分担研究報告書

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　福岡大学医学部　皮膚科学教室　教授

研究要旨　平成12年度の油症患者一斉検診時の油症皮膚症状の程度ならびに高齢化等に伴う皮膚症状の併発について詳細な観察をし、当該科が診察した患者群について解析した。今回の調査により、近年の油症皮膚症状の自然軽快化がさらに明らかとなり、また、一斉検診患者数の漸減傾向もみられた。一方、老人性疣贅、老人性皮膚掻痒症などの高齢化からくる皮膚疾患がめだってきた。また、爪白癬の高度な患者もみられた。

A.研究目的

油症発生後約30年が経ち、油症皮膚症状も慢性期となり自然消退傾向が目立つ。本年度も油症患者の一斉検診時の皮膚症状を詳細に観察し、油症皮膚症状の現状を解析した。

B.方法・結果

平成12年度の福岡市で検診した油症患者（当該科の担当分）の皮膚症状を観察し、油症皮膚症状（面皰、ざそう様皮疹、色素沈着）の程度をスコア化した。また、一般に高齢者に生じるといわれる老人性疣贅、老人性皮膚掻痒症や爪白癬の併発についても記録した。

結果は、皮膚重症度の軽快化がさらに明らかとなった。また、無症候の患者の増加が目立った。一方、老人性疣贅、老人性皮膚掻痒症や爪白癬が70％の患者でみられた。

C.考察

油症患者の高齢化から年々一斉検診の受診者数が減少している。これには皮膚症状の自然消退も要因としてあろう。実際，今回の検診時に何らかの油症皮膚症状を呈していた患者は全体の約30％程度であった。数年前には高度な皮膚症状のあった患者（重症度3以上）もスコアが2あるいは1と減少傾向にある。一方，患者の高齢化からくる皮膚症状の併発が目立ってきている。今後も注意深い経過観察が必要である。

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　石橋　達朗　九州大学大学院医学研究院　眼科学分野　助教授

研究要旨　平成12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臨床所見の把握および治療法の確立を目標とする。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12年10月12日、22日、24日および11月4日に行われた、平成12年度油症検診に訪れた受診者を検診した。受診者は79名であった。

C.結果・考察

受診者は79名で、昨年の73名に比べると少し増加していた。また、一昨年は81名であり、だいたい80名前後である。

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、白内障と診断されたり、白内障の手術を受けた受診者が多く見られた。さらに眼底疾患として、最近、高齢者の視力低下の原因として注目されている加齢黄斑変性と診断された者もあった。これらの疾患は油症とは直接因果関係は認められず、受診者の高齢化が主な原因と思われる。

分担研究報告書

熱媒体の人体影響とその治療法に関する研究
(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　　九州大学医学部附属病院　神経内科　助教授

研究要旨　油症発生から30年以上経過した時点での末梢神経障害について検討した。平成12年度の福岡県油症検診票の自覚的異常感覚、腱反射、感覚検査の項目について分析した。自覚的異常感覚は53名（72％）にみられ、男性23名（82％）、女性30名（65％）と男性に多く、かつ男性の方が重症と考えられた。これに対して四肢腱反射異常は23％、感覚低下は6％しかみられず、末梢神経障害の改善が示唆された。

A.研究目的

油症患者では四肢の脱力感、しびれ感といった末梢神経障害を示唆する症状がみられ、診断基準にも取り入れられている[1,2,3]。油症における末梢神経障害の長期予後を明らかにするために、油症発生から30年以上経過した時点での末梢神経障害について検討した。

B.方　法

平成12年度の福岡県における油症検診票を資料として、自覚的異常感覚、腱反射、感覚検査の項目について分析した。

異常感覚を半定量化するために、程度：＋＋=2、＋=1、－=0、頻度：しばしば=2、時々=1として、重症度＝程度×頻度によりスコア化した。

C.結　果

分析対象は男性28名、女性46名の計74名であり、年齢は27～87歳（平均64）であった。末梢神経障害に関連した既往歴を有する者は、腰痛症3名と糖尿病1名であった。

異常感覚は53名（72％）が訴え、男性23名（82％）、女性30名（65％）で男性に多かった。重症度の平均スコアは1.46であり、男性平均1.93、女性平均1.17で男性が有意に重症であった（$p = 0.0338$）。重症度と年齢の間には相関が認められなかった。

四肢腱反射は記載のあった62名のうち、正常48名、減弱11名（18％）、消失3名（5％）であった。腱反射異常と自覚的異常感覚の重症度の間には相関が認められなかった。

感覚低下は記載のあった47名のうち3名（6％）にしか認められず、自覚的異常感覚との関連は評価できなかった。

D.考　察

今回の検討では自覚的異常感覚は高頻度にみられ、男性の方が女性よりも多く重症であった。これに対して四肢腱反射減弱あるいは消失及び、感覚低下は低頻度であった。油症発生直後の詳細な検討では、23例中自覚的異常感覚は9例（39％）、表在感覚低下は5例（22％）、腱反射減弱または消失は4例（17％）にみられ、末梢神経障害の合併は11例（48％）とさ

れた[4]。発症12年後の検討では、26例中自覚的異常感覚は12例（46％）、表在感覚低下は2例（8％）、アキレス腱反射減弱または消失9例（35％）であった[5]。自覚的異常感覚の頻度は変化ないが、表在感覚低下は減少し、末梢神経障害の改善と考えられた。一方、腱反射異常の頻度が増した理由として、油症患者の加齢の影響を指摘している。さらに長年月を経て、他覚的異常所見が減少したことは油症による末梢神経障害の改善と考えるべきであるが、なお高頻度に自覚的異常感覚が持続しており、緩和対策が必要と思われる。よっては再生が促進される場合と抑制される場合があり、障害神経に対しても多様な効果をもたらすものと考えられる。

E. 参考文献

1) 勝木司馬之助, *福岡医誌*, **60**, 403-407 (1969).
2) 占部治邦, *福岡医誌*, **65**, 1-4 (1974).
3) 杉山浩太郎, *福岡医誌*, **68**, 93-95 (1977).
4) 黒岩義五郎他, *福岡医誌*, **60**, 462-463 (1969).
5) 柴崎　浩他, *福岡医誌*, **72**, 230-234 (1981).

分担研究報告書

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、剖検症例に見られる病理組織学的変化についての検討を行ない、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、特に食道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なった。

C.結　果

平成12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見られている。しかしながら、油症患者の罹患地域が肝癌の比較的多く見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つけられず、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、発症の時期がカネミ油摂取後時間があまり経過していないことと共に、B型、C型肝炎ウイルスが陽性である症例も多く見られることから、人においては必ずしもPCB並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例がみられており、PCB及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

油症におけるリンパ球幼若化反応の検討

分担研究者　辻　博　福岡大学医学部　内科学第三教室　講師

研究要旨　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を認める。そして、末梢血リンパ球亜集団の検討では、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 陽性細胞の増加を認め、油症患者に高率に認められる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る。本研究は油症患者にみられる細胞性免疫の障害をリンパ球機能より解明するために、リンパ球機能検査として phytohemagglutinin（PHA）、concanavalin A（Con A）および pokeweed mitogen（PWM）などの mitogen 刺激によるリンパ球幼若化反応を検討した。

A. 研究目的

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、1997 年度福岡県油症一斉検診において免疫機能検査として免疫グロブリンおよび自己抗体を測定した。免疫グロブリン IgA、G、M のいずれか 1 分画以上の上昇を40.0 %に、自己抗体についてはリウマチ因子を 8.9 %、抗核抗体を 45.6%と高率に認め、液性免疫に対する慢性的影響が示唆された。そして、末梢血リンパ球亜集団の検討において、血中PCB濃度が 3.0 ppb 以上の油症患者は 2.9 ppb 以下の患者に比べ、CD8 陽性 suppressor /cytotoxic T 細胞、B 細胞および natural killer / killer 細胞に差をみなかったが、helper / inducer T 細胞を示す CD4 陽性細胞の増加を認め、油症患者に高頻度にみられる免疫グロブリンの上昇や自己抗体の出現の原因となっている可能性が示唆された。今回は、油症患者にみられる細胞性免疫の障害をリンパ球機能より解明するために、リンパ球機能検査として phytohemagglutinin（PHA）、concanavalin A（Con A）および pokeweed mitogen（PWM）などの mitogen 刺激によるリンパ球幼若化反応を検討した。

B. 方　法

2000年度福岡県油症一斉検診を受診し、免疫機能検査に同意が得られた油症認定患者74例を対象者とした。PHA、Con A および PWM によるリンパ球幼若化反応は、^{3}H- サイミジン取り込み能により測定した。リンパ球はヘパリン加末梢血から Ficoll-Conray 法により分離後、PBS にて洗浄し、10 % FCS 添加RPMI1640培地にて 5 × 10^{5} cells / ml に調整した。リンパ球浮遊液 0.2 ml を mitogen を添加したマイクロプレートに分注し、5 % CO_2 培養器にて 37 ℃、64 時間培養後に^{3}H- サイミジン 0.25 mCi を加え、さらに 8 時間培養後、培養細胞をセルハーベスターにて回収、乾燥し液体シンチレーションカウンター（LKB-1205、LKB）にて^{3}H の放射能を測定した。また、mitogen 無添加の対照のカウントで

除したstimulation index（SI）も表した。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。

油症患者におけるリンパ球幼若化反応とPCBとの関連をみるために油症患者74例について血中PCB濃度とPHA、Con AおよびPWM刺激による^{3}H-サイミジン取り込みおよびSIとの相関について検討した。血中PCB濃度とPHA、Con AおよびPWM刺激による^{3}H-サイミジン取り込みおよびPHA、Con AおよびPWM刺激によるSIの間に相関をみなかった。

次に、血中PCB濃度2.99 ppb以下の34例をPCB低濃度群、3.03 ppb以上の40例をPCB高濃度群として両群間のリンパ球幼若化反応を比較した。PCB低濃度群は平均PCB濃度2.09 ± 0.59 ppb、PCB高濃度群は平均PCB濃度4.68 ± 2.05 ppbであった。両群間の性、年齢に差を認めなかった。Mitogen刺激による^{3}H-サイミジン取り込みについてはPHA反応、Con A反応およびPWM反応ともにPCB低濃度群と高濃度群の間に差を認めなかった。SIについてもPHA反応がPCB低濃度群106.3 ± 52.9に対して高濃度群116.6 ± 68.4と高い傾向を、Con A反応がPCB低濃度群79.8 ± 33.8に対して高濃度群94.3 ± 55.0と高い傾向を、PWM反応がPCB低濃度群25.1 ± 12.9に対して高濃度群が29.9 ± 16.8と高い傾向を認めたが有意ではなかった。

1997年度の末梢血リンパ球亜集団の検討において血中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helper / inducer T細胞を示すCD4陽性細胞の増加が認められた。油症患者にみられる細胞性免疫の障害をリンパ球機能より解明するためにPHA、Con AおよびPWM刺激によるリンパ球幼若化反応を検討した。PHA、Con AはT細胞の、PWMはT細胞およびB細胞のmitogenであるが、Con Aはsuppressor / cytotoxic T細胞およびhelper / inducer T細胞をともに、PHAはhelper / inducer T細胞をよく幼弱化することが知られている。今回の検討では血中PCB濃度とPHA、Con AおよびPWM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。

以上より、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。

C. 今後の予定

今回、油症患者にみられる細胞性免疫の障害をリンパ球機能より解明するためにmitogen刺激によるリンパ球幼若化反応を検討した。今後はNK活性などの他のリンパ球機能について検討する予定である。

D. 参考文献

1) H. Tsuji, K. Murai, K. Akagi, M. Fujishima, Effects of recombinant leukocyte interferon on serum immunoglobulin concentrations and lymphocyte subpopulations in chronic hepatitis B, *Journal of Clinical Immunology*, **10**, 38-44 (1990).

2) Reinherz EL, Kung PC, Goldstein G, Schlossman SF: A monoclonal antibody reactive with the human cytotoxic/suppressor T cell subset previously defined by a heteroantiserum treated TH_2. *J. Immunol*, **124**, 1301-1307 (1980).

3) Reinherz EL, Kung PC, Goldstein G, Schlossman SF: Separation of functional subsets of human T cells by a monoclonal antibody, *Proc Natl Acad Sci USA*, **76**, 4061-4065, 1979.

分担研究報告書

油症患者の遺伝毒性評価

分担研究者　長山　淳哉　九州大学医療技術短期大学部　助教授

研究要旨　カネミ油症中毒を発症して27年が経過した14名の患者と18名の健常者（いずれも年齢は45歳以上）について、血液中のダイオキシン類濃度を比較すると、今でも患者の方が約6.5倍高かった。また、顔面皮脂の濃度でも、患者のほうが約3.8倍高かった。両群の末梢血リンパ球培養細胞の姉妹染色分体交換（SCEs）誘発頻度を比べると、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。

A.研究目的

カネミ油症の原因となったダイベンゾフランおよび油症患者と健常者を同じレベルで汚染しているダイオキシンとコプラナーPCBs[1]は、毒性や遺伝毒性が極めて高いと考えられている。油症中毒事件が発生して30年以上が経過し、発ガンの潜伏期間に相当する時間も過ぎつつある。そこで、遺伝毒性の総合的で、鋭敏な指標である姉妹染色分体交換(SCEs)誘発頻度を、油症患者と健常者において比較・検討し、油症原因物質の現時点での遺伝毒性を評価し、発ガン等に関する知見を得る。

B.方　法

1) この研究に協力していただいた45歳以上の油症患者は男性3名と女性11名の合計14名で、年齢は47～72歳、平均年齢は58.6歳であった。また、45歳以上の健常者は男性13名と女性7名の合計20名で、年齢は45～64歳、平均年齢は55.2歳であった。

2) 患者と健常者の血液および顔面皮脂のダイオキシン類の分析・定量は高分解能GC-MS法により、福岡県保健環境研究所において行われた。

3) 末梢血リンパ球細胞の培養と7,8-ベンゾフラボンの添加およびSCEs頻度の計測

15％の牛胎仔血清を含むRPMI 1640培養液（4.5 ml）に末梢血（0.3 ml）を加えたリンパ球培養液を各々の被験者につき2本づつ調整する。この1本に遺伝毒性物質の7,8-ベンゾフラボン（ANF, 4×10^{-5}M）を添加し、他方には溶媒のDMSOを加え、湿度100％、温度37℃、炭酸ガス5％で培養する。

培養71時間後に、デメコルシン（2×10^{-7}M)を加え、さらに3時間培養を続ける。その後、リンパ球細胞を集め、低張処理（0.075 M KCl）し、メタノール：酢酸（3：1 v/v）溶液により、リンパ球細胞を固定する。この細胞浮遊液をスライドグラス上で乾燥後、ヘキスト33258-ギムザ(FPG)法により染色体の染色を行い、一群につき第2回目分裂期のメタフェイスの染色体30～60組についてSCEsの計測を行なう。

油症患者と健常者間の統計学的有意性の検定はStudentのt検定（両側）により行なった。

C.結　果

45 歳以上の油症患者と健常者の血液のダイオキシン類濃度はそれぞれ 304.9 ± 76.6 pg TEQ / g fat と 47.2 ± 4.0 pg TEQ / g fat であり、統計的に極めて有意であった（Fig. 1）。また、顔面皮脂の濃度はそれぞれ 151.0 ± 27.7 と 39.7 ± 3.8 であり、これらにも大きな有意差が認められた。

ANF 無添加系の SCEs 頻度については、患者群が 11.0 ± 0.3 / 細胞であり、健常者群は 10.4 ± 0.3 / 細胞であった。また ANF 添加系の SCEs 頻度は、患者群が 14.9 ± 0.3/ 細胞であり、健常者群は 14.1 ± 0.4 / 細胞であった（Fig. 2）。数値はいずれも平均± 標準誤差である。

いずれの系の SCEs 頻度でも患者群で若干高値であったが、統計上の有意差は認められなかった。

D. 考　察

ダイオキシン類による汚染レベルは患

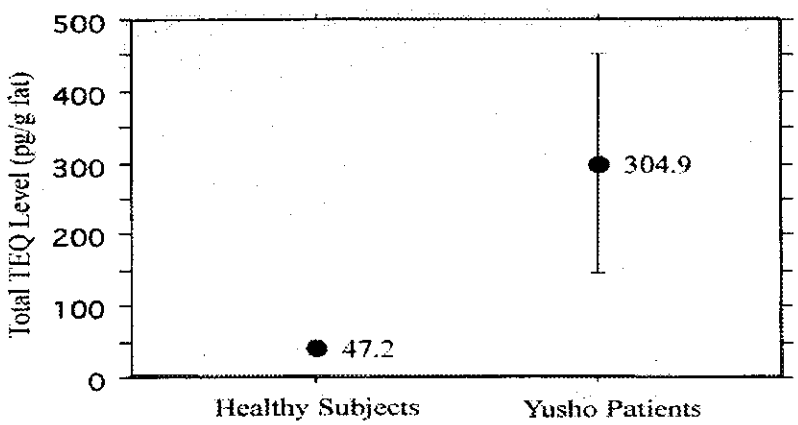


Fig. 1. Total concentrations of PCDDs, PCDFs and Co-PCBs as 2,3,7,8-TCDD TEQ value on the fat weight bases in the blood of healthy subjects and Yusho patients at the age of over 45 yr (p=0.0006); ●:mean, I:95% confidence interval.

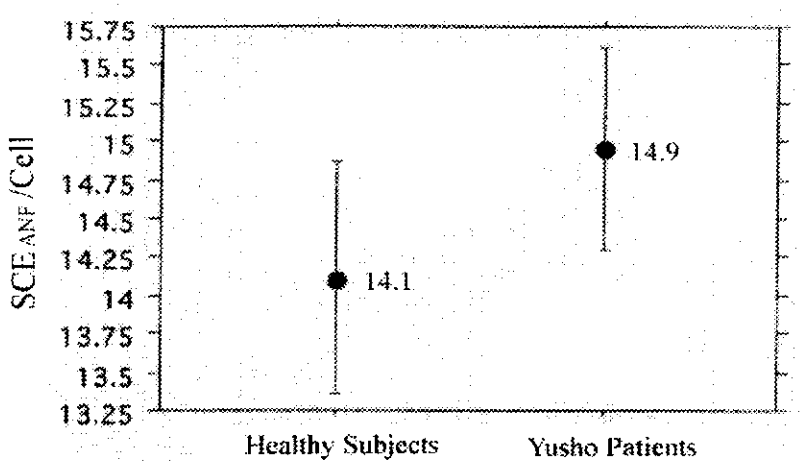


Fig. 2. Comparison between Yusho patients and healthy subjects in the SCE frequencies of lymphocytes in the ANF treated culture at the age of over 45 yr (p=0.13); ●:mean, I:95% confidence interval.

者でも健常者でも年齢とともに高くなる傾向がある[2~5]。ヒトリンパ球培養細胞のSCEs頻度についても加齢により上昇することが認められている[3,5]。そこで、この研究では患者群と健常者群の年齢をほぼマッチングさせている。

油症発症27年後の45歳以上の患者は、ほぼ同年齢の健常者と比べ、血液と皮脂の平均ダイオキシン類濃度が、それぞれ6.5倍と4倍ほど高く、ダイオキシン類による高レベル汚染が現在でも継続していることが示された。油症患者と健常者のダイオキシン類濃度を比較すると、ダイオキシンとコプラナーPCBsは両群でほぼ同じレベルであるが、ダイベンゾフランは患者群が16倍も高く、ダイベンゾフラン中毒の名残をとどめている[1]。

SCEs頻度についてはANF添加系でも無添加系でも患者群のほうが健常者群よりも高くなる傾向が示されたが、統計学的に有意でなかった。有意差は認められなかったが、患者群のほうが高いので、さらに例数を増やし、詳細な研究を行う必要がある。

患者群での将来の発ガンの可能性についても、上記のような研究結果から、通常の頻度よりも高くなる可能性があるので、しっかりとした健康管理と追跡調査が必要である。

E. 参考文献

1) 飯田隆雄ら，油症患者83名の血液中のPCDDs, PCDFsおよびコプラナーPCBs濃度，*福岡医誌*，**88**, 169-176 (1997).

2) J. Nagayama, et al.; Comparison of frequency of sister chromatid exchanges and contamination level of dioxins and related chemicals in healthy Japanese and "Yusho" patients. *Organohal. Comp*, **44**, 31-35 (1999).

3) J. Nagayama, et al.; Effects of donor age on frequency of sister chromatid exchanges and accumulation of dioxins and related chemicals in healthy Japanese. *Organohal. Comp.* **44**, 197-200 (1999).

4) J. Nagayama, et al.; Comparison between "Yusho" patients and healthy Japanese in contamination level of dioxins and related chemicals and frequency of sister chromatid exchanges. *Chemosphere*, in press.

5) J. Nagayama, et al.; Effects of donor age and contamination level of dioxins and related chemicals on frequency of sister chromatid exchanges in human lymphocytes cultured in vitro. *Chemosphere*, in press.

分担研究報告書

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　長崎大学医学部　皮膚科学教室　講師
片山　一朗　長崎大学医学部　皮膚科学教室　教授
研究協力者　小川　文秀　長崎大学医学部　皮膚科学教室

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と正常健常人の血清Cu, Zn-SOD濃度をELISA法を用いて測定した。油症患者22名および健常人9名の血清Cu, Zn-SOD濃度は各々14.4±2.6 ng / ml、35.0±6.2 ng / mlで、油症患者に有意な低値を認めた。また、油症患者の血清Cu, Zn-SOD濃度と血中PCQ、PCB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年が経過し、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PCB, PCQはその代謝過程においてsuperoxide（O_2^-）を産生する事が報告されており、油症患者においては酸化ストレスを受け続けていることになる。生体においてO_2^-はsuperoxide dismutase（SOD）により消去されており、そのsubtypeとして主にCu, Zn-SODとMn-SODのふたつが存在する。今回われわれは、油症患者血中Cu, Zn-SODを測定し、血中PCB、PCQ濃度との相関の検討や健常人との比較をすることによって、患者の健康状態や酸化ストレスの状況を評価したい。

B.方　法

①対象：2000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Cu, Zn-SOD測定用サンプルとした。また、年齢を合致させた健常人9名を対照とした。

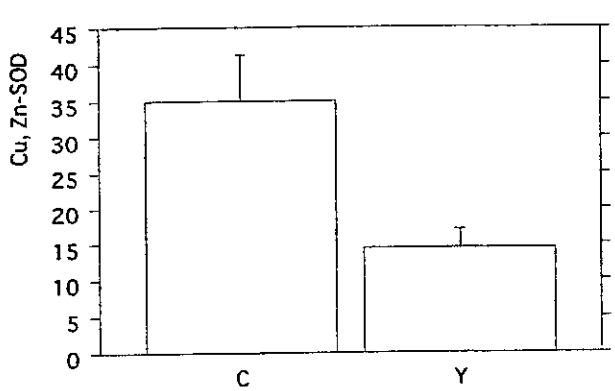
②血中Cu, Zn-SOD濃度測定：血清Cu, Zn-SOD濃度はCu, Zn-SOD ELISA SYSTEM (アマシャム株式会社) を用いて計測した。

③統計的処理：Student's t test 及びFisherの検定にて検討した。

C.結　果

油症患者22名および健常人9名の血清Cu, Zn-SOD濃度は各々14.4±2.6 ng / ml、35.0±6.2 ng / mlで、対照群に比して油症患者血清中Cu, Zn-SOD濃度が有意に低値を示していた（$P<0.01$）（図1）。

図1.



また、油症患者の血清Cu, Zn-SOD濃度と血中PCQ、PCB濃度との間に相関は認めなかった。

D.考　察

最近PCBはその代謝過程においてO_2^-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[1]。

今回の検討では油症患者の血清中のCu, Zn-SOD濃度は、対照健常人に比して有意な低下を認めたが、血中のPCBおよびPCQ濃度との間に相関を認めなかった。喫煙男子の肺胞マクロファージにおいてCu, Zn-SODの低下が蛋白レベルで報告されているが[2]、油症患者では血清においてCu, Zn-SODの低下が蛋白レベルで確認されたことになる。Cu, Zn-SODは恒常的に発現されており、蛋白レベルでの低下が確認されたことは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る。かかる非平衡状態の継続により近未来において、発癌を含めた多臓器障害の出現が懸念される。従って、O_2^-による慢性酸化ストレス状態である油症患者において、Cu, Zn-SODはひとつの良いマーカーと考える事ができる。今後は自覚症状や異常検査値との関連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に役立てていきたい。

E.参考文献

1) Gregory G. Oakley et al, Oxidative DNA Damage Induced by Activation of Polychlorinated Biphenyls (PCBs): Implications for PCB-Induced Oxidative Stresss in Breast Cancer. *Chem. Res. Toxicol.*, **9**, 1285-1292 (1996).

2) T. Kondo et al, Current Smoking of Elderly Men Reduces Antioxidants in Alveolar Macrophages. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **149**, 178-182 (1994).

分担研究報告書

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　長崎大学医学部　皮膚科学教室　講師
片山　一朗　長崎大学医学部　皮膚科学教室　教授
研究協力者　小川　文秀　長崎大学医学部　皮膚科学教室

研究要旨　昨年度我々は、PCBによる酸化ストレスの影響を評価するために、一酸化窒素（NO）が酸化されて生じるNO_2^-を検出するGriess法を用いて油症患者の血清NOを測定し、油症患者の血清NO_2^-値は正常健常人に比べて有為に上昇していた事、血液中のPCB, PCQ濃度との間に相関はなかった事を報告した。本年度は臨床症状、生活習慣、臨床検査値とNO_2^-との間の相関を検討し、従来から油症検診で異常が指摘されていたCPKと血清NO_2^-値との関係について、男性患者12名においてNO_2^-値とCPKに正の相関が認められた。しかし、女性患者および全患者では相関はなかった。他の血圧、タバコ、各種臨床検査値等との間には相関は認められなかった。

A.研究目的

前年度我々は油症患者の血中NO_2^-を計測し、正常対照群に比して有意な高値を確認したが、血中NO_2^-濃度と血中PCB、PCQ濃度との間に相関を認めなかった。近年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。これらのNO高値が報告されている疾患を除き油症患者に認められる臨床症状や検査データとNO_2^-との間に相関がないか検討し患者のQOLの改善に役立てたい。

B.方　法

1999年7月の油症検診受診者のうち同意を得られた30名を対象とし、各個人の臨床症状、生活習慣嗜好、臨床検査値等と測定した血中NO_2^-との間に相関関係がないかをFisher検定を用いて検討した。

検討項目はCPK、Total cholesterol、Trigryceride、Systolic blood pressure、Diastolic blood pressure、GPT、Creatinine、AFP、LDHの10項目であった。

C.結　果

油症患者の血清NO_2^-値は、2.10 ± 0.53 μMでコントロール群1.26 ± 0.88 μMに比べて有為に上昇していた（$P < 0.01$）（前年度報告）。

また、油症患者の血清NO_2^-値と同時に採血した血液中のPCB、PCQ濃度との間に相関はなかった（前年度報告）。

従来から油症検診で異常が指摘されていたCPKと血清NO_2^-値との関係について、男性患者12名においてNO_2^-値とCPKに正の相関が認められたが、（図1）女性患者（図2）および全患者では相関は認めなかった。

他の血圧、血中脂質、タバコ、各種臨床検査値についても同様に検討したが、相

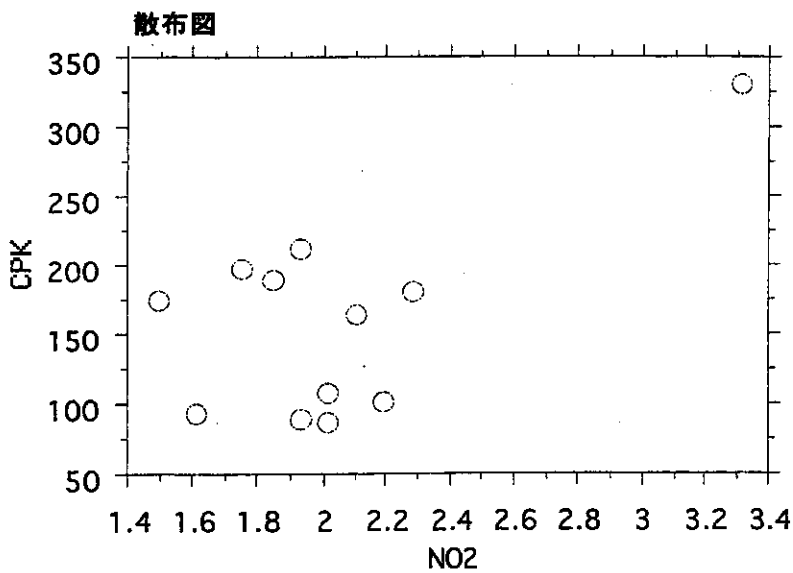
関は認めなかった。また血中PCQ、PCB濃度との間に相関は認めなかった。

D.考　察

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が報告されている。またPCBはその代謝過程においてスーパーオキサイド（O_2^-）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[1]。一方NOは、O_2^-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。

今回我々は、男性油症患者において血清中NO_2^-濃度とCPK値との間において相関を認めたが、女性や全患者においては相関を認めなかった。激しい運動のあとにNOが高値を示すという報告があり[2]、女性を交えた全患者においては、相関関係が消失している事も考えあわせると、検診前の力仕事やスポーツなどの影響が充分に考えられる。しかし、性差という可能性も充分想定され、検診前の力仕事やスポーツなど

図 1



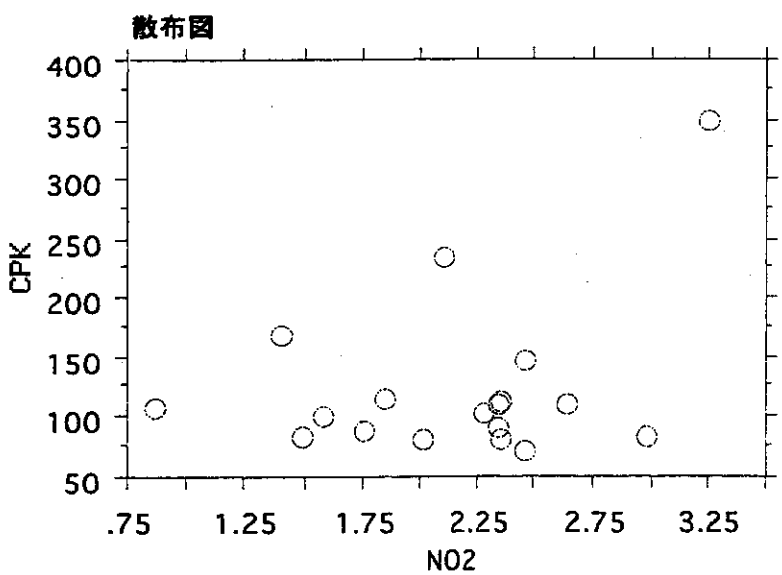
相関行列

	NO2	CPK
NO2	1.000	.617
CPK	.617	1.000

Fisherのrのz変換

	相関	p値
NO2, CPK	.617	.0307

図 2



相関行列

	NO2	CPK
NO2	1.000	.327
CPK	.327	1.000

Fisherのrのz変換

	相関	p値
NO2, CPK	.327	.1884

の影響を除外して再検討する必要が考えられる。

他の９項目では相関は認められなかったが、自覚症状や異常検査値の項目を増やし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) Gregory G. Oakley et al, Oxidative DNA Damage Induced by Activation of Polychlorinated Biphenyls (PCBs): Implications for PCB-Induced Oxidative Stresss in Breast Cancer. *Chem. Res. Toxicol.*, **9**, 1285-1292 (1996).

2) Sirish Maddali et al, Postexercise Increase in Nitric Oxide in Football Players with Muscle Cramps. *Am J. Sport Med.*, **26** (6), 820-824 (1998).

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　聰　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　産業保健経済学教室　教授

研究要旨　油症患者の主要死因別の死亡リスク（標準化死亡比）の計算をこれまで把握された死因および、昨年行った人口動態統計死亡テープとの照合により把握した新規死亡把握患者の死因を用いて行った。これまで肝臓癌の死亡リスクが高いことが報告され、その原因として肝炎ウィルス感染状況の地域差によるものと言われていたが、今回の研究では、肝臓癌、肝硬変の死亡リスクを認定県により調整し、肝炎ウィルス感染の地域差を考慮した。その結果、肝臓がん死亡のリスクは、油症事件直後は、高く次第に減少した。さらに、最後の13年間に限ると、死亡リスクは、さらに減少傾向が見られ、有意差も無くなった。暴露後のPCB、PCDFの体内貯留の変化と今回の結果を考慮すると、暴露直後の影響に関しては評価できないが、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。

A. 研究目的

昨年の報告書では、油症認定患者1,815名に対する1996年までの追跡調査結果より、一部の死亡原因に対する標準化死亡比（SMR）の試算を行い、油症患者の死亡リスクに関する報告を行った。

今年度は、これまで死亡リスクが高いと報告されている肝臓癌死亡に対して、別の年齢階級別肝臓癌死亡率を用い、肝癌死亡の地域的分布の偏りを補正したSMRを計算し、油症患者の死亡リスクを評価することを目的とした。

B. 方　法

追跡認定患者1821名中、死後認定患者6名を除く1,815名について、1996年1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、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（照合に関する詳細は、昨年度報告書参照）。

死因別標準化死亡比（SMR）の算出方法は、基本的に昨年度行った試算と同様である。人年計算は、油症患者認定日を観察開始日とし、死亡患者に関しては死亡年月日を、1996年の調査で生存が確認された患者に関しては、調査試行日（1996年1月31日）をさらに1990年の調査を最後に生死の確認がとれなかった患者に関しては、1990年1月31日を最終日にして各患

者の人年を計算した。認定県別・性別・5歳階級・5暦年別に各患者が追跡期間中に寄与した人年を合計し、厚生省死因簡単分類による県別肝臓がん、慢性肝炎・肝硬変死亡率（1970年、1975年、1980年、1985年、1990年、1995年）をその合計人年に乗じて、各階級の期待死亡数を計算した。さらに各階級の期待死亡数を合計し、全体の期待死亡数とした。死亡原因別SMRは、この期待死亡数を分母とし、観察死亡数を分子として算出した。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。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、SMR 95％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。

C.結　果

追跡認定患者1,815名に関して1996年1月末日までの生死状況の確認を行った結果、死亡確認は292名、生死不明（追跡不能）が、63名であった（表1）。追跡期間を次第に延長し、算出された肝臓がん、慢性肝炎・肝硬変の標準化死亡比（SMR）を表2にしめす。全体的にＳＭＲの値は下がったものの、依然男性における肝臓癌のＳＭＲは1.97と有意に上昇している。しかし、近年の13年の追跡結果のみに注目すると、肝臓癌による死亡のSMRは、1.56（男性）、1.38（女性）であり、依然高まりはみられるものの、有意な結果とはなっていない。

D.考　察

これまでの追跡調査の結果、油症認定患者に肝臓癌死亡のリスクが高いことが報告されていたが、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、肝臓癌死亡のリスクは肝炎ウィルス感染率が高いためではないかと考えられてきた。これまで池田らにより福岡県のみの観察で、中毒後9年以後の肝臓がん死亡は男性において、有意に高いと報告されているが、今回の解析では、認定県ごとの肝臓癌死亡率を用い標準化死亡比（SMR）の算出を行った。さらに、暴露時点からの経時的変化を見るために5年更新でのSMRも計算した。その結果、地域補正の後も暴露直後の肝臓癌死亡のリスクは高くなっており、暴露直後の高濃度のPCB、または、PCDFが肝臓に何らかの影響を及ぼしていた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、SMRは1.56（男性）、1.38（女性）であり、依然高まりはみられるものの、有意な結果とはなっていなかった。

油症事件発生以後、約16年の時点で、認定患者体内に残留している脂肪組織中PCBは、一般成人の2から3倍と報告され

表1．期間別総人年数と追跡患者数・死亡数

期間	男性 人年	男性 追跡患者数	男性 死亡数	女性 人年	女性 追跡患者数	女性 死亡数
昭和４３年３月 - 昭和４７年１２月	2,023	567	14	2,058	560	6
昭和４８年１月 - 昭和５２年１２月	3,517	844	24	3,402	794	12
昭和５３年１月 - 昭和５７年１２月	4,160	873	33	4,024	851	20
昭和５８年１月 - 昭和６２年１２月	4,108	846	44	4,225	858	25
昭和６３年１月 - 平成４年１２月	3,840	802	41	3,983	833	31
平成５年１月 - 平成８年１月	2,235	762	21	2,331	802	21
計	19,884		177	20,023		115

表2. 肝臓癌、肝硬変・慢性肝炎の認定県調整標準化死亡比 (SMR)

肝臓癌

期　間 昭和43年3月～	男性				女性			
	観察死亡数	期待死亡数	SMR	95%信頼区間	観察死亡数	期待死亡数	SMR	95%信頼区間
昭和47年12月	1	0.26	3.84	(0.10 - 21.38)	1	0.12	8.44	(0.21 - 47.04)
昭和52年12月	3	0.89	3.36	(0.69 - 9.81)	1	0.36	2.76	(0.07 - 15.37)
昭和57年12月	7	2.22	3.15	(1.27 - 6.49)	1	0.71	1.41	(0.04 - 7.84)
昭和62年12月	10	4.23	2.37	(1.13 - 4.35)	3	1.38	2.17	(0.45 - 6.34)
平成4年12月	14	6.79	2.06	(1.13 - 3.46)	4	2.22	1.81	(0.49 - 4.62)
平成8年1月	17	8.63	1.97	(1.15 - 3.15)	4	2.88	1.39	(0.38 - 3.55)
昭和62年1月からの13年間	10	6.41	1.56	(0.75 - 2.87)	3	2.17	1.38	(0.28 - 4.04)

肝硬変・慢性肝炎

期　間 昭和43年3月～	男性				女性			
	観察死亡数	期待死亡数	SMR	95%信頼区間	観察死亡数	期待死亡数	SMR	95%信頼区間
昭和47年12月	2	0.43	4.70	(0.57 - 16.99)	0	0.15	0.00	NA*
昭和52年12月	2	1.46	1.37	(0.17 - 4.96)	0	0.44	0.00	NA
昭和57年12月	5	2.80	1.79	(0.58 - 4.17)	2	0.81	2.47	(0.30 - 8.91)
昭和62年12月	6	4.25	1.41	(0.52 - 3.08)	3	1.30	2.31	(0.48 - 6.76)
平成4年12月	8	5.46	1.47	(0.63 - 2.89)	3	1.78	1.68	(0.35 - 4.92)
平成8年1月	9	6.13	1.47	(0.67 - 2.79)	3	2.12	1.41	(0.29 - 4.13)
昭和62年1月からの13年間	4	3.33	1.20	(0.33 - 3.07)	1	1.31	0.76	(0.02 - 4.25)

* NA, 算出不能

ている。さらに肝臓組織内のPCBは、脂肪組織中の濃度の1/10程度と報告されており、長期経過した時点における肝臓組織内の残留PCBは、脂肪組織中のPCB濃度差より小さくなっているとはいえ、依然一般成人の肝臓内PCB濃度より2から3倍高いことが推測される。長期経過後の肝臓がんの死亡リスク（SMR）の算出結果から、一般成人と比較しPCBが2～3倍程度の濃度であるならば、肝臓がんのリスクは有意には高くならないといえる。

一方、PCDFの場合、長期経過時点で正常人の血中濃度が十数倍程度と報告されており、さらに肝臓組織内PCDFは、血中のそれとほぼ同濃度であると報告されていること、さらに正常人体内にはPCDFが、検出されていないことを考慮すると、患者肝臓内のPCDFは、10数年経過した時点でも一般成人に比べ、依然高い濃度を保っていると考えられる。一般成人に比べ高い残留PCDFが肝臓組織内に残っているにもかかわらず、長期経過時の肝臓癌死亡リスクが1.56（男性）、1.38（女性）でともに有意な上昇がみられないことを考慮すると、PCB同様、一般成人に比べ十数倍程度のPCDF長期暴露による肝臓癌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結論づけることができる。しかし、PCBの場合もPCDFの場合もともに、直後のリスクが高いことから、暴露直後の肝臓への影響は、否定できない。

分担研究報告書

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　九州大学大学院医学研究院　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と血中ＰＣＢ濃度の間の関連を検討した。12年間に延べ3417人・回受診した認定患者計686人（男/女：326/360、1986年当時の平均年齢は50.8歳）について性・年齢を調整したlogistic回帰分析を行った。血中PCB濃度は時間の経過と共に減少したが、血中PCB濃度が高いほど減少の度合いが強い傾向が見られた。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る。

A.研究目的

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。[1] この検診結果はデータベース化され、様々な解析がなされてきた。自他覚症状に関しては、検診受診者のうち認定患者を対象に、内科・皮膚科・眼科症状の有所見率（全国統一調査票において＋以上と記載された割合）と血中PCB濃度の関連が横断的に検討されている。

Hirota et al. (1995), 廣田等 (1991) は、1998年全国統一検診受診者のうち認定患者285名を対象に、血中PCB濃度と上記症状の有所見率の間の関連を検討した。[2,3] 統計学的方法として、Kolmogorov-Smirnov test と Mantel-Haenszel 法を用いた。統計学的に有意な関連が見られたのは、全身倦怠感、頭痛、四肢しびれ感、呼吸音異常、化膿傾向、黒色面皰（顔、躯幹）、ざ瘡様皮疹（外陰部）であった。

廣田ら (1997) では、1993年全国統一検診受診者のうち福岡県認定患者83名を対象に、Cohran-Mantel-Haenszel test of tendency により黒色面皰（躯幹、その他の部位）ざ瘡様皮疹（外陰部、臀部）、瞼板腺チーズ様分泌物圧出の有所見率と血中PCB濃度の間に統計的に有意な関連を見いだした。[4] さらに、logistic regression analysis によって性・年齢調整を行っても、ざ瘡様皮疹（臀部）、瞼板腺チーズ様分泌物圧出の有所見率は血中PCB濃度と統計的に有意な関連を有していた。

篠原ら (2000)は、1995から1997年度までの福岡県油症検診受診者247名について、血中PCB濃度と油症検診統一検診受診票から得られた有所見率との関連をSpearman 順位相関係数により検討した。[5] 統計学的に有意な関連が得られた所見は、下痢（内科所見、これのみ負の関連）、最