

第8章 油症患者の追跡検診

廣田良夫，片岡恭一郎，廣畑富雄

1968 年の夏期に油症の集団発生が生じて以降、油症患者の発見と認定患者の健康管理を目的として、今日まで継続的に検診が実施されてきた。この検診は、1968 年に作成された診断基準、および 1972 年と 1976 年に慢性期の患者に対応するため修正された診断基準に基づいて行なわれている(付録 1 の表 1, 2, 3)。厚生省が本追跡検診のために投じた予算は、発生後の 10 年間に 8,450 万円、1993 年までに総計 5 億 1,910 万円にのぼっている(付録 5)。

これまでの検診結果によると、油症の典型症状は発生後最初の 10 年間で大幅な改善を示し、以降は徐々に倦怠感、頭痛、四肢しびれ感などの全身症状に置き換わりつつある(1-4)。これらの所見は大変複雑であるため、一般集団で観察される症状と見分けがつかない。また油症発生時には、持続性の高トリグリセライド血症を患者の 3 分の 2 に認めたが(5)、1975 年までには一般人と同様のレベルに戻っている(3, 6)。従って油症に特異的な中毒発現機序の結果として、慢性期の患者が異常な血液生化学所見を呈するとは考えられない(3)。このため血液検査所見に対しても近年殆ど関心が払われない状態が続いてきた。

その後 1986 年からは、患者の健康管理に併せて慢性期の病状把握を行なうことを目的として、統一検診票を用いた全国油症追跡検診が毎年行なわれるようになり、2 年間に要してそれらの情報処理システムが整備された(7)。本章ではこの全国油症追跡検診の概要を述べる。また 1988 年の検診で得た情報をもとに、発生 20 年後の慢性期患者における、血中 PCB 濃度と自覚症状や徴候および血液生化学検査所見との関連を詳述する(8-10)。血中 PCB 濃度測定が通常的に可能になったのは 1973 年以降であるため、このような関連は油症の発生初期には十分に検討されていなかった。

8.1. 追跡検診の概要

追跡検診は広範な検査項目を含んでおり、その内容は内科、皮膚科、眼科、歯科、および小児科検診、血液生化学検査、血中 PCB 濃度と PCQ 濃度の測定からなる。内科検診は、消化器、呼吸器、循環器、神経系の診察に併せて、胸部 X 線、心電図、腹部超音波検査よりなる。皮膚科、眼科、歯科の検診は、主として油症特有の症状と関連する診察項目よりなる。小児科検診においては、油症の母親から生まれた子供の場合、妊娠中毒症、妊娠期間、哺乳、歯牙形成、精神運動発達などについても問診が行なわれる。

本追跡検診は、油症の認定患者(1990 年現在 1,862 人)のみならず、未認定患者も受診することができるが、本章での記載はすべて認定患者に限定している。1986 年の第 1 回全国油症追跡検診受診者は総計 387 人であったが以後減少傾向にあり、1987 年から 1992 年までの受診者数は、各々 291, 285, 302, 313, 273, 269 であった。検診は毎年 12 の都府県で実施されており、受診者総数の 65~70% は最大の発生規模を示した福岡県と長崎県の患者である。1986 年から 1992 年まで各年の受診者の年齢分布をみると、60 歳以上が 50%、50 歳以上が 80% を占めている。

8.2. 自覚症状および徴候

8.2.1. 対象, データ集計と解析

1988年の検診受診者は計285人(男143, 女142)であった。検診対象者には受診前一晩, 空腹状態を保つよう通知されるが, 受診するかどうかは全く個人の意志に委ねられている。これら受診者のうち血中PCB濃度の記載がある259人(男136, 女123)を解析対象とした。年齢分布のピークは60~64歳にあり, 対象者の20%がこの年齢層に含まれる。50~69歳には60%, 40~79歳には85%が含まれる。

血中PCB濃度は, 1N-NaOHエタノールで鹼化後, シリカゲル・カラムクロマトグラフィによりn-ヘキサンで抽出, ECD付きガスクロマトグラフィによって測定した(11, 12)。対象者の血中PCB濃度は0.6~32.0 ppb (mean \pm SD: 4.78 \pm 0.22)の範囲にあり, これを比較のためおよその四分位で区分した(<2.7, 2.7+, 4.1+, 6.1+ ppb)。

慢性期油症の診断基準に合致するかあるいは関連する自覚症状または徴候に関する情報を, 統一検診票から得た。抽出したのは総計32項目であり, 詳細は以下の通りである。①内科検診項目: 全身倦怠感, 頭痛, 咳, 喀痰, 腹痛, 下痢, 四肢しびれ感, 月経異常, 呼吸音異常, 肝腫, 脾腫, 四肢感覚障害, 肝・胆・脾エコー, ②皮膚科検診項目: 化膿傾向, 黒色面皰(顔面, 耳介, 軀幹, その他), 痤瘡様皮疹(顔面, 外陰部, 臀部, 軀幹, その他), 色素沈着(顔面, 指爪, 趾爪, その他), 爪変形, ③眼科検診項目: 眼脂過多, 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。

統一検診票では殆どの検診項目の結果が半定量的に示されている(例えば, 自覚症状は-, +, ++; 皮膚所見や眼所見は-, \pm , +, ++, +++)。そこで解析に当たっては, 各々の結果を「無し/有り」の二分値として取り扱うこととした(-/+; または-, \pm +, ++, +++)。

各検診項目についての結果は, 2 \times 4表(自覚症状または徴候「有り・無し」の2カテゴリーと, 血中PCB濃度4レベル)に要約した。この表をもとにして, 自覚症状または徴候が「有り」のグループと「無し」のグループの間で, 血中PCB濃度4レベルにおける対象者の分布を比較, その統計学的検定にはKolmogorov-Smirnov (K-S) testおよびMann-Whitney testを用いた。これら2つの検定によりほぼ同様の結果を得たので, 以降の記載ではK-S testの結果のみを示す。K-S testで有意差を認め, 或いは有意差が示唆された項目について, 各血中PCB濃度におけるオッズ比(odds ratio: OR)と95%信頼区間(95% CI)を計算した。その際各血中PCB濃度の最低レベルをreference categoryとした。また各血中PCB濃度の増加に伴う傾向性の検定には, Mantel-extension methodを用いた。

8.2.2. 自覚症状や徴候の発現と血中PCB濃度との関連

自覚症状および徴候の発現頻度を表8.1に示す。内科検診項目(No. 1-8)に関する自覚症状の有訴率は, 最低が月経異常の19%, 最高が全身倦怠感の76%である。有訴率が60%を超えるのは, 全

表 8.1. 慢性期油症診断基準に合致あるいは関連する症状や徴候の有所見率

症状・徴候	有所見率(%)	
内科検診		
1. 全身倦怠感	76.1	(194/255) ^a
2. 頭痛・頭重	67.3	(173/257)
3. 咳嗽	51.0	(131/257)
4. 喀痰	52.0	(133/256)
5. 腹痛	43.2	(111/257)
6. 下痢	42.0	(108/257)
7. 四肢しびれ感	61.9	(159/257)
8. 月経異常	19.3	(16/83)
9. 呼吸音異常	2.7	(7/257)
10. 肝腫	7.8	(20/257)
11. 脾腫	0.0	(0/256)
12. 四肢感覚異常	7.5	(19/253)
13. 肝・胆・脾エコー	33.7	(60/178)
皮膚科検診		
14. 化膿傾向	16.6	(41/247)
15. 黒色面皰, 顔面	12.1	(31/256)
16. 同 耳介	7.4	(19/256)
17. 同 軀幹	11.8	(30/254)
18. 同 その他	2.9	(4/139)
19. 瘡瘡様皮疹, 顔面	4.7	(12/255)
20. 同 外陰部	4.7	(12/256)
21. 同 臀部	3.5	(9/255)
22. 同 軀幹	6.3	(16/255)
23. 同 その他	1.5	(2/136)
24. 色素沈着, 顔面	2.7	(7/256)
25. 同 指爪	2.3	(6/256)
26. 同 趾爪	6.3	(16/256)
27. 同 その他	0.0	(0/132)
28. 爪変形	10.3	(26/253)
眼科検診		
29. 眼脂過多	15.3	(38/249)
30. 眼瞼結膜色素沈着	4.4	(11/248)
31. 瞼板腺嚢胞形成	12.0	(30/249)
32. 瞼板腺チーズ様分泌物圧出	4.6	(9/196)

^a: 各数値の分母は受診者数, 分子は有所見者数.

身倦怠感, 頭痛, 四肢しびれ感, である。腹部超音波検査 (No. 13) では 34% に異常所見を認めた。皮膚科検診項目では黒色面皰または瘡瘡様皮疹 (No. 15-17, および 19-22) を各々 7~12% と 4~6% に認めた。眼科検診項目 (No. 29-32) の有所見率は最低が眼瞼結膜色素沈着の 4%, 最高が眼脂過多の 15% であった。

表 8.2 に血中 PCBs 4 レベルにおける対象者の分布と K-S test の結果を示す。自覚症状または徴候が「有り」のグループと「無し」のグループの間で, 血中 PCBs 4 レベルにおける累積相対頻度

表 8.2. 血中 PCB レベルごとの有所見者と無所見者の分布, および Kolmogorov-Smirnov 検定の結果

症状・徴候 所見の有無	PCB レベル (ppb) ごとの受診者数				総数	K-S test ^a
	<2.7	2.7+	4.1+	6.1+		
全身倦怠感						
あり	39 (20) ^b	60 (51)	53 (78)	42 (100)	194	p < 0.01
なし	26 (43)	17 (71)	9 (85)	9 (100)	61	
頭痛・頭重						
あり	33 (19)	62 (55)	44 (80)	34 (100)	173	p < 0.02
なし	32 (38)	16 (57)	19 (80)	17 (100)	84	
四肢しびれ感						
あり	28 (18)	53 (51)	43 (78)	35 (100)	159	p < 0.01
なし	37 (38)	25 (63)	20 (84)	16 (100)	98	
呼吸音異常						
あり	0 (0)	1 (14)	5 (86)	1 (100)	7	p < 0.10
なし	65 (26)	77 (57)	58 (80)	50 (100)	250	
黒色面皰, 顔面						
あり	5 (16)	8 (42)	5 (58)	13 (100)	31	p < 0.05
なし	59 (26)	70 (57)	58 (83)	38 (100)	225	
黒色面皰, 軀幹						
あり	2 (7)	8 (33)	8 (60)	12 (100)	30	p < 0.05
なし	62 (28)	69 (59)	54 (83)	39 (100)	224	
痤瘡様皮疹, 外陰部						
あり	1 (8)	2 (25)	6 (75)	3 (100)	12	p < 0.10
なし	63 (26)	76 (57)	57 (80)	48 (100)	244	

^a: Kolmogorov-Smirnov 検定, 片側検定. ^b: (%) は累積相対頻度.

に有意差を認めたのは, 全身倦怠感 ($p < 0.01$), 頭痛 ($p < 0.02$), 四肢しびれ感 ($p < 0.01$), 黒色面皰(顔面) ($p < 0.05$), 同(軀幹) ($p < 0.05$) であった。呼吸音異常と痤瘡様皮疹(外陰部)に関しても関連が示唆されたが, 有意差を認めるには至らなかった。表 8.2 に示す以外の検診項目については K-S test で有意差も境界域の有意差も認めなかった。

各血中 PCB レベルにおける OR と傾向性の検定結果を表 8.3 に示す。全身倦怠感に関しては, 血中 PCB 濃度 2.7+, 4.1+, 6.1+ ppb における OR は各々 2.35, 3.63, 3.11 であった。四肢しびれ感についての OR は, 各々 2.80, 2.84, 2.89 であった。黒色面皰についての OR は, 顔面で 1.35, 1.02, 4.04, 軀幹で 3.59, 4.59, 9.54 であった。このように血中 PCB 濃度が高くなるほど OR が増大するという明らかな量-反応関係を, 全身倦怠感(傾向性の検定: $p < 0.005$), 四肢しびれ感 ($p < 0.005$), 黒色面皰(顔面) ($p < 0.025$), 同(軀幹) ($p < 0.005$) において認めた。全身倦怠感と四肢しびれ感については, 血中 PCB 濃度 2.7 ppb で明瞭な OR の上昇を認めたが, それ以降血中 PCBs の上位 2 レベルでは OR の直線の上昇を認めなかった。黒色面皰については顔面, 軀幹の両者とも 6.1 ppb で OR の明瞭な上昇を認めた。頭痛, 呼吸音異常, 痤瘡様皮疹(外陰部)に関してもいずれかの血中 PCB レベルで OR の有意な増大を認めたが, 量-反応関係は有意差を示さなかった。

小括すると, K-S test と傾向性の検定の両者で有意な関連を認めた検診項目は, 全身倦怠感, 四

表 8.3. 主要な症状・徴候についてのオッズ比と量・反応関係

症状・徴候	PCB レベル (ppb)	オッズ比	95% 信頼区間	P 値	傾向性の検定
全身倦怠感	< 2.7	1.00			
	2.7+	2.35	1.14–4.87	p < 0.05	
	4.1+	3.63	1.70–9.07	p < 0.01	p < 0.05
	6.1+	3.11	1.32–7.34	p < 0.01	
頭痛・頭重	< 2.7	1.00			
	2.7+	3.76	1.83–7.71	p < 0.01	
	4.1+	2.25	1.09–4.62	p < 0.05	p < 0.100
	6.1+	1.94	0.91–4.14	p < 0.10	
四肢しびれ感	< 2.7	1.00			
	2.7+	2.80	1.42–5.52	p < 0.01	
	4.1+	2.84	1.39–5.82	p < 0.01	p < 0.005
	6.1+	2.89	1.35–6.19	p < 0.01	
呼吸音異常	< 4.1 ^a	1.00			
	4.1+	12.24	2.17–68.99	p < 0.01	p < 0.100
	6.1+	2.84	0.19–41.37	p < 0.10	
黒色面皰, 顔面	< 2.7	1.00			
	2.7+	1.35	0.42–4.35	p < 0.10	
	4.1+	1.02	0.28–3.72	p < 0.10	p < 0.025
	6.1+	4.04	1.40–11.65	p < 0.01	
黒色面皰, 軀幹	< 2.7	1.00			
	2.7+	3.59	0.80–16.17	p < 0.10	
	4.1+	4.59	1.05–20.13	p < 0.05	p < 0.005
	6.1+	9.54	2.51–36.26	p < 0.01	
瘡瘡様皮疹, 外陰部	< 2.7	1.00			
	2.7+	1.66	0.15–18.42	p < 0.10	
	4.1+	6.63	1.00–44.07	p < 0.05	p < 0.100
	6.1+	3.94	0.46–33.74	p < 0.10	

^a: 血中 PCB 2.7 ppb 未満で呼吸音異常を示す受診者はいなかった。従って 2.7 ppb 未満と 2.7–4.1 ppb の 2 つのレベルを結合して基準カテゴリーとした。

肢しびれ感, 黒色面皰(顔面, 軀幹)であった。血中 PCB 濃度との関連は, 頭痛, 呼吸音異常, 瘡瘡様皮疹(外陰部)についても示唆されたが, 有意差を示すに至らなかった。

8.3. 血液生化学検査所見

8.3.1. データ集計と解析

慢性期油症患者の診断基準に記載されている, 血清中性脂肪 (triglyceride, TG), γ -glutamyl transpeptidase (γ -GTP), 総ビリルビン, 間接ビリルビンについて, 血中 PCB 濃度との関連を分散分析 (ANOVA) により検討した。

血中 PCB 濃度と血清中性脂肪の強い相関が ANOVA で明らかになったので, 以下に示す方法に

よりこの関連を更に詳細に検討した。最初に、血中 PCB 濃度と中性脂肪の分布型は両者とも正規分布から大きくはずれていたため、両変数とも対数変換して相関分析と重回帰分析を行なった。次に、他の関連要因の影響を考慮して血中 PCB 濃度と中性脂肪の関連を精査するため、共分散分析 (ANCOVA) により交絡因子となりうる年齢および性を補正した中性脂肪の平均値を血中 PCB レベルごとに算出し比較した。血中 PCB 濃度 2 レベル間における中性脂肪補正平均値の差の検定は、Fisher's least significant difference method により行なった。これらの計算には SAS プログラムパッケージを使用した (13)。血中 PCBs と中性脂肪の平均値および 95% 信頼区間 (95% CI) は、指数変換により元スケールに戻して提示した。

8.3.2. 血中 PCBs との関連

血液生化学検査所見で正常値を示さなかった者は、中性脂肪 (正常範囲: 35~150 mg/dl) が 68 (26.3%), γ -GTP (< 50 IU/l) が 24 (9.3%), 総ビリルビン (< 1.2 mg/dl) が 5 (1.9%), 間接ビリルビン (< 0.4 mg/dl) が 3 (1.2%) であった。中性脂肪は血中 PCBs 4 レベル間で有意差を認めたが (ANOVA, F-value: 3.62, $p < 0.025$), γ -GTP (0.65, $p < 0.1$), 総ビリルビン (1.19, $p < 0.1$), 間接ビリルビン (0.86, $p < 0.1$) については有意差を認めなかった。中性脂肪の平均値は血中 PCB 濃度の第 1 四分位から第 4 四分位にかけて量-反応関係を描いて増加した (107.8, 137.1, 144.5, 165.7 mg/dl) (表 8.4)。

次に、中性脂肪と血中 PCB 濃度との関連を更に詳細に解析した (表 8.5)。血清中性脂肪と血中 PCB 濃度の間には、Pearson および Spearman の両相関係数において弱いながらも有意な相関を認めた。同様の相関は性と中性脂肪、年齢と中性脂肪の間にも認めた。また血中 PCB 濃度と年齢の間にも有意な相関を認めたが (Pearson 相関係数 0.37, 95% CI 0.26~0.47; Spearman 相関係数 0.30, 95% CI 0.19~0.41), 血中 PCB 濃度と性の相関は有意に至らなかった (-0.02, -0.14~0.10; -0.05, -0.17~0.07)。血清中性脂肪を目的変数、血中 PCB 濃度、性、および年齢を説明変数として重回帰分析を行なったところ、血中 PCBs と性の偏回帰係数は有意であったが、年齢の偏回帰係数については有意差を認めなかった。このように相関分析および重回帰分析で中性脂肪と血中 PCB 濃度に関連を認めたが、これらの解析法は 2 変数間の直線的な関連を調べるものであるため、血中 PCBs 4 レベル間で血清中性脂肪が有意差を示すかどうかは不明である。

そこで年齢と性の影響を調整した血中 PCB レベルごとの平均中性脂肪を、ANCOVA により計算した (表 8.6)。血中 PCB レベル < 2.7, 2.7+, 4.1+, 6.1+ ppb における血清中性脂肪の調整済み平均値

表 8.4. 血中 PCB 濃度別対象者の分布と平均血清中性脂肪

血中 PCBs (ppb)	対象者数 (%)	中性脂肪 (mg/dl) ^a
< 2.7	66 (25.5)	107.8 ± 8.1
2.7+	78 (30.1)	137.1 ± 9.5
4.1+	64 (24.7)	144.5 ± 13.1
6.1+	51 (19.7)	165.7 ± 18.5

ANOVA: F = 3.617 ($p < 0.025$), ^a: 平均 ± 標準誤差

表 8.5. 血中 PCBs と血清中性脂肪の関連

対象者数(男/女)	259 (136/123)
血中 PCBs (ppb)	
幾何平均	3.84 (3.54 : 4.17)
血清中性脂肪 (mg/dl)	
幾何平均	114.3 (106.6 : 122.6)
相関分析	
PCBs—中性脂肪	
Pearson 相関係数	0.22 (0.10 : 0.33)
Spearman 相関係数	0.20 (0.08 : 0.31)
性—中性脂肪	
Pearson 相関係数	-0.13 (-0.25 : -0.01)
Spearman 相関係数	-0.10 (-0.22 : -0.02)
年齢—中性脂肪	
Pearson 相関係数	0.17 (0.05 : 0.28)
Spearman 相関係数	0.12 (0.002 : 0.24)
重回帰分析	
重相関係数	0.26 (0.15 : 0.37)
偏回帰係数	
切片	4.530 (p = 0.000)
PCBs	0.154 (p = 0.006)
性	-0.137 (p = 0.050)
年齢	0.004 (p = 0.166)

PCB と中性脂肪の値は、対数変換して計算に用いた。重回帰分析においては、男・女をそれぞれ 1・2 とコードした。
指示の記載のない()内の数値は、95%信頼区間を表す。

表 8.6. 血中 PCB 濃度別血清中性脂肪の粗平均値および調整済み平均値

PCBs (ppb)	対象者数 (%)	粗平均値(95% 信頼区間)	調整済み平均値 ^a (95% 信頼区間)
<2.7	66 (25.5)	94.8 (82.7-108.6)	98.4 (85.2-113.6)
2.7+	78 (30.1)	117.4 (103.5-133.1)	117.8 (102.5-135.4)
4.1+	64 (24.7)	120.2 (104.6-138.0)	117.8 (104.0-133.5)
6.1+	51 (19.7)	131.4 (112.5-153.5)	127.7 (109.1-149.3)

PCBs と中性脂肪の値は、対数変換して計算に用いた。

粗平均値の比較: $F = 3.67$ ($p = 0.013$), 調整済み平均値の比較: $F = 2.01$ ($p = 0.113$)

^a: ANCOVA により性・年齢を調整

は 98.36, 117.78, 117.84, 127.65 mg/dl (F -value = 2.01, $p = 0.113$) であり、血中 PCB レベルの上昇に伴い高値を示した。これら調整済み平均値の範囲 (98.36~127.65) は、調整前の各レベルの平均値 (94.77, 117.38, 120.15, 131.43 mg/dl, F -value = 3.67, $p = 0.013$) の範囲より狭くなった。調整済み平均値については血中 PCBs の 4 レベル間で有意差を認めなかったが、2 レベル間の比較では(図 8.1)第 1 四分位と離れるほど得られた p 値は小さくなり、第 1 四分位と第 2 四分位間 ($p = 0.088$) および第 1 四分位と第 3 四分位間 ($p = 0.066$) で境界域の有意差、第 1 四分位と第 4 四分位間で有意差を認めた ($p = 0.021$)。

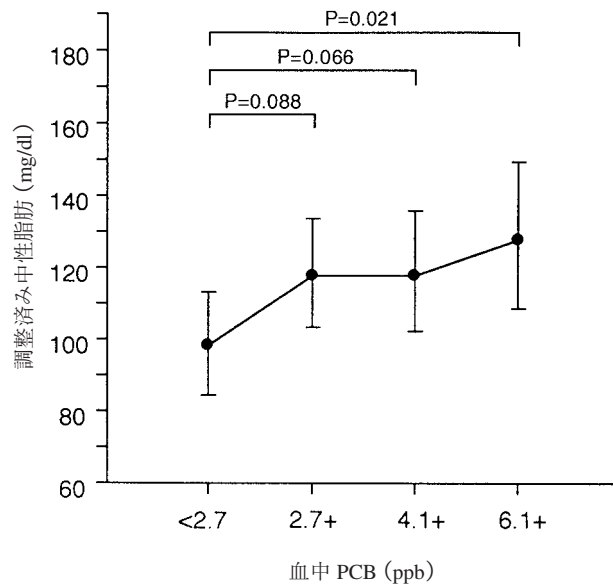


図 8.1. 発生 20 年後の油症患者における血中 PCBs と血清中性脂肪の関連。各 PCB レベルにおける中性脂肪の性・年齢調整済み平均値と 95% 信頼区間、および PCB 濃度 2 レベル間での Fisher の最小有意差 (LSD) 法による検定結果を示す。

以上、血中 PCB 濃度と血清中性脂肪の間には、弱いながらも有意な関連を認めた。この関連は、調整前の中性脂肪について行なった相関分析や血中 PCBs の 4 レベル間比較でも、また年齢と性の影響を考慮して調整済み中性脂肪でみたときにも明らかであった。

8.4. 血中 PCBs と自覚症状、徴候、および中性脂肪との間に認める関連の解釈

8.4.1. 曝露指標としての血中 PCB 濃度

広範な研究の結果、油症の原因は PCBs で汚染されたライスオイルの摂食であることが 1968 年 11 月に明らかになった。これは油の精製工程で熱媒体として使用されていた PCBs が混入したことによる (2)。その後、当該ライスオイルは微量の PCDFs および PCQs にも汚染されていたことが明らかにされている (14, 15)。また、油症発生後初期に採取されていた患者の脂肪組織や肝臓から PCDFs が、血液から PCQs が検出されている (16-18)。更に PCDFs 混合物をサル (cynomolgus monkey) に投与して、油症類似の皮膚症状を発現させるという動物実験にも成功している (19)。今日このような経緯から、PCDFs が油症発現の原因物質であるとする報告もある (20)。原因となったライスオイルには、PCBs が 150~1,000 ppm, PCDFs が 2~7 ppm, PCQs が 500~1,000 ppm 程度の濃度で混入していた (15, 21)。

油症発現の本態が何であれ、血中 PCBs が油症患者の原因物質への曝露度合いを表す最適な指標であることに変わりはない。何故なら血中 PCBs は油症発生後徐々に減少したものの、近年は極めて僅かしか減少していないからである(2, 22, 23)。血中 PCB 濃度は、過去に生じた PCBs および PCB 関連化合物への急性曝露を良好に反映する指標であるし、また現在も引き続き体内に残存するそれら汚染物質への体内曝露をも良好に反映する指標であると考えられる。

8.4.2. 検診データの質と妥当性

今回の検診受診者は油症認定患者総数のわずか 15% に過ぎないので、対象者の代表性を考慮する必要がある。例えば、より健康意識の高いものが受診したとか、健康状態の悪い者が受診した、といった選択バイアスがあげられる。しかし血中 PCB 濃度といくつかの検診項目の間に認められた量-反応関係は、そのような選択バイアスでは説明できない。

20 年間連続受診した患者の皮膚科所見を検討した結果によれば、黒色面皰や瘡瘡様皮疹を 20 年後の患者の半数に認めている(22)。しかしこの高い有所見率は、重度の症状を呈する患者が長期の追跡に残ったためであろう。今回の検診で黒色面皰と瘡瘡様皮疹を呈する患者は、各々 12% と 6% に過ぎなかった。従って今回の検診受診者は、発生後 20 年を経過した油症患者の実態をより良好に反映する集団と考えられる。

8.4.3. 血中 PCB 濃度と自覚症状および徴候との関連

慢性期の患者を対象とした油症診断基準には、① 皮膚所見、② 眼所見、③ 血中 PCB 濃度が重要所見として記されている。他方、自覚症状は単に参考所見としてあげられているに過ぎない。実際、油症発生 20 年後に個々の患者を診断する場合、自覚症状が決定的な重要性を有しているとは考え難い。しかし今回、集団データとしてこれらの自覚症状を検討したところ、全身倦怠感、および四肢しびれ感が血中 PCB 濃度と密接に関連することが明らかになった。これらの自覚症状が発現するリスクは、血中 PCB 濃度が高い 3 レベルのいずれにおいても有意に上昇しており、明らかな量-反応関係を認めた。更に血中 PCB 濃度 2.7 ppb で明瞭な OR の上昇を認めた。頭痛に関しても血中 PCB 濃度との関連が示唆されたが、量-反応関係は有意に至らなかった。腹部超音波検査(表 8.1 の No. 13)における高頻度の異常所見(34%)は、病因論的には意味を持たない所見が含まれたためと考えられる。

診断基準には、咳・痰に代表される慢性気管支炎様呼吸器症状が記されている。油症発生の翌年に実施された健康診断では、喫煙習慣を有する患者の約 40% が痰を伴う咳を訴えていた(24)。これらの呼吸器症状はその後 10 年間は徐々に改善したものの、近年殆ど改善傾向を認めていない(25)。特に血中 PCB 濃度が高い患者や慢性呼吸器感染を有する患者は、頑固な呼吸器症状に苦しみ続けている(24)。最近、ヒト肺には PCB-methylsulfone と特異的に結合する target cell が存在することを報告した研究がある(26)。今回の結果では受診者の約 50% が咳や痰を訴えているが、これら 2 症状と血中 PCBs の間には関連を認めなかった。一方、呼吸音異常を認める者は僅か 7 人(2.7%)であったにも拘わらず、K-S test において血中 PCB 濃度との関連を示唆する結果を得た。

油症患者の皮膚症状は発生初期の 2 年間に大幅な改善を示したが、外陰部のような日光に曝露し

ない部位では依然として残存することが報告されている(1)。しかしそのような部位においても皮膚症状は徐々にではあるが改善傾向を示している(4)。いずれにしても皮膚症状は発生時においてもまた現在においても油症の最重要所見であることに変わりはない。皮膚科検診の15項目中(表8.1のNo. 14-28)、顔面と軀幹の黒色面皰が血中PCB濃度と明らかな関連を示し、外陰部の瘡瘡様皮疹で関連を示唆する結果を得た。顔面と軀幹の黒色面皰に関しては、血中PCBs 4レベル間で量-反応関係を示しており、特に6.1 ppbの濃度で明瞭なリスク上昇を認めた。瘡瘡様皮疹を5部位についてみると(表8.1のNo. 19-23)、外陰部と顔面で有所見率は等しいにも拘わらず外陰部についてのみ血中PCBsとの関連を示唆する結果を得た。過去に、顔面のような日光に曝露する部位の瘡瘡様皮疹は良好な改善傾向を示し、一方外陰部のような日光に曝露しない部位の瘡瘡様皮疹は頑固に残存することが報告されており(1)、今回の結果もこれに一致する。

油症発生時、眼症状は典型症状であったにも拘わらず、眼症状のどれ一つとして血中PCB濃度と有意な関連を示す項目はなかった(2)。

8.4.4. 血中PCBsと血清中性脂肪の関連

慢性期油症患者の診断基準には臨床検査項目として、血清中性脂肪(triglyceride, TG)、 γ -glutamyl transpeptidase (γ -GTP)、総ビリルビン、間接ビリルビンについて記載されている。このうち血中PCBsとの関連は中性脂肪について認めたが、他の3項目についても、またその他の臨床検査項目についても認めなかった。PCB曝露と血清中性脂肪の関連は油症発生当時より大きな関心を集めた。最も顕著な血液異常所見は中性脂肪の上昇であり(mean: 197.2 mg/dl)、極端な上昇のために血清標本は肉眼的にもしばしば白濁を呈したことが報告されている(5)。血中PCBsの測定が常時可能となった1973年の時点では、血中PCBsの平均値は一般人が2.8 ppb、油症患者が6.7 ppbであり、油症患者において血中PCBsと中性脂肪の間に正の相関を認めている(11, 27)。

職業上PCBsに曝露する労働者においても血中PCBsと中性脂肪の相関が報告されているものの、船舶塗料の製造に従事するそれら労働者の血中PCB濃度は20 ppb以上、最高で252 ppbという高値である(28)。台湾で1979年5月に発生したPCB中毒事件では、1981年3月までに発見された患者において同様に血中PCBsと中性脂肪の相関を認めている。それらの患者の血中PCB濃度は 89.14 ± 6.90 ppb (mean \pm SE)、範囲は3~1,156 ppbと高く、性および年齢による差は認めていない。患者の血清中性脂肪は一般人より有意に高く(mean: 201 vs. 123 mg/dl)、患者の60%は150 mg/dl以上である(29, 30)。

今回の調査でも血中PCBsと中性脂肪の間に弱いながらも有意な相関を認めた。Pearson および Spearman の両相関係数が近似な値を示したことから、この観察された相関は outliers によるものではない。これら両者の間に認めた正の関連を解釈する際、PCBsが有する脂質への強い親和性を念頭に置く必要がある。即ち、血清中性脂肪が高いために血中PCB濃度も高くなったという、原因と結果が逆になったことも可能性として無視できない。しかし、PCBsが血清中性脂肪を上昇させることを主張する多くの研究が既に報告されており、この可能性は否定的である。

初期の研究の中には血清中性脂肪が200~600 mg/dlという異常な高値を示す患者を対象としたものがある。その研究では、上昇した中性脂肪は外因性の起源を有すること、血清中性脂肪の顕著な

上昇は pre- β -fraction の増加によることを、アガロース・ゲル電気泳動により明らかにしている (3, 5, 31)。油症患者の血清脂質全般に関する研究では、異常な高値を示すのは中性脂肪だけであり、コレステロールや燐脂質には変化を認めていない (32)。更に、ラットに chlorobiphenyls (0.1 g p.o./kg/day) を 4 週間投与した動物実験で、投与群では対照群に比べて血清中性脂肪が 10 倍の高値を示すことが報告されている (33)。台湾の事例では、脂質代謝異常の度合いが肝の UDP-glucuronyl transferase 活性上昇と相関することを報告している (29, 30, 34)。

以上、「血清中性脂肪が高値であることは、血中 PCBs 高値に先行した事象ではなく、あくまで血中 PCBs 高値の結果生じた事象である」、また「血清中性脂肪と血中 PCB 濃度との関連は単に PCBs が有する脂質への高い親和性が原因ではない」、と考えることは理にかなっている。実際今回の解析で性・年齢を補正した血清コレステロールの平均値は、血中 PCB 濃度 <2.7, 2.7+, 4.1+, 6.1+ ppb で各々 185.0, 203.1, 215.1, 201.4 mg/dl であり、PCB 濃度と量-反応関係を認めなかった。

8.4.5. 血中 PCBs と自覚症状、徴候、および血清中性脂肪との間に認める関連の解釈

発症後数年経過して油症患者から採取された検体中の平均 PCB 濃度は、脂肪組織で 1.9 ppm、肝臓で 0.08 ppm、血液で 6.7 ppb であり、一般健常人より 2 倍程度高いに過ぎない (11)。このように患者が摂取した PCBs の大部分は体内から排出され、なおも残留する PCBs は異性体の構成パターンが一般人とは異なるものとなっている。即ち油症患者の血中 PCBs には、2, 3, 3', 4, 4', 5-hexa-CB が高濃度に含まれ、2, 3', 4, 4', 5-penta-CB が低濃度である (35)。油症患者が摂取したライスオイルからは約 40 種類の PCDF 異性体が検出されているが (14)、そのうち患者の脂肪組織や肝に残留している主なものは、2, 3, 6, 8-tetra-, 2, 3, 7, 8-tetra-, 1, 2, 4, 7, 8-penta-, 2, 3, 4, 7, 8-penta-, 1, 2, 3, 4, 7, 8-hexa-, 1, 2, 3, 6, 7, 8-hexa-CDF である (17, 36)。一方健常人から採取されたこれらの組織から PCDFs は検出されていない (37)。このように原因となったライスオイル中に含まれ、かつ油症患者の体内に特異的に残存しているある種の PCB 異性体や、PCQs, PCDFs などの PCB 関連化合物が、油症の発現と関連していると考えられている (20)。

油症発生 20 年後の慢性期患者に対する今回の検診において、血中 PCB 濃度は全身倦怠感、四肢しびれ感、および顔面と躯幹の黒色面皰と、明瞭な量-反応関係をもって強い関連を示した。また前 2 つの自覚症状を発現するリスクは血中 PCBs 2.7 ppb で大きく上昇し、皮膚症状を発現するリスクは 6.1 ppb で大きく上昇した。魚介類の摂取頻度が高い健康な漁師では血中 PCB 濃度が比較的高い (mean \pm SD: 5.6 \pm 3.2 ppb) と報告されていることから (38)、患者の血中 PCBs の組成が天然由来の PCBs の組成と同じであるならば、2.7 ppb とか 6.1 ppb といった低濃度の血中 PCBs が自覚症状や徴候の出現と直接関連するとは考え難い。従って、患者の現在の血中 PCB 濃度は曝露の全体的指標であり、PCB 濃度と症状との関連は、患者体内に特異的に残存しているある種の PCB 異性体や PCQs, PCDFs などの PCB 関連化合物によって生じた、と考えるのがより適切な解釈であろう。また自覚症状を訴えるリスクとの関連は、過去に大きな急性曝露を受けた患者ほど、自覚症状が遷延しているためかも知れない。一方皮膚症状の発現リスクが 6.1 ppb において大きく上昇したことは、過去の急性曝露の影響が遷延していることに加え、現在の体内曝露の影響も加わった結果とも考えられる。

従来報告されてきた血中 PCBs と血清中性脂肪の関連は、急性期や亜急性期の患者を対象とした調査に基づくものであり、それらの患者の多くは血中 PCBs、血清中性脂肪の両者とも異常な高値を示していた。今回の調査は油症発生 20 年後の患者を対象としたものであり、それらの血中 PCBs と血清中性脂肪は比較的一般人に近いレベルであるにも拘わらず、やはり従来と同様に両者間に関連を認めた。しかしながら決定係数は相関分析で 0.047、重回帰分析で 0.070 という小さな値に留まっている。これは、「血清中性脂肪は食事や飲酒といった一般的な因子によって強い影響を受けるものであり (39, 40)、血中 PCB 濃度はそのような血清中性脂肪の変動のうちほんの僅かな部分を説明しているに過ぎない」、「血中 PCB 濃度の増大に伴う血清中性脂肪の増加は、油症の毒性発現機序の中で、未知ではあるが更に大きな意味合いを有する事象の中の単なる末梢的な事象である」といったことを示している。従ってここで認めた弱いながらも有意な正の関連は、以下の 2 つの観点から解釈されよう。第一に、患者の体内には低レベルではあるものの、一般人に蓄積している天然由来の PCBs とは異なる組成の PCBs が残存している。また PCQs や PCDFs といった PCB 関連化合物も残存している。これらが血清中性脂肪の増加と関連しているのではないか。第二に、血中 PCBs と中性脂肪の関連は急性期や亜急性期に発現した高トリグリセライド血症の影響が長く続いているために生じたものではないか。

1968 年の油症の発生および 1979 年の台湾における集団発生を契機として、これまで数多くの研究が行なわれてきたが、本中毒の発現機構は未だ解明されていない。しかしながら油症発生 20 年が経過した今もなお、血中 PCB 濃度と血清中性脂肪の間に弱いながらも有意な関連が観察されたことは、PCBs 或いはその関連化合物による中毒発現機序の中で脂質代謝障害が関与していることを示すものであろう。

文 献

- 1) 利谷昭治 (1972) 昭和 46 年度一斉検診による油症患者の皮膚所見. 福岡医誌 63, 392-395.
- 2) Urabe, H., Kodama, H., Asahi, M. (1979) Present state of Yusho patients. Ann. NY. Acad. Sci. 320, 273-276.
- 3) Okamura, M. (1984) Past and current medical states of Yusho patients. Am. J. Ind. Med. 5, 13-18.
- 4) 利谷昭治, 旭 正一, 占部治邦 (1987) 昭和 60~61 年度の年次検診における油症皮膚症状の推移. 福岡医誌 78, 349-354.
- 5) 奥村 恂, 勝木司馬之助 (1969) いわゆる油症(塩化ビフェニール中毒)の臨床的研究, とくに内科所見について. 福岡医誌 60, 440-446.
- 6) 奥村 恂, 山中正義, 中牟田澄子 (1979) 油症 (PCB 中毒)患者における血清トリグリセライド値の 10 年間の推移. 福岡医誌 70, 208-210.
- 7) 片岡恭一郎, 大久保彰人, 篠原志郎, 廣田良夫, 廣畑富雄 (1989) 全国油症患者追跡検診の情報処理システムと昭和 61 年度検診結果について. 福岡医誌 80, 331-341.
- 8) 廣田良夫, 廣畑富雄, 片岡恭一郎, 篠原志郎, 高橋克巳 (1991) 油症患者の血中 PCB 濃度と自他覚症状の関連——全国油症患者追跡検診結果の比較研究. 福岡医誌 82, 335-341.
- 9) Hirota, Y., Hirohata, T., Kataoka, K., et al. (1993) Laboratory findings in the medical examination of chronic "Yusho" (PCB poisoning) patients: with special reference to blood PBC and serum triglyceride. Fukuoka Acta Med. 84, 287-293.
- 10) 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. Int. arch. Occup. Environ. Hlth. 65, 221-225.
- 11) Masuda, Y., Kagawa, R., Kuratsune, M. (1974) Comparison of polychlorinated biphenyls in Yusho patients and

- ordinary persons. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 11, 213–216.
- 12) Masuda, Y., Schecter, A. (1992) Exposed and control human blood levels from Guam and Binghamton workers and Yusho patients. *Chemosphere* 25, 1091–1094.
 - 13) SAS Institute. (1985) SAS user's guide: statistics. Version 5 edition, SAS Institute Inc., Cary, North Carolina.
 - 14) Buser, H. R., Rappe, C., Gara, A. (1978) Polychlorinated dibenzofurans (PCDFs) found in Yusho oil and in used Japanese PCB. *Chemosphere* 7, 439–449.
 - 15) 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.
 - 16) Miyata, H., Kashimoto, T., Kunita, N. (1977) Detection and determination of polychlorodibenzofurans in normal human tissues and Kanemi rice oil caused "Kanemi Yusho." *J. Food Hyg. Soc.* 18, 260–265.
 - 17) Kuroki, H., Masuda, Y. (1978) Determination of polychlorinated dibenzofuran isomers retained in patients with Yusho. *Chemosphere* 7, 771–777.
 - 18) Kashimoto, T., Miyata, H., Kunita, N. (1981) The presence of polychlorinated quaterphenyls in the tissues of Yusho victims. *Food Cosmet. Toxicol.* 19, 335–340.
 - 19) Kunita, N., Kashimoto, T., Miyata, H., et al. (1984) Causal agents of Yusho. *Am. J. Ind. Med.* 5, 45–58.
 - 20) Kunita, N., Hori, S., Obana, H., et al. (1985) Biological effect of PCBs, PCQs, and PCDFs present in the oil causing Yu-cheng. *Env. Hlth. Perspect.* 59, 79–84.
 - 21) Nagayama, J., Kuratsune, M., Masuda, Y. (1976) Determination of chlorinated dibenzofurans in Kanechlors and "Yusho oil." *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 15, 9–13.
 - 22) 本房昭三, 永江祥之介, 利谷昭治, 旭 正一 (1989) 昭和 62~63 年度の福岡県油症年次検診における皮膚症状および長期追跡例における皮膚症状の推移. *福岡医誌* 80, 324–330.
 - 23) Ohgami, S., 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.
 - 24) 重松信昭, 石井秀三, 池田東吾, 等 (1977) 油症における呼吸器障害と血中ならびに喀痰中の PCB 濃度との関係. *福岡医誌* 68, 133–138.
 - 25) 中西洋一, 栗田幸夫, 鐘ヶ江秀明, 重松信昭 (1985) 油症における呼吸器系ならびに免疫系の障害, 経過ならびに発病機序について. *福岡医誌* 76, 196–203.
 - 26) Lund, J., Anderson, O., Ripe, E. (1986) Characterization of a binding protein for the PCB metabolites 4, 4'-bis (methyl-sulfonyl)-2, 2', 5, 5', 5-tetrachlorobiphenyl present in bronchoalveolar lavage from healthy smokers and non-smokers. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 83, 486–493.
 - 27) 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.
 - 28) Takamatsu, M., Oki, M., Maeda, K., et al. (1984) PCBs in blood of workers exposed to PCBs and their health status. *Am. J. Ind. Med.* 5, 59–68.
 - 29) Chang, K. J., Chen, J. S., Huang, P. C., et al. (1980) Study of patients with polychlorinated biphenyls poisoning: I. Blood analyses of patients. *J. Formosan Med. Assoc.* 79, 304–313.
 - 30) Ko, Y. C., Jao, L. T., Cheng, C. T., et al. (1981) The blood level of PCB in the poisoned patients. *J. Formosan Med. Assoc.* 80, 774–779.
 - 31) 鵜沢春男, 伊東靖夫, 納富昭光, 勝木司馬之助 (1969) 塩化ビフェニールによる高トリグリセライド血症. *福岡医誌* 60, 449–454.
 - 32) 永井諄爾, 古川ミチヨ, 八戸義明, 等 (1969) 油症患者の臨床生化学検査, とくに血清脂質分析に重点をおいて. *福岡医誌* 60, 475–488.
 - 33) 田中 潔, 藤田節治, 小松富美子, 田村典子 (1969) 塩化ビフェニール亜急性中毒実験——ことにラット血清脂質に及ぼす影響. *福岡医誌* 60, 544–547.
 - 34) Lü, Y. C., Wong, P. N. (1984) Dermatological, medical, and laboratory findings of patients in Taiwan and their treatments. *Am. J. Ind. Med.* 5, 81–115.
 - 35) Kuroki, H., Masuda, Y. (1977) Structures and concentration of the main components of polychlorinated biphenyl

- retained in patients with Yusho. *Chemosphere* 6, 469–474.
- 36) 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.
 - 37) Nagayama, J., Masuda, Y., Kuratsune, M. (1977) Determination of polychlorinated dibenzofurans in tissues of patients with “Yusho.” *Food Cosmet. Toxicol.* 15, 195–198.
 - 38) 馬場強三, 馬場 資 (1981) 一般健康者の血液中 PCB について. 長崎県衛生公害研究所報 19, 102–114.
 - 39) Phillips, N. R., Havel, R. J., Kane, J. P. (1981) Levels and interrelationships of serum lipoprotein cholesterol and triglycerides: association with adiposity and the consumption of ethanol, tobacco, and beverages containing caffeine. *Arteriosclerosis* 1, 13–24.
 - 40) Sekimoto, H., Goto, Yo., Goto, Yu., et al. (1983) Changes of serum total cholesterol and triglyceride levels in normal subjects in Japan in the past twenty years, Japan. *Circul. J.* 47, 1351–1358.