平成12年度厚生科学研究費補助金
（生活安全総合研究事業）

熱媒体の人体影響とその治療法に関する研究

平成12年度研究報告書

平成13年3月

主任研究者　小栗　一太

平成12年度研究報告書

熱媒体と人体影響とその治療法に関する研究

研究班構成員氏名

主任研究者	九州大学大学院薬学研究院 分子衛生薬学分野 教授	小栗　一太
分担研究者	九州大学大学院歯学研究院 歯内疾患制御学分野 教授	赤峰　昭文
	福岡県保健環境研究所 保健科学部 部長	飯田　隆雄
	九州大学大学院医学研究院 眼科学分野 助教授	石橋　達朗
	長崎大学医療技術短期大学部 作業療法学科 助手	沖田　実
	長崎大学医学部 皮膚科学教室 教授	片山　一朗
	福岡大学医学部 第一病理学 教授	菊池　昌弘
	九州大学大学院医学研究院 皮膚科学分野 助教授	古賀　哲也
	中村学園大学 食物栄養学科 教授	古賀　信幸
	福岡県保健環境研究所 管理部情報管理 課長	篠原　志郎
	長崎大学医学部 皮膚科学教室 講師	清水　和宏
	福岡大学医学部 第三内科学教室 講師	辻　博
	九州大学大学院医学研究院 予防医学分野 助手	徳永　章二
	九州大学大学院医学研究院 附属胸部疾患研究施設 助教授	中西　洋一
	福岡大学医学部 皮膚科学教室 教授	中山樹一郎
	九州大学医療技術短期大学部 助教授	長山　淳哉
	九州大学大学院歯学研究院 口腔機能修復学 助手	橋口　勇
	九州大学大学院医学研究院 皮膚科学分野 教授	古江　増隆
	第一薬科大学 物理分析学教室 教授	増田　義人
	九州大学医学部附属病院 神経内科 助教授	山田　猛
	産業医科大学 産業生態科学研究所 臨床疫学教室 教授	吉村　健清
	長崎大学医療技術短期大学 作業療法学科 教授	吉村　俊朗
		（五十音順）
研究協力者	産業医科大学 産業生態科学研究所 産業保健経済学教室 教授	池田　正人
	長崎大学医学部 皮膚科学教室	小川　文秀
	福岡県保健環境研究所 専門研究員	片岡恭一郎
	産業医科大学 産業生態科学研究所 臨床疫学教室	金子　聰
	九州大学医学部附属病院 神経内科 教授	吉良　潤一
	福岡大学医学部 皮膚科学教室 助教授	桐生　美麿
	福岡県保健環境研究所 専門研究員	竹中　重幸
	日本食品衛生協会 リサーチレジデント	戸高　尊
	福岡県保健環境研究所 生活化学課 課長	中川　礼子
	産業医科大学 産業保健学部 第一看護学	西坂　和子
	九州大学大学院歯学研究院 歯内疾患制御学分野 助手	橋口　勇
	福岡女子大学 人間環境学部 栄養健康学科	早渕　仁美
	福岡県保健環境研究所 研究員	平川　博仙
	九州大学医学部附属病院 神経内科	由村　健夫
		（五十音順）

目　次

研究班構成員氏名　・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・（2）

１．平成12年度総括研究報告書
「熱媒体の人体影響とその治療法に関する研究」
主任研究者　小栗　一太　・・　1

２．平成12年度分担研究報告
「熱媒体の人体影響とその治療法に関する研究」
分担研究者　赤峰　昭文　・・　7
橋口　勇

「2000年度の福岡県油症患者の皮膚症状の臨床的評価」
分担研究者　古賀　哲也　・・１２
古江　増隆
中山樹一郎
研究協力者　桐生　美麿

「平成12年度の油症患者皮膚症状の臨床的解析」
分担研究者　中山樹一郎　・・１５

「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　・・１６

「熱媒体の人体影響とその治療等に関する研究
油症患者の末梢神経障害　－油症検診票の分析」
分担研究者　山田　猛　・・１７

「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　・・１９

「油症患者におけるリンパ球幼若化反応の検討」
分担研究者　辻　博　・・２０

「油症患者の遺伝毒性評価」
分担研究者　長山　淳哉　・・２２

「油症患者における血中 Cu、Zn-Superoxide dismutase 濃度の検討」
分担研究者　清水　和宏　・・２５
片山　一朗
研究協力者　小川　文秀
「油症患者における血中一酸化窒素濃度と
臨床症状および検査データとの検討」
分担研究者　清水　和宏　・・２７

小川　文秀
「油症患者追跡調査」
分担研究者　吉村　健清　・・３０

西阪　和子
池田　正人
「油症患者の自他覚症状と血中 PCB 濃度の関連
－ 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　・・３４

「熱媒体の人体影響とその治療法等に関する研究
－ダイオキシン類と臨床所見、検査項目との相関について－」
分担研究者　篠原　志郎　・・４３
片岡恭一郎

「油症患者血中ダイオキシン類追跡調査」
分担研究者　飯田　隆雄　・・４７

平川　博仙
戸高　尊
中川　礼子

「油症患者 30 年間の PCBs 及び PCDFs の変遷」
分担研究者　増田　義人　・・５１

「コプラナーPCBによるラット肝カルボニックアンヒドラーゼIII（CAIII）
の発現抑制　－ラットCAIII遺伝子の5'-flanking regionの解析－」
分担研究者　小栗　一太　・・５６

「コプラナーPCBによる小胞体局在性ストレスタンパク質
GRP78レベルの低下　－mRNA　レベルでの検討－」
分担研究者　小栗　一太　・・６３

「高蓄積性PCB代謝物メチルスルフォン体の生成酵素の解明」
分担研究者　古賀　信幸　・・６８

「PCBsによる細胞死誘導に関する検討」
分担研究者　中西　洋一　・・７１

「カネミ油症検診者におけるCK上昇の意義」
分担研究者　吉村　俊朗　・・７３
沖田　実

平成１２年度総括研究報告書

熱媒体の人体影響とその治療法に関する研究

主任研究者　小栗　一太　九州大学大学院薬学研究院　分子衛生薬学専攻分野　教授

研究要旨　油症患者検診を通して患者の病的障害の把握に努めると共に、原因油摂取によって惹起される病状の抽出について検討を継続した。患者の歯科検診の結果、歯周炎や口腔内色素沈着がかなりの割合で観察され、また、神経症状においても自覚症状を訴える患者が多く、病的症状が依然として残存していることが明かになった。しかし、皮膚症状では程度は重篤ではなく、頻度も低下傾向にあることが確認された。また、眼症状でも他覚的所見は殆ど見いだせず、自覚症状についてもその程度は軽かった。油症患者における細胞性免疫の障害を理解する目的で、患者リンパ球の幼若化に焦点を当てて検討したが、これは体内PCB濃度と相関せず、油症患者にみられる細胞性免疫の障害にはリンパ球幼若化反応の関与は少なく、helper / inducer T細胞を示すCD4陽性細胞の増加が重要な役割を担っている可能性が考えられた。PCBの患者への健康影響を酸化的ストレスの発生状況から検討した結果、患者血中の消去系酵素であるsuperoxide dismutaseやストレス化学種の一つであるNOレベルと体内PCBとの関連性は検出されなかった。

油症患者では肝ガンのリスクが高いと言われてきた。しかし、これまでの解析では居住地域におけるガン発生率が高いことを十分には補正していなかった。そこで肝炎ウイルス感染の地域的特徴を考慮して解析した結果、長期経過段階でのPCB、PCDFの肝臓がん死亡リスクへの影響は、かなり低くなっていることが確認された。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と血中PCB濃度の間の関連を検討した。皮膚科検診項目のうち黒色面皰（躯幹）と、ざ瘡様皮疹（外陰部と臀部）の有所見率は、血中PCB濃度と統計学的に有意な正の関連を示す事が多かった。これらの項目が血中PCB濃度と正の関連を示す傾向は、油症患者全国統一検診が開始されて以来顕著な減少が見られず、将来も継続すると予想された。

1998年および1999年の油症患者の血中ダイオキシン類濃度レベルの追跡調査を行った。その結果、PCBパターンがA、BおよびBCの患者は依然として、高濃度のダイオキシン類の残留が認められた。患者体内の油原因物質の濃度推移から事件発生直後の体内濃度を推定した。その結果、福岡油症患者における脂質濃度当りの全PCB及びTEQ濃度は事件直後では、それぞれ75 ppm及び40 ppbであったものと推測された。

毒性発現に関する基礎的検討からは以下のような成績を得た：１）コプラ

ナーPCBによって抑制されるカルボニックアンヒドラーゼ III (CAIII) の低下機構を解明するため、ラットCAIII遺伝子の5'上流域約 1.5 kbpの塩基配列を解読した。この結果より、肝CAIIIの発現抑制にAh-レセプターが関与している可能性が示唆された。2）コプラナーPCB によって同様に低下するシャペロン様タンパク質肝 GRP78 については、mRNA レベルの低下ではなく、翻訳障害やタンパク質の分解が亢進しているなどの可能性が示された。3）肝貯留性および酵素誘導効果の強い PCB 代謝物の生成機構に関する検討を加え、2,5,3',4'-TCBのメチルスルフィド体の酸化におけるフラビン含有モノオキシゲナーゼとP450の寄与は動物種によって相違することを明かにした。4）ガン抑制遺伝子産物p53 の発現状況が異なる数種のヒト細胞株を使用し、*in vitro* においてPCBs の p53 を介したアポトーシス誘導について検討した。その結果、PCBsによるアポトーシス誘導はp53に非依存的であるものと推測された。5）油症患者でのクレアチン・ホスホカイネースの上昇の機構を理解するため、ラットを用いた動物実験を行った結果、PCBは筋細胞膜構成成分を変化させる可能性が示唆された。

A. 研究目的

油症事件発生後、３４年あまりが経過し、一部の患者には未だに病的障害が観察されるが、多くの患者については症状は軽微になっている。現在は症状の悪化が観察されても、それが PCB 摂取と関連するのか、あるいは単なる老年期障害であるのかが識別困難な場合が多い。このように、油症患者の病的状態については、少なくとも事件発生当時に認められた皮膚症状のような悲惨な急性症状は大きな問題ではなくなってきている。しかし、本研究でのこれまでの成果により、免疫機能低下の可能性など、新たな問題が浮上してきている。また、後世代に与える影響も今後注意深く観察する必要があろう。本研究では、未だに未解明部分の多い PCB 類の毒性発現機構を解明すると共に、患者の慢性的病態の把握を行い、これに立脚した患者の健康管理増進を目指して検討を継続した。

以前の研究から、患者においては肝ガンのリスクが高まっていることが示唆されていた。しかし、九州地区では他の地域と比較して肝ガン発生頻度が高いという特殊性があり、油症とガンとの関連性はこの地域性をも考慮する必要がある。そこで本年度は、このような問題を考慮してガンに対する PCB 摂取の影響を再評価する検討も行った。

B. 結果および考察

1．油症患者検診結果

平成１２年度の福岡県油症患者一斉検診時の患者の歯科症状について検査を行った結果、病的歯周ポケットや口腔内色素沈着が高頻度（60.5% 以上）に観察された。一方、皮膚科検査の結果では、重症度の低い患者が増加し、 症状の軽快化が著明になった。新しいタイプの皮疹はほとんど見られなかった。このことより、油症患者の皮膚症状がここ数年でさらに改善する可能性があることが示唆された。眼症状に関しても、 自覚症状では、眼脂過多の訴えが多かったが、その程度は軽く、油症の影響とは考えにくかった。

他覚所見のうち、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。従って、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と考えられた。

2．油症患者血液を用いた健康影響調査

油症患者においては、高率に免疫グロブリンの上昇および抗核抗体をはじめとする自己抗体の出現が観察される。血中PCB高濃度油症患者は血中PCB低濃度患者に比べhelper / inducer T細胞を示すCD4陽性細胞の増加が認められ、油症患者での免疫グロブリン上昇や自己抗体出現の原因となっている可能性が示唆されていた。本年度は、細胞性免疫の障害とリンパ球機能との関連性を明らかにするため、リンパ球機能検査としてmitogen刺激によるリンパ球幼若化反応を検討した。その結果、血中PCB濃度とmitogen刺激によるリンパ球幼若化反応の間に相関はみられず、血中PCB低濃度群と高濃度群の間にも差は認められなかった。このことから、油症患者にみられる細胞性免疫の障害にはリンパ球幼若化反応の関与は少ないと考えられた。

油症患者における発ガンリスクを調査する一貫として、14名の油症患者と18名の健常者（いずれも年齢は45歳以上）につき、末梢血リンパ球培養細胞の姉妹染色分体交換（SCEs）誘発頻度を比較した。その結果、患者群のほうが若干高かったが、統計学的な有意差は認められなかった。

PCBによる酸化的ストレスとそれが長期的に健康に及ぼす影響を評価する目的で油症患者と正常健常人の血清Cu, Zn-superoxide dismutase (SOD) 濃度をELISA法を用いて測定した。その結果、血中のPCBおよびPCQ濃度との間に相関を認めなかったが、患者血清中のCu, Zn-SOD濃度は対照健常人に比して有意に低いことを観察した。従って、患者においてはCu, Zn-SODが疲弊状態にあるか多く消費されている可能性等が考えられ、このような状態の継続は近未来に発癌を含めた多臓器障害の出現に発展する可能性が考えられた。また、血清中NO酸化物と臨床検査値や生活習慣との関連性を検討したが、これについては男性患者でのCPKを除いて、関連するものは見いだせなかった。

3．健康影響に関する疫学的解析

これまで油症患者では肝ガンによる死亡のリスクが高いことが危惧されていた。しかし、認定患者がB型及びC型肝炎ウィルス感染率の高い九州地区に多いことから、肝臓ガン死亡のリスクは肝炎ウィルス感染率が高いためである可能性も残されていた。そこで、別の年齢階級別肝臓癌死亡率を用い、肝ガン死亡の地域的分布の偏りを補正して死亡リスクを評価した。その結果、地域補正を行っても暴露直後の肝ガン死亡のリスクは高くなっており、これが暴露直後の高濃度のPCB、または、PCDF等の影響による可能性は否定できない。しかし、暴露から十数年経過した十年間ほどのリスクは、依然高い傾向にはあるが有意な違いは検出されなかった。一方、PCBやPCDF等の肝中濃度は患者においては通常人の数倍から１０倍程度もの差があると推定される。しかし、長期経過後の発ガンリスクについては上述の通り有意差が認められないことから、PCDF等の長期暴露による肝臓ガン死亡リスクへの影響は、あったとしても非常に小さいものであると推定された。

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と血中PCB濃度の間の関連を検討した。この解析では統一した統計学的手法を用い、交絡要因と考えられる性・年齢を調整して12年間に渡る検診結果の有症率と血中PCB濃度の関連を調べた。その結果、検診年度が違えば対象者の多くが入れ替っているにも関わらず、いくつかの検診項目、例えば皮膚症状の黒色面皰やざ瘡様皮疹では統計学的に有意な関連がしばしば観察された。時間経過と共に血中PCB濃度の高い対象者は濃度が減少する傾向が観察され、血中PCB濃度分布の範囲も狭まっていた。これらは一般的には目的変数である有所見率との関連を弱める方向に働く要因である。しかし、黒色面皰とざ瘡様皮疹の有所見率は血中PCB濃度との関連が弱まってはいなかった。これらの検診項目の有所見率については、血中PCB濃度との正の関連が今後も継続していく可能性がある。内科検診項目の有所見率はしばしば血中PCB濃度と負の関連を示したが、その医学的意義は不明である。1995～1997年度の福岡県油症患者の解析からは、男性におけるPenCDFやコプラナーPCB体内含量と中性脂肪やβ－リポ蛋白量との間に強い相関が認められた。

4．油症患者体内のPCBおよび関連物質の分析

1998年および1999年の一斉検診時に採取された患者血液を用いて、ダイオキシン類の分析を行った。1998年に採血した血中ダイオキシン類レベルは、A、B、BCおよびCパターンの患者において、それぞれ、健常者の7.5倍、4.7倍、3.7倍および1.5倍であった。1999年に採血したサンプルでは、A、B、BCおよびCパターンで、それぞれ、健常者の11倍、5.9倍、3.3倍および1.8倍であった。従って、油症患者血中ダイオキシン類濃度レベルは、A、BおよびBCパターンの患者で依然として高値であることが確認された。

PCB等の体内からの減衰状況を精密に知る目的で、福岡油症患者5名より、1982年から1998年にかけて8～11回採血したサンプルおよび台湾油症患者3名より事件直後の1980年から1995年にかけて7～8回採血したサンプルにつき、PCB異性体6種及びPCDF異性体3種の濃度を測定した。2,3',4,4',5-penta-CBを除く5種のPCB異性体は台湾油症患者では半減期4.2～6.0年で減少し、福岡油症患者では半減期が9.1～18.4年となり、減衰速度は遅くなった。2,3',4,4',5-penta-CBは台湾油症患者において比較的に速く（半減期1.6年）減衰しており、速やかに油症に特異なAパターンを形成したものと考えられた。減衰データを基に推算すると、福岡油症患者における全PCB及びTEQ濃度（脂質当り）は事件直後では、それぞれ75 ppm及び40 ppbであったものが、30年経過した現在では、それぞれ2.3 ppm及び0.6 ppbにまで減少したものと推測された。

5．毒性発現機構に関する基礎的検討

1）コプラナーPCBによるラット肝カルボニックアンヒドラーゼIII (CAIII)の発現抑制ーラットCAIII遺伝子の5'-flanking regionの解析ー：

本研究班では、高毒性PCBは生理的に重要な機能をもつタンパク質の発現量を変化させることによって毒性を惹起するとの作業仮説のもとに検討を行い、多くのタンパク質の変動を明らかにしてきた。本年度は、そのうちの一種であり、細胞内シグナル伝達に機能することが推定されている肝サイトソルのCAIIIについて、その発現変動機構を解明する目的で遺伝子調節領域の解読を行った。その結

果、ラットCAIII遺伝子の5'-上流域には、Ah-receptor (AhR) 複合体が結合しうるxenobiotic responsive element (XRE) に類似した配列が2箇所存在することが明らかになり、肝CAIIIの発現抑制にAhRが関与している可能性が示唆された。

2） コプラナーPCBによる小胞体局在性ストレスタンパク質GRP78レベルの低下ーmRNAレベルでの検討ー：

上記1）の冒頭に紹介した一連の研究から、コプラナーPCBによって発現低下する他のタンパク質としてGRP78が明かにされている。本タンパク質はシャペロンとして細胞内タンパク質の品質管理や成熟化に関与することが推定されている。今回の研究では、肝GRP78 mRNAレベルがPenCB投与によっても変化しないことを明らかにした。従って、GRP78タンパク質レベルの減少には、転写抑制やmRNAの分解促進などのmRNAレベルの低下は反映していない可能性があり、翻訳障害やタンパク質の分解が亢進しているなどの可能性が示された。

3） 高蓄積性PCB代謝物メチルスルフォン体の生成酵素の解明：

ある種のPCBの3-メチルスルフォン（$MeSO_2$）体は、肝へ特異的に蓄積し、母化合物より遙かに強いフェノバルビタール型チトクロームP450誘導能を有していることが明らかになっている。従って、このタイプの代謝物の生成機構を明かにすることは、毒性学的に重要と考え、検討を行った。3-MeS-及び4-MeS-2,5,3',4'-TCBを基質として、肝ミクロゾームによるS-酸化反応におけるP450あるいはフラビン含有モノオキシゲナーゼ（FMO）の寄与を明らかにするため、阻害剤および動物種差を調べた。その結果、2,5,3',4'-TCBのMeS体の酸化におけるFMOとP450の寄与は動物種によって相違することを明かにした。

4） PCBsによる細胞死誘導に関する検討：

PCB、PCDFによる気道上皮細胞の傷害とアポトーシスとの関連をガン抑制遺伝子*p53*の関与という観点から検討を加えた。実験にはヒト気道上皮細胞株A549（野生型*p53*）、NCI H1299（*p53*遺伝子欠失）、BEAS-2B（p53蛋白不活化）、ならびにmouse fibroblast NIH-3T3（野生型*p53*）を使用し、*in vitro*においてPCBsがp53を介したアポトーシスの誘導について検討した。各種濃度のPCBsを添加して培養しtrypan blue dye exclusion testにより細胞死の誘導を検討した。その結果、p53蛋白の有無もしくは不活化に関わらず、20 μg/ml前後の濃度で細胞死が誘導されることが示された。また、野生型*p53*を有する細胞株においてp53が蛋白レベルで誘導されないことから、上皮細胞において、PCBはp53非依存的に細胞死を誘導するものと考えられた。

5） 油症検診者におけるCK上昇の意義：

血清クレアチン・ホスフォカイネース（以下、血清CK）の上昇が油症検診者の約20％に認められ、血中PCB濃度高値がこの要因の一つである可能性を報告してきた。この可能性を検証する目的で、ラットを用いた動物実験を行った結果、筋線維直径の減少が観察された。また、PCB投与群では、筋細胞膜のフリーズフラクチャーでorthogonal arrayが増加し、particle密度とCaveolae密度では差を認めなかった。これらのことから、PCBは筋細胞膜構成成分を変化させる可能性があると推定された。

C. 結　論

油症患者検診を通して患者の病的障害の把握に努めると共に、原因油摂取に

よって惹起される病状の抽出について検討を継続した。軽微ではあるが、油症患者には歯周および皮膚症状を中心とした病的症状が依然として残存しており、中でも皮膚症状は体内 TEQ との相関性が高いことが追認された。詳細な疫学的調査によって、原因油摂取後長期経過した油症患者での肝ガンリスクが体内 PCB によって上昇している可能性はほぼ否定され、この点は朗報であろう。しかし、免疫能低下や内分泌系に及ぼす影響などに関しては依然問題が残存しており、これらが感染症等に対する感受性増加や後世代影響への悪影響に直結する可能性は否定できない。従って、今後も注意深く経過を観察すると共に、免疫系や内分泌撹乱の発生機構をより明確に解明し、これを基盤とした対策の構築が望まれる。体内 PCB 類のモニタを継続することも患者のケアと今後の研究の方向性や健康維持法提案に当たって欠くことはできない。PCB 類の毒性の多面性を考えると、本物質の作用機構も多岐に渡るものと予想される。本研究班では、免疫異常の理解のための研究に加えて、酸化的ストレスと慢性疾患との関連性、PCB 類の毒性発現に直結する生体内因子の特定、PCB による細胞障害性の分子機構あるいはPCB の体内変化と代謝物の毒性への影響等について多角的な検討を行っている。これらの基礎研究は方向性としては妥当なものと思慮するので、継続して実行し、患者の処置法構築や有害性の理解を促進すべきものと考える。

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　赤峰　昭文　九州大学大学院歯学研究院　歯内疾患制御学分野　教授
橋口　　勇　九州大学大学院歯学研究院　歯内疾患制御学分野　助手

研究要旨　平成12年度の福岡県における油症一斉検診時に歯科を受診した油症認定患者を対象に、歯周炎ならびに口腔内色素沈着の罹患率を調べた結果、いずれも健常者に対して高い割合を示した。また、根尖性歯周炎由来と思われる歯肉瘻孔も9名の患者に認められた。これらのことから、PCB等の影響は依然として残っており、その結果口腔内の臨床症状の発現に結び付いていると考えられる。

A.研究目的

油症患者における最も顕著な口腔内所見として口腔粘膜の色素沈着が挙げられる。また、一斉検診時に歯周疾患の異常を訴える油症患者が比較的多い。これらのことより、油症患者の歯周疾患ならびに口腔内色素沈着の罹患状況を調査し、歯周組織に及ぼすPCB等の影響について検索すると共に色素沈着に与える影響についても検討を加える。

B.方　法

平成12年度の福岡県油症一斉検診時に歯科を受診した油症認定患者を対象として、視診やX線診と同時に歯周ポケット診査を行った。歯周ポケット診査はRamfjordが提唱している方法に準じて行った。

表1　油症患者の年代別受診者数

年代	男性	女性	計
30代	1（1）	1（1）	2（2）
40代	3（3）	5（5）	8（8）
50代	3（3）	8（8）	11（11）
60代	13（13）	14（13）	27（26）
70代	7（6）	17（15）	24（21）
80代	2（1）	2（0）	4（1）
計	29（27）	47（42）	76（69）

（　）：歯周ポケット診査対象歯が少なくとも1歯以上残存している患者数

C.結　果

平成12年度に歯科を受診した油症認定患者は男性29名、女性47名、計76名であった（表1）。主訴としては、歯周疾患の異常を訴えるものが最も多く25名（歯肉腫張11名、歯牙挺出感9名、歯肉出血5名）で、ついで義歯不適合（10名）の訴えが多かったが、口腔内色素沈着による審美障害の訴えはなかった。

歯周ポケット診査において3 mm以上のいわゆる病的歯周ポケットを1歯でも有している患者は、無歯顎患者および歯周ポケット診査対象歯を全て喪失している患者7名を除く69名中63名（91.3％）と高

い割合を示した（表2）。同様に3 mm以上の歯周ポケットを有する歯牙は、285の総被検歯のうち188歯（65.9 %）であった。また3 mm以上の歯周ポケットを有する歯牙の割合を部位別に比較すると、右側下顎第1大臼歯が72.7 %と最も高い値を示し、以下左側下顎第1小臼歯（71.8 %）、右側上顎第1大臼歯（69.8 %）、左側上顎第1小臼歯（64.7 %）、右側下顎中切歯（64.7 %）、左側上顎中切歯（52.5 %）の順であった（表3）。

口腔粘膜に色素沈着を有する者は男性18名（62.1 %）、女性28名（59.6 %）、計

表2　3 mm以上の歯周ポケットの分布状態

罹患歯数	0		1		2		3		4		5		6		計
年代＼性別	男性	女性	男性	女性	男性	女性	男性	女性	男性	女性	男性	女性	男性	女性	（名）
30代	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	2
40代	0	2	1	0	0	1	0	0	0	1	2	1	0	0	8
50代	0	1	1	1	0	3	0	1	1	2	1	0	0	0	11
60代	0	2	2	5	5	1	1	1	4	2	0	1	1	1	26
70代	1	0	2	2	0	4	1	1	2	7	0	1	0	0	21
80代	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
計（名）	1	5	6	8	5	9	2	4	8	12	4	3	1	1	69

表3　部位別の3 mm以上の歯周ポケットを有する歯牙数

	部位	6⌋	⌊1	⌊4	4⌉	1⌉	⌈6	計
男性	罹患歯数	12	12	13	18	15	11	81
	総被検歯数	14	14	18	22	18	12	98
	%	85.7	85.7	72.2	81.8	83.3	91.7	82.7
女性	罹患歯数	18	12	20	22	18	17	107
	総被検歯数	29	32	33	33	33	27	187
	%	62.1	37.5	60.6	66.7	54.5	62.9	57.2
計	罹患歯数	30	24	33	40	33	28	188
	総被検歯数	43	46	51	55	51	39	285
	%	69.8	52.2	64.7	72.7	64.7	71.8	65.9

46名（60.5％）で、男性の方が高い発現傾向を示した。また、60歳未満の患者では21名中17名（80.9％）に色素沈着が認められたのに対し、60歳以上では55名中29名（52.7％）にしか認められず、加齢と共に色素沈着の発現率は低下していた（表4）。部位別にみると、歯肉の色素沈着が最も多く、次いで頬粘膜、口蓋粘膜の順で認められたが、口唇には観察されなかった。色素沈着の程度をみると、＋が最も多く、以下±、＋＋の順であった（表5）。パントモグラフを用いて根尖性歯周炎の発現に関して検索を行った。パントモグラフで明らかな根尖透過像を有する患者数は、無歯顎患者ならびに歯周診査対象歯を全て喪失している患者を除いた69名中38名（55.1％）であった。加えて、今回9人（12.9％）の患者に歯肉に瘻孔が認められた。瘻孔の原因と思われる歯牙周囲の歯周ポケットはあまり深くなく、パントモグラフでは当該歯根周囲にX線透過像が認められた。

D.考　察

3mm以上のいわゆる病的歯周ポケットを1歯でも有している患者の割合は91.3％と平成6年度（93.2％）[1]、平成8年度（85.1％）[2]、平成10年度（97.2％）[3]に比較してほぼ同様の発現率を示した。しかし、平成11年度の発現率（78.1％）に比較すると20％近く上昇しており、わずか1年でこのように急激に歯周ポケットの発現率が増減する機序に関しては不明である。比較的浅い歯周ポケットは外科処置を行わなくてもブラッシングを行うことで歯肉の炎症が消退しその結果歯周ポケットの深さが減少すること、あるいはその逆のことを臨床の場でよく経験する。平成10年度油症一斉検診における油症患者の総被検歯349歯のうち4mm以上の歯周ポケットを有する歯牙は87歯（24.9％）であり[3]、今回の検索でもほとんどが4mm未満であった事から、上記のような結果が得られたものと考えられる。

ところで、今回の検診結果を過去の報告[1)2)3)]と比較すると、歯周ポケットはプラークコントロールの困難な臼歯部の歯牙で多く発現しているものの、比較的清掃が容易な前歯部においても高い発現率を示した。油症患者においても歯周ポケットの成立の直接の原因としてはプラークが考えられるが、PCB等の影響が残存しておりその結果辺縁歯周組織の炎症が修飾されている可能性が考えられる。

今回の検診において口腔内の色素沈着の発現率は60.5％であり、過去の報告[2)3)]と同様に発現率は女性に比べて男性で高く、また60歳以上の患者に比較して60歳未満の患者で高い傾向を示した。眼科や皮膚科領域における報告[4)5)]では特異的な色素沈着は経年的に減少していることが報告されている。しかし、今回得られた発現率60.5％という値は平成8年度（57.3％）、平成10年度（58.2％）に比べて同程度の値であった。色素沈着の消失に関する詳細な機序に関しては不明な点が多く、今後の検討課題としたい。ところで、平成12年度においては歯周ポケット診査対象歯牙は一人当たり4.1本と減少していたが、加齢に伴う残存歯牙数の減少率と歯周ポケット診査対象歯牙の減少率とは同様の傾向を示すことから、一人当たりの残存歯牙数が減少していることが示唆される。歯牙数の減少にも関わらず色素沈着率の低下が認められなかったことは、歯牙の喪失という口腔内環境の変化は色素沈着の消退には直接関与していないことを示唆しているのかもしれない。

今回新たに根尖性歯周炎の罹患状況について検討を行った。その結果、過半数の

表４　色素沈着を有する患者数

年代＼性別	男性	女性	計（%）
３０代	1	1	2（１００.0）
４０代	3	3	6（　７５.0）
５０代	2	7	9（　８１.8）
６０代	9	7	１６（　５９.3）
７０代	3	１０	１３（　５４.2）
８０代	0	0	0（　0　）
計	１８	２８	４６（　６０.5）

%は各年代の受診患者数に対する百分率

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
±	5	7	4	7	2	1	0	0
%	１７.２	１４.９	１３.８	１４.９	6.9	2.1	0	0
＋	5	１２	7	１１	3	5	0	3
%	１７.２	２５.５	２４.１	２３.４	１０.３	１０.６	0	6.4
＋＋	3	1	3	1	0	1	0	0
%	１０.３	2.1	１０.３	2.1	0	2.1	0	0
計	１３	２０	１４	１９	5	7	0	3
%	４４.８	４２.６	４８.３	４０.４	１７.２	１４.９	0	6.4

%は、受診患者数（男性２９名、女性４７名）に対する百分率

患者で根尖性歯周炎が認められ、また根尖性歯周炎由来と思われる歯肉瘻孔が12.9％と高い頻度で観察された。辺縁性歯周炎の直接の原因はプラーク中の細菌刺激であるが、同様に根尖性歯周炎の主たる発症原因も根管系由来の細菌因子と考えられている[6]。興味深いことに、辺縁性歯周炎罹患患者の歯肉溝から分離され辺縁性歯周炎と深い関連を有するPorphyromonas、Prevotella、Fusobacterium や Capnocytophaga 属のような細菌が感染根管内からも高頻度に検出されている[7]。PCBの作用によって全身抵抗力や免疫反応に異常が生じることが報告されており[8]、健常者に比べて根管系由来の細菌が容易に根尖歯周組織に侵襲する可能性を否定できない。加えて、根尖性歯周炎の主な臨床症状の一つとして辺縁性歯周炎と同様に歯槽骨の吸収が挙げられるが、PCBはCa代謝異常を惹起することも知られている[9]。以上のことから、PCBが辺縁性歯周炎と同様に根尖性歯周炎の発症にも影響を及ぼしている可能性が考えられ、今後の検討課題としたい。

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 (1995).

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*, **88**, 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).

6) S. Kakehashi, Stanley HR and Fitzgerald RJ, The effects of surgical exposure of dental pulps in germ-free and conventional laboratory rats, *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol*, **20**, 340-349 (1965).

7) Seltzer S and Farber PA, Microbiological Factors in endodontics, *Oral Surg.Oral Med. Oral Pathol*, **78**, 634-645 (1994).

8) Vos JG and DeRoiji TH, Immunosuppressive activity of a polychlorinated biphenyl preparation on the humoral immune response in guinea pigs, *Toxicol. Appl. Pharmacol*, **21**, 549-555 (1972).

9) N. Yagi, M. Kimura and Y. Itokawa, Sodium, potassium, magnesium and calcium levels in polychlorinated biphenyl (PCB) poisoned rats. Bull. Environ. *Contam. Toxicol*, **16**, 516-519 (1976).

分担研究報告書

２０００年度の福岡県油症患者の皮膚症状の臨床的評価

分担研究者　古賀　哲也　　九州大学大学院医学研究院　皮膚科学分野　助教授
古江　増隆　　九州大学大学院医学研究院　皮膚科学分野　教授
中山　樹一郎　福岡大学医学部　皮膚科学教室　教授
研究協力者　桐生　美麿　　福岡大学医学部　皮膚科学教室　助教授

研究要旨　2000年度の福岡県油症患者一斉検診時の患者の皮膚症状について詳細な観察を行い、従来の皮膚重症度分類[1,2]にそって得たデータを統計学的に解析した。今回の調査の結果、近年の皮膚症状の自然軽快傾向がさらに明らかとなった。また、患者血中のPCBパターンでAパターンの患者のPCB濃度が7年前に比べて低下していることも明らかになった。このことより、油症患者の皮膚症状および血中PCB濃度が今後もさらに改善する可能性があることが示唆された。

A.研究目的

油症発症後30年が経ち、油症患者の皮膚症状ならびに血中PCB濃度も自然軽快がみられている。一方、慢性期には老化に伴う新しいタイプの皮疹の出現の可能性も考えられる。2000年度の一斉検診時に得られた皮膚症状に関するデータの分析を行い、油症患者の皮膚症状の現状を詳細に把握することを目的とした。

B.方　法

2000年度の福岡県の福岡市、北九州市、久留米市で行われた油症患者の一斉検診時に得られた皮膚症状（面皰、ざ瘡、色素沈着など）の程度をそれぞれの患者で詳細に記載し、全患者での重症度分類[1]あるいはデータの点数化[2]を行った。

C.結　果

受診者の75名（男性30名、女性45名）の分析結果より、皮膚重症度の0に分類された患者が45名（60％）となり、皮膚重症度の軽快化が著明になった（表1）。また、皮膚重症度得点数では0・1の患者が51名（68.0％）であり、低い点数の患者が増加していた（表2）。一方、新しいタイプの皮疹はほとんど見られなかった。血中のPCBパターンの分析ではA、B、BC、Cパターンの各比率は従来とそれほどの差はみられなかったが、Aパターンの患者での血中PCB平均濃度が4.45ppbであり、7年前の7.03ppbと比べ明らかな低下を示した（表3）。

D.考　察

今回の一斉検診時の皮膚症状の解析により、近年の傾向である皮膚症状の軽症化が明らかとなった。また、血中PCB濃度も低下傾向が明らかとなった。現在の油症患者の皮膚症状は、大部分の患者がきわめて軽症化しており[3]、1975年に作成された油症皮膚重症度評価試案[2]でも必ずしも客観的な評価とならない場合が生じており、さらに健康者の高齢に伴う皮疹

表1　皮膚重症度

重症度 ＼ 年度	1993年 例数（%）	1997年 例数（%）	2000年 例数（%）
0	41(47.7)	34(39.0)	45(60.0)
0　Ⅰ Ⅰ	7 4 (12.7)	13 9 (25.3)	3 3 (8.0)
Ⅰ　Ⅱ Ⅱ	2 0 (2.3)	7 12 (21.8)	6 3 (12.0)
Ⅱ　Ⅲ Ⅲ	21 8 (33.7)	8 3 (12.6)	5 10 (20.0)
Ⅲ　Ⅳ Ⅳ	3 0 (3.5)	1 0 (1.1)	0 0 (　0)
計	86	87	75

表2　皮膚重症度得点数

得点数 ＼ 年度	1993年 例数（%）	1997年 例数（%）	2000年 例数（%）
0・1	51(59.3)	54(62.1)	51(68.0)
2・3	21(24.4)	21(24.1)	10(13.3)
4・5	7(8.1)	7(8.0)	6(8.0)
6・7	4(4.7)	3(3.4)	6(8.0)
8・9	3(3.5)	1(1.1)	2(2.7)
10～13	0	1(1.1)	0(　0)
14～	0	0(　0)	0(　0)
計	86	87	75

表3　血中PCBパターン、血中PCB平均濃度、皮膚重症度得点数の相関性

パターン	1993年			1997年			2000年		
	例数	平均濃度(ppb)	平均重症度得点数	例数	平均濃度(ppb)	平均重症度得点数	例数	平均濃度(ppb)	平均重症度得点数
A	37	7.03	2.27	36	3.49	2.29 (n=35)	28	4.45	2.04
B	21	4.22	1.43	20	2.68	1.05 (n=19)	13	2.96	1.15
BC	1	1.60	1.00	4	2.65	2.00	3	2.58	0.67
C	30	3.27	1.30	29	2.19	1.14	31	2.60	1.77
計	89	5.04	1.72	89	2.85	1.62	75	3.35	1.72

との鑑別が難しい場合もある。油症発生以来ほぼ30年が経過し、患者の高齢化が目立つようになった。この社会的状況をふまえ、高齢化した患者の皮膚症状の変化がいかなるものであるかを詳細に把握することが必要である。今後の油症患者の検診では、患者の高齢化を念頭においた解析が益々重要なものとなろう。慢性期の老化に伴う皮疹も考慮した、簡明な新たな皮膚重症度評価基準の作成の時期にきていると思われる。

E. 参考文献

1) 利谷昭治 他, *福岡医誌*, **62,** 132 (1971).
2) 旭　正一 他, *福岡医誌*, **66,** 629 (1975).
3) 中山樹一郎 他, *福岡医誌*, **90,** 143 (1999).