

近の化膿傾向、黒色面皰(耳介と軀幹)、ざ瘡様皮疹(顔面、外陰部、臀部)、癬痕化(以上皮膚科所見)等であった。

時間変化を追った記述的研究と合わせると、全国統一検診で観察された油症患者の自他覚症状に関して、以下のような知見が得られている。1) 全国統一検診開始時には既に、油症に特異的な急性症状は減少していた。<sup>1)</sup> 2) 統一検診の期間中、多くの症状の有所見率は低率で安定していた。3) 一部の診断項目で、血中PCB濃度と有所見率の間に統計学的に有意な関連が見いだされた。4) 両者の統計学的に有意な関連は、血中PCBが直接自他覚症状と関連を有するというより、観察された時点の血中PCB濃度が過去の油症原因物質への暴露の指標となっていると考えらるべきであろう。<sup>2)</sup>

しかし、油症患者の自他覚症状に関する研究にはいくつかの問題が残されている。1) これまでに行われた横断研究は、1988、1993の全国の受診者及び1995から1997年度の福岡県油症検診受診者の検診結果のみを対象としているが、油症検診は年度間で受診者の入れ替りが大きい。<sup>6)</sup> したがって、それらの研究は油症全国検診受診者のごく一部しか解析対象としていない。2) 解析に用いた統計学的手法が不統一であり、研究結果の間の比較が困難である。3) 統計解析に当たって交絡要因の調節がなされていない場合がある。これらは従来の結果を油症患者全体へ一般化する際に問題となる点である。

本研究では上記の諸問題を検討するため、他の年度の検診データを用い、統一した統計学的方法を用いて横断研究を行った。

## B. 対象と方法

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、利用したデータベースは昨年度用いたものと同じである。<sup>6)</sup> 12年間に計686人(男/女:326/360)の認定患者が延べ3417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。

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及び参考所見と合致または関連する項目である。<sup>3)</sup> 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(黒色面皰徐女、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。皮膚科検診項目の黒色面皰、ざ瘡様皮疹、色素沈着に関しては部位別に検討を行ったが、いずれも「その他」の部位では有所見率が非常に低かったため、解析対象としなかった。なお、項目によっては有症状率と表現した方が適切なもの

もあるが、煩雑さを避けるため、どの項目についても有所見率と表現した。

Logistic regression analysis において、目的変数は所見有り (1) と所見無し (0) とした。説明変数の血中 PCB 濃度は、そのままでも単純な対数変換でも分布に外れ値が目立ったため、ppb 単位で示された数値に 1 を加えて自然対数変換した値を用いた。性は 2 値変数として、年齢は連続量としてモデルに取り入れた。

集計及び統計処理ソフトウェアには、Stata Ver 6.0 を用いた。<sup>7)</sup> 検定は有意水準 0.05 で両側検定を行った。

### C. 結果

対象者については昨年度の報告書に詳しく説明しているため、以下に要約を記す。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、対象者の 1986 年当時の平均年齢は 50.8 歳であった。延べ受診回数は 3417 人・回で、1986 年には 396 名が受診したが、年と共に次第に減少して 1997 年には 238 名にまで減少した。入れ替りも多く、受診者の約 4 分の 1 は 1 回みの受診であった。全回受診者は全体の 7% (45 名) あった。

図 1 に、各年の検診を受診した認定患者の血中 PCB 濃度の時間的变化を示す。受診者の入れ替りが多いため、年度間を単純に比較出来ないが、血中 PCB 濃度の中央値を比較すると、1986 年度検診時の 4 ppb から 1997 年度検診時の 3 ppb へと漸減している。図から視覚的に判断すると、年度が進むにつれて高 PCB 濃度の対象者数は減少する傾向が見られるが、低 PCB 濃度の対象者数の変化は顕著ではない。

血中 PCB 濃度変化を詳しく観察するため、図 2 では 1986 年度と 1997 年度の検診データから同一受診者と判定された対象者の血中 PCB 濃度を比較した。1986 年度

に高 PCB 濃度であった対象者は、1997 年度には PCB 濃度が減少している傾向が見られるが、1986 年度に低 PCB 濃度であった対象者では、両年度の PCB 濃度の分布に顕著な違いは見られない。1997 年度の測定値を目的変数として直線回帰を行うと、回帰係数 (傾き) は 0.65 (95% 信頼区間、0.54 ~ 0.76) と統計学的に有意に 1 を下回っていた。

同様の回帰を、1987 年度から 1997 年度の検診データについて行った。それぞれの年度の血中 PCB 濃度を、1986 年度検診データに対して直線回帰した時の回帰係数、及びその 95% 信頼区間を図 3 に示す。回帰は単回帰と、性・年齢で調整した重回帰の 2 種類を行った。単回帰の場合も性・年齢調整を行った場合も、回帰係数はどの年度も 1 より有意に小さく、最近になるほど回帰係数は減少する傾向が見られた。

表 1 に横断研究の結果を示す。12 年度にわたる様々な検診項目の有症率について血中 PCB との関連が調べられたが、複数の年度で統計学的に有意な正の関連が見られた項目と、ほとんど、あるいは全く関連を示さなかった項目があった。

内科項目のうち、統計学的に有意な正の関連が観察されたのは 1997 年度の四肢しびれ感についてのみであった。頭重・頭痛、呼吸音異常、肝腫では有意な関連は見られず、一方、負の関連が咳嗽、喀痰、腹痛、感覚障害、肝・胆・脾エコーの 5 項目で 1 から 3 回観察された。

皮膚科検診項目では、ざ瘡様皮疹 (外陰部と臀部) と黒色面皰 (軀幹) がそれぞれ 8、7、6 回統計学的に有意な関連が見られたのが特徴的であった。ざ瘡様皮疹と黒色面皰の他の部位、化膿傾向、爪変形では 1 から 2 回有意な関連が見られたにとどまり、色素沈着ではどの部位でも有意な関連は観察されなかった。

表1. 各検診年度における血中PCB濃度と有所見率の関連. Logistic regression により, 性・年齢を調整して得られたP値を示す. 表を煩雑化させないため, P<0.10 の場合のみを記した. NA は統計学的に有意な負の関連を示す.

	'86	'87	'88	'89	'90	'91	'92	'93	'94	'95	'96	'97
<b>内科検診項目</b>												
全身倦怠感			0.09									
頭重・頭痛												
咳嗽					NA	NA						
喀痰			0.10		NA	NA	NA					
腹痛						NA						
四肢しびれ感		0.01		0.08								
呼吸音異常												
感覚障害	0.07		NA							NA	NA	
肝・胆・脾エコー												NA
肝腫												
<b>皮膚科検診項目</b>												
化膿傾向	0.02		<0.01		0.05		0.03	0.09			0.08	0.08
黒色面皰(顔)			0.02								<0.01	
黒色面皰(耳介)			0.06								0.03	
黒色面皰(軀幹)			<0.01	<0.01	0.04			0.06		<0.01	0.01	0.02
ざ瘡様皮疹(顔面)									NA		<0.01	
ざ瘡様皮疹(外陰部)	<0.01		0.03		0.06	<0.01	0.04	<0.01	0.05	0.01	0.01	0.03
ざ瘡様皮疹(臀部)	<0.01		<0.01		<0.01			<0.01		<0.01	<0.01	0.04
ざ瘡様皮疹(軀幹)	0.09										0.02	<0.01
色素沈着(顔面)				0.07								
色素沈着(指爪)												
色素沈着(趾爪)		NA					0.05					
爪変形	<0.01						0.07		0.03			0.05
<b>眼科検診項目</b>												
眼脂過多		0.08								NA		
眼瞼結膜色素沈着	0.03			0.04								
瞼板腺嚢胞形成					0.07		0.03					
瞼板腺チーズ様分泌物 圧出	0.02	<0.01					<0.01	0.08				

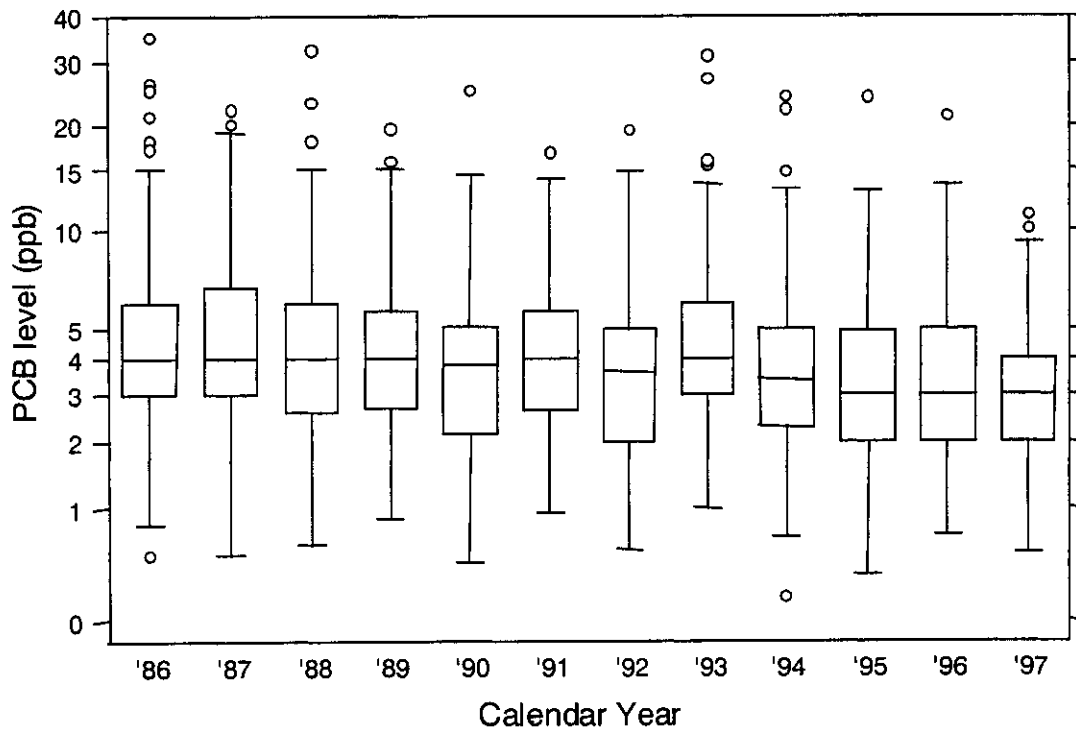


図1. 各年度(横軸)における油症全国統一検診参加者(認定患者)の血中 PCB 濃度の box-and-whisker plot 図. 縦軸(血中 PCB 濃度)は ppb 単位の値に 1 を加えて対数変換した目盛りでプロットしている. Box は 25 パーセンタイルから 75 パーセンタイルまでの距離(四分位間幅)を, Box 中の線は中央値を示す. 線の上限は 75 パーセンタイルに四分位間幅×1.5 を加えた値以下の値を, 垂直の線の下限は 25 パーセンタイルに四分位間幅×1.5 を減じた値以上の値の位置を示す. 垂直の線よりはずれた値は点で示している.

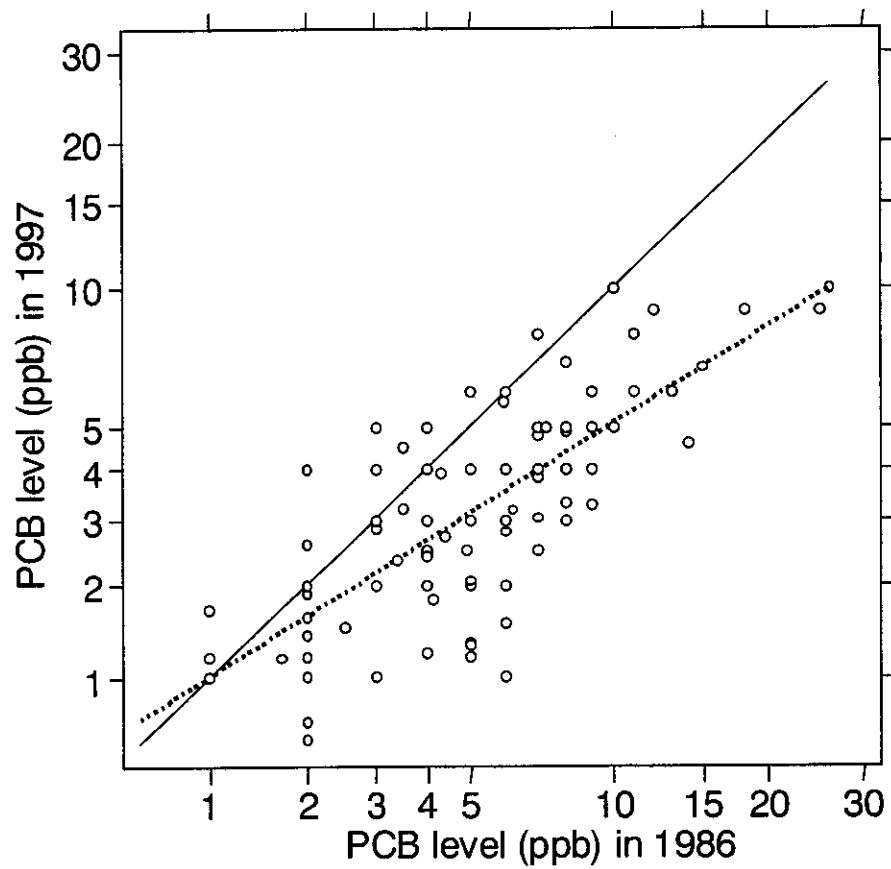


図2. 1986年と1997年の油症全国統一検診参加者(認定患者)における血中 PCB 濃度 (ppb). 両軸(血中 PCB 濃度)は ppb 単位の値に 1 を加えて対数変換した目盛りでプロットしている. 実線は同一の血中 PCB 濃度を, 点線は回帰直線を示す.

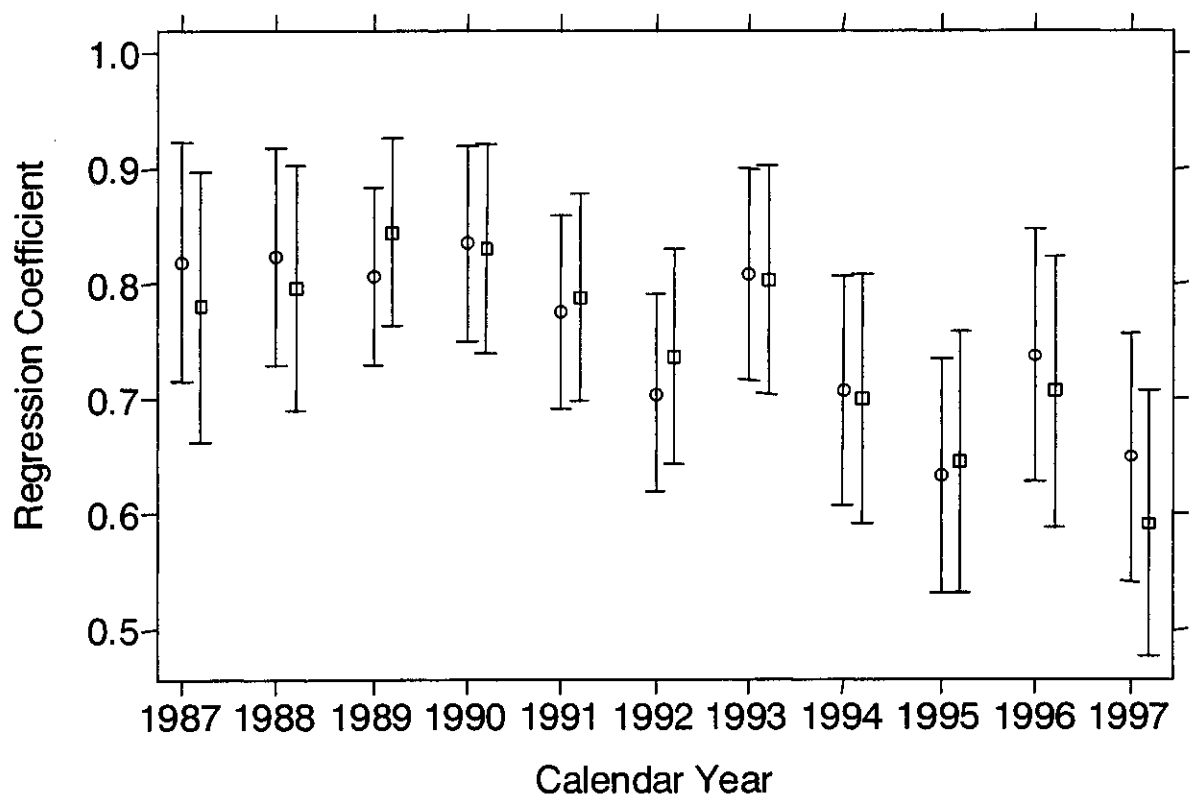


図3. 各検診年度での血中 PCB 濃度を, 1986年度検診時の血中 PCB 濃度に対して直線回帰した時の回帰係数の時間変化. 回帰計算に用いた血中 PCB 濃度は ppb 単位の値に 1 を加えて対数変換した値を用いた. 各年度の左側のプロット(○)は単回帰での, 右側のプロット(□)は性・年齢により調整した場合の回帰係数. 縦線の両端は 95%信頼区間の上限と下限を示す.

眼科検診項目では瞼板腺チーズ様分泌  
他の  
の検診項目では有意な関連が見られた回数  
は1回以下であった。

皮膚科検診項目において、有症率が血  
中PCB濃度と統計学的に有意な関連が観  
察された項目数を年度別に集計すると、  
最も多かったのは1996年度検診の7項目  
であった。次に多かったのは、1988年度  
の5項目、1986年度と1997年度の4項目、  
1995年度の3項目で、他の年度は2回以  
下であった。有意な関連を示した項目数  
には時間的傾向が見いだされなかった。

#### D. 考 察

油症患者の血中PCB濃度は近年安定し  
ていると言われているが、本研究による  
と油症発生18年後に油症全国統一検診が  
開始された後も血中PCB濃度に減少傾向  
が見いだされる。

1987年度以降の血中PCB濃度を1986年  
度の血中PCB濃度に回帰すると、どの年度  
でも回帰係数が1より有意に小さかった。  
このことは、血中PCB濃度の濃度の減少が  
低PCB濃度の対象者より高PCB濃度の対  
象者に著しい事を示唆する。

この1より低い回帰係数となった理由の  
一部は血中PCB濃度の測定誤差によるバ  
イアスで説明できるかもしれない。直線  
回帰を行う場合、説明変数に測定誤差が  
あると回帰係数が本来期待される値より  
も小さくなる事が知られているからであ  
る。<sup>8)</sup>しかし、1987年度以降の検診デー  
タを1986年度の検診データで回帰すると、  
回帰係数は時間の経過とともに減少して  
いた(図3)。観察された回帰係数の時間的  
減少は、血中のPCB濃度の高い対象者が低  
い濃度の対象者よりPCB濃度の減少が著  
しいとする解釈と矛盾しない。なお、血中

のPCB濃度の低い対象者において血中  
PCB濃度が安定している理由として、環  
境中のPCBを摂取している影響があるか  
もしれない。

本研究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  
目では統計学的に有意な関連がしばしば  
観察された。

躯幹部分の黒色面皰と外陰部及び臀部  
のざ瘡様皮疹では特に上記の傾向が顕著  
で、解析された半数以上の年度で血中  
PCB濃度と有所見率の関連は統計学的に  
有意であった。認定油症患者がこれらの  
検診項目の有所見率で、血中PCB濃度と  
正の関連を持つ事が一般的であると見な  
せるであろう。他の皮膚科検診項目では、  
血中PCB濃度と統計学的に有意な関連を  
示す事は12回の解析中、2回以下であり、  
関連があっても弱いと考えられる。特に  
色素沈着ではどの部位も統計学的な有意  
性を示さなかった。

眼科検診項目では瞼板腺チーズ様分泌  
物で解析の1/4で有意であり、血中PCB  
濃度と有所見率はある程度の関連を持つ  
と推測されるが、他の項目ではほとんど  
関連がないと思われる。内科検診項目の  
有所見率はしばしば血中PCB濃度と負の  
関連を示しているが、その医学的意義は  
不明である。

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。にもかかわらず、表1から判断する  
と、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濃度との関連が弱まってはいない。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。

## E. 参考文献

- 1) Y. Hirota, K. Kataoka and T. Hirohata, Annual health examination of Yusho patients, In M. Kuratsune, et al (ed): YUSHO - A human disaster caused by PCBs and related compounds, 249-266, Fukuoka, Kyushu University Press (1996).
- 2) Y. Hirota, T. Hirohata, K. Kataoka, and S. Shinohara, Blood polychlorinated biphenyls and manifestation of symptoms in chronic "Yusho" patients, *Fukuoka Acta Med*, **86**, 247-255 (1995).
- 3) 廣田良夫, 廣畑富雄, 片岡恭一郎, 篠原志郎, 高橋克己, 油症患者の血中PCB濃度と自他覚症状の関連 - 全国油症患者追跡検診結果の比較研究, *福岡医誌*, **82**, 335-341 (1991).
- 4) 廣田良夫, 徳永章二, 油症患者の自他覚症状と血中PCB濃度 - 発生25年後の検診結果より -, *福岡医誌*, **88**, 220-225 (1997).
- 5) 篠原志郎, 片岡恭一郎, 熱媒体の人体影響とその治療法等に関する研究-臨床所見とTEQ, PCBとの相関について-, 平成11年度構成科学研究費補助金(生活安全総合研究事業)平成11年度研究報告書, 38-40.
- 6) 徳永章二, 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 -, 平成11年度構成科学研究費補助金(生活安全総合研究事業)平成11年度研究報告書, 31-37.
- 7) StataCorp, Stata Statistical Software, Release 6.0, College Station, Texas: Stata Press (1999).
- 8) Fuller WA, Measurement error models, New York, Wiley (1987).



## 分担研究報告書

### 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 福岡県保健環境研究所 管理部情報管理課長  
研究協力者 片岡 恭一郎 福岡県保健環境研究所 専門研究員

**研究要旨** 1995年度から1997年度までの福岡県油症検診受診者のうち、油症患者30歳以上の延べ241人を対象に、ダイオキシン類と臨床所見および血液・生化学検査との相関分析を行った。その結果、1,2,3,7,8-PeCDD、1,2,3,6,7,8-HxCDFは男女とも、ざ瘡様皮疹（外陰部）、男の中性脂肪、女のコリンステラーゼと正の相関が見られた。2,3,4,7,8-PeCDF、1,2,3,4,7,8-HxCDFは女の黒色面皰（耳介）、ざ瘡様皮疹（臀部）、男の中性脂肪と正の相関が見られた。1,2,3,6,7,8-HxCDD、3,3',4,4',5-PeCB、3,3',4,4',5,5'-HxCBは男の中性脂肪、 $\beta$ -リポ蛋白と強い相関が見られた。しかし、年度によって違った結果も得られた。

#### A. 研究目的

カネミオイルによる食品中毒発生以来30年以上経つが、油症患者は慢性的症状あるいは自覚的所見を今日でも有している。当研究班では、統一検診データをコンピュータ入力処理・保存管理するとともに、PCB等の分析値と臨床所見、尿検査あるいは血液学的・生化学的検査との関連について調査をしている。これをもとに、油症患者の健康状況の把握及び治療方法における基礎的知見を得ることを目的としている。昨年度は、95-97年度における油症検診受診者のTEQあるいはPCBと各所見との単相関分析を行った。今年度は、TEQ、PCBs等を構成する一部のダイオキシン類と臨床所見、血液学的検査等との相関分析を実施した。

#### B. 方法・結果

解析対象者は、各年度の福岡県油症検診受診者のうち30歳以上の油症患者とし

た。95年度は男28人、女50人、96年度は男27人、女53人、97年度は男30人、女53人である。

解析に用いたダイオキシン類は、PCDDsが1,2,3,7,8,-PeCDD、1,2,3,6,7,8-HxCDD、1,2,3,4,6,7,8-HpCDD、OCDDの4種、PCDFsが1,2,3,7,8-PeCDF、2,3,4,7,8-PeCDF、1,2,3,4,7,8-HxCDF、1,2,3,6,7,8-HxCDF、1,2,3,4,6,7,8-HpCDFの5種、PCBsが3,3',4,4',5-PeCB、2,3',4,4',5-PeBC、3,3',4,4',5,5'-HxCB、2,2',4,4',5,5'-HxCB、2,3,3',4,4',5-HxCBの5種である。これらのダイオキシン類と臨床所見、血液学的検査等の相関係数を求めた。ともに連続量の場合はPearson相関、離散量が含まれる場合はSpearman順位相関に従い、それぞれ年度ごとに算出した。以下、臨床所見、血液学的検査等と有意水準1%で相関が認められたダイオキシン類を主なものについて掲載する。

まず、男の場合、皮膚科所見のなかで

は、表1のように、ざ瘡様皮疹（外陰部）に97年度測定の3種のダイオキシン類に相関が見られた。96年度の1,2,3,4,6,7,8-HpCDDは臀部、96年の1,2,3,4,6,7,8-HpCDDは黒色面皰（顔面）に見られた。生化学的検査項目のなかでは、表2の中性脂肪とβ-リポ蛋白だけが多くのダイオキシン類と高い相関が見られた。女では、皮膚科所見との関係は表3のように、ダイオキシン類のうち95年度測定値にだけ黒色面皰（耳介、軀幹）と、ざ瘡様皮疹（顔面、

外陰部、臀部）の間に正の高い相関が認められた。生化学的検査項目のなかでは、表4のようにGOT、GPTおよびコリンステラーゼに多くのダイオキシン類との相関が見られた。その他では、女の下痢が多数のダイオキシン類と負の相関が見られた。年度によって他の臨床所見の一項目あるいは血液・生化学的検査の一項目とダイオキシン類の一つが単独に正の相関を示すものもあった。

表1 皮膚科所見との相関（男）

年	ダイオキシン類	黒色面皰	ざ瘡様皮疹	
		顔面	外陰部	臀部
97	1,2,3,4,6,7,8-HpCDF		0.522	
97	1,2,3,6,7,8-HxCDF		0.500	
97	1,2,3,7,8-PeCDD		0.479	
96	3,3',4,4',5,5'-HxCB			0.509
96	1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	0.531		
95	Total PCBs		0.508	0.515

表2 生化学的検査との相関（男）

年	ダイオキシン類	中性脂肪	β-リポ蛋白
95	1,2,3,4,7,8-HxCDF	0.794	0.635
95	2,3,4,7,8-PeCDF	0.760	0.639
97	3,3',4,4',5-PeCB	0.744	0.483
97	1,2,3,4,7,8-HxCDF	0.721	
95	3,3',4,4',5,5'-HxCB	0.615	0.599
97	2,3,4,7,8-PeCDF	0.606	
95	1,2,3,6,7,8-HxCDD	0.590	0.498
97	1,2,3,7,8-PeCDD	0.529	
97	3,3',4,4',5,5'-HxCB	0.503	
95	1,2,3,6,7,8-HxCDF		0.594
96	Total PCBs	0.464	
96	Total TEQ	0.762	0.653
96	Total TEQ	0.661	

### C. 考 察

Total PCBs、Total TEQおよびダイオキシン類と臨床所見、生化学的検査等との相関を調べ、年別、性別に分析した。その結果、同じダイオキシン類が95、96、97年で違った相関として現れていた。また、表1と表3を比べて明らかなように、有意水準1%で相関が認められる皮膚所見とダイオキシン類の内容が男と女で異なっていた。生化学的検査でも表2と表4では高い相関の現れ方が違っている。このよ

うな違いは、臨床所見での分類が患者検診で採血された5ccから測定されるダイオキシン類濃度の微妙な変化に対応しているかどうか、あるいはダイオキシン濃度が安定しているのかどうか、もう一つは性差であるが、汚染されたオイル摂取量の差によるものか、あるいは男と女で症状の感受性に違いがあるものかどうかである。統計的には男女のデータ数の差も20例ほどあり、全体的にもっと多数例で確かめる必要があり、また、ダイオキシン

表3 皮膚科所見との相関 (女) (95年)

ダイオキシン類	黒色面皰		ざ瘡様皮疹		
	耳介	躯幹	顔面	外陰部	臀部
3,3',4,4',5,5'-HxCB	0.403	0.381		0.412	0.519
2,3,3',4,4',5-HxCB	0.417			0.389	0.488
1,2,3,6,7,8-HxCDF	0.480	0.423			0.475
1,2,3,6,7,8-HxCDD	0.402	0.400			0.473
1,2,3,4,7,8-HxCDF	0.411	0.377			0.469
1,2,3,7,8-PeCDD			0.382	0.489	0.467
2,2',4,4',5,5'-HxCB	0.414			0.434	0.457
2,3,4,7,8-PeCDF	0.417				0.432
1,2,3,4,6,7,8-HpCDF	0.369	0.394		0.375	
Total PCBs	0.479	0.406	0.379	0.406	0.481
Total TEQ	0.429	0.381			0.450

表4 生化学的検査との相関 (女)

年	ダイオキシン類	GOT	GPT	コリンステラーゼ*
95	1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	0.513	0.573	
97	2,3,4,7,8-PeCDF	0.473	0.402	
97	1,2,3,4,7,8-HxCDF	0.448	0.407	
95	3,3',4,4',5-PeCB	0.421	0.387	
96	1,2,3,7,8-PeCDD			0.431
96	1,2,3,6,7,8-HxCDF			0.382
96	1,2,3,4,7,8-HxCDF			0.365
96	Total PCBs			0.363
96	Total TEQ			0.423
97	Total TEQ	0.463	0.398	

類間に高い相関が見られるものもあるので、影響を排除した形で検討することも必要である。

#### **D. 結 論**

ダイオキシン類と臨床所見、血液・生化学的検査との相関は男女によって若干異なる結果を示した。また、Total PCBs、Total TEQと比較することで、油症患者の症状とダイオキシン類と密接な関係を探る手がかりが得られた。

学的検査との相関は男女によって若干異なる結果を示した。また、Total PCBs、Total TEQと比較することで、油症患者の症状とダイオキシン類と密接な関係を探る手がかりが得られた。

## 分担研究報告書

### 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 福岡県保健環境研究所 保健科学部長  
研究協力者 竹中 重幸 福岡県保健環境研究所 専門研究員  
平川 博仙 福岡県保健環境研究所 研究員  
戸高 尊 日本食品衛生協会 リサーチレジデント  
中川 礼子 福岡県保健環境研究所 生活化学課長

**研究要旨** 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い、WHOが策定した2,3,7,8-TCDDTE毒性等価計数(TEF)を用いて評価した。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。

#### A. 研究目的

油症原因物質であるPCDFsをはじめとするダイオキシン類は内分泌攪乱作用も有しており、油症患者血中ダイオキシン類濃度レベルを追跡調査することで、ダイオキシン類の内分泌攪乱作用の研究の一助としたい。

#### B. 方法

平成10年および11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。分析方法は厚生労働省の暫定マニュアル<sup>1)</sup>に準拠して行った。

#### C. 結果

平成10年に採血した油症患者血中ダイオキシン類レベルは、Aパターンの患者で平均243 pg-TEQ/g lipid、Bパターンの患者で平均153 pg-TEQ/g lipid、BCパターンの患者で121 pg-TEQ/g lipid、Cパターンの患者で50 pg-TEQ/g lipidであった。健常者の血中レベル<sup>2)</sup>は平均32.6 pg-TEQ/g lipidであるので、それぞれ、7.5倍、

4.7倍、3.7倍および1.5倍であった。(表1-1)

平成11年度に採血した患者血中濃度レベルは、Aパターンの患者で平均354 pg-TEQ/g lipid、Bパターンの患者で平均192 pg-TEQ/g lipid、BCパターンの患者で107 pg-TEQ/g lipid、Cパターンの患者で59 pg-TEQ/g lipidであった。これも健常者レベルと比較すると、それぞれ、11倍、5.9倍、3.3倍および1.8倍であった。(表1-2)

平成10年度および11年度の油症患者血中ダイオキシン類濃度レベルは、Aパターン、BパターンおよびBCパターンの患者で依然として高値であり、原因となったPCDFsの高い残留性を象徴している。

#### E. 参考文献

- 1) 厚生労働省生活衛生局生活化学安全対策室編, 血液・母乳中のダイオキシン類測定暫定マニュアルについて. H12年12月22日.
- 2) T. Iida, H. Hirakawa, T. Matsueda, S.

表1-1 油症患者血中ダイオキシン類濃度追跡調査結果

1998 Congeners	Pattern A (N=22)				Pattern B (N=13)				Pattern BC (N=2)				Pattern C (N=31)			
	平均値	最大値	最小値	標準偏差	平均値	最大値	最小値	標準偏差	平均値	最大値	最小値	標準偏差	平均値	最大値	最小値	標準偏差
2,3,7,8-TCDD	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1,2,3,7,8-PeCDD	14	48	3	11	13	25	5	5	14	14	14	-	10	25	3	5
1,2,3,4,7,8-HxCDD	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1,2,3,6,7,8-HxCDD	84	341	12	79	59	157	15	41	45	69	21	34	23	52	8	9
1,2,3,7,8,9-HxCDD	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	15	38	5	8	18	30	7	8	23	25	21	3	25	54	4	14
OCDD	257	857	65	214	334	1168	83	281	514	812	215	422	417	1599	67	396
2,3,7,8-TCDF	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1,2,3,7,8-PeCDF	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2,3,4,7,8-PeCDF	373	2346	15	509	225	670	49	200	181	353	9	243	31	227	8	40
1,2,3,4,7,8-HxCDF	146	1016	7	229	79	298	11	88	67	126	8	83	14	90	3	17
1,2,3,6,7,8-HxCDF	46	272	6	61	30	86	7	26	24	42	5	26	9	31	3	6
1,2,3,7,8,9-HxCDF	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2,3,4,6,7,8-HxCDF	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1,2,3,4,6,7,8-HpCDF	9	21	2	5	8	15	3	4	9	9	8	1	7	37	2	6
1,2,3,4,7,8,9-HpCDF	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
OCDF	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3,4,4',5'-TCB	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3,3',4,4'-TeCB	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3,3',4,4',5'-PeCB	114	547	38	107	90	167	42	34	92	109	74	25	112	393	37	80
3,3',4,4',5',5'-HxCB	286	1091	53	278	155	276	73	64	83	124	42	58	61	150	15	28
Total PCDDs-TEQ	21	83	5	18	17	38	3	10	12	21	2	13	11	28	1	6
Total PCDFs-TEQ	206	1302	9	283	124	368	26	111	100	193	6	132	17	125	1	22
Total PCDDs/PCDFs-TEQ	227	1385	16	300	141	406	33	121	112	215	8	146	28	142	2	25
Total Coplanar PCBs-TEQ	14	56	4	11	11	18	5	4	10	12	8	3	12	40	4	8
Total TEQ	241	1409	20	303	151	424	41	122	121	227	16	149	39	156	8	28
Lipid (%)	0.40	0.52	0.29	0.05	0.42	0.53	0.33	0.06	0.37	0.40	0.34	0.04	0.41	0.54	0.32	0.07

単位: pg/g Lipid '-': 定量限界以下

表1-2 油症患者血中ダイオキシン類濃度追跡調査結果

1999	Pattern A (N=18)				Pattern B (N=8)				Pattern BC (N=4)				Pattern C (N=21)			
	平均値	最大値	最小値	標準偏差	平均値	最大値	最小値	標準偏差	平均値	最大値	最小値	標準偏差	平均値	最大値	最小値	標準偏差
Congeners																
2,3,7,8-TCDD	20	68	6	15	13	20	7	5	14	18	10	4	12	20	5	5
1,2,3,7,8-PeCDD																
1,2,3,4,7,8-HxCDD																
1,2,3,6,7,8-HxCDD	103	339	2	76	76	138	29	38	44	54	33	9	34	64	12	
1,2,3,7,8,9-HxCDD																
1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	18	66	3	14	18	28	9	6	23	46	7	16	31	81	5	
OCDD	224	379	80	89	416	1020	112	301	489	1030	205	386	690	1918	84	
2,3,7,8-TCDF																
1,2,3,7,8-PeCDF																
2,3,4,7,8-PeCDF	557	2381	36	549	278	498	81	166	138	272	30	114	39	147	12	
1,2,3,4,7,8-HxCDF	226	930	12	230	124	369	18	119	50	75	16	28	18	48	5	
1,2,3,6,7,8-HxCDF	69	225	9	56	42	117	8	35	19	27	10	8	12	25	5	
1,2,3,7,8,9-HxCDF																
2,3,4,6,7,8-HxCDF																
1,2,3,4,6,7,8-HpCDF	9	17	4	3	8	13	4	4	8	12	6	3	8	14	2	
1,2,3,4,7,8,9-HpCDF																
OCDF																
3,4,4',5-TCB																
3,3',4,4'-TeCB																
3,3',4,4',5-PeCB	98	228	54	46	83	135	43	32	120	209	77	60	156	554	39	
3,3',4,4',5,5'-HxCB	382	1341	122	285	207	388	77	111	105	153	80	34	95	200	36	
Total PCDDs-TEQ	30	102	10	22	21	29	11	7	15	23	4	8	15	27	6	
Total PCDFs-TEQ	308	1306	20	302	155	297	43	97	76	146	18	61	22	81	8	
Total PCDDs/PCDFs-TEQ	337	1408	31	322	176	323	56	103	91	168	31	62	38	108	14	
Total Coplanar PCBs-TEQ	14	36	7	7	10	16	5	4	13	22	9	6	17	57	5	
Total TEQ	351	1444	38	328	187	336	65	105	104	180	41	60	54	123	20	
Lipid (%)	0.49	0.84	0.33	0.17	0.49	0.74	0.27	0.16	0.62	0.82	0.46	0.15	0.55	0.80	0.34	

単位: pg/g Lipid '-': 定量限界以下

Takenaka, Mei-Lin Yu and Yue-Liang Leon Guo, Recent trend of polychlorinated dibenzo-p-dioxins and their related com-

pounds in the blood and sebum of Yusho and Yu-Cheng patients, *Chemosphere*, 38 (5), 981- 993 (1999).



## 分担研究報告書

### 油症患者30年間のPCBs及びPCDFsの変遷

分担研究者 増田 義人 第一薬科大学薬学部 教授

**研究要旨** 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。台湾油症患者3名より事件当時の1980年から1995年にかけて7～8回採血した。これらの血液中の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速く（半減期1.6年）減衰しており、油症特異なPCBのAパターンを形成したものと考えられる。PCDF異性体3種は台湾油症患者では半減期2.5～3.5年、福岡油症患者では半減期3.5～7.7年で減少した。これらの減衰速度は同一患者におけるPCB異性体5種の減衰速度よりも小さい。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になったと推測された。

油症患者特有の症状、クロルアクネ、皮膚粘膜色素沈着、眼脂過多等は10年経過した頃から徐々に回復している。酵素誘導及びホルモン異常により発生したと考えられる症状、例えば血清中のトリグリセライド、サイロキシンの異常値は30年以上継続している。

#### A. 研究目的

1968年、福岡県及び長崎県において油症事件（PCB中毒）が起きた。原因物質はポリ塩化ビフェニル（PCB）だけでなく、それが加熱により変化して生成されたポリ塩化ジベンゾフラン（PCDF）、ポリ塩化クオータフェニル（PCQ）等の混合物の中毒である。1979年、台湾において、福岡の油症と同じ様にPCB、PCDF及びPCQが混入されたライスオイル摂取による中毒事件があり、2000名以上の患者が発生した。福岡油症が発生した1968年頃ではPCBの分析は十分にできていなかった。また、血液中にPCDFが存在することすら分かっていなかった。台湾油症が発生した1979

年頃からPCB、PCDF等の精密な分析がだんだんできるようになった。台湾油症患者では事件直後から血液を採取してPCB及びPCDFの分析ができた。福岡油症患者については事件から15年経過した頃より採取された血液について、PCB及びPCDFの分析ができた。福岡及び台湾の油症患者の血液分析データをつなぎ合わせることにより、福岡油症患者の事件発生当時から現在まで30年間のPCB及びPCDF濃度の変化を推定することができる。油症はPCB及びPCDF、すなわち、ダイオキシン類による中毒であるので、人体におけるダイオキシン毒性（TEQ）を評価するためには重要な事例である。油症患者にお

けるPCB及びPCDFの濃度変化とそれに伴う症状の変遷を調べて、ダイオキシン類の人体への健康影響を推測した。

## B. 方法

### 血液試料

検診のために診療所を訪れた福岡の油症患者5名及び台湾油症患者3名から血液約10 mlを採取し、分析されるまで冷凍保存した。

### PCB分析

血液試料約5 gに2,2',3,4,5,5',6-hepta-CB 5 ngを内標準物質として加え、1N NaOH/エタノール溶液中で3時間60℃に加熱して加水分解した。この混液に水5 mlを添加した後、5 ml n-ヘキサンで2回抽出した。n-ヘキサン溶液を水洗後、乾燥して、シリカゲル1 gのカラムクロマトにかけた。n-ヘキサン20 mlの抽出液を濃縮し、電子捕獲検出器付ガスクロマトグラフ又はガスクロマトグラフ/四重極質量分析計でPCB異性体の分析をした。

### PCDF分析

血液試料に<sup>13</sup>C-PCDD 6種、<sup>37</sup>Cl-PCDF 7種及び<sup>13</sup>C-コプラナPCB 3種を内標準物質

として加え、更にエタノール、n-ヘキサン、硫酸アンモニウムを加え、混和した。上層のn-ヘキサン層を集め、水洗した後蒸発濃縮させて、残留した脂質を秤量した。脂質をn-ヘキサンに溶かし、これを濃硫酸で処理した後、多層カラム（水酸化セシウム/硫酸・シリカゲル/シリカゲル）を通した後、フロリジルカラムでPCDD/PCDFを多量のPCBから分離させた。ダイオキシン類はCarbopack C活性炭・シリカゲルのカラムクロマトにより分離させた。溶出液を濃縮し、回収率チェック用の内標準物質を添加して、高分離能ガスクロマトグラフ/高分解能質量分析計（VG Analytical MSまたはFinnigan MAT90）でダイオキシン類の分析をした。

## C. 結果・考察

台湾油症患者3名の1980～1995年に採取した血液、及び福岡油症患者5名の1982～1998年に採取した血液について、3種のPCDF異性体及び6種のPCB異性体の濃度を測定した。それぞれの異性体の患者体内における減衰状態を、1コンパートメントモデルとして計算したので、その半減

表1 福岡油症及び台湾油症患者におけるPCDF及びPCB異性体の半減期

	半減期(年)									
	台湾油症患者 事件後 0.6～15.6年				福岡油症患者 事件後 14.0～29.1年					
	BS	SS	RK	Median	KK	TS	YUM	TH	HH	Median
2,3,4,7,8-Penta-CDF	2.7	3.6	2.9	2.9	14.3	7.7	6.1	5.2	11.4	7.7
1,2,3,4,7,8-Hexa-CDF	2.7	3.6	3.5	3.5	6.5	4.5	3.9	5.1	6.9	5.1
1,2,3,4,6,7,8-Hepta-CDF	2.6	2.5	2.2	2.5	6.6	2.6	3.5	3.5	3.4	3.5
Average	2.7	3.2	2.9	3.0	9.1	4.9	4.5	4.6	7.2	5.4
2,3',4,4',5-Penta-CB	1.6	1.9	1.5	1.6	19.5	6.9	33.7	17.6	10.4	17.6
2,2',4,4',5,5'-Hexa-CB	3.4	4.2	4.2	4.2	9.1	7.4	16.0	12.9	7.4	9.1
2,2',3,4,4',5'-Hexa-CB	4.4	4.5	5.5	4.5	12.8	8.9	13.7	31.0	9.5	12.8
2,3,3',4,4',5-Hexa-CB	3.8	5.6	5.3	5.3	9.4	8.5	21.5	13.2	14.4	13.2
2,2',3,3',4,4',5-Hepta-CB	4.7	6.0	5.9	5.9	18.4	12.3	-237.5	13.3	443.7	18.4
2,2',3,4,4',5,5'-Hepta-CB	4.3	6.0	6.0	6.0	16.7	12.2	20.4	10.3	224.6	16.7
Average	3.7	4.7	4.7	4.6	14.3	9.4	21.1	16.4	118.3	14.6

except -237.5

期を表1に示す。

油症診断基準の重要な項目に「血液PCBの性状及び濃度の異常」がある。油症患者特有のAパターンとは2,3',4,4',5-penta-CBの濃度が比較的小さく、2,3,3',4,4',5-hexa-CBの濃度が比較的大きいことである。油症患者におけるPCB異性体の半減期を示している表1によると、台湾油症患者において、2,3',4,4',5-penta-CBの半減期は1.6年程度であり、事件後1~2年で濃度が半減している。また、台湾油症患者及び福岡油症患者において、2,3,3',4,4',5-hexa-CBの半減期(5.3年及び13.2年)は2,2',4,4',5,5'-hexa-CBの半減期(4.2年及び9.1年)よりそれぞれ長い。2,3,3',4,4',5-hexa-CBは事件後の30年間では、残留性は常に比較的高い状態であった。油症患者特異的なPCBのAパターンは、患者がPCBを摂取してから1~2年で出来上がり、30年以上経過した現在まで継続している。

2,3',4,4',5-penta-CBは一旦体内に残留してから1~2年の半減期で徐々に減少しているため、この間徐々に代謝されて4-OH-2,3,3',4',5-penta-CB及び4'-OH-2,3',4,5,5'-penta-CBとなって残留<sup>2)</sup>していると考えられる。この化合物は4位に水酸基があり、その両側に塩素を置換している。この構造は、サイロキシンが水酸基の両側にヨウ素を持っている構造によく似ており、サイロキシン様の作用があるかもしれない。油症患者では血液中のサイロキシンレベル異常が長期間見られることと関係あるかもしれない。

台湾油症患者では事件後15.6年までの、福岡油症患者では事件後14年から30年までのPCB及びPCDF異性体の濃度変化が測定されている。台湾及び福岡の油症患者において、事件後15年時点での血液中PCB、PCDF異性体濃度を比較でき

る。事件後15年頃における2,2',4,4',5,5'-hexa-CBの台湾油症患者3名の平均濃度は、福岡油症患者5名の平均濃度より2.2倍高い。また、2,3,4,7,8-penta-CDFの台湾油症患者の平均濃度は福岡油症患者の平均濃度の1/3.8である。この値を用いて福岡油症患者の事件後0.6年の濃度を推定すると、2,2',4,4',5,5'-hexa-CBの濃度は36 ppb(全血当り)、2,3,4,7,8-penta-CDFの濃度は58 ppb(脂質当り)となる。血液中の脂質の含量を0.3%とすると、福岡油症患者の事件後0.6年における2,2',4,4',5,5'-hexa-CBの脂質当り濃度は12 ppmと推定される。また、2,2',4,4',5,5'-hexa-CBは全PCB濃度の16%程度を占めるので、全PCB濃度は75 ppmと推定される。福岡油症患者では、2,2',4,4',5,5'-hexa-CBは12 ppmの高い濃度から始めの15年間は半減期4.2年、後半の15年間は半減期9.1年で、30年後には0.37 ppmになったものと考えられる。福岡油症患者における2,3,4,7,8-penta-CDFの脂質当り濃度は、事件後0.6年では60 ppbであったものが前半の15年間では半減期2.9年、後半の15年間では半減期7.7年で減少し、29年後には0.8 ppbになったものと考えられる。この2,2',4,4',5,5'-hexa-CB及び2,3,4,7,8-penta-CDFの福岡油症患者における濃度変化を図1に示す。2,3,4,7,8-penta-CDFはそのダイオキシン毒性係数が0.5であり、福岡油症患者ではダイオキシン毒性(TEQ)の大部分である70%を占めているので、2,3,4,7,8-penta-CDF濃度よりTEQ濃度を計算すると、福岡油症患者では事件直後では40 ppbとなる。このTEQは全期間の半減期が4.5年で減少し、30年後には0.6 ppbになったものと推定される。TEQの30年間の濃度変化も図1に示している。

福岡油症発生直後において、患者体内の全PCB及びTEQ濃度(脂質当り)がそ

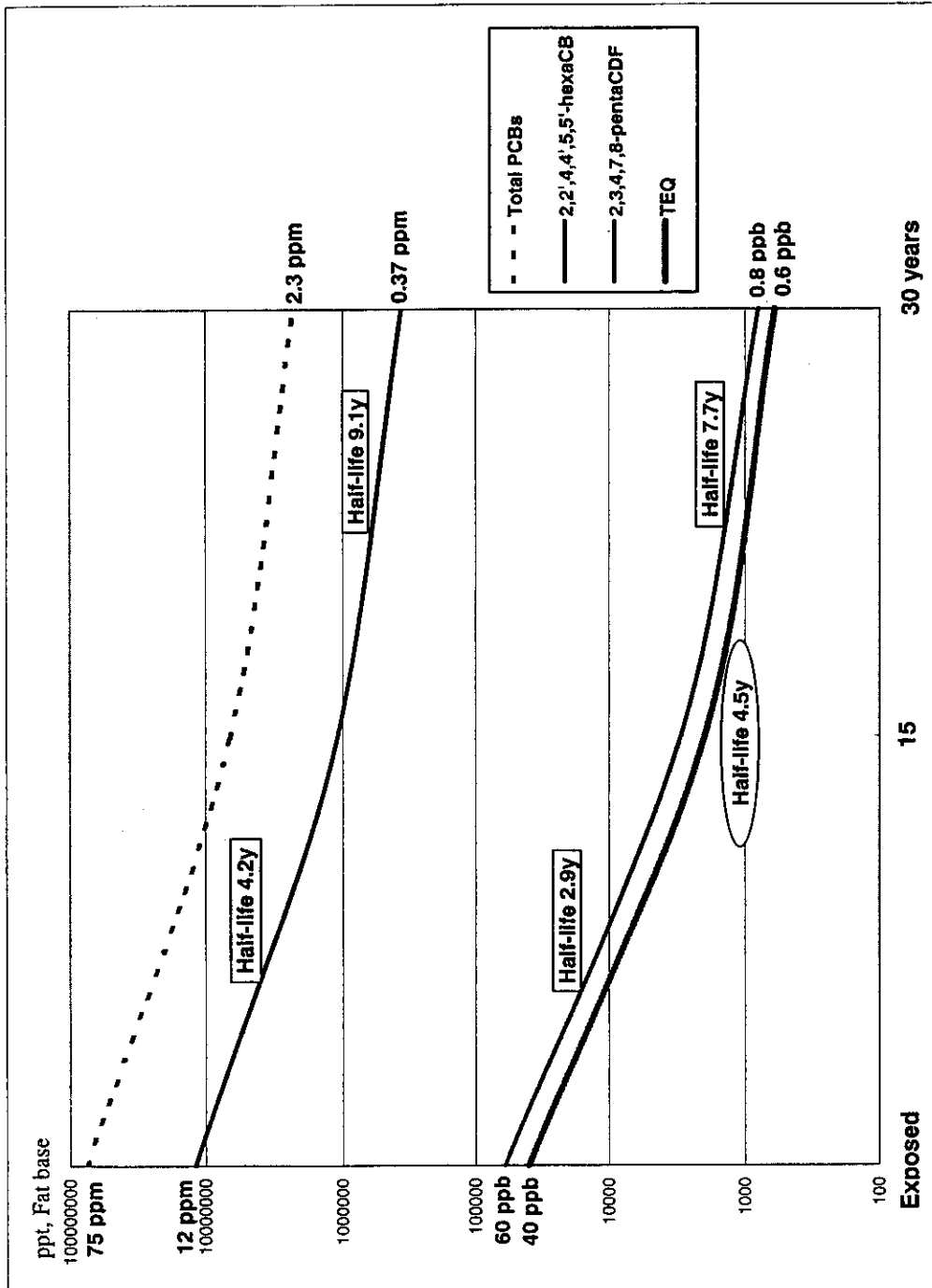


図1 油症患者におけるPCB, PCDF及びTEQの30年間の濃度変遷(脂質当り、ppt)