

第 10 章 油症患者の生存分析

10.1. 日本全体の死亡率と油症患者の死亡率の比較(O/E 比)

池田正人, 吉村健清

過去 22 年間にわたる油症患者に観察された死亡の解析は PCB, PCDF そして他の塩素水酸化物の長期間の曝露の人に及ぼす影響を理解するためだけでなく、患者により良いケアを提供するのに疑いもなく重要である。それ故、油症患者の死亡に関してコーホート研究を実施した。

油症として認定された患者は 1990 年 3 月 31 日現在で 1,870 名であり、そのうち 1983 年 3 月 31 日に認定されていた 1,821 名についてのみ追跡調査し、評価した。患者の名前、生年月日、性別、住所、認定の日付、そして認定の場所などは厚生省から入手し、1990 年 3 月 31 日における生死は、患者が居住していた県の衛生部で確認されたものを使い、死亡診断書の写し等も同じ部局で集められたものを利用した。PCB の血清レベル、PCB のガスクロパターンの情報も各県の衛生部で集められたものを利用したが、これらの測定方法は油症発生の後に確立したこともあって測定した患者数は 865 名に限られた。死亡者についての死因は原死因の考えに従って 1979 年までは第 8 回改定 ICD を、それ以後は第 9 回 ICD を使ってコードした。

これまでに、1968 年から 1983 年までに油症患者に発生した死亡の解析がある (1)。今回の解析は追跡期間が 1990 年まで延長されたものであり、2 種類のコーホートを設定している。最初のコーホートは 1,815 名(男性 916 名, 女性 899 名)からなり、認定されてから 1990 年の 3 月末日まで追跡した。この観察人年は平均 17.2 年であった。第 2 のコーホートは 865 名(男性 407 名, 458 名)で第 1 のコーホートの一部分に相当し、PCB の測定から 1990 年 3 月末日まで追跡している。またこのコーホートの平均観察人年は 12.6 年であった(表 10.1.1)。これらのコーホートの観察期間中に発生した死亡の数は日本全体の死亡状況から期待される死亡数と比較された。期待される死亡数は、5 歳階級別、性別、1970, 1975, 1980, 1985, 1990 年の死因別死亡率を、年齢階級別、年度別の観察人年に乗ずることによって得た。この間 200 名(男性 127 名, 女性 73 名)の死亡が観察された。その結果は表 10.1.2 に示した。男性の死亡は期待数よりすこし多くしかも有意に多かった。一方女性の死亡は期待数より少なかったが有意ではなかった。結核、糖尿病、心疾患、高血圧性疾患、肺炎お

表 10.1.1. 観察人年

コーホート	患者数	1968-1972	1973-1977	1978-1982	1983-1987	1988-1990	合計
PCB の測定値のある患者							
男	407	•	691	1,713	1,960	889	5,253
女	458	•	679	1,782	2,234	1,028	5,723
全患者							
男	916	2,022	3,517	4,156	4,105	1,856	15,656
女	899	2,066	3,412	4,039	4,243	1,940	15,700

表 10.1.2. 原死因別観察死亡数と期待死亡数および SMR (O/E) (全患者)

原死因	ICD-8		ICD-9		男		女		
	観察死亡数	期待死亡数	O/E	観察死亡数	期待死亡数	O/E	観察死亡数	期待死亡数	
全死因					127	107.29	1.18	73	81.52
結核	010-019	010-018			1	1.54	0.65	0	0.58
悪性新生物	140-209	140-208			45	29.03	1.55 ^a	13	19.18
食道	150	150			2	1.40	1.43	1	0.30
胃	151	151			10	8.97	1.12	1	5.12
直腸, 直腸 S 字結腸移行部及び肛門	154	154			2	1.20	1.67	0	0.82
肝	155, 197.7, 197.8	155, 199.1 ^c			12	3.58	3.36 ^a	3	1.33
脾	157	157			2	1.47	1.36	1	1.01
肺気管及び気管支	162	162			9	4.96	1.81	0	1.69
乳	174	74, 175			—	—	—	1	1.30
子宮	180-182	179-182			—	—	—	2	1.53
白血病	204-207	204-208			2	0.78	2.57	0	0.56
糖尿病	250	250			1	1.22	0.82	0	1.18
心疾患	393-398, 410-429	393-398, 410-429			20	17.44	1.15	16	14.51
高血圧疾患	400-404	401-405			1	1.57	0.64	1	1.91
脳血管疾患	430-438	430-438			14	20.50	0.68	7	17.82
肺炎気管支炎	480-486, 490, 491, 466	480-486, 490, 491, 466.0			6	6.57	0.91	1	4.60
胃及び十二指腸潰瘍	531-533	531-533			0	0.93	0.00	1	0.50
慢性肝疾患及び肝硬変	794	797			6	3.61	1.66	3	1.30
腎炎, ネフローゼ症候群 及びネフローゼ	580-584	580-589			1	1.58	0.63	3	1.45
不慮の事故	E800-E949	E800-E949			10	6.86	1.46	2	2.13

*^a: p < 0.01

死因不明: 男 9, 女 12

よび気管支炎、胃十二指腸潰瘍、腎疾患、そして不慮の事故、これらの死因では死亡の有意な上昇も、減少も観察されなかった。脳血管疾患では男女とも死亡の減少が観察され、特に女性では有意の減少であった。全癌による死亡は、男性では有意の上昇が見られたが、女性では有意ではないが減少が見られた。喉頭癌、胃癌、大腸癌、肺癌、膵臓癌、乳癌、子宮癌では、有意の上昇も減少も見られなかった。肝臓の癌では、男性で期待死亡数 3.5 に対し観察死亡数 12 であった(O/E 比 3.36)、そして女性では期待死亡数 1.33 に対して観察死亡数 3 であった(O/E 比 2.26)。しかし、有意であったのは男性のみであった。患者の 45%、49% が福岡、長崎の住民であり、この両県は肝癌の有病率が高いことが知られているので、油症患者の肝癌死亡も、全日本の死亡率ではなく両県の肝癌死亡率と比較することも必要である。このような比較でも、男性では有意な上昇がみられた(観察死亡数 = 12, 期待死亡数 = 5.22, O/E 比 = 2.30, $P < 0.05$) が、女性では有意ではなかった(観察死亡数 = 3, 期待死亡数 = 1.77, O/E 比 = 1.69)。さらに、有意ではなかったが、慢性肝炎、肝硬変で両性とも死亡が上昇していたことは、注目すべき点かもわからない。さらに、これらの結果は我々の 1983 年までの観察結果とほぼ同じ傾向であった。

文 献

- 1) 池田正人, 倉恒匡徳, 中村好一, 等(1986)油症患者の死亡に関するコホート研究——予報——. 福岡医誌 78, 297-300.

10.2. 油症患者の死亡と血清 PCB レベル, PCB パターンの関連

池田正人, 吉村健清

PCB データがある油症患者(第2のコーホート)では, 全死亡数は表 10.2.1 に示したように 51 名(男性 30 名, 女性 21 名)であった。ここで, 両性とも有意に死亡が減少していることは注目すべきことである。PCB の測定があることは, より健康に注意する生活と関連して死亡を低くしている可能性, あるいは, このコーホートでは死亡が次第に緩やかになること, PCB の測定は初期の死亡者では行なわれていないことがあいまって第2コーホートでは死亡が低くなっている可能性などが推定される。

PCB の毒性が油症患者の死亡に影響しているかどうかを調査することはまったく重要なことであるのは言をまたない。血清 PCB レベル, PCB ガスクロパターン (2) が患者の死亡に影響していることを評価するため, Cox の比例ハザード回帰分析を実施した。解析には SAS の PHREG と呼ばれるプロシジャーを使った (5)。図 10.2.1. に示すように, 測定された PCB レベルは年度をおって減少の傾向がある。正規分布に近似すべく, PCB レベルの対数変換したものについて年度に対しての回帰直線を推定し, 回帰直線からの乖離の大きさを年度に関して補正した PCB レベルとして使用した。比例ハザード回帰分析は, 従属変数として生存の長さが必要であるが, これは患者の観察期間とした。一方, 補正した PCB レベル, PCB パターン, 観察開始時の年齢, PCB 測定年度を独立変数とした。観察開始年齢と PCB 測定年月日は, 交絡要因である年齢, 年度をコントロールするために説明変数に取り入れた。表 10.2.2. と表 10.2.3. に示されているように男性において血清 PCB レベルは有意に死亡のリスクを上昇させている。女性ではそれが減少していたが有意ではなかった。しかしながら, 男性の死亡において, PCB パターン A のリスク比は(PCB パターン C に比べて) 1.0 より低かった ($P < 0.05$)。同様の減少が PCB パターン B においても観察されたが有意ではなかった。タイプ A, タイプ B によるリスクの減少は女性の死亡においても観察されたが, 共に有意ではなかった。同様の解析を肝癌死亡にも試みたが, 肝癌死亡数が 3 例と少ないためどんな有効な関連も見出せなかった。我々はコーホート研究において, 油症という毒物曝露は肝癌のリスクを上昇させた結論したが(少なくとも男性においては), PCB のレベルや PCB パターンと肝癌の死亡との関連を見出し得なかったことを考えると, この結論を採用するのは現時点では慎重でなくてはならない。しかしながら, 言うまでもないことであるが, PCB や PCDF は動物実験で肝癌の形成の報告がある現在, 油症患者における肝癌発生の高い危険があることにいささかでも軽視してはならない (1, 3, 4)。

文 献

- 1) Kimura, N., Baba, T. (1973) ポリ塩化ビフェニールによるラット肝における新生物変化. *Gann* 64, 105-108.
- 2) Masuda, Y. (1985) ライスオイル汚染後の日本人及び台湾人の健康状態. *Health Perspect.* 60, 321-325.

表 10.2.1. 原因別観察死亡数と期待死亡数および SMR (O/E) (PCB 測定のある患者)

原死因	ICD-8		ICD-9		男			女		
	ICD-8	ICD-8	ICD-9	ICD-9	観察死亡数	期待死亡数	O/E	観察死亡数	期待死亡数	O/E
全死因					30	45.29	0.66 ^a	21	32.35	0.65
結核	010-019	010-018			1	0.52	1.94	0	0.18	0.00
悪性新生物	140-209	140-208			8	13.47	0.59	4	8.96	0.45
食道	150	150			0	0.65	0.00	0	0.13	0.00
胃	151	151			2	3.87	0.52	1	2.18	0.46
直腸, 直腸 S 字結腸部及び肛門	154	154			0	0.55	0.00	0	0.38	0.00
肝	155, 197.7, 197.8	155, 199.1 ^c			2	1.73	1.16	1	0.65	1.54
脾	157	157			1	0.72	1.39	0	0.52	0.00
肺気管及び気管支	162	162			0	2.50	0.00	0	0.86	0.00
乳	174	174, 175			—	—	—	0	0.64	0.00
子宮	180-182	179-182			—	—	—	1	0.65	1.54
白血病	204-207	204-208			1	0.31	3.23	0	0.24	0.00
糖尿病	250	250			0	0.53	0.00	0	0.51	0.00
心疾患	393-398, 410-429	393-398, 410-429			3	7.64	0.39	4	5.99	0.67
高血圧疾患	400-404	401-405			1	0.53	1.89	1	0.57	1.75
脳血管疾患	430-438	430-438			3	7.92	0.38	1	6.40	0.16
肺炎気管支炎	480-486, 490, 491, 466	480-486, 490, 491, 466.0			3	2.90	1.03	1	1.79	0.56
胃及び十二指腸潰瘍	531-533	531-533			0	0.32	0.00	0	0.17	0.00
慢性肝疾患及び肝硬変	794	797			0	1.50	0.00	1	0.61	1.64
腎炎, ネフローゼ症候群 及びネフローゼ	580-584	580-589			0	0.71	0.00	1	0.64	1.56
不慮の事故	E800-E949	E800-E949			3	2.29	1.31	0	0.80	0.00

^a: p < 0.05

死因不明: 男 5, 女 8

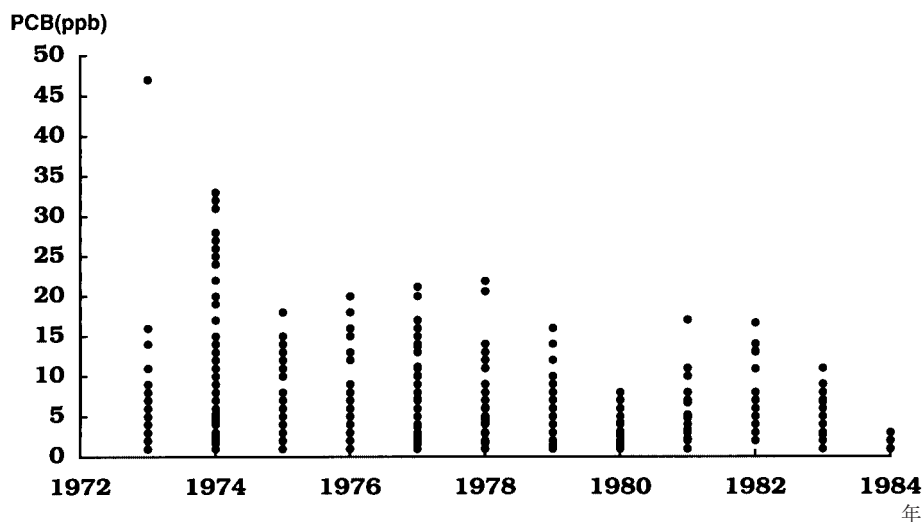


図 10.2.1. 油症患者の血中 PCB 濃度と測定年

表 10.2.2. 全死因に関する比例ハザード回帰分析 (PCB 測定値のある男性患者)

要因	回帰係数	標準誤差	P 値	相対危険度
観察開始年齢	0.072	0.014	0.0001	1.08
観察開始年	0.051	0.089	0.5654	1.05
PCB パターン A	-1.035	0.471	0.0281	0.36 ^a
PCB パターン B	-1.016	0.452	0.0244	0.36 ^a
補正 PCB 濃度 ^b	0.833	0.629	0.1853	2.30

n = 407

^a: PCB パターン C の患者に対する比^b: $\log_{10}(\text{PCB level}) - (-0.148 * \text{YEAR} + 1.377)$

表 10.2.3. 全死因に関する比例ハザード回帰分析 (PCB 測定値のある女性患者)

要因	回帰係数	標準誤差	P 値	相対危険度
観察開始年齢	0.091	0.018	0.0001	1.10
観察開始年	0.182	0.098	0.0644	1.20
PCB パターン A	-0.347	0.747	0.6423	0.71 ^a
PCB パターン B	-0.058	0.510	0.9093	0.94 ^a
補正 PCB 濃度 ^b	-0.769	0.996	0.4402	0.46

n = 458

^a: PCB パターン C の患者に対する比^b: $\log_{10}(\text{PCB level}) - (-0.148 * \text{YEAR} + 1.377)$

- 3) Nagasaki, H., Tomii, S., Mega, T., et al.(1972) マウスにおけるポリ塩化ビフェニールの肝発がん性. *Gann* 63, 805.
- 4) Nishizumi, M. (1989) ラットにおける 2,3,4,7,8-ペンタクロロベンゾフラン及び 1, 2, 3, 4, 7, 8-ヘキサクロロベンゾフランの発がん性. *福岡医誌* 80, 240-245.
- 5) SAS Institute Inc. (1988) SAS/STAT の利用ガイド. 6.03 リリース版. SAS Institute Inc.

10.3. 油症における出生性比

吉村健清, 金子 聰, 早瀬仁美

10.3.1. 緒 言

1976年7月に発生したイタリア、セベソの工場事故により多量の2,3,7,8-tetrachloro-dibenzo-para-dioxin (TCDD)が環境中に放出され、近郊住民の健康問題が懸念された。このセベソ事例においてTCDDに曝露した住民から事件発生の9ヵ月後(1977年4月)から1984年までの7年間に生まれた出生児の性別分布が調べられ、男児26例に対し女児48例と、女児の出生が異常に多いことが1996年に報告され(1)注目を浴びた。さらに、1978年にTCDDと関連物質であるpolychlorinated biphenyls (PCBs), polychlorinated dibenzofurans (PCDFs)によって汚染された食用油を摂取して起こった台湾油症事例において、出生児の性別が調べられた(2)。74名の婦人から、1978年6月から1985年の春までの7年間の間に137例の出生児があり、うち男児68例、女児69例と女児出生が多いことは観察されなかった(2)。

著者は経母乳油症児の調査を行なうために、長崎県T地区、ならびに福岡県において、油症患者およびその家族から生まれた全出生児の調査を、それぞれ、1972年および1978年に実施した。その調査から長崎県T地区で、経母乳油症児存在の可能性を示す結果を1974年に報告した(3)。今回これらの調査によって得られた資料によって出生児の性別分布を見ることができると考え、調査資料を再解析することとした。

この研究の目的は、1968年西日本一帯で発生した油症事例において、当時の患者もしくは患者家族から生まれた出生児の性比(男/女)が異常か否かを検討することである。

10.3.2. 福岡事例

1) 対象および方法

福岡県内の油症患者もしくは患者家族から1967年1月1日以降1977年12月31日までに出生した全出生児を当時の県内全患者および患者家族の疫学調査資料をもとに抜き出し、出生児の生年月日、性別を調査した。

2) 解析

出生時期により、出生児を下記4群に区分し、それぞれの性別分布を見た。

- 1 群 汚染油摂取と出生性比との間に関係がないと考えられる出生時期(汚染油摂取以前の出生):
1967年1月1日-1968年1月31日
- 2 群 妊娠期間中(胎児発育中)の汚染油摂取が出生性比に関与する可能性がある出生時期:
1968年2月1日-1968年12月31日

表 10.3.1. 福岡県内の油症患者および患者家族に 1967 年 1 月から 1977 年 12 月末の期間に出生した全出生児の性別分布

	1 群 1967 年 1 月～ 68 年 1 月末	2 群 68 年 2 月～ 同年 12 月末	3 群 69 年 1 月～ 71 年 12 月末	4 群 72 年 1 月～ 77 年 12 月末	計
男	13 (56.5 %)	10 (66.7 %)	18 (64.3 %)	14 (58.3 %)	55 (61.1 %)
女	10 (43.5 %)	5 (33.3 %)	10 (35.7 %)	10 (41.7 %)	35 (38.9 %)
計	23 (100 %)	15 (100 %)	28 (100 %)	24 (100 %)	90 (100 %)
性比 (M/F)	1.3	2.0	1.8	1.4	1.57

(p = 0.908)

3 群 母親の曝露が児の出生性比に関与する可能性がある出生時期(前期):

1969 年 1 月 1 日-1971 年 12 月 31 日

4 群 母親の曝露が児の出生性比に関与する可能性がある出生時期(後期):

1972 年 1 月 1 日-1977 年 12 月 31 日

統計学的検定は、 χ^2 検定を用いて行なった。

3) 結果

油症患者もしくはその家族の中で、1967 年 1 月 1 日から 1977 年 12 月 31 日までの間に生まれた全出生児は 90 名であった。

この期間内の全出生児数を年次ごとに見ると、1967 年、1968 年はそれぞれ、21 例、17 例の出生があったが、1969 年、1970 年には 9 例、6 例と減少した。1971 年には 13 例と若干増加したが、1972 年には再び 8 例と減少した。1973 年以降では年間 5 例以下にとどまっていた。

90 例の出生性別は表 10.3.1 に示す通り、男児 55、女児 35 例で、出生性比は 1.57 と男児出生が多かった。

出生期別にみた 1 群、2 群、3 群、4 群のそれぞれの出生性比(男/女)は、1.3、2.0、1.8、1.4 でいずれの時期の出生性比も 1 より高く男が多かった。

群間の性別分布を χ^2 検定により検討したが、どの群においても出生児の男女差において有意な差は認められなかった (p = 0.908)。また汚染油摂取の出生性比への影響はないと考えられる 1 群(油症事件以前の出生時期)と、2 群、3 群、4 群をそれぞれ比較しても性別分布に有意な差は認められなかった (p = 0.537, p = 0.576, p = 0.901)。

10.3.3. 長崎事例

1) 対象および方法

長崎県 T 地区油症患者、およびその家族の中で、1967 年 1 月 1 日から 1971 年 12 月 31 日までに生まれた児全員について、著者の一人(吉村)が、1972 年 5 月、母親を対象に面接調査を実施し、その出生児の生年月日と性別を調査した。

表 10.3.2. 長崎県 T 地区の油症患者および患者家族に 1967 年 1 月から 1971 年末の期間に出生した全出生児の性別分布

	1 群 1967 年 1 月～ 68 年 1 月末	2 群 68 年 2 月～ 同年 12 月末	3 群 69 年～ 71 年 12 月末	計
男	3 (37.5 %)	1 (16.7 %)	6 (50 %)	10 (38.5 %)
女	5 (62.5 %)	5 (83.3 %)	6 (50 %)	16 (61.5 %)
計	8 (100 %)	6 (100 %)	12 (100 %)	26 (100 %)
性比 (M/F)	0.6	0.2	1.0	0.63

(p = 0.453)

2) 解析

出生時期により，以下の 3 群に分け，出生児の性別分布を見た。

- 1 群 汚染油摂取が出生性比に関与がないと考えられる出生時期(汚染油摂取以前の出生)：
(1967 年 1 月 1 日-1968 年 1 月 31 日)
- 2 群 妊娠期間中(胎児発育中)の汚染油摂取が出生性比に関与する可能性がある出生時期：
(1968 年 2 月 1 日-1968 年 12 月 31 日)
- 3 群 母親の曝露が児の出生性比に関与する可能性がある出生時期：
(1969 年 1 月 1 日-1971 年 12 月 31 日)

統計学的検定は，フィッシャー直接確率検定を用いて行なった。

3) 結果

T 地区の油症患者およびその家族に 1967 年 1 月 1 日から 1971 年 12 月 31 日までの間に生まれた児は 26 名であった。調査期間中の男児出生は 10 例，女児出生は 16 例と女児出生が 61.5% と若干多いが統計学的には有意ではなかった ($p = 0.453$)。この 26 名について出生時期群別の性別分布を表 10.3.2 に示した。

1 群，2 群，3 群の出生性比はそれぞれ 0.6，0.2，1.00 で合計では 0.63 と女児が多い傾向が見られた。しかし，症例数が少なく，統計学的には出生性比は 1 群に比べ有意な差は見られなかった ($p = 0.580$, $p = 0.670$)。

10.3.4. 考 察

福岡県では，当時の疫学調査資料に基づき，油症患者ならびに油症患者家族から，1967-1977 年の 11 年間に生まれた全出生児を抽出した。期間内の全出生児 90 例を年次ごとに見ると 1969 年以降減少し，特に 1973 年以降では年間 5 例以下にとどまっている。福岡では，新生児油症の問題が大きく取り上げられたため出生制限をしたものと考えられている。出生性比に関しては，汚染油摂取の影響がまったくないと考えられる 1968 年 1 月以前の出生性比は 1.3 であった。もし汚染油摂取が出生性比に影響を及ぼすのであれば，1968 年 2 月以降の出生性比が変化すると考えられるが，それ以前の出生性比と比べ変化は見られない。また統計学的に 2 群，3 群，4 群の出生性比が，1 群に比べ

異なっている結果は得られなかった。むしろ、女児出生に比べ男児出生が多い傾向が見られた。

長崎事例については、T 地区のみの調査のため例数が 26 例と少ないが、著者が油症患者の協力を得て T 地区で面接調査によって得たものであり、調査期間中の全出生児を把握できているものと考えられる。T 地区では、宗教的理由からあまり産児制限がなされていなかったと聞いているが、6 年間の調査期間中の出生児数は、1967 年、1968 年の各年 7 名を最高に、1969 年、1970 年それぞれ 5 名、1971 年には 2 名に減少していた。出生性比は、汚染油摂取と関係がない期間は 0.6 と若干女児が多い傾向が見られた。68 年 2 月から 12 月までの 11 ヶ月には男児 1 名に対し、女児 5 名の出生があり、出生性比が 0.2 と女児が多かった。しかし、69 年以降 71 年までは男女とも 6 例ずつの出生で、出生性比は 1 と男女差は見られなかった。長崎事例でも福岡同様、性別分布の男女差は統計学的に有意ではなく、女児出産が高いとは結論しがたい。

ダイオキシン類が出生性比へ影響を与えると仮定すると、その作用機序として考えられるものは、① 一方の性染色体を持つ精子の選択的受精、② 妊娠成立後の性による選択的な自然流産などが考えられる。福岡・長崎の調査において、事件後 10 ヶ月で群を区別した理由は、この仮定に基づくものである。今回、事件後 10 ヶ月以内の出生に関しても、事件後 10 ヶ月以後の出生に関しても有意な性比の変化は認められなかった。

今回の研究および台湾事例では、出生性比に変化は認められなかったが、セブと日本・台湾事例では曝露ダイオキシン類の種類が異なっている。前者はいわゆるダイオキシンによる曝露、後者は PCBs および PCDFs を主とした曝露であった。これらの事例において性比が一致した方向性を持たなかった理由として、曝露ダイオキシン類種類の違いが性比への影響の違いとなって現れた可能性もある。国際的にダイオキシン類の毒性評価としては TEQ が用いられているが、出生性比に関する影響については、TEQ では判断できない可能性もある。さらに、本研究の長崎事例については 1968 年の出生性比が少数例であるが、女児が多い傾向があり、調査対象を増し、さらに検討することが望まれる。

10.3.5. 結 論

以上本調査集団から、油症事例において、女児出生が多いという結論は得られなかった。しかし、油症患者全例についての調査ではないため、全油症患者およびその家族の出生児についての調査をすることが必要である。

謝辞：本調査は、当時の油症患者、行政担当者の協力を得て行なわれたものであり、その協力を深く感謝する。また、本研究の一部は厚生科学研究費の補助を受けた。

文 献

- 1) Mocarelli, P., Brambilla, P., Gerthoux, P. M., Patterson, D. G., Jr. and Needham, L. L. (1996) Change in sex ratio with exposure to dioxin. *Lancet* 348, 409.
- 2) Rogan, W. J., Gladen, B. C., Guo, Y. L. and Hsu, C. C. (1999) Sex ratio after exposure to dioxin-like chemicals in Taiwan. *Lancet* 353, 206-7.
- 3) 吉村健清 (1974) PCB 汚染油を摂取した母親から生れた児についての疫学的調査. *福岡医誌* 65 (1), 74-80.