

油症研究 II

治療と研究の最前線

古江増隆

赤峰昭文

佐藤伸一

山田英之

吉村健清

[編]

九州大学出版会

執筆者（執筆順）

古江 増隆	九州大学大学院医学研究院皮膚科学分野教授, 九州大学病院油症ダイオキシン研究診療センター長
赤峰 昭文	九州大学大学院歯学研究院口腔機能修復学講座教授
佐藤 伸一	東京大学大学院医学系研究科皮膚科学教授
飯田 隆雄	北九州生活科学センター理事長
戸高 尊	九州大学大学院医学研究院皮膚科学分野学術研究員
堀 就英	福岡県保健環境研究所専門研究員
中川 礼子	福岡県保健環境研究所研究員
梶原 淳睦	福岡県保健環境研究所専門研究員
山之内公子	長崎県環境保健研究センター生活化学科専門研究員
片岡恭一郎	福岡県保健環境研究所研究員
高尾 佳子	福岡県保健環境研究所主任技師
小野塚大介	福岡県保健環境研究所主任技師
吉村 健清	福岡県保健環境研究所所長, 産業医科大学名誉教授
松本 伸哉	東京大学医学部附属病院企画情報運営部
赤羽 学	奈良県立医科大学健康政策医学講座講師
神奈川芳行	東京大学医学部附属病院企画情報運営部
小池 創一	東京大学医学部附属病院企画情報運営部准教授
今村 知明	奈良県立医科大学健康政策医学講座教授
徳永 章二	九州大学病院医療情報部助教
長山 淳哉	九州大学大学院医学研究院保健学部門環境分子疫学系准教授
三苫 千景	九州大学病院油症ダイオキシン研究診療センター助教
内 博史	九州大学病院油症ダイオキシン研究診療センター准教授
岩本 幸英	九州大学大学院医学研究院整形外科学講座教授
福士 純一	九州大学病院整形外科助教
月森 清巳	福岡市立こども病院周産期医療企画部長
諸隈 誠一	九州大学病院産科婦人科助教
大寺 由佳	九州大学大学院生殖病態生理学大学院生
辻 博	北九州津屋崎病院内科部長
清水 和宏	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻病態解析・制御学講座 皮膚病態学分野准教授
吉村 俊朗	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科保健学専攻理学作業療法学講座教授
中野 治郎	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科保健学専攻理学作業療法学講座助教
沖田 実	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科保健学専攻理学作業療法学講座教授

北村 喬	財団法人長崎原子爆弾被爆者対策協議会中央診療所顧問
中山樹一郎	福岡大学医学部皮膚科学教室教授
石井 祐次	九州大学大学院薬学研究院分子衛生薬学分野准教授
石田 卓巳	九州大学大学院薬学研究院分子衛生薬学分野助教
山田 英之	九州大学大学院薬学研究院分子衛生薬学分野教授
古賀 信幸	中村学園大学栄養科学部教授
太田 千穂	中村学園大学栄養科学部助教
塚本 直也	環境省環境保健部環境安全課環境リスク評価室室長
丹藤 昌治	環境省環境保健部環境安全課環境リスク評価室室長補佐

本書の刊行に寄せて

全国油症治療研究班は、カネミ油症に関する学術的書籍として、*Yusho—A human disaster caused by PCBs and related compounds* (Masanori Kuratsune, Hidetoshi Yoshimura, Yoshiaki Hori, Makoto Okumura, Yoshito Masuda 編, Kyushu University Press, 1996 年), 『油症研究—30年のあゆみ—』(小栗一太, 赤峰昭文, 古江増隆編, 九州大学出版会, 2000 年), *Long-term effects of polychlorinated biphenyls and dioxins in humans—Lessons from Yusho—* (Masutaka Furue 編, Journal of Dermatological Science, Supplement 1, Elsevier 社, 2005 年) をこれまでに刊行してきた。また班研究の研究成果は隔年に福岡医学雑誌に報告されてきた。2009 年には「油症と PCB 及びダイオキシン関連化合物に関する研究報告集」は第 22 集が発刊されている。

油症の発生当時の状況, 原因究明, 原因となったカネミ油に含まれたダイオキシン類・PCB 類の種類と濃度, 急性期の様々な症状, 臨床検査異常, 血中や体脂肪中のダイオキシン類・PCB 類の濃度とその推移, さまざまな治療法の試みなどは, これらの既刊書に詳細に記されている。「油症 30 年のあゆみ」を刊行後, 全国油症治療研究班の治療研究に大きな転機が訪れた。それは分析技術の進歩によってダイオキシン類濃度とりわけ油症発症の最大の原因物質である 2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofuran (PCDF) の血中濃度を, 2001 年から検診で測定することが可能となったことである。そのことによって, さまざまな臨床症状や検査値異常と PCDF 濃度との関連性を明らかにすることが可能となった。また油症患者の現状や症状経過を円滑に把握することを目的として, 油症相談員制度が 2002 年から開始された。しっかりとした臨床試験に基づいた治療効果のエビデンスを明らかにするために, 2005 年からまず漢方薬による臨床試験が開始された。2008 年には九州大学病院油症ダイオキシン研究診療センターが設置され, 長崎県五島中央病院に油症外来がオープンした。このような経緯を踏まえ, 最近 10 年間の学術的研究成果を「油症研究Ⅱ—治療と研究の最前線—」として本書に収載することとなった。本書の刊行は, われわれ編者一同にとって, 大きな喜びである。と同時に, 油症の治療研究という高い高い頂きをみつめながら, 忸怩たる思いであることも事実である。

振り返ってみると, 最近 10 年間のあゆみは, まるで大きなうねりをみるようである。その間の多くの患者さんたちのご努力とご協力に深甚なる感謝の念で一杯である。また本書の執筆者の皆様, 全国油症治療研究班の皆様, 検診を運営していただいている各県行政の方々, 油症相談員の皆様, 油症ダイオキシン研究診療センターの皆様, 厚生労働省担当課の皆様, そして九州大学出版会の皆様に心より御礼を申し上げたい。

謝辞: 本書は, 厚生労働省科学研究費によって刊行されている。

2010 年 1 月吉日

編者 古江増隆・赤峰昭文・佐藤伸一・山田英之・吉村健清

油症研究の回顧と現状および今後の課題

古江増隆，赤峰昭文，佐藤伸一，山田英之，吉村健清

はじめに

全国油症治療研究班は，カネミ油症に関する学術的書籍として，*Yusho—A human disaster caused by PCBs and related compounds* (Masanori Kuratsune, Hidetoshi Yoshimura, Yoshiaki Hori, Makoto Okumura, Yoshito Masuda 編, Kyushu University Press, 1996 年)，『油症研究 — 30 年のあゆみ —』(小栗一太，赤峰昭文，古江増隆編，九州大学出版会，2000 年)，「Long-term effects of polychlorinated biphenyls and dioxins in humans — Lessons from Yusho —」(Masutaka Furue 編, Journal of Dermatological Science, Supplement 1, Elsevier 社, 2005 年)をこれまでに刊行してきた。また班研究の研究成果を隔年に福岡医学雑誌に報告しており，2009 年には「油症と PCB 及びダイオキシン関連化合物に関する研究報告集」は第 22 集が発刊されている。

油症の発生当時の状況，原因究明，原因となったカネミ油に含まれたダイオキシン類・PCB 類の種類と濃度，急性期の様々な症状，臨床検査異常，血中や体脂肪中のダイオキシン類・PCB 類の濃度とその推移，さまざまな治療法の試みなどは，これらの既刊書に詳細に記されている。「油症 30 年のあゆみ」を刊行後，全国油症治療研究班の治療研究に大きな転機が訪れた。それは分析技術の進歩によってダイオキシン類濃度とりわけ油症発症の最大の原因物質である 2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofuran (PCDF) の血中濃度を，2001 年から検診で測定することが可能となったことである (1)。そのことによって，さまざまな臨床症状や検査値異常と PCDF 濃度との関連性を明らかにすることが可能となった。また油症患者の現状や症状経過を円滑に把握することを目的として，油症相談員制度が 2002 年から開始された。しっかりとした臨床試験に基づいた治療効果のエビデンスを明らかにするために，2005 年からまず漢方薬による臨床試験が開始された。2008 年には九州大学病院油症ダイオキシン研究診療センターが設置され，長崎県五島中央病院に油症外来がオープンした。このような経緯を踏まえ，最近 10 年間の学術的研究成果を「油症研究 II — 治療と研究の最前線 —」として本書に収載することとなった。当然のことながら，それ以前の研究成果の多くは残念ながら割愛されている。上述の既刊の書籍にその任を譲りたい。

思うに

人は生活環境の中で様々な環境化学物質に否応なしに汚染されている。1968 年に我が国で発生したカネミ油症は，世界的にみても大規模なしかも高濃度のダイオキシン類・PCB 類による被害であった。時間の経過とともに体外に排泄されるであろうと推定されたダイオキシン類・

PCB 類は、その後継続して行われている全国油症治療研究班・九州大学・長崎大学の追跡調査によって、発症後 40 年経過した現在でも、多くの患者で高濃度に残留している (PCDF 血中平均濃度は健常人の約 15 倍) ことが判明した (2)。現時点での予測半減期が 20~40 年の患者も多いことから、おそらく一生涯患者の体内に高濃度残存すると考えられる (3)。ダイオキシン中毒によって発生したしびれ、関節痛、皮膚障害、呼吸器障害、全身倦怠感、消化器症状などの急性期の症状の多くは、現在でも多くの患者を苦しめているが、糖代謝異常、脂質代謝異常、肝癌の増加 (男性)、肺癌の増加 (男性)、骨粗鬆症に関連する訴えなど新たな症状や健康被害が付加されつつある。もちろん、このような症状は加齢に伴う変化を反映しているのかもしれないが、血中のダイオキシン類濃度と有意に相関する症状も多いことから、注意深い観察が必要である (4~17)。アスベストによる中皮腫が 30 年後に顕在化したという教訓は、化学物質による人の健康被害が身近なしかも長期的視野が必要な重要課題であることを示している。

環境汚染の実態調査研究や環境浄化手法の研究は盛んに行われ、多くの成果を得ていることは枚挙にいとまがないが、すでに汚染されたヒトに発生する健康障害をいかに中和し軽減させるかの研究は世界的にみても皆無に等しい。ダイオキシンの毒性発現機序の解明はこの 10 年間に長足の進歩を遂げた。ダイオキシン類受容体である aryl hydrocarbon receptor (AhR) の同定、遺伝子構造の解明、蛋白構造の解明、修飾剤の開発、生体内分布、免疫調節機構における役割 (とりわけ Th17 細胞の特異的 AhR 発現)、光感受性機構としての AhR など、ダイオキシン類毒性の研究者のみならずきわめて多彩な研究分野で AhR が登場するようになり、一部の分野では主役として取り上げられるようになった (18, 19)。しかし依然として、「ヒトを対象にしたダイオキシン類による健康障害に対する治療薬あるいは対処法」の研究はほとんど行われていないのが現状である。

一方、自然環境の中に滞留しているダイオキシン類によって、大なり小なり我々の体は毎日汚染されている。このような微量なダイオキシン類によって人体の健康が脅かされているとは思えない。しかし、継代的な影響、たとえば新生児の先天異常の増加、男女出生比の低下などは、ダイオキシン類を含めた環境化学物質による影響ではないかという社会的な危惧はむしろ大きくなっている。そのことが我が国で 2008 年から開始された環境省「Japan Eco and Child Study」(6 万人規模の新生児長期追跡調査) にも反映されている (本書にも依頼執筆されている)。このような新生児を対象とした調査は、アメリカ (The National Children's Study)、オランダ (Danish National Birth Cohort)、ノルウェー (Norwegian Mother and Child Cohort Study) でも 10 万人規模で開始されつつある。このような大規模な疫学的調査が行われても、すでに体内に取り込まれたダイオキシン類による健康影響を中和軽減し防御する手段・対処法・治療薬がなければ、片手落ちではないかと考える。全国油症治療研究班は、「ダイオキシン類による健康障害に対する治療薬あるいは対処法」の開発をこの 40 年間模索し続けてきた。

しかるに

我々は、ダイオキシン中毒油症患者の検診、健康相談を行い、さまざまな症状に対する診療を行ってきた。現在では、患者のさまざまな症状を軽減させるために、いろいろな治療薬の臨床試

験を行っている。すでに、麦門冬湯がダイオキシン中毒患者に認められる「咳や痰」に有効であり患者の活力も上昇させることを明らかにした（本書に執筆）。またダイオキシン類の血中濃度を下げる（消化管内でキレートする）薬剤としてコレスチミドの臨床試験も2年前から開始し2010年には終了し、結果の解析を行う予定である。さらに、ダイオキシン中毒によって生ずる chloracne（塩素ニキビ）の治療薬として、ビタミンA類似体であるアダパレンの臨床試験も2009年から開始した。

体内に貯留されているダイオキシン類の影響をできるだけ軽減し回避するための新たな対処法、治療薬の開発は今後重要な課題であると思われる。もちろん、高濃度のダイオキシン類による中毒が頻繁に起こることはありえない。しかし開発途上国においては潜在的に多くの人々が高濃度のダイオキシン類に既に暴露されていることが危惧されている。我が国でも地域ごとにダイオキシン類の人体汚染の程度は異なっていることが知られている。焼却施設周辺の住民の中には、決して低いとはいえないレベルのダイオキシン類血中濃度を示す人もいる。ダイオキシン類の汚染レベルが低濃度である多くの国民に大きな健康被害が発生することは考え難いが、一方で妊娠適齢期の女性では次世代への影響が懸念されるという報道もある。どのような汚染レベルであれ、地球環境の中に既に存在し、我々の体内への蓄積を止める術のないダイオキシン類に対する対処法、しかも安全で実行可能な対処法、治療法の開発は大切である。しかし、その対処法・治療法の開発に向けて、現実的なレベルで学際的に治療研究を行い、実際に臨床試験を施行しているのは、世界的にみても油症ダイオキシン研究診療センター・全国油症治療研究班のみかもしれない。

おわりに

臨床試験の際に、もっとも重要なことは安全性である。人にまだ投与されたことがない薬剤を開発し、患者に対する臨床試験を行うというプロセスは安全面での大きなリスクと膨大な開発費を伴う。ダイオキシン中毒のような対象患者の少ない疾患群への企業の投資は見込めない。しかしながら、すでにヒトの治療に使用されている薬剤の中から、スクリーニングすることによって新たに AhR 親和性を確認し、ダイオキシン毒性への軽減効果を確認できた場合には、すでに臨床応用されている薬剤であるので、安全性と有効性にある程度が目処が立ち、油症患者への臨床試験を行う倫理的な配慮も尽くされる。このような考えから、油症ダイオキシン研究診療センターでは臨床試験を押し進めることが可能である。

臨床応用可能な薬剤、健康食品、植物エキスなど、様々な化合物の中から、AhR 親和性を示す化合物をスクリーニングし、その作用機序を解明し、安全性を調査し、臨床応用可能かどうかを評価する。我々の目的はあくまでも、人に投与可能なあるいは応用可能な対処法・治療法を発見することである。臨床試験は必須である。ダイオキシン毒性を緩和軽減する目的で、人体へ投与可能なあるいは応用可能な薬剤、食品化合物、外用化合物の開発は世界的に期待されている。このような研究は、「ダイオキシンに対する対処法・治療法の確立」という国民が日々疑問に思い、研究者に期待するきわめて身近な課題に取り組むものであり、国民生活に安心と安全を届ける研究であるといえよう。

油症研究における最近 10 年間の学術的研究成果を、「油症研究Ⅱ——治療と研究の最前線——」として上梓できたことはこの上ない喜びであると同時に、今後やらねばならないさまざまな課題を見つめなおすことでもある。ダイオキシン類への対処法・治療法の確立という課題は、明快ではあるがきわめて困難な課題でもある。これまで多くの先達に取り組んできたこの課題に我々も挑戦し、一歩でも前進させたいと切望している。(2010年1月)

文 献

- 1) Todaka T, Hirakawa H, Tobihi K, Iida T. (2003) New protocol of dioxins analysis in human blood. *Fukuoka Acta Med* 94: 148-157.
- 2) 戸高 尊, 平川博仙, 堀 就英, 飛石和夫, 飯田隆雄 (2005) 油症患者血液中ダイオキシン類濃度の追跡調査 (2002-2003年) (英文) 福岡医誌 96: 249-258.
- 3) 赤羽 学, 松本伸哉, 神奈川芳行, 梶原淳陸, 戸高 尊, 平川博仙, 小池創一, 古江増隆, 今村知明 (2009) 油症患者における PeCDF 半減期の推定および二つの再吸収機構を考慮した排泄シミュレーション 福岡医誌 100: 172-178.
- 4) Tokunaga S, Iida T, Furue M. (2005) Study Group for Yusho. The concepts of the new criteria for Yusho poisoning. *J Dermatol Sci* 1: S95-S104.
- 5) Uenotsuchi T, Nakayama J, Asahi M, Kohro O, Akimoto T, Muto M, Furue M. (2005) Sex ratio in the children of Yusho Patients. *J Dermatol Sci* 1: S81-S83.
- 6) Uenotsuchi T, Iio Y, Tadakuma R, Haraduka R, Kanagawa Y, Imamura T, Shimizu K, Katayama I, Kanzaki T, Kanagawa Y, Imamura T, Furue M. (2005) Dermatological manifestations in Yusho: correlation between skin symptoms and blood levels of dioxins, such as polychlorinated dibenzofurans (PCDFs) and polychlorinated biphenyls (PCBs). *J Dermatol Sci* 1: S73-S80.
- 7) Todaka T, Hirakawa H, Hori T, Tobiishi K, Iida T, Furue M. (2007) Concentrations of polychlorinated dibenzo-p-dioxins, polychlorinated dibenzofurans, and non-ortho and mono-ortho polychlorinated biphenyls in blood of Yusho patients. *Chemosphere*. 66 (10): 1983-1989.
- 8) Imamura T, Matsumoto S, Kanagawa Y, Tajima B, Matsuya S, Furue M, Oyama H. (2007) A technique for identifying three diagnostic findings using association analysis. *Med Biol Eng Comput*. 45 (1): 51-59.
- 9) Imamura T, Kanagawa Y, Matsumoto S, Tajima B, Uenotsuchi T, Shibata S, Furue M. (2007) Relationship between clinical features and blood levels of pentachlorodibenzofuran in patients with Yusho. *Environ Toxicol*. 22 (2): 124-131.
- 10) Todaka T, Hirakawa H, Kajiwara J, Hori T, Tobiishi K, Onozuka D, Kato S, Sasaki S, Nakajima S, Saijo Y, Sata F, Kishi R, Iida T, Furue M. (2007) Concentrations of polychlorinated dibenzo-p-dioxins, polychlorinated dibenzofurans, and dioxin-like polychlorinated biphenyls in blood collected from 195 pregnant women in Sapporo City, Japan. *Chemosphere*. 69 (8): 1228-1237.
- 11) Tsukimori K, Tokunaga S, Shibata S, Uchi H, Nakayama D, Ishimaru T, Nakano H, Wake N, Yoshimura T, Furue M. (2008) Long-term effects of polychlorinated biphenyls and dioxins on pregnancy outcomes in women affected by the Yusho incident. *Environ Health Perspect*. 116 (5): 626-630.
- 12) Todaka T, Hirakawa H, Kajiwara J, Hori T, Tobiishi K, Onozuka D, Kato S, Sasaki S, Nakajima S, Saijo Y, Sata F, Kishi R, Iida T, Furue M. (2008) Concentrations of polychlorinated dibenzo-p-dioxins, polychlorinated dibenzofurans, and dioxin-like polychlorinated biphenyls in blood and breast milk collected from 60 mothers in Sapporo City, Japan. *Chemosphere*. Jul; 72 (8): 1152-1158.
- 13) Todaka T, Hori T, Hirakawa H, Kajiwara J, Yasutake D, Onozuka D, Kato S, Sasaki S, Nakajima S, Saijo Y, Sata F, Kishi R, Iida T, Furue M. (2008) Congener-specific analysis of non-dioxin-like polychlorinated biphenyls in blood collected from 195 pregnant women in Sapporo City, Japan.

- Chemosphere. 73 (6) : 923-931.
- 14) Todaka T, Hori T, Hirakawa H, Kajiwara J, Yasutake D, Onozuka D, Iida T, Furue M. (2008) Congener-specific analysis of non-dioxin-like polychlorinated biphenyls in blood collected from 127 elderly residents in Nakagawa Town, Fukuoka Prefecture, Japan. *Chemosphere*. 73 (6) : 865-872.
 - 15) Kanagawa Y, Matsumoto S, Koike S, Tajima B, Fukiwake N, Shibata S, Uchi H, Furue M, Imamura T. (2008) Association of clinical findings in Yusho patients with serum concentrations of polychlorinated biphenyls, polychlorinated quarterphenyls and 2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofuran more than 30 years after the poisoning event. *Environ Health*. 7 : 47.
 - 16) Onozuka D, Yoshimura T, Kaneko S, Furue M. (2009) Mortality after exposure to polychlorinated biphenyls and polychlorinated dibenzofurans : a 40-year follow-up study of Yusho patients. *Am J Epidemiol*. 169 (1) : 86-95.
 - 17) Imamura T, Matsumoto S, Akahane M, Kanagawa Y, Koike S, Tajima B, Matsuya S, Uchi H, Shibata S, Furue M. (2009) Cutaneous symptoms such as acneform eruption and pigmentation are closely associated with blood levels of 2,3,4,7,8-penta-chlorodibenzofurans in Yusho patients, using data mining analysis. *BMC Res Notes*. 25 ; 2 : 27.
 - 18) Veldhoen M, Hirota K, Westendorf AM, Buer J, Dumoutier L, Renauld JC, Stockinger B. (2008) The aryl hydrocarbon receptor links TH17-cell-mediated autoimmunity to environmental toxins. *Nature*. 453 (7191) : 106-109.
 - 19) Veldhoen M, Hirota K, Christensen J, O'Garra A, Stockinger B. (2009) Natural agonists for aryl hydrocarbon receptor in culture medium are essential for optimal differentiation of Th17 T cells. *J Exp Med*. 206 : 43-49.