸管	1977	B	1,273	25
肝臓		C	18	1
2 血液 (n=29)	1979	A	7.3 ± 4.5	3.04 ± 2.11
血液 (n=15)		B	5.4 ± 3.6	1.39 ± 1.34
血液 (n=8)		C	2.7 ± 1.2	0.28 ± 0.19
3 血液 (n=56)	1979		5.6 ± 4.4	2.0 ± 2.0
4 血液 (n=11)	1979	A	6.2 ± 4.9	0.09 ~ 5.85
血液 (n=20)		B/C	2.7 ± 1.4	< 0.02 ~ 0.42
5 血液 (n=31)	1979	A	9.6 ± 6.4	2.9 ± 2.3
血液 (n=4)		B	4.7 ± 5.2	2.0 ± 3.4
血液 (n=29)		C	2.6 ± 1.1	0.02 ± 0.03
6 血液 (n=10)	1979		5.3 ± 3.4	3.9 ± 2.7
7 血液 (n=91)	1979		0.6 ~ 18	< 0.02 ~ 3.2
8 血液 (n=194)			5.2	0.50
9 頬粘膜 (n=27)	1983		279 ± 41	66 ± 13
血液 (n=25)			7.2 ± 0.82	0.79 ± 0.13
10 血液 (n=230)	1983		5.1 ± 3.9	0.65 ± 0.98
血液 (n=199)	1984		4.3 ± 3.0	0.57 ± 0.83
11 脂肪組織 (n=11)	1984		1,579 ± 657	207 ± 112
血液			6.45 ± 2.38	1.39 ± 0.64
12 脂肪組織 (n=11)	1986		1,579 ± 627	207 ± 106
血液 (n=32)			5.36 ± 2.51	1.34 ± 1.11
毛髪 (n=13)			28.9 ± 18.1	0.53 ± 0.36
13 血液 (n=27)	1988/89		6.41 ± 3.17	0.61 ± 0.52
毛髪			25.9 ± 19.3	0.44 ± 0.38
14 血液 (n=124)	1988		5.4 ± 5.0	0.34 ± 0.46
血液 (n=135)	1989		4.6 ± 3.3	0.54 ± 0.62
血液 (n=150)	1990		4.5 ± 2.8	0.47 ± 0.52
15 血液 (n=22)	1990		5.4 ± 2.5	0.65 ± 0.55
皮膚脂質			581 ± 325	29 ± 12.9
血液 (n=16)	1991		6.6 ± 2.8	1.31 ± 0.86
皮膚脂質			676 ± 309	25.9 ± 11.7
血液 (n=23)	1992		4.8 ± 2.5	0.57 ± 0.36
皮膚脂質			863 ± 463	53.4 ± 23.7
一般人				
1 脂肪組織 (n=3)	1978		248 ~ 1,478	1.3 ~ 2.7
肝臓 (n=3)			18 ~ 71	0.6 ~ 0.8

表 4.11. 続く

組織	採取時期 (年)	PCB タイプ	濃度(全量当たり, ppb)	
			PCB	PCQ
2 血液 (n = 29)	1979		2.3 ± 1.5	< 0.02
3 血液 (n = 60)	1979		2.0 ± 1.3	< 0.02
4 血液 (n = 18)	1979		3.3 ± 1.2	< 0.02
5 血液 (n = 23)	1979		2.9 ± 1.0	0.02 ± 0.03
6 血液 (n = 10)	1979		3.4 ± 1.3	< 0.02
9 頬粘膜 (n = 7)	1983		64.9 ± 16	< 4
血液 (n = 7)			1.86 ± 0.13	< 0.02
11 脂肪組織 (n = 10)	1984		410 ± 280	1.74 ± 1.27
血液			1.2 ± 0.63	< 0.02
12 脂肪組織 (n = 40)	1986		778 ± 670	1.4 ± 0.96
血液 (n = 32)			2.43 ± 1.74	< 0.02
毛髪 (n = 19)			8.06 ± 5.60	< 0.1
13 血液 (n = 22)	1988/89		2.25 ± 0.92	< 0.02
毛髪			9.41 ± 5.55	< 0.10
15 血液 (n = 20)	1990/91		2.1 ± 0.7	< 0.02
皮膚脂質			324 ± 104	< 10

1, 2: Kashimoto et al. (97) 3: Kashimoto et al. (94) 4: 高松ら (48) 5: 飯田ら (47) 6: 飯田ら (24)
7: 馬場 (98) 8: 開ら (99) 9: 奥村ら (50) 10: 益田ら (100) 11: 大神 (39) 12: Ohgami et al. (56)
13: Ohgami et al. (51) 14: 力岡ら (101) 15: Ohgami et al. (52)

レベルを減少させた。しかし、そのような活性能は PCB 及び PCDF のそれらの活性能よりも非常に低かった (103)。ある特定の骨格を持つ PCQ をラットに 1 匹当たり 10 mg 投与すると、DT ジアホラーゼ活性を増加させ、また、4,4'-PCQ を投与すると、胸腺の萎縮が見られた (104)。メスのカナクイサルに PCQ を 20 週間、5 mg / 日の用量で投与すると、免疫抑制、肝臓肥大、および肝臓細胞の過剰肥大が観察された。しかし、PCQ を 0.5 mg / 日の用量で投与すると、対照群と比較して特別な変化は見られなかった (105)。PCQ はラット及びサルで PCB に比べて毒性が非常に少ないことが分かった (106) ので、PCQ はライスオイルと共に実際に患者に摂取され 20 年以上も蓄積されているにもかかわらず、油症症状の原因物質は主に PCDF であり、PCQ ではないと考えられている。

PCT は福岡の油症患者 10 名の血液より検出された。その濃度の平均と標準偏差は 0.62 ± 0.59 ppb で、濃度範囲は 0.16~2.2 ppb であった。対照として調べられた一般人 10 名の PCT 濃度の平均と標準偏差は 1.2 ± 0.78 ppb、範囲は 0.2~2.69 ppb であった (24)。油症患者の血液中 PCT ベルは一般人よりも低かった。

4.4. 油症から見た PCDD/PCDF 及び PCB の リスクアセスメント

PCDD 及び PCDF の TEQ に換算した 1 日摂取量が日本 (107)、カナダ (108, 109)、ドイツ (110,

111), イタリア (112) 及びオランダ (113) で調査され, その値はそれぞれ 1.3, 1.52/1.2, 1.3/1.2, 3.8-7.0, 及び 1 pg/kg/日であった。TEQ の全摂取量の 90% 以上は食品からであり, その他の空気, 水, 土等からの摂取量は全摂取量の 10% 以下であった。高山らは日本沿岸で採取された魚類と市販の魚類に含まれている PCDD, PCDF 及びコプラナ PCB を分析し, その濃度は沿岸魚ではそれぞれ 1.60~4.3, 2.40~7.6 及び 290~1,500 ppt であり, また, 市販魚ではそれぞれ 0.04~1.5, 0.01~3.7 及び 0.4~170 ppt であった (114)。PCDD/PCDF 及びコプラナ PCB の TEQ 濃度はその平均と標準偏差がそれぞれ沿岸魚では 0.87 ± 0.28 ppt 及び 9.4 ± 7.3 ppt, また, それぞれ市販魚では 0.33 ± 0.25 ppt 及び 0.22 ± 0.24 ppt であった。注目すべきはコプラナ PCB の TEQ レベルが PCDD/PCDF の TEQ レベルより非常に大きいことである。大阪における 100 種以上の食品が分析され, 食品を通して摂取される PCDD, PCDF 及びコプラナ PCB の摂取量が調査された (115, 116)。食品を通して成人一人が摂取する PCDD, PCDF 及びコプラナ PCB の量はそれぞれ 2.41, 2.16 及び 51 ng であり, それを TEQ に換算した量はそれぞれ 40, 135 及び 660 pg であった。食品から摂取する全 TEQ 量の 60% は魚介類によるものであることは注目すべきである。成人の体重を 60 kg として計算すると, 体重 1 kg 当たりの TEQ 摂取量の PCDD/PCDF 及びコプラナ PCB によるものはそれぞれ 3 及び 11 pg/kg/日である。日本人のコプラナ PCB からの TEQ 一日摂取量 (11 pg/kg/日) はオランダで求められたコプラナ PCB の TEQ 摂取量の中央値及び 95% 値がそれぞれ 1.4 及び 2.5 pg/kg/日であること (113) よりもかなり大きい値である。WHO が世界各国の母乳中の PCDD/PCDF 濃度を調査し, その TEQ レベルは脂質あたり濃度で 5 から 40 pg/g の範囲であった (117)。母乳中 TEQ レベルが比較的に高いのはヨーロッパ中央部の国々及び南ベトナムであり, それより少し低い国は日本, 北欧諸国, カナダ及びアメリカであり, 東欧諸国, 東南アジアの国々及びニュージーランドでは更に低いレベルであった。母乳を摂取している世界の乳幼児が体重 1 kg 当たりに毎日 150 ml の母乳を飲んでいるとすると, TEQ に換算した値では 24~185 pg/kg/日の範囲で摂取しているものと推定される。ドイツで 728 検体の母乳試料に含まれる PCDD/PCDF を分析し, TEQ 濃度を測定すると, 平均値では 30.6 pg/g 脂質であり, その範囲は 5.6~87.1 pg/g 脂質であった (118)。母乳中の脂肪含量を 3% とすると, 乳児の TEQ 摂取量は 138~392 pg/kg/日と推定される。この TEQ の値は PCDD と PCDF のみの濃度で計算したものであり, PCB のダイオキシン様毒性は含まれていない。日本の乳児のあるグループでは PCDD/PCDF 及び PCB より計算した TEQ レベルが 100~530 pg/kg/日と推定された。この中でコプラナ PCB による TEQ は全体の 60% 以上を占めることになった。油症患者の母乳は濃度が高い場合で 539 pg/g 脂質までの TEQ を含んでおり, この中では 82% が PCDF によるダイオキシン様毒性である。もしこの乳児が 150 ml/kg/日の母乳を摂取しているとする, 油症の母親から 3.3 ng/kg/日の TEQ を摂取しているものと推定される (89)。TCDD に対する許容 1 日摂取量 (ADI) または耐容 1 日摂取量 (TDI) (119, 120) はオランダ, ドイツ, カナダ, スウェーデン及び WHO では 1 から 10 pg/kg/日の範囲内で決められた。これらの値は長期間の動物実験による無作用量 (NOEL) である 1 ng/kg/日 (121) に安全係数 100~1,000 を用いて求められている。日本政府により都市焼却炉におけるダイオキシンのリスクをはじめて評価した 1984 年では, ダイオキシン摂取量 100 pg/kg/日 を評価指針 (EI) として焼却炉の安全性を検討した (122)。ここで説明した ADI, TDI 及び EI 並びにヒトの TEQ 摂取量を図 4.6 に示した。油症患者が摂取した TEQ の平均摂取量及

び最低摂取量も、一般人の TEQ 摂取量と比較しやすいように、図 4.6 に併せて表示した。油症限度である 0.1 ng/kg/日 は、 0.1 ng/kg の摂取を人間の寿命と考えられる約 60 年間継続した場合に TEQ 総量が油症の最低摂取量である 0.11 mg (表 4.3) に到達することになる摂取量である。もし TEQ 摂取量が 0.1 ng/kg/日 以下であったならば、TEQ 蓄積量は一生の間には油症最低摂取量には達しないことになる。油症患者の TEQ 平均摂取量及び最低摂取量 (154 及び 28 ng/kg/日) を一般人の TEQ 摂取量 $1\sim 19 \text{ pg/kg/日}$ と比べると、 $10,000$ 倍程度の差がある。しかし、摂取期間が大きく異なる。油症患者では 71 日及び 135 日間の摂取であるのに対し、一般人は一生にわたる摂取である。油症患者に残留している PCB, PCDF, PCDD による TEQ レベルは一般人のレベルの $3\sim 200$ 倍高いだけである。油症患者の血液や脂肪組織中の TEQ 濃度が $185\sim 2,000 \text{ pg/g}$ 脂質であるのに対し、一般人の母乳中 TEQ レベルは $10\sim 60 \text{ pg/g}$ 脂質であった (118)。事件後 23 年の 1991 年における血液中 PCB がタイプ A の典型的な油症患者の例では、血液中 TEQ レベルは一般人の血清中レベルよりわずか 3 倍高いだけであった。しかし、PCDF の濃度は油症患者が一般人より 12 倍高かった (表 4.7)。一般人において母乳を飲んでいる乳児の TEQ 摂取量で最も多い場合の 530 pg/kg/日 を油症患者の最低摂取量である 28 ng/kg/日 と比べると、その差は 53 倍であり、その他の例では摂取量の差は数百倍程度である。摂取期間が乳児では数ヶ月であるのに対し、油症患者では $1\sim 5$ ヶ月であるので、両者の毒性化合物の摂取期間は大体同じ程度である。したがって、TEQ 摂取量の差のみで毒性影響の比較ができる。油症における 28 ng/kg/日 の TEQ 摂取量は症状があらわれた最低量であるので、この量の $1/10$ または $1/100$ の TEQ 摂取量においても、乳児には受容体との結合または酵素誘導により生じた異変等の弱い症状が起こることもあり得るのではないかとと思われる。油症患者は皮膚、眼

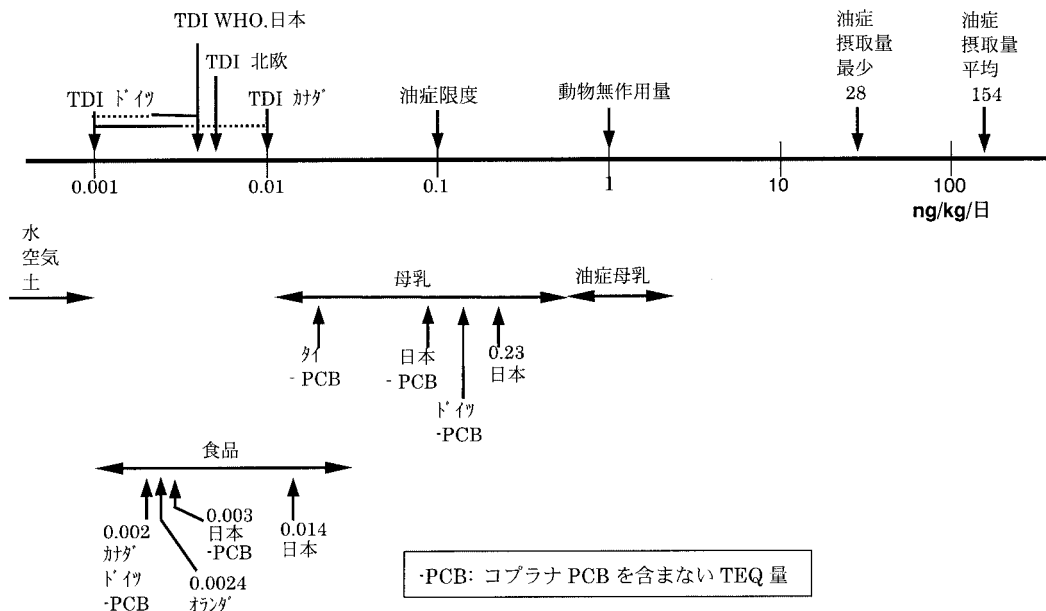


図 4.6. ダイオキシン類 TEQ の規制値と人体摂取量の関連図
Masuda (61)

などの特有なひどい症状の他にも多くの全身症状に悩まされている。たいていの症状は油症の初期から発現していたが、血清サイロキシン (78), 血清トリグリセライド (123, 124), 及びリンパ球の AHH 活性 (125) などのレベルが異常に高い状態は PCB, PCDF に曝露した初期から 15~20 年経過した時点まで継続している。Pluim らは一般人における PCDD/PCDF のサイロイドホルモン濃度に及ぼす影響を調査した (126)。母乳を飲んで育った健康な乳児 38 名を母親の母乳中 PCDD/PCDF 濃度により 2 つのグループに分けた。生後 1 及び 11 週齢の乳児の血液中全サイロキシン濃度は、PCDD/PCDF が母乳中に多く含まれていたグループの方が有意に高かった。この乳児における血清中全サイロキシンレベルの増加は、体内のサイロキシン制御システムによりもたらされたものであろう。PCDD/PCDF 濃度が高い方のグループにおいて、母乳中の PCDD/PCDF 濃度から計算した TEQ 摂取量は 170 pg/kg/日 と推定されている。この値は油症患者の最低摂取量である 28 ng/kg/日 よりも 2 桁少ない摂取量である。この摂取量によって実際に新生児のサイロキシンホルモンを増加させる影響が見られたことになる。

文 献

- 1) 塚元久雄, 牧角三郎, 広瀬 広, 等 (1969) 油症患者が使用したライスオイル中の有毒物質の化学的検索. 福岡医誌 60, 469-512.
- 2) Nagayama, J., Masuda, Y. Kuratsune, M. (1975) Chlorinated dibenzofurans in Kanechlors and rice oils used by patients with Yusho. *Fukuoka Acta Med.* 66, 593-599.
- 3) 増田義人, 香川梨絵, 島村京子, 等 (1974) 油症患者及び一般人の血液中のポリ塩化ビフェニール. 福岡医誌 60, 25-27.
- 4) 増田義人, 香川梨絵, 倉恒匡徳 (1974) 油症患者及び一般人のポリ塩化ビフェニール. 福岡医誌 60, 17-24.
- 5) Vos, J. G., Koeman, J. H., Van der Maas, H. L., et al. (1970) Identification and toxicological evaluation of chlorinated dibenzofuran and chlorinated naphthalene in two commercial PCBs. *Food Cosmet. Toxicol.* 8, 625-633.
- 6) Nagayama, J., Kuratsune, M., Masuda, Y. (1976) Determination of chlorinated dibenzofurans in Kanechlors and "Yusho oil". *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 15, 9-13.
- 7) Miyata, H., Kashimoto, T., Kunita, N. (1977) Detection and determination of polychlorodibenzofurans in normal human tissues and Kanemi rice oils caused "Kanemi Yusho". *J. Food Hyg. Soc.* 18, 260-265.
- 8) 宮田秀明, 榎本 隆 (1978) PCB 関連物質に関する研究(第4報)ポリ塩化ジベンゾフランの生成について. 食衛誌 19, 78-84.
- 9) 長山淳哉, 倉恒匡徳, 増田義人 (1981) ポリ塩化ビフェニールの加熱によるポリ塩化ジベンゾフランの生成. 福岡医誌 72, 136-141.
- 10) Miyata, H., Kashimoto, T. (1979) Investigation on organochlorinated compounds in Kanemi rice oil that caused the "Yusho". *J. Food Hyg. Soc.* 20, 1-9.
- 11) Kashimoto, T., Miyata, H. (1987) Difference between Yusho and other kind of poisoning involving only PCBs. In: Wade, J. S. ed. *PCBs and the Environment Vol. 3.* Florida, CRC Press, 1-26.
- 12) Masuda, Y., Kuroki, H., Haraguchi, K., et al. (1986) PCDFs and related compounds in humans from Yusho and Yucheng incidents. *Chemosphere* 15, 1621-1628.
- 13) Masuda, Y., Kuroki, Y., Yamaryo, T., et al. (1982) Comparison of causal agents in Taiwan and Fukuoka PCB poisonings. *Chemosphere* 11, 199-206.
- 14) Buser, H. R., Rappe, C., Gará, A. (1978) Polychlorinated dibenzofurans (PCDFs) found in Yusho oil and used Japanese PCB. *Chemosphere* 7, 439-449.
- 15) Rappe, C., Buser, H. R., Kuroki, H., et al. (1979) Identification of polychlorinated dibenzofurans (PCDFs) retained in patients with Yusho. *Chemosphere* 8, 259-266.

- 16) Tanabe, S., Kannan, N., Wakimoto, T., et al. (1989) Isomer-specific determination and toxic evaluation of potentially hazardous coplanar PCBs, dibenzofurans and dioxins in the tissues of "Yusho" and PCB poisoning victim and in the causal oil. *Toxicol. Environ. Chem.* 34, 215-231.
- 17) 榎本 隆, 宮田秀明, 高山孝司, 等 (1987) 高分解能 MS-SIM 法による油症患者組織及び原油中の PCDFs, Coplanar PCBs, PCDFs. *福岡医誌* 78, 325-336.
- 18) 前田浩一郎, 榎本 隆 (1978) PCQ 定量法の検討 PCQ の完全塩素化法の検討. *大阪府立公衆衛生研究所報* 9, 89-94.
- 19) Miyata, H., Kashimoto, T., Kunita, N. (1978) Studies on the compounds related to PCB (V). Detection and determination of unknown organochlorinated compounds in Kanemi rice oil caused the Yusho. *J. Food Hyg. Soc.* 19, 364-371.
- 20) Miyata, H., Murakami, Y., Kashimoto, T. (1978) Studies on the compounds related to PCB (VI). Determination of polychlorinated quaterphenyl (PCQ) in Kanemi rice oil caused the "Yusho" and investigation on the PCQ formation. *J. Food Hyg. Soc.* 19, 417-425.
- 21) Kamps, L. R., Trotter, W. J., Young, S. J., et al. (1978) Polychlorinated quaterphenyls identified in rice oil associated with Japanese "Yusho" poisoning. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 20, 589-591.
- 22) 山口早苗, 増田義人 (1985) 高速液体クロマトグラフィーによる油症油中のポリクォーターフェニルの分析. *福岡医誌* 76, 132-136.
- 23) 山領智子, 宮崎徳光, 増田義人, 等 (1979) ポリ塩化ビフェニールの加熱によるポリ塩化クォーターフェニルの生成. *福岡医誌* 70, 88-92.
- 24) 飯田隆雄, 深町和美, 高橋克巳, 等 (1985) 油症原因油および油症患者血液中の PCB, PCQ および PCT. *福岡医誌* 76, 126-131.
- 25) 黒木広明, 大村裕子, 原口浩一, 等 (1989) 油症原因ライスオイルから Polychlorinated Phenyl dibenzofurans (PCPDFs) の検出. *福岡医誌* 80, 190-195.
- 26) Barnes, D. G., Bellin, J., Cleverly, D. (1986) Interim procedures for estimating risks associated with exposures to mixtures of chlorinated dibenzodioxins and dibenzofurans (CDDs and CDFs). *Chemosphere* 15, 1895-1903.
- 27) Safe, S., Phil, D. (1990) Polychlorinated biphenyls (PCBs), dibenzo-p-dioxins (PCDDs), and related compounds: Environmental and mechanistic considerations which support the development of toxic equivalency factors (TEFs). *Critic. Rev. Toxicol.* 21, 51-88.
- 28) Safe, S. (1994) Polychlorinated biphenyls (PCBs): Environmental impact, biochemical and toxic responses and implications for risk assessment. *Critic. Rev. Toxicol.* 24, 87-149.
- 29) Kutz, F. W., Barnes, D. G., Bottimore, D. P., et al. (1990) The international toxicity equivalency factor (1-TEF) method of risk assessment for complex mixtures of dioxins and related compounds. *Chemosphere* 20, 751-757.
- 30) Ahlborg, U. G., Becking, G. C., Birnbaum, L. S., et al. (1994) Toxic equivalency factors for dioxin-like PCBs. *Chemosphere* 28, 1049-1067.
- 31) Liem, A.K.D., Theelen, R.M.C. (1997) Dioxins: Chemical analysis, exposure and risk assessment. Thesis in The National Institute of Public Health and the Environment, Bilthoven, The Netherland, p. 82.
- 32) Hayabuchi, H., Yoshimura, T., Kuratsune, M. (1979) Consumption of toxic oil by 'Yusho' patients and its relation to the clinical response and latent period. *Food Cosmet. Toxicol.* 17, 455-461.
- 33) Hayabuchi, H., Ikeda, M., Yoshimura, T., et al. (1981) Relationship between the consumption of toxic rice oil and long-term concentration of polychlorinated biphenyls in the blood of Yusho patients. *Food Cosmet. Toxicol.* 19, 53-55.
- 34) Lan, C. -F, Chen, P. H. -S., Shich, L. -L., et al. (1981) An epidemiological study on polychlorinated biphenyls poisoning in Taichung area. *Clinical Med. (Taipei)* 7, 96-100 (in Chinese).
- 35) 五島応安, 樋口謙太郎 (1969) 油症(塩化ビフェニール中毒症)の皮膚科学的症候論. *福岡医誌* 60, 409-431.
- 36) 小島 亨 (1971) 喀痰及び組織中の塩化ビフェニール. *福岡医誌* 62, 25-29.
- 37) 菊池昌弘, 御鍵侃治, 橋本美智雄, 等 (1971) いわゆる油症患者の2剖検例. *福岡医誌* 62, 89-103.
- 38) 増田義人, 倉恒匡徳 (1979) 油症を起こしたライスオイル中の毒性物質. *福岡医誌* 70, 229-237.
- 39) 大神太郎, 野中薫雄, 吉田彦太郎, 等 (1987) 油症患者の血液および皮下脂肪組織 Polychlorinated biphenyls (PCB), polychlorinated quaterphenyls (PCQ) の濃度と性状について. *福岡医誌* 78, 337-342.

- 40) 飯田隆雄, 中川礼子, 竹中重幸 (1989) 油症患者および健常者の皮下脂肪組織中の Polychlorinated Dibenzofurans (PCDFs). 福岡医誌 80, 296-301.
- 41) 高松 誠, 井上義人, 安部純子 (1974) 血液中 PCB の診断学的意義. 福岡医誌 65, 28-31.
- 42) 幸田 弘, 増田義人 (1975) 九州大学附属病院油症外来患者の血中 PCB と臨床症状との関係. 福岡医誌 66, 624-628.
- 43) 馬場強三, 力岡有二, 吉田一美 (1978) 油症認定者と一般健康者のポリ塩化ビフェニールについて, 衛生化学 24, 111-113.
- 44) 馬場強三, 浅田要一郎, 馬場 資 (1979) PCB 汚染地区住民の血液 PCB について. 長崎県衛生公害研究所報 19, 105-114.
- 45) 安部純子, 井上義人, 高松 誠 (1975) PCB 汚染油を摂取した母親から生まれた油症児の血漿中 PCB について. 福岡医誌 66, 605-609.
- 46) 高松 誠, 溝口敬子, 平山八郎, 等 (1979) 漁民油症患者の血漿中 PCB 濃度とガスクロマトグラムパターンの特徴的所見. 福岡医誌 70, 223-228.
- 47) 飯田隆雄, 芥野岑男, 高田 智, 等 (1981) ヒトの血液におけるポリ塩化ビフェニールおよびポリ塩化クアテルフェニールについて. 福岡医誌 72, 185-191.
- 48) 高松 誠, 沖真理子, 前田勝義, 等 (1981) 油症患者における血中 PCQ レベルと PCB パターンの関連について. 福岡医誌 72, 192-197.
- 49) Masuda, Y., Kuroki, H., Haraguchi, K., et al. (1985) PCB and PCDF congeners in the blood and tissues of Yusho and Yu-cheng patients. *Environ. Health Perspect.* 59, 53-58.
- 50) 奥村秀彦, 益田宣弘, 赤峰昭文, 等 (1987) 油症患者の頬粘膜における PCB, PCQ 濃度, PCB パターンおよび CB% 比について. 福岡医誌 78, 358-364.
- 51) Ohgami, T., Nonaka, S., Irifune, H. et al. (1991) A comparative study on the concentrations of polychlorinated biphenyls (PCBs) and polychlorinated quaterphenyls (PCQs) in the blood and hair of "Yusho" patients and inhabitants of Nagasaki prefecture. *Fukuoka Acta Med.* 82, 295-299.
- 52) Ohgami, T., Watanabe, M., Tanaka, K., et al. (1993) Polychlorinated biphenyls (PCBs) and polychlorinated quaterphenyls (PCQs) concentrations in skin surface lipids and blood of patients with Yusho. *Fukuoka Acta Med.* 84, 212-216.
- 53) Masuda, Y. (1985) Health status of Japanese and Taiwanese after exposure to contaminated rice oil. *Environ. Health Perspect.* 60, 321-325.
- 54) 増田義人, 山口早苗, 黒木広明, 等 (1985) 最近の油症患者血液中ポリ塩化ビフェニール異性体. 福岡医誌 76, 150-152.
- 55) 倉恒匡徳, 青野正男, 吉田彦太郎 (1987) 序言. 福岡医誌 78, 181-192.
- 56) Ohgami, T., Nonaka, S., Murayama, F. et al. (1989) A comparative study on polychlorinated biphenyls (PCB) and polychlorinated quaterphenyls (PCQ) concentrations in subcutaneous fat tissue, blood and hair of patients with Yusho and normal control in Nagasaki prefecture. *Fukuoka Acta Med.* 80, 307-312.
- 57) 鶴川昌弘, 中村彰夫, 榎本 隆 (1973) PCB の数値化法に関する研究. 食衛誌 14, 415-424.
- 58) 飯田隆雄, 深町和美, 高橋克巳, 等 (1985) 健常者の血中 PCB 濃度およびガスクロマトグラムピークパターンの経年変化. 福岡医誌 76, 137-144.
- 59) 増田義人, 黒木広明, 原口浩一, 等 (1991) 台湾 PCB 中毒患者の血液中 PCDF 及び PCB の濃度減衰. 福岡医誌 82, 262-268.
- 60) 増田義人, 黒木広明, 原口浩一, 等 (1993) 油症患者血液中 PCDF の濃度推移. 福岡医誌 84, 236-242.
- 61) Masuda, Y. (1996) Causal agents of Yusho, In: M. Kuratsune et al ed. *YUSHO, A human disaster caused by PCBs and related compounds.* Kyushu University Press. 49-80.
- 62) Yoshihara, S., Kawano, K., Yoshimura, H., et al. (1979) Toxicological assessment of highly chlorinated biphenyl congeners in the Yusho patients. *Chemosphere* 8, 531-538.
- 63) Masuda, Y., Yoshimura, H. (1984) polychlorinated biphenyls and dibenzofurans in patients with Yusho and their toxicological significance: A review. *Am. J. Ind. Med.* 5, 31-44.
- 64) 平川博仙, 松枝隆彦, 飯田隆雄, 等 (1991) 油症患者および対照者の皮下脂肪組織の中 CoplanarPCBs, PCDFs 及び PCDDs. 福岡医誌 82, 274-279.

- 65) Masuda, Y., Schecter, A., Päpke, O. (1998) Concentrations of PCBs, PCDFs and PCDDs in the blood of Yusho patients and their toxic equivalent contribution. *Chemosphere* 37, 1773–1780.
- 66) Haraguchi, K., Kuroki, H., Masuda, Y. (1986) Capillary gas chromatographic analysis of methylsulphone metabolites of polychlorinated biphenyls retained in human tissues. *J. Chromatog.* 361, 239–252.
- 67) Haraguchi, K., Kuroki, H., Masuda, Y. (1986) Determination of PCB-methylsulphone congeners in Yusho and control patients. *Chemosphere* 15, 2027–2030.
- 68) 原口浩一, 増田義人, Bergman, A., 等 (1991) PCB メチルスルホン: バルト海アザラシと油症患者組織における残留成分の比較. *福岡医誌* 82, 269–273.
- 69) Kiyohara, C., Mohri, N., Hirohata, T., et al. (1990) *In vitro* effects of methylsulfonyl polychlorinated biphenyls and 7, 8-benzoflavone on aryl hydrocarbon hydroxylase activity in human lympho-blastoid cells. *Pharmacol. Toxicol.* 66, 273–276.
- 70) Nagayama, J., Kiyohara, C., Mohri, N., et al. (1989) Inhibitory effect of methylsulphonyl polychlorinated biphenyls on aryl hydrocarbon hydroxylase activity. *Chemosphere* 18, 701–708.
- 71) Kiyohara, C., Hirohata, T., Mohri, N., et al. (1990) 3-Methylsulfonyl- 4, 5, 3', 4'-tetrachlorobiphenyl and 7, 8-benzoflavone on mouse liver aryl hydrocarbon hydroxylase activity *in vitro*. *Toxicol. In Vitro* 4, 103–107.
- 72) Kato, Y., Haraguchi, K., Kawashima, M., et al. (1995) Characterization of hepatic microsomal cytochrome P-450 from rats treated with methylsulphonyl metabolites of polychlorinated biphenyl congeners, *Chem.-Biol. Interactions* 95, 269–278.
- 73) Kato, Y., Haraguchi, H., Tomiyasu, K., et al. (1997) Structure-dependent induction of CYP2B1/2 by 3-methylsulfonyl metabolites of polychlorinated biphenyl congeners in rats. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 3, 137–144.
- 74) Kato, Y., Haraguchi, K., Shibahara, T., et al. (1998) Reduction of thyroid hormone levels by methylsulfonyl metabolites of polychlorinated biphenyl congeners in rats. *Arch. Toxicol.* 72, 541–544.
- 75) 黒木広明, 原口浩一, 齋藤秀美, 等 (1993) 血液中における PCB 水酸化物の残留性. *福岡医誌* 84, 248–256.
- 76) Brouwer, A. (1991) Role of biotransformation in PCB-induced alterations in vitamin A and thyroid hormone metabolism in laboratory and wildlife species. *Biochemical Soc. Transactions* 19, 731–737.
- 77) 村井宏一郎, 辻 博, 梶原英二, 等 (1985) 油症患者の甲状腺機能. *福岡医誌* 76, 233–238.
- 78) Murai, K., Okamura, K., Tsuji, H., et al. (1987) Thyroid function in “Yusho” patients exposed to polychlorinated biphenyls (PCB). *Environ. Research* 44, 179–187.
- 79) Nagayama, J., Masuda, Y., Kuratsune, M. (1975) Chlorinated dibenzofurans in Kanechlors and rice oils used by patients with Yusho. *Fukuoka Acta Med.* 66, 593–599.
- 80) Nagayama, J., Masuda, Y., Kuratsune, M. (1977) Determination of polychlorinated dibenzofurans in tissues of patients with ‘Yusho’. *Food Cosmet. Toxicol.* 15, 195–198.
- 81) Kuroki, H., Masuda, Y., Yoshihara, S., et al. (1980) Accumulation of polychlorinated dibenzofurans in the livers of monkeys and rats. *Food Cosmet. Toxicol.* 18, 387–392.
- 82) Kuroki, H., Haraguchi, K., Masuda, Y. (1984) Synthesis of polychlorinated dibenzofuran isomers and their gas chromatographic profiles. *Chemosphere* 13, 561–573.
- 83) Kuroki, H., Masuda, Y. (1978) Determination of polychlorinated dibenzofuran isomers retained in patients with Yusho. *Chemosphere* 7, 771–777.
- 84) Chen, P. H., Hite, R. A. (1983) Polychlorinated biphenyls and dibenzofurans retained in the tissues of a deceased patient with Yucheng in Taiwan. *Chemosphere* 12, 1507–1516.
- 85) Kuroki, H., Haraguchi, K., Masuda, Y. (1987) Polychlorinated dibenzofuran (PCDF) congeners in the tissues of patients with Yusho and normal Japanese. *Chemosphere* 16, 2039–2046.
- 86) Ryan, J. J., Schecter, A., Masuda, Y., et al. (1987) Comparison of PCDDs and PCDFs in the tissues of Yusho patients with those from the general population in Japan and China. *Chemosphere* 16, 2017–2025.
- 87) 黒木広明, 大間美和, 原口浩一, 等 (1987) 油症患者の皮脂, 皮下膿瘍中の PCB 及び PCDF 分析. *福岡医誌* 78, 320–324.
- 88) Iida, T., Hirakawa, H., Matsueda, T., et al. (1992) Levels of polychlorinated biphenyls and polychlorinated dibenzofurans in the blood, subcutaneous adipose tissue and stool of Yusho patients and normal subjects. *Toxicol.*

- Environ. Chem. 35, 17-24.
- 89) 松枝隆彦, 飯田隆雄, 平川博仙, 等 (1993) 油症患者及び対照者の母乳中 PCDDs, PCDFs 及び Coplanar PCBs 濃度の比較. 福岡医誌 84, 263-272.
 - 90) 飯田隆雄, 平川博仙, 松枝隆彦, 等 (1997) 油症患者 83 名の血液中 PCDDs, PCDFs 及び Coplanar PCBs 濃度. 福岡医誌 88, 169-176.
 - 91) Ryan, J. J., Levesque, D., Panopio, L. G., et al. (1993) Elimination of polychlorinated dibenzofurans (PCDFs) and polychlorinated biphenyls (PCBs) from human blood in the Yusho and Yu-Cheng rice oil poisonings. Arch. Environ. Contam. Toxicol. 24, 504-512.
 - 92) Masuda, Y. (1999) Fate of exposed PCDFs and PCBs in patients with Yusho PCB poisoning. Organohalogen Compounds 44, 27-30.
 - 93) Yoshihara, S., Nagata, K., Yoshimura, H., et al. (1981) Inductive effect on hepatic enzymes and acute toxicity of individual polychlorinated dibenzofuran congeners in rats. Toxicol. Appl. Toxicol. 59, 580-588.
 - 94) Kashimoto, T., Miyata, H., Kunita, S., et al. (1981) Role of polychlorinated dibenzofuran in Yusho (PCB poisoning). Arch. Environ. Health 36, 321-326.
 - 95) 中川礼子, 高橋克巳 (1991) PCB 及びその関連化合物体内残留濃度の油症診断への適用に関する研究. 福岡医誌 82, 280-294.
 - 96) Ahlborg, U.G., Håkansson, H., Wærn, et al. (1988) Nordisk Dioxinrisk Bedomining. p. 1-129, Nordisk Ministerrad, Copenhagen.
 - 97) Kashimoto, T., Miyata, H., Kunita, N. (1981) The presence of polychlorinated quaterphenyls in the tissues of Yusho patients. Food Cosmet. Toxicol. 19, 335-340.
 - 98) 馬場強三, 白井玄爾, 西村 昇, 等 (1979) 血液中の PCQ について. 長崎県衛生公害研究所報 20, 78-82.
 - 99) 開 泰二, 白井玄爾, 中村和人 (1982) 油症検診者の血中 PCB および PCQ について. 長崎県衛生公害研究所報 24, 141-143.
 - 100) 益田宣弘, 近藤幸憲, 本村秀章, 等 (1984) 油症検診者の血中 PCB および PCQ (昭和 58 年度, 昭和 59 年度). 長崎県衛生公害研究所報 26, 168-169.
 - 101) 力岡有二, 馬場強三, 伊豫屋偉夫 (1990) 油症検診受診者の血中 PCB および PCQ (昭和 63 年度~平成 2 年度). 長崎県衛生公害研究所報 33, 67-68.
 - 102) 片岡恭一郎, 大久保彰人, 篠原志郎, 等 (1983) 福岡県における油症検診データの統計解析. 福岡医誌 74, 296-301.
 - 103) Hori, S., Obana, H., Tanaka, R., et al. (1986) Comparative toxicity in rats of polychlorinated biphenyls (PCBs), polychlorinated quaterphenyls (PCQs) and polychlorinated dibenzofurans (PCDFs) present in rice oil causing "Yusho". Eisei Kagaku 32, 13-21.
 - 104) Takenaka, S., Iida, T., Nagase, M. (1985) Accumulation, excretion and effects on hepatic enzymes of polychlorinated quaterphenyl congeners in rats. J. Pharmacobio-Dyn. 8, 571-577.
 - 105) Hori, S., Obana, H., Kashimoto, T., et al. (1982) Effect of polychlorinated biphenyls and polychlorinated quaterphenyls in cynomolgus monkey (*Macaca fascicularis*). Toxicology 24, 123-139.
 - 106) Kunita, H., Hori, S., Obana, H., et al. (1985) Biological effect of PCBs, PCQs and PCDFs present in the oil causing Yusho and Yu-Cheng. Environ. Health Perspect. 59, 79-84.
 - 107) Ono, M., Kashima, Y., Wakimoto, T., et al. (1987) Daily intake of PCDDs and PCDFs by Japanese through food. Chemosphere 16, 1923-1928.
 - 108) Birmingham, B., Gilman, A., Grant, D., et al. (1989) Multimedia exposure analysis for Canadian population: Detailed exposure estimation. Chemosphere 19, 637-642.
 - 109) Birmingham, B., Thorpe, B., Frank, R., et al. (1989) Dietary intake of PCDD and PCDF from food in Ontario, Canada. Chemosphere 19, 507-512.
 - 110) Beck, H., Dross, A., Mather, W. (1992) PCDDs, PCDFs and related contamination in the German food supply. Chemosphere 25, 1539-1550.
 - 111) Fürst, P., Fürst, C., Groebel, W. (1990) Levels of PCDDs and PCDFs in food-stuffs from the Federal Republic of Germany. Chemosphere 20, 787-792.
 - 112) Di Domenico, A. (1990) Guidelines for the definition of environmental action alert thresholds for

- polychlorodibenzodioxins and polychlorodibenzofurans. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 11, 8–23.
- 113) Theelen, R. M. C., Liem, A. K. D., Slob, W., et al. (1993) Intake of 2, 3, 7, 8 chlorine substituted Dioxins, Furans, and planar PCBs from food in the Netherlands: Median and distribution. *Chemosphere* 27, 1625–1635.
 - 114) 高山幸司, 宮田秀明, 味村真弓, 等 (1991) 日本の沿岸魚及び市販魚中の PCDDs, PCDFs 及び Coplanar PCBs. *衛生化学* 37, 125–131.
 - 115) 高山幸司, 宮田秀明, 青笹 治, 等 (1991) 日本における食事経由ダイオキシン関連物質の摂取量. *食衛誌* 32, 525–532.
 - 116) 宮田秀明 (1991) ダイオキシン関連物質による食品および人体への汚染, *環境化学* 1, 275–290.
 - 117) Yrjänheikki, E. (1989) Levels of PCBs, PCDDs and PCDFs in breast milk. Results of WHO-coordinated inter laboratory quality control studies and analytical studies. *Environmental Health* 34, 1–92.
 - 118) Somogy, A., Beck, H. (1993) Nurturing and breast-feeding: Exposure to chemicals in breast milk. *Environ. Health Perspect.* 101 (Suppl. 2), 45–52.
 - 119) Barnes, D. G. (1989) Characterization of the risks posed by CDDs and CDFs. *Chemosphere* 18, 33–39.
 - 120) Ahlborg, U. G., Kimbrough, R. D., Yrjänheikki, E. J. (1992) Tolerable daily intake of PCDDs and PCDFs. Executive summary. *Toxic Substances J.* 12, 101–131.
 - 121) Kociba, R. J., Schwetz, B. A. (1982) Toxicity of 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD). *Drug Metabo. Rev.* 13, 387–406.
 - 122) 鈴木武夫, 合田 健, 竹下隆三, 等 (1984) 廃棄物処理に係るダイオキシン等の問題について. 厚生省専門家会議報告 pp. 1–16.
 - 123) 奥村 恂, 増田義人, 中牟田澄子 (1974) 油症患者における血中 PCB と血清トリグリセライドとの関係. *福岡医誌* 65, 84–87.
 - 124) Hirota, Y., Kataoka, K., Tokunaga, S., et al. (1993) Association between blood polychlorinated biphenyl concentration and serum triglyceride level in chronic “Yusho” (Polychlorinated biphenyl poisoning) patients. *Occup. Environ. Health* 65, 221–225.
 - 125) 長山淳哉, 清原千香子, 福田篤志, 等 (1987) 油症患者の芳香族炭化水素水酸化酵素活性に関する研究. *福岡医誌* 78, 301–304.
 - 126) Pluim, H. J., de Vijlder, J. J. M., Olie, K., et al. (1993) Effects of pre- and postnatal exposure to chlorinated dioxins and furans on human neonatal thyroid hormone concentrations. *Environ. Health Perspect.* 101, 504–508.