

表5 部位別の色素沈着を有する患者数

程度	部位	上顎歯肉		下顎歯肉		頬粘膜		口蓋粘膜	
		男性	女性	男性	女性	男性	女性	男性	女性
±		2	3	8	2	1	3	0	0
%		7.1	6.8	28.6	4.5	3.6	6.8	0	0
+		8	10	7	9	2	3	0	1
%		28.6	22.7	25.0	20.5	7.1	6.8	0	2.3
++		2	1	2	1	0	0	0	0
%		7.1	2.3	7.1	2.3	0	0	0	0
計		12	14	17	12	3	6	0	1
%		42.9	31.8	60.7	27.3	10.7	13.6	0	2.3

%は、受診患者数（男性28名、女性14名）に対する百分率

すると色素沈着の発現率が低下する傾向が今回も認められた。歯牙の喪失といった口腔内環境の変化によって、口腔内の色素沈着の発現率が低下するのかもしれないが、あくまでも推測の域を出ず、今後更なる検索が必要と思われる。

E. 参考文献

1) 橋口 勇, 鳥谷芳和, 阿南 壽 他, 油症患者における歯周疾患ならびに口腔内色素沈着の疫学的調査. 福岡医誌, **86**, 256-260 (1971).

2) 橋口 勇, 阿南 壽, 前田勝正 他, 油症患者における歯周疾患ならびに口腔内色素沈着の疫学的調査 (第二報). 福岡医誌, **86**, 226-230 (1997).

3) 橋口 勇, 古川和洋, 赤峰昭文 他, 油症患者における歯周疾患ならびに口腔内色素沈着の疫学的調査 (第三報). 福岡医誌, **90**, 150-153 (1999).

4) 向野利彦, 大西克尚, 油症患者の眼症状. 福岡医誌, **82**, 342-344 (1991).

5) 本房昭三, 堀 嘉昭, 利谷昭治 他, 1989、1990年度の福岡県油症年次検診における皮膚症状. 福岡医誌, **82**, 345-350 (1991).

分担研究報告書

熱媒体の人体影響とその治療等に関する研究

分担研究者 石橋 達朗 九州大学大学院医学系研究科 視覚機能制御学 助教授

研究要旨 平成11年度油症患者の眼症状を追跡調査した。

A. 研究目的

30年以上経過した油症患者の治療法の確立を最終目標とする。したがって、患者の症状を把握し、その症状、苦痛を除くことに関する研究が目的である。

B. 方法

平成11年9月22日、10月9日、14日および23日に行われた、平成11年度油症検診に訪れた受診者を検診した。受診者は73名であった。

C. 結果・考察

受診者は73名で、昨年81名に比べると少し減少していた。

眼科的所見として、眼脂過多、眼瞼浮腫、眼瞼結膜色素沈着、眼瞼腺嚢胞形成、

瞼板腺チーズ様分泌物圧出の5項目を検討した。

自覚症状では、眼脂過多を訴えるものが多かったが、その程度は軽く、油症の影響とは考えにくかった。

他覚所見として、慢性期の油症患者において診断的価値が高い眼症状である、眼瞼結膜色素沈着と、瞼板腺のチーズ様分泌物はほとんど観察できなかった。

このように、受診者の高齢化が進み臨床所見は捉えにくくなってきている。油症患者の眼科領域における臨床所見は徐々に軽くなっているが、今後の慎重な経過観察が必要である。

また、油症との触節の関係はないが、白内障の手術を受けた受診者が多く見られた。これは、受診者の高齢化が主な原因と思われる。

分担研究報告書

油症における性ホルモン影響の検討

分担研究者 辻 博 九州大学大学院医学系研究科 病態機能内科学 助手

研究要旨 1999年度福岡県油症一斉検診を受診し、調査に同意が得られた油症認定患者72例を対象者として、1968年3月以前、1968年4月以後の出生児の男女比について検討した。また、男性患者28例について黄体形成ホルモン (LH)、卵胞刺激ホルモン (FSH)、総テストステロン、遊離テストステロンを測定し、血中PCB濃度との関連について検討した。児の出生男女比については、油症発生前後に差はみられなかった。また、血中PCB濃度が3.0 ppb以上の油症患者では、2.9 ppb以下の患者に比べLHおよびFSHの上昇傾向を、総テストステロンおよび遊離テストステロンの低下傾向を認めたが、いずれも有意ではなかった。

A. 研究目的

本邦において、1968年4月頃よりPCB混入ライスオイル摂取により北部九州を中心に発生した油症では、原因油の分析より原因物質としてポリ塩化ジベンゾフラン (PCDF) の毒性影響が大きいと考えられている。油症発生以来31年を経過し種々の症状は軽快しているが、重症例においては体内のPCB濃度が今なお高く、血中PCBの組成には未だに特徴的なパターンが認められ、慢性中毒に移行していると推定される。ポリ塩化ジベンゾフラン (PCDF) は、狭義のダイオキシン、ポリ塩化ジベンゾパラジオキシン(PCDD)とともにダイオキシン類と総称されており、これらの物質の毒性は細胞質に存在する芳香族炭化水素受容体 (Ah 受容体) を介すると考えられているが、その機構の詳細は未だ不明である。

最近、PCB、ダイオキシン類が、ホルモンの合成、分泌、輸送、受容体との結合、作用あるいは不活化等を阻害することにより生体の恒常性維持、生殖、発達、行動

に關与する正常なホルモン作用を障害する外因性の物質、内分泌攪乱物質として注目されている。1976年にイタリア北部のセベソで発生したダイオキシン類汚染事故では、以後、出生が女兒に偏る傾向が報告されている²⁾。一方、ダイオキシンに暴露した男性において、テストステロンの低下と黄体形成ホルモン (LH) および卵胞刺激ホルモン(FSH)の上昇が報告されている³⁾。

油症患者におけるホルモン影響については甲状腺機能が検討されており、油症発生16年後の1984年度福岡県油症一斉検診において、対照者に比べトリヨードサイロニンおよびサイロキシンの上昇を認めることが報告されている⁴⁾。また、油症発症28年後の1996年の甲状腺機能検査では、甲状腺ホルモンは血中PCB濃度3.0 ppb以上のPCB高濃度群と3.0 ppb未満のPCB低濃度群の間に差をみなかったが、抗サイログロブリン抗体を高濃度群の41例中8例 (19.5%) と低濃度群の40例中1例 (2.5%) に比べ高頻度に認めた⁵⁾。しかしな

から、油症における原因油の内分泌攪乱物質としてのヒトへの影響についての詳細は未だ不明である。

そこで、油症患者において出生について調査するとともに、男性患者のテストステロン、LHおよびFSHを測定し、油症における原因油の内分泌攪乱物質としての意義について検討する。

B. 方法

1999年度福岡県油症一斉検診を受診し、調査に同意が得られた油症認定患者72例を対象者として出生児の男女比を調査した。そして、1968年3月以前、1968年4月以後の出生について男女比を比較した。また、男性患者28例について黄体形成ホルモン(LH)、卵胞刺激ホルモン(FSH)をTR-FIA法で、総テストステロン、遊離テストステロンをRIA固相法で測定し、血中PCB濃度との関連について検討した。

結果は平均±標準偏差(mean±S.D.)で表し、平均値の比較についてはt検定を用いた。また、男女比の比較は χ^2 検定で行なった。

C. 結果

1999年度福岡県油症一斉検診を受診し、調査に同意が得られた油症認定患者72例(男性28例、女性44例)の出生児総数は114例であり、男性67例(うち死産3例)、女性47例であった。1968年3月以前の出生男女比は男性53例(うち死産3例)、女性36例、計89例であった。1968年4月以後の出生については男性14例、女性11例、計25例であり、1968年3月以前の出生児男女比との間に差はみられなかった。また、1969年2月からの10年間の出生児は男性8例、女性5例であり、1968年3月以前の出生児男女比に差がなかった。

油症における性ホルモンとPCBとの関

連をみるために、油症男性患者28例について血中PCB濃度とLH、FSH、総テストステロンおよび遊離テストステロンとの相関について検討した。血中PCB濃度とLH($r=0.0863$)、FSH($r=0.1358$)、総テストステロン($r=-0.1311$)および遊離テストステロン($r=-0.2184$)の間に相関をみなかった。

次に、血中PCB濃度が2.9 ppb以下の14例をPCB低濃度群、3.0 ppb以上の14例をPCB高濃度群として両群間のLH、FSH、総テストステロンおよび遊離テストステロンについて検討を行った。PCB低濃度群の平均年齢は62.1±14.7歳、平均PCB濃度は1.80±0.68 ppb、PCB高濃度群の平均年齢は70.7±8.4歳、平均PCB濃度は4.14±1.47 ppbであり、両群間の年齢に差を認めなかった。LHについてはPCB低濃度群4.8774.14 mIU/mlに対して高濃度群5.6573.02 mIU/ml、FSHについてはPCB低濃度群10.078.3 mIU/mlに対して高濃度群12.879.8 mIU/mlと高濃度群に上昇傾向を認めたが、いずれも有意ではなかった。また、総テストステロンについてはPCB低濃度群507.67122.3 ng/mlに対して高濃度群496.17144.3 ng/ml、遊離テストステロンについてはPCB低濃度群12.4873.52 pg/mlに対して高濃度群9.9673.13 pg/mlと高濃度群に低下傾向を認めたが、いずれも有意ではなかった。

D. 考察

今回の検討では、油症発生前後の出生児の男女比に差はみられなかった。また、妊娠期間を考慮した1969年2月から10年間の出生児の男女比についても油症発生以前と差はみられなかった。

ダイオキシンに暴露した男性において、テストステロンの低下とLHおよびFSHの上昇が報告されている²⁾が、油症において

は血中PCB低濃度患者に比べ高濃度患者ではLHおよびFSHについては上昇傾向を、総テストステロンおよび遊離テストステロンについては低下傾向を認めた。いずれも有意ではなかったが、油症発生31年を経た現在においてもLH、FSHの上昇傾向および総テストステロン、遊離テストステロンの低下傾向がみられるものと考えられる。

今回の検討では、対象者は油症認定患者72例と少数であったため、出生児の男女比について今後も検診受診者において調査を続けていく必要があると考えられる。また今回は、血中PCB濃度とLH、FSH、総テストステロンおよび遊離テストステロンとの関連について検討したが、油症原因油の分析から算出したTEQより原因物質として毒性影響が大きいと考えられるPCDFとの関連についても検討する必要があると考えられる。

E. 参考文献

- 1) Y. Masuda, H. Yoshimura, Polychlorinated biphenyls and dibenzofurans inpatients with Yusho and their toxicological significance: A Review. *Amer J. Ind. Med.*, **5**, 31-44 (1984).
- 2) Mocarrelli P. Brambilla P. Gerthoux PM. Patterson DG Jr. Needham LL. Change in sex ratio with exposure to dioxin. *Lancet*, **348**, 409 (1996).
- 3) Egeland GM. Sweeney MH. Fingerhut MA. Wille KK. Schnorr TM. Halperin WE. Total serum testosterone and gonadotropins in workers exposed to dioxin. *American Journal of Epidemiology*, **139**, 272-281 (1994).
- 4) 村井宏一郎, 辻 博, 梶原英二, 赤木公博, 藤島正敏, 油症患者の甲状腺機能, *福岡医誌*, **76**, 233-238 (1985).
- 5) 辻 博, 佐藤 薫, 下野淳哉, 東 晃一, 橋口 衛, 藤島正敏, 油症患者における甲状腺機能: 油症発生28年後の検討, *福岡医誌*, **88**, 231-235 (1997).

分担研究報告書

油症患者における血中一酸化窒素濃度の検討

分担研究者 清水 和宏 長崎大学医学部附属病院 皮膚科学教室 講師
塚崎 直子 長崎大学医学部附属病院 皮膚科学教室 医員
渡辺 雅久 国立嬉野病院 皮膚科 医長
片山 一郎 長崎大学医学部 皮膚科学教室 教授

研究要旨 PCBによる酸化ストレスの影響を評価するために、油症患者の血清一酸化窒素 (NO) を測定し、血中のPCB、PCQ濃度との相関の有無を検討した。血清NO濃度はNOが酸化されて生じるNO₂⁻を検出するGriess法を用いて行った。油症患者22名および健常人11名の血清NO₂⁻値は、各々1.99 ± 0.60 μ M、1.58 ± 0.83 μ Mで、油症患者に高い傾向が認められたが、有意差はなかった。また、油症患者の血清NO₂⁻値と血中PCQ、PCB濃度濃度との間に相関はなかった。

A. 研究目的

1968年カネミ油症事件発生後32年経過し、初期の症状はほとんど認められなくなっているが、患者の良好なQOLを維持するための保健指導、健康相談の重要性が増している。そのための資料の一つとして、各種血液検査ならびに血中のPCB、PCQ濃度測定が行われている。

一方、近年一酸化窒素 (NO) が、高血圧症、虚血性脳疾患、虚血性心疾患などの成人病に関与していることが明らかになってきている。

今回われわれは、油症患者の血中NOを測定し、血中PCB、PCQ濃度との相関を検討することによって、患者の健康状態や酸化ストレスを評価する。

B. 方法

1) 対象：1999年7月の玉之浦地区油症検診受診者のうち、同意を得られた22名を対象とし、検診時に採血を行い血清を分離、凍結保存し、血中NO測定用サンプル

とした。また、年齢を合致させた健常人11名を対照とした。

2) 血中NO濃度測定：血清NO濃度はNOが酸化されて生じるNO₂⁻を検出する方法であるGriess法¹⁾ (NO₂/NO₃ Assay Kit-C (Colorimetric)) を用いて行った。

C. 結果

油症患者22名および健常人11名の血清NO₂⁻値は、各々1.99 ± 0.60 μ M、1.58 ± 0.83 μ Mで、油症患者で高い傾向が見られたが、Mann-WhitneyのU検定にて p=0.2と有意差は認められなかった (表1)。また、油症患者の血清NO₂⁻値と同時に採血した血液中のPCQ、PCB濃度との間に相関はなかった (図1、2)。

D. 考察

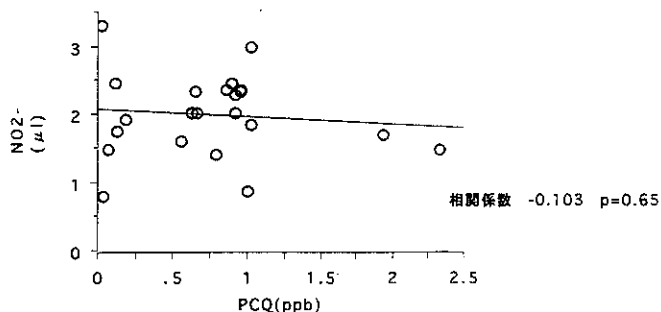
一酸化窒素、Nitric oxide (NO) は1987年に血管弛緩因子として同定された不対電子を持つガス状ラジカルで、血管平滑筋弛緩による循環調節作用をはじめとし、

表1 油症患者における血清NO₂-濃度 (μM)

		年齢	NO ₂ -
油症患者	n=22	69.3±11.4	1.99±0.60
健常人	n=11	67.6±11.5	1.58±0.83

(Mann-Whitney P=0.2)

図1 油症患者における血中NO値とPCQ濃度

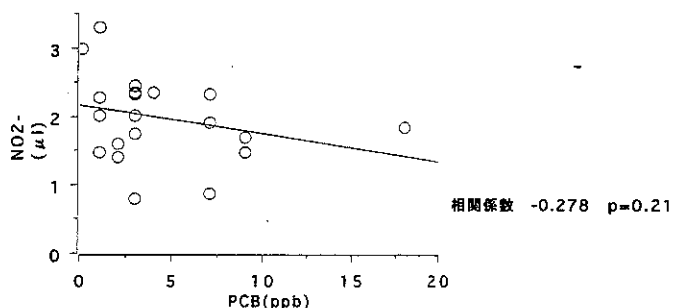


血小板凝集抑制、神経伝達、抗微生物、抗腫瘍、免疫応答作用など様々な生理作用が知られている。最近では高血圧症、虚血性脳疾患、虚血性心疾患などの成人病の病態にNOが関与していることも明らかになってきている。

今回の検討では油症患者の血清中のNO値は対照健常人と有意の差は認められず、また、血中のPCBおよびPCQ濃度との間に相関を認めなかった。しかし、最近PCBはその代謝過程においてスーパーオキシドの産生に関与し、その結果生じた酸化ストレスが乳癌の発症に関与している可能性が報告されている²⁾。一方NOはO₂-と容易に反応してONOO-に変化し、強い細胞傷害を引き起こすことが知られている。

今後はNOと自覚症状や異常検査値との

図2 油症患者における血中NO値とPCB濃度



関係を含め症例数を増やし、PCBによる酸化ストレスの長期的影響の検討と油症患者の健康管理を行っていきたいと考える。

E. 参考文献

- 1) S. Archer, Measurement of Nitric Oxide in Biological Models. *FASEB. J.*, 7, 349-360 (1993).
- 2) Gregory G. Oakley et al, Oxidative DNA Damage Induced by Activation of Polychlorinated Biphenyls (PCBs): Implications for PCB-Induced Oxidative Stress in Breast Cancer. *Chem. Res. Toxicol.*, 9, 1285-1292(1996).
- 2) Y., Kato, K. Haraguchi, M. Kazashima, S. Yamada, R. Kimura, *Chem.-Biol. Interaction*, 95, 269 (1995).
- 3) E. Kashiwama, T. Yokoi, M. Odomi, Y. Funae, K. Inoue, T. Kamataki, *Drug Metab. Dispos.*, 6, 716 (1997).
- 4) J. R. Cashman, *Chem. Res. Toxicol.*, 8, 165 (1995).

油症患者に及ぼすPCBならびに その誘導物質の影響についての病理学的研究

分担研究者 菊池 昌弘 福岡大学医学部 第一病理学 教授

研究要旨 油症患者の剖検例に多くの悪性腫瘍を認めたことより、PCBおよび関連物質の発癌作用との関連を検討した。

A. 研究目的

カネミ米糠油に混入したPCB、ならびにその関連物質の生体に対しての長期的な影響を剖検症例にみられる組織学的変化、特に腫瘍の発生についての検討を行い、PCBの生体に及ぼす作用を明らかにする。

B. 方法

油症患者剖検例について、カネミ米糠油が摂取された消化管をはじめ、諸臓器における組織学的変化の観察とともに、悪性腫瘍の発生状況、その種類、広がり、投与されたPCBならびに関連物質の量、期間についての検討を行った。

C. 結果

平成11年度までに剖検された油症患者は13名であるが、悪性腫瘍は6例で、肝癌が3例、肺癌2例、食道癌1例であった。このように肝癌の発生が著明であった。

しかしながら、本年度も新しい剖検例はみられなかった。

D. 考察

剖検例以外の油症患者死亡例について

みても、肝癌症例は比較的多くみられている。しかしながら、油症患者の罹患地域が肝癌の比較的多くみられる地域であること、組織学的に肝細胞癌のみでなく、胆管癌も含まれていることは、実験的にPCBの大量投与により肝細胞の異型増殖をみるとの成績とすぐに結び付けられず、またこれら肝細胞癌例に、カネミ油摂取以前より肝障害の所見がみられていることや、B型、C型肝炎ウイルスが陽性である症例も多くみられることから、人においては必ずしもPCBならびに関連物質と肝細胞癌とを明確にすることは出来ない。今後さらに長期にわたり、さらに多くの症例についての成績を蓄積する必要がある。その他、臓器変化としては、特に加齢の促進や組織の変性については明らかにし得なかった。

E. 結論

油症患者剖検13例の所見で悪性腫瘍が6例みられており、PCBおよび関連物質摂取が長期的にみて発癌作用を有するか否かは、今後さらに長期の観察による検討が必要である。

分担研究報告書

油症における出生性比の検討

分担研究者 吉村 健清 産業医科大学 産業生態科学研究所 臨床疫学教室 教授
研究協力者 金子 聡 産業医科大学 産業生態科学研究所 臨床疫学教室
早濑 仁美 福岡女子大学 人間環境学部 栄養健康科学科

研究要旨 油症における出生性比の検討を行った。セブソより報告された女児における出生性比の増加は、油症事例については、認められなかった。

A. 研究目的

1976年7月に発生したイタリア・セブソの事故により 2,3,7,8-tetrachloro-dibenzo-para-dioxin (TCDD) に暴露した近郊住民の間で事件発生の9ヶ月後(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の異常(男児26例に対し女児48例)が報告されている。それに引き続き、台湾油症事例において、出生児の性別が調べられ、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例と出生比の異常は認められなかった。今回、経母乳油症児の調査を行うために、1972年および1978年に実施した長崎県T地区、ならびに福岡県における油症患者およびその家族から生まれた全出生児の調査資料を再整理し、出生性比異常の有無を確認した。

B. 方法

【福岡事例】

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。

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
- 3群 受胎時および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(前期):1969年1月1日—1971年12月31日
- 4群 受胎時および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(後期):1972年1月1日—1977年12月31日

統計学的検定は、 χ^2 検定を用いて行った。

【長崎事例】

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。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 受胎時および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：(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った。

C. 結 果

福岡において、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($p=0.537$ 、 $p=0.576$ 、 $p=0.901$)。

長崎県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($p=0.435$)。この26名について出生時期群別の性別分布を表2に示した。

表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

($p=0.908$)

表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月末～ 同年12月末	3群 1969年～ 71年末	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)

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)。

D. 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年—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地区のみの調査で例数が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。

福岡事例および長崎事例においても、台湾油症事例と同様にセベソ事例とは異なる結果となった。ダイオキシン類による出生性比へ影響の作用機序として考えられることは、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、性による選択的な自然流産などが考えられる。

福岡・長崎の調査では、事件後10ヶ月以内の出生は、2の影響を見るためであり、性比への影響は認められなかった。また、10ヶ月後からの出生は、1の影響と2の影響を観察するためであったが、これも有意な変化は認められなかった。

セベソと日本・台湾油症事例では、暴露ダイオキシン類の種類が異なっており、前者は、いわゆるダイオキシンによる暴露であり、後者はいわゆるフランを主とした暴露であった。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、暴露ダイオキシン類の性比への影響の違いが上げられるかもしれない。細胞毒性としてTEQによるダイオキシン類の換算が用いられているが、生殖に関する影響は、TEQでは判断できない可能性もある。しかし、長崎については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、セベソの結果に関してさらに検討することが望まれる。

分担研究報告書

油症患者追跡調査

分担研究者 吉村 健清 産業医科大学 産業生態科学研究所 臨床疫学教室 教授
研究協力者 金子 聡 産業医科大学 産業生態科学研究所 臨床疫学教室
西阪 和子 産業医科大学 産業保健学部 第一看護学
池田 正人 産業医科大学 産業生態科学研究所 教授

研究要旨 油症認定患者1815名の追跡の結果、1996年までに301名の死亡が確認された。これまでの調査で、原死因の特定がなされていなかった死亡患者について、患者データベースと厚生省人口動態統計死亡テープとの照合により原死因の特定を行い、SMRの試算を行った。男性患者の肝がんによる死亡が有意に高い結果となった(SMR=2.68)。住民票による死亡の確認と人口動態統計死亡テープによる照合による原死因の特定は、効率性の高い追跡調査方法である。しかしながら、患者データベースの登録情報が公的情報と一致していることが条件となる。今後公的情報に基づくデータベースの再構築が課題である。

A. 研究目的

昨年の研究報告では、1996年12月までの追跡調査の結果をもとに、人口動態統計死亡テープとの照合による原死因の調査について途中経過を報告した。今年度の研究では、生死確認における問題点の検討、照合による原死因の特定における問題点の検討、照合により得られた原死因とそれ以前に調査により得ていた原死因を用いた死因別標準化死亡比(SMR)の試算を行うことを目的とした。

B. 方法

追跡認定患者1,821名中、死後認定患者6名を除く1,815名について、1996年12月末日までの生死状況を厚生省食品保健課および全国29都府県の担当課の協力を得て入手した。

死亡患者については、これまでの調査結果、ならびに総務庁より使用許可を得

て入手した人口動態統計死亡テープ(1978年～1996年)に集積された約1,500万死亡との照合を行い、原死因の特定を行った。照合の方法は、死亡が確認された患者の性、出生年、出生月、出生日、死亡年、死亡月、死亡日および死亡時住所(都道府県および市区町村名)と一致した死亡を人口動態統計死亡テープより抽出して行った。

さらに、前回調査(1990年)までに確認された原死因および今回の照合作業で得られた原死因を用いて、死因別標準化死亡比(SMR)を試算した。SMR計算の際に必要な人年計算については、油症患者認定日を観察開始日として計算を行った。期待死亡数の計算は、性別の5歳階級・5年次間隔の各セルに各患者が追跡期間中に関与した時間(単位:年)の総和を各セルに対応する全国死因別死亡率(1970年、1975年、1980年、1985年、1990年、1995

年)に乘じ、各セルにおける期待死亡数を計算した。SMR計算のため、これらの期待死亡数を合計し、全体の期待死亡数とし、これを分母とし、観察された死亡数を分子としてSMRの計算を行った。SMRの95%信頼区間は、死亡発生がPoisson分布に従うと仮定し計算を行った。肝がんの全国死亡率は、より厳格に行うために、人口動態統計においてICD-8分類が用いられていた期間では、155.0、155.1と197.8の性・年齢階級別死亡数の合計・ICD-9で分類されている1979年以降は、155.0、155.1、155.2の合計数と同年の性・年齢階級別人口より死亡率を計算した。患者データ・人口動態統計死亡テープとの照合の作業、SMRの計算、SMR95%信頼区間の計算には、SAS統計ソフトパッケージのbasic機能を用いた。SMRの計算は、主な部位の悪性新生物に関して行った。

C. 結 果

追跡認定患者1,815名に関して1996年12月末日までの生死状況の確認を行った結果、生存確認1,453名、死亡確認301名、生死不明(追跡不能)61名であった。

原死因確定のため、生死状況確認にて得られた患者データと人口動態統計死亡テープとの照合の結果、性、出生年、出生月、出生日、死亡年、死亡月、死亡日及び死亡時住所(都道府県及び市区町村名まで)の

8変数がすべて一致した患者は、167名であった。(人口動態統計死亡テープが入手可能であった1978年以降の油症患者死亡240名に対し、一致率:167/240=69.2%)また、死亡日を除いた7変数で一致した死亡患者は、203名であった。(一致率:203/240=84.6%)しかし、7変数での照合においても、37名については照合できなかった。

照合の結果とこれまで確定した死亡原因を用いてSMRの試算を行った。今回の解析での打ち切り日である1996年12月31日までに死亡していたものは301名であった。うち、17名の死因は確定できなかったが、残りの284名に関しては死亡原因の特定可能であった。この17名については、生死状況最終確認日を人年計算の最終日とした。(センサー)追跡患者の総人年は、男性:20261.48年、女性:20567.05年であった。SMR試算結果は、男女別に表1、表2に示す。

D. 考 察

1) 生死の確認における問題点

認定患者の生死確認作業は、厚生省食品保健課および全国29都府県の担当課の協力を得て情報入手につとめたが、患者の転居等で追跡不能となり、1996年12月末日の段階で生死状況が確認できなかった患者が61名存在した。これらの不明者

表1. 油症患者の死因別標準化死亡比: SMR (男性)

原死因	観察死亡数	期待死亡数	SMR	95%信頼区間
全死因	183	158.2	1.16	(1.00 - 1.34)
悪性腫瘍	62	45.2	1.35	(1.03 - 1.74)
肝がん	16	6.0	2.68	(1.53 - 4.35)
胃がん	13	12.2	0.98	(0.51 - 1.72)
肺がん	14	8.4	1.66	(0.91 - 2.79)
膵がん	3	2.4	1.26	(0.26 - 3.68)

表 2. 油症患者の死因別標準化死亡比：SMR（女性）

原死因	観察死亡数	期待死亡数	SMR	95%信頼区間
全死因	119	135.6	0.88	(0.73 - 1.05)
悪性腫瘍	24	33.2	0.72	(0.46 - 1.08)
肝がん	4	2.5	1.60	(0.44 - 4.11)
胃がん	4	8.2	0.49	(0.13 - 1.26)
肺がん	3	3.2	0.94	(0.19 - 2.76)
膵がん	2	1.9	1.07	(0.13 - 3.88)
乳がん	1	2.3	0.44	(0.01 - 2.45)
子宮がん	5	2.5	2.03	(0.66 - 4.74)

については、これ以上の情報を各担当課で得ることは不可能とのことであった。したがって、今後患者および関係者の協力を得て、追跡不能患者に関して現在の状況を直接、確認することが必要になる。また、追跡不能となる状況を避けるため、またさらに、継続的な追跡調査を可能にするために、住民票情報を用いたデータベースの再整備を行う必要もある。再整備の情報入手のため、現在、患者代表者と面接し、調査への理解を得た上での協力を依頼中である。

2) 原死因特定における問題点

死亡小票の閲覧、死亡診断書の閲覧による死亡原因の入手方法は医師の診断名を直接得ることができるという点で、信頼のおける方法である。しかしながら、死亡小票は、その保存期間が5年と限られており、その後の閲覧は不可能となる。よって、現在または、今後死亡が確認される患者に関しては死亡小票閲覧による原死因の特定は不可能となる。また、死亡診断書の閲覧は、戸籍情報（本籍、戸籍筆頭者、および死亡日）が不可欠であり、現在これらの情報を得ることは非常に困難なことから、死亡診断書閲覧による原死因の確定は、現実的には不可能である。

よって、今回これらの問題に対する一つの解決方法として、厚生省人口動態統計死亡テープとの照合による原死因の確定を試みた。理論上は、ほとんどの死亡患者で照合が得られるはずであったが、予想に反し低い一致率にとどまった（約85%）。理由として、患者データベースが公的情報（住民票情報）を基礎として作成されていなかったことがあげられる。一部の患者では、登録情報源が不確定なものも存在している。そもそも、疫学的解析の際には、生年月日が多少ずれていたとしても統計解析の結果にはほとんど影響がない。しかし、2つのデータベースの照合を行うためには、双方の照合情報が一致している必要がある。よって、効率的・効果的な追跡調査を行うためには、公的情報を基本とした患者データベースの再構築が必要である。しかし、公的情報つまり、住民票情報を入力するためには、患者個人からの承諾を得る必要がある。データベースの再構築における協力依頼と共に、この点に置いて、現在、患者代表者らと調整中である。

SMR（死因別標準化死亡比）

今回の解析は、人口動態統計死亡テープとの照合による原死因特定に関して公的情報との互換性に関して若干の問題が

あり、原死因確定についての確証が得られないという点と追跡率が96.6%(1,815名中追跡不能者が61名)であり完全でないという2点により、試算的に行ったものではある。試算の結果、男性の肝がんのSMRが前回と同様、有意に高かった(SMR=2.68 95%信頼区間 1.53-4.35)。この結果は、これまでの結果と同じ方向性を持つものではあるが、その大きさは減少し、肝がん死亡のSMRが1 (null) に近づいている。この原因として考えられることは、油症患者コホートの年齢の上昇と共にSMR計算に用いる一般人の肝がんによる死亡率(患者コホートと同年齢層)も上がっていることが考えられる。つまり、一般死亡率

と観察死亡率の差を見た場合、PCBs、PCDFs暴露による影響が仮に一定であり続けているとした場合でも、比で見た場合は一般死亡率の増加に伴い下がることが予想される。よって、油症事件発生当時に高かった肝臓がんの死亡比も時間が経つにつれ薄れて行く可能性がある。よって、今後、どこまで追跡調査を行うかが今後の課題となろう。さらに、このSMRは地域での補正がなされていない。九州地方は肝がんの死亡が全国に比し一般でも高い傾向があるため、今後の死亡比計算には、地域別(県別)の死亡率を用いて計算を行う必要がある。

油症患者の自他覚症状の時間変化 — 12年間の全国油症患者追跡検診結果より —

分担研究者 徳永 章二 九州大学大学院医学系研究科 予防医学分野 助手

研究要旨 1986年から1997年までの12年間の全国油症患者追跡検診結果をもとに、認定患者について自他覚症状の有所見率および有症状率について時間変化を検討した。12年間に計686人(男/女:326/360)の認定患者が延べ3,417人・回受診し、平均受診回数は4.98回であった。受診者の1986年当時の平均年齢は50.8歳であった。有症状・有所見率が高かったのは、全身倦怠感、頭重・頭痛、咳嗽、喀痰、しびれ感で、各年度とも受診者の40%以上を占めた。身体の一部にでも黒色面皰、または、ざ瘡様皮疹を認める者はどの年度でも10%以上であった。各年度の受診者について有症状率および有所見率を比較したが、その年度間の変化は小さかった。これまでの検診データは電子化されているが、コーディングおよび入力後の点検に不十分な点が認められた。

A. 研究目的

油症発生(1968年)以降、30年以上経過し、急性期の患者に認められた皮膚・眼症状などの典型的症状は顕著でなくなり、各種自覚症状が主体を占めるようになってきている。この慢性症状の症状を把握し、患者の健康管理に役立てるため、1986年より全国統一検診が行なわれている。

1988および1993年の全国統一検診結果から、一部に認める典型症状に加え、軽視されがちな全体倦怠感、頭重・頭痛などの自覚症状に関してもなお血中PCBレベルとの関連がある事が知られている^{2,3)}。

しかしこれらの自他覚症状の時間的変化は連続的に把握されていない。本研究では各種自他覚症状の有症状・有所見率について、その頻度と時間的変化を報告する。

B. 対象

対象は、1986年から1997年までの12年間の全国油症患者追跡検診を受診した認定患者である。利用したデータベースには、個人ごとの識別番号が付けられていなかったため、氏名(漢字と読み仮名の両方)と生年月日により個人を識別した。氏名の表記方法の不統一、明らかな生年月日の誤記、年齢の計算違いも散見されたが、互いの情報を比較し、また時には他の情報(身長、体重等)をもとにして個人の特特定を行なった。

検討した自他覚症状は、統一検診票の項目のうち油症診断基準(1976年補遺)に述べられている重要所見および参考所見と合致または関連する項目である⁴⁾。ただし、月経不順に関しては閉経に関する情報が得られないため、今回の集計から除いた。内科検診票からは以下の項目を抽出した:自覚症状(全身倦怠感、頭重・頭痛、咳嗽、喀痰、腹痛、しびれ感);他覚

症状（呼吸音異常、肝腫、脾腫、感覚障害、肝・胆・脾エコー）。皮膚科検診票からは以下の項目を抽出した：自覚症状（最近の化膿傾向）；他覚症状（黒色面皰、ざ瘡様皮疹、色素沈着、爪変形）。眼科検診票からは以下の項目を抽出した：自他覚症状（眼脂過多）；他覚症状（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）。

上記検診項目について記載された結果を（所見有り/所見無し）、または（異常/正常）の2つのカテゴリーに分類した。結果の記載が3つ以上のカテゴリーに分類されている場合は、内科自覚症状項目に関しては（+または++）を所見有り、（-）を所見無し、と分類し、皮膚科他覚所見項目と眼科検診項目に関しては（+、++、または+++）を所見有り、（-または±）を所見無し、とした。集計および統計処理ソフトウェアには Stata Ver 6.0 を用いた⁹⁾。

C. 結 果

期間中に受診した認定患者は男性326名、女性360名の計686名であった。対象

者の1986年当時の平均年齢（range）は50.8（12 to 87）歳であった。Table 1. に男女別の年齢分布を示す。

延べ受診回数は3417人・回で、平均受診回数は4.98回であった。Table 2. に年ごとの受診者数の変化を示す。1986年には396名が受診したが、次年度からは300人程度となり、年と共に次第に減少して1997年には238名にまで減少した。入れ替わりも多く、どの年度でも初めて検診を受ける患者とその年が受診の最後の年となる患者がいた。

Table 3. に患者の受診回数を示す。受診者の約4分の1は1回のみ受診であった。2回受診した者は13%、3回受診した者が10%で、受診回数が11回の者と12回の者、すなわち1回のみ受診しなかった者と全回受診者、はそれぞれ7%であった。受診回数の分布に男女間の差は僅かであった。

Table 4. に初回受診と最終受診の間の年数を示す。初回-最終受診間隔で最も多かったのは0年（1回のみ受診）で全体の25%であったが、次に多かったのは11

Table 1. Age distribution of the subjects. The age as of 1986 and its distribution (%) were shown.

Age	Sex		Total
	Male	Female	
10 - 19	12 (3.68)	12 (3.33)	24 (3.50)
20 - 29	34 (10.43)	25 (6.94)	59 (8.60)
30 - 39	35 (10.74)	46 (12.78)	81 (11.81)
40 - 49	38 (11.66)	62 (17.22)	100 (14.58)
50 - 59	106 (32.52)	105 (29.17)	211 (30.76)
60 - 69	73 (22.39)	72 (20.00)	145 (21.14)
70 - 79	26 (7.98)	34 (9.44)	60 (8.75)
80 - 89	2 (0.61)	4 (1.11)	6 (0.87)
Total	326	360	686

Table 2. Number of patients admitted to the annual nationwide health examination for Yusho in each year. Number of patients who had the first examination and the last examination in the year were also shown.

Calendar year	Number of patients admitted	Number of patients first admitted	Number of patients last admitted
1986	396	396	66
1987	297	86	28
1988	292	42	35
1989	300	47	46
1990	315	24	38
1991	276	14	18
1992	270	9	36
1993	277	17	34
1994	270	11	41
1995	246	12	48
1996	240	13	58
1997	238	15	238

年（1986年と1997年に受診）で、22%が該当した。

Table 5. に各年度での有所見率と有症状率を示す。集計作業時に判明したが、一部の追跡検診班では年度によって不明値（記載無し）が異常に多くなり、集計が困難となった。これは、所見無しを正しくコーディングしていなかった為と考えられる。このため、集計時には受診者中の有所見・有症状者の割合をもって有所見・有症状率とした。この処置により真に不明値の場合でも所見無しとみなされるため、この表の有所見率および有症状率は実際の値の下限を示していると解釈される。

内科検診票からの自覚症状（全身倦怠感、頭重・頭痛、咳嗽、喀痰、腹痛、しびれ感）はいずれも高い有症状率を示し、どの項目もほとんどの受診年で40%を越えている。腹痛の有症状率は他の自覚症状より低かったが、それでも30%を越える年

度がほとんどであった。他覚症状では肝・胆・脾エコーが他の項目より高く、しかも増加しつつある印象を受ける。

皮膚科検診票からの自覚症状（最近の化膿傾向）はどの年度も15%以上の有症状率を示した。他覚症状では、身体の一部でも黒色面皰または、ざ瘡様皮疹が認められる者が受診者の10%以上を占め、色素沈着についても身体の一部でも症状がある者が10%程度あった。

眼科検診票からの自覚症状（眼脂過多）はどの年度も10%以上の所見率で、他覚症状（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）については年度による差が大きい。

D. 考 察

今回利用した検診データは電子化されているが、コーディングおよび入力後の点検に明らかに問題となる点が認められ

Table 3. Number of health examination received per person.

Number of health examination received	Men	Women	Total	(%)
1	81	87	168	(24.5)
2	37	54	91	(13.3)
3	30	36	66	(9.6)
4	24	24	48	(7.0)
5	25	20	45	(6.6)
6	14	18	32	(4.7)
7	21	18	39	(5.7)
8	19	23	42	(6.1)
9	15	19	34	(5.0)
10	16	15	31	(4.5)
11	19	26	45	(6.6)
12	25	20	45	(6.6)
Total	326	360	686	(100.0)

Table 4. Number of years between the first and last health examinations received.

Number of years between the first and last health examinations	Men	Women	Total	(%)
0	81	87	168	(24.5)
1	15	21	36	(5.2)
2	22	21	43	(6.3)
3	17	24	41	(6.0)
4	14	16	30	(4.4)
5	7	12	19	(2.8)
6	17	16	33	(4.8)
7	22	16	38	(5.5)
8	16	21	37	(5.4)
9	12	22	34	(5.0)
10	29	25	54	(7.9)
11	74	79	153	(22.3)
Total	326	360	686	(100.0)