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　教授

研究要旨　平成14年度油症患者の眼症状を追跡調査した。

A．研究目的

油症患者の眼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、患者の眼症状を把握し、その症状、苦痛を除くことに関する研究が目的である。

B．研究方法

平成14年9月26日(久留米市),10月5日,13日(福岡市),および22日(北九州市)に行われた平成14年度油症検診を訪れた受診者を診察した。
受診者は143名であった。

C．結果および考察

受診者143名で、昨年の87名、一昨年の79名に比べるとかなり増加していた。

眼科的所見として、眼脂過多、眼瞼浮腫、眼瞼結膜色素沈着、瞼板腺嚢胞形成、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、油症との直接の関係はないが、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

油症患者における婦人科疾患の研究

分担研究者　石丸忠之　長崎大学医学部産科婦人科学教室　教授
研究協力者　池田陽子　長崎大学医学部産科婦人科学教室　医員

研究要旨　女性において、PCB が婦人科疾患に影響を与えているかを問診で調査した。月経歴に関しては、月経困難症や、子宮内膜症の発生頻度が特に高いという結果には至らなかった。妊娠分娩歴においては、未妊娠率はやや高い印象であったが流早産率は正常婦人のそれと比べても高いとはいえなかった。婦人科疾患に関して、良性または悪性疾患とも特徴を認めなかった。

A.研究目的

1968 年カネミ油症事件発生後、患者たちは皮膚障害や、内臓疾患など様々な被害に悩まされている。原因であるポリ塩化ビフェニール（PCB）は、体内に蓄積され、ことに女性では月経不順や、月経困難症などの月経障害や、不妊、流早産、奇形などの生殖障害に関わっているという報告もある。今回、我々は長崎県のカネミ油症患者の女性を対象に、婦人科疾患の実態を調査した。

B.研究方法

2001 年 7 月 23 日、24 日、8 月 23 日の 3 日間、長崎県のカネミ油症患者のうち、女性を対象に、月経不順の有無、月経困難症の有無、閉経年齢、妊娠回数、流早産の回数（人工中絶をのぞく）、分娩回数、婦人科疾患の既往歴について、患者からの問診を行った。なお設備の関係上、子宮癌検診や、内診、超音波検査などは施行できなかった。

C.結果

県全体では、60 名が対象となった。地区別では、下五島玉之浦地区 31 名、奈留地区 14 名、長崎地区 15 名であった。対象の平均年齢は 66.0±7.7 歳、（40～85 歳）平均閉経年齢は 48.2±3.4 歳（42～55 歳）であった。月経不順を訴えた人は 60 人名中 1 名、また下腹痛や腰痛などの月経困難症状を訴えた人は 27 名（45%）であった。平均経産回数は、4.0±1.8 回（0～8 回）、平均流早産回数は、03.±0.4 回、平均経産回数は、3.3±1.8 回であった。一度も妊娠したことがない未妊婦の数は 6 人で、全体の 10%であった。婦人科疾患に関しては、延べ人数であるが、子宮筋腫 4 名、子宮内膜症 2 名、カンジダ膣炎 2 名、子宮頚管ポリープ（良性）5 名、卵巣腫瘍（良性悪性不明）1 名、外陰腫瘍 1 名（良性悪性不明）、子宮外妊娠 2 名であ

った。子宮癌患者は一人もいなかった。

D.考察

今回長崎県では初めて婦人科医師によるカネミ油症検診を行った。今回の結果からは、妊娠をしたことがない人の割合（未妊率）が、正常婦人に比べると高い印象があった。しかし、流早産率や、カネミ油症患者から出生した児に特徴的に見られるいわゆる‘コーラベビー’といわれる皮膚色素沈着などの胎児奇形は認められなかった。閉経年齢に関しては、30 歳代で閉経した人が 2 名いたが、どちらも子宮筋腫で子宮摘出術を施行された患者であり、閉経の統計からは除外した。月経困難症の発生頻度は 45％であったが、これはカネミ油症研究会の報告からするとむしろ低値であった。しかし、患者の年齢が高齢化してきていることや、今回は問診からでしか患者の状態を把握できなかったことから考えると、患者の記憶に頼った主観的な評価しか行えなかった部分もあると思う。今後は、婦人科の診察のできる設備のある条件で、子宮癌検診や、内診、超音波検査などを施行できれば患者の状態をより客観的に把握できるのではないかと感じた。

分担研究報告書

油症患者における婦人科疾患の研究

分担研究者　中野仁雄　九州大学大学院医学研究院生殖病態生理学　教授
研究協力者　月森清巳　九州大学大学院医学研究院生殖病態生理学　助手

要約　本研究では油症患者における婦人科疾患罹患の実態を調査することによって、油症患者における婦人科疾患の特徴を抽出することを目的とした。対象は平成 14 年 9－10 月に福岡県内で行われた油症一斉検診の婦人科検診に参加した 60 名で、初経年齢、月経異常の有無、妊娠分娩回数、閉経年齢、更年期障害の有無、婦人科疾患罹患の有無に関するアンケート形式の問診を行い回答が得られた 58 名（62.5(19－84)歳（median(range)））のデータに対して、文献的に報告されている日本人女性の愁訴ならびに婦人科疾患の罹患頻度と比較し、考察を加えた。初経年齢は 14(10－18)歳（median(range)）で、検診時閉経していたものは 45 名で、閉経年齢は 50(30－57)歳（median(range)）であった。このうち早発閉経は 3 例で、2 例は子宮筋腫の診断で単純子宮全摘術を受けていた。更年期障害の診断でホルモン補充療法を受けた、あるいは受けているものは 45 例中 4 例（8.9%）であった。既婚者（49 名）の妊娠回数は 3.0±1.4（mean±SD）回、分娩回数は 2.3±1.1 回であった。このうち不妊症と診断されたのは 3 例（6.1%）で、内訳は原発性不妊症が 1 例（2.0%）、続発性不妊症が 2 例（4.1%）であった。月経異常については 58 名中、月経不順 7 例（12.1%）、月経過多 20 例（41.7%）で、23 例（39.7%）に月経痛を認めた。子宮筋腫は 58 名中 10 例（17.2%）に認め、子宮内膜症は 2 例（3.4%）に認めた。子宮頚部細胞診は全例において少なくとも 1 回は施行されており、異常を認めなかった。本研究においては油症患者に特徴的な婦人科領域の愁訴ならびに疾患を抽出することはできなかった。しかし、今回の調査では症例数が少ないこと、高齢の患者に対するアンケートや問診では患者の記憶に頼るところが多いこと、また幼少時に油を摂取した患者の長期フォローアップは未だ不十分であることなど解決すべき問題が残されており、今後の検討が必要であると思われた。

目的

本研究では油症患者における婦人科疾患罹患の実態を調査することによって、油症患者における婦人科疾患の特徴を抽出することを目的とした。

方法

平成 14 年 9 月から 10 月までの 2 ヶ月間に福岡県内の 4 箇所で行われた油症一斉検診において婦人科の検診に参加した 60 名（10 歳の女児 1 名を含む）のなかで、アンケート形式による問診が得られ

た 58 名（10 歳の女児 1 名を除く）を対象とした。調査項目には、年齢、初経年齢、閉経年齢、月経異常の有無、妊娠分娩回数、更年期障害の有無、婦人科疾患罹患の有無と疾患名を用いた。得られたデータは、文献的に報告されている日本人女性の愁訴ならびに婦人科疾患の罹患頻度と比較し、考察を加えた。

成績

対象者の検診時の年齢は 62.5(19－84) 歳（median(range)）であった。

初経年齢は 14(10 － 18) 歳（median(range)）であった。

検診時閉経していたものは 45 名で、閉経年齢は 50(30－57)歳（median(range)）であった。この中で 40 歳未満で閉経した早発閉経は 3 例で、うち 2 例は子宮筋腫の診断で単純子宮全摘術を受けていた。

月経異常については 58 名中、月経不順 7 例（12.1%）、月経過多 20 例（41.7%）で、23 例（39.7%）に月経痛を認めた。

既婚者（49 名）の妊娠回数は 3.0±1.4（mean±SD）回、分娩回数は 2.3±1.1（mean±SD）回であった。このうち不妊症と診断されたのは 3 例（6.1%）で、内訳は原発性不妊症が 1 例（2.0%）、続発性不妊症が 2 例（4.1%）であった。

更年期障害の診断でホルモン補充療法を受けた、あるいは受けているものは 45 例中 4 例（8.9%）であった。

子宮筋腫は 58 名中 10 例（17.2%）に認め、子宮内膜症は 2 例（3.4%）に認めた。

子宮頚部細胞診は全例において少なくとも 1 回は施行されており、異常を認めなかった。

考察

日本人の平均初経年齢については 1961 年度は 13 歳 2.6 ヶ月、1992 年度は 12 歳 4 ヶ月であると報告されており [1]、今回の対象者の初経年齢は日本人女性の平均的な年齢であると考えられる。また、日本人の平均閉経年齢は 49.47±3.52 歳であり [2]、今回の対象者の閉経年齢も日本人女性の平均的な年齢であった。このことは、油症患者においては初経および閉経に異常をきたさないと考えられる。

月経周期の異常、月経量の異常など月経に関する異常は多くの女性で経験されることである。月経痛に関しては程度の差こそあれ 60－70%の女性に自覚されると言われ [3]、油症患者における月経異常および月経随伴症状の合併頻度は高くないと考えられる。

不妊症については一般に全夫婦の 10%が不妊症であることから [4]、油症患者における不妊症の合併頻度は高くないと考えられる。

日本人女性における更年期症状の出現頻度については、肩こり（45-50%）、疲労感（40－45%）、頭痛（30－35%）、のぼせ・腰痛・発汗（各 30%）で、更年期障害の診断で治療を受ける症例は数%と報告されており [5]、今回の対象者のなかで更年期障害の診断でホルモン補充療法を受けた頻度と差異はなく、油症患者における更年期障害の出現頻度は高くないと考えられる。

子宮筋腫は婦人科腫瘍のなかで最も頻度の高い腫瘍で、30 歳以上で 20－30%、40 歳以上で 40%の女性に子宮筋腫が存在すると言われている [6]。従って、油症患者における子宮筋腫の合併は高くないと考えられる。一方、生殖年齢層にある

女性の子宮内膜症の頻度は一般に 5～10%と言われているため [7]、子宮筋腫の場合と同様、油症患者における子宮内膜症の合併頻度は高くないと考えられる。

まとめ

本研究においては油症患者に特徴的な婦人科領域の愁訴ならびに疾患を抽出することはできなかった。しかし、今回の調査では症例数が少ないこと、高齢の患者に対するアンケートや問診では患者の記憶に頼るところが多いこと、また幼少時に油を摂取した患者の長期フォローアップは未だ不十分であることなど解決すべき問題が残されており、今後の検討が必要である。

参考文献

1）女性の症候学、新女性医学体系 4、中山書店、18 ページ、1998 年

2）リプロダクティブヘルス、新女性医学体系 11、中山書店、343 ページ、2001 年

3）女性の症候学、新女性医学体系 4、中山書店、33 ページ、1998 年

4）周産期医学、30 巻、第 9 号、2000 年

5）女性と予防医学、新女性医学体系 9、中山書店、239 ページ、1999 年

6）産婦人科の良性腫瘍、新女性医学体系 39、中山書店、228 ページ、1998 年

7）子宮内膜症、子宮腺筋症、新女性医学体系 19、中山書店、5 ページ、1999 年

分担研究報告書

長期経過した油症患者に認められる末梢神経障害の頻度
- 神経学的所見データーベースを用いた検討 -

分担研究者　古谷博和　九州大学大学院医学研究院
脳神経病研究施設神経内科　助教授
研究協力者　吉良潤一　〃　教授
三好　甫　大牟田労災病院神経内科

研究要旨　慢性 PCB 中毒に合併する末梢神経障害の疫学的検討を行うためには、年齢のほぼ一致する対照群との間で頻度の検討を行う必要がある。その目的のために、神経学的所見記録用紙を市販のソフトを用いて電子カルテ化し、正常加齢者群のデータベースを作成し、診療の場で用いている。このデータベースを用いて慢性 PCB 中毒患者に良く合併するといわれるニューロパチー、めまい、頭痛などの正常加齢者群における頻度をさらに症例数を増やして検討し、ニューロパチーの頻度を検討した。

A. 研究目的

PCB 中毒に末梢神経障害が合併することは早くから指摘されているが、これを長期にわたって詳細に検討を行った報告は少ない。この原因の一つとして、検索が容易な慢性 PCB 中毒患者、正常人加齢者のデータベースが存在しないことが大きな問題である。

昨年、私どもは市販のカード型データベースソフトを用いて神経学的所見記録用紙の電子カルテ化を行い、それを用いて高齢者対照群の神経学的所見のデータベースを作成した。本年度はこのデータベース数をさらに増やし、正常対照群の末梢神経障害頻度を検討した。

B. 研究方法

経過図、人形図などの手書き図の入力には一般のドローソフト、CT、MRI 像などの取り込みにはアドベフォトショップ 7.0 を用い、これらのデータをカード型データベースであるファイルメーカープロ 6 に取り込み、神経学的所見データとともに保存した。

このデータベースに、高齢者受診者の多い大牟田労災病院神経内科新規受診者 460 名と、それに比して若年者の多い九州大学医学部神経内科の新規受診者 162 名のデーターを入力して、第 1 診断名で末梢神経障害、頭痛、めまいなどの頻度を計算した。

（倫理面での配慮）

個人のプライバシー保護のために、入力データの氏名、住所、電話番号などは消去し、個人識別コードとしては患者番号のみを用いた。

C. 研究結果

大牟田労災病院 460 名の新患患者の平均年齢は 63 歳であり、油症患者のそれに比較的近くなった。次に第 1 診断名で分類を行うと、頭痛 41 名(10.3%)（うち片頭痛 12 名(3.0%)、緊張性頭痛 29 名(7.25%)）、めまい症例 61 名(15.2%)、頸椎症性神経根症 113 名(28.0%)、腰椎神経根症 27 名(5.9%)、パーキンソン病 49 名(11.4%)、ポリニューロパチー22 名(5.1%)（うち糖尿病性ニューロパチーは 15 名(3.5%)）、痴呆 15 名(3.5%)（うちアルツハイマー型老年痴呆 8 名(1.9%)）、多発性脳梗塞性痴呆 7 名(1.6%)））であった。

一方、九大病院 162 名の新患患者の平均年齢は 46 歳と大牟田労災病院より 17 歳若く、めまい症例 3 名(1.9%)、頸椎症性神経根症 25 名(15.4%)、腰椎神経根症 15 名(9.2%)、パーキンソン病 19 名(11.7%)、ポリニューロパチー7 名(4.3%)（うち糖尿病性ニューロパチーは 3 名(1.8%)）、痴呆 12 名(7.4%)（うちアルツハイマー型老年痴呆 4 名(1.9%)、多発性脳梗塞性痴呆 7 名(2.5%)）であった。

油症健診患者 16 名では、問診で 10 名

(62.5%)に末梢神経障害が疑われる結果があり、神経学的診察でそのうち 6 名(37.5%)が腰椎神経根症、3 名(18.8%)が頸椎神経根症、2 名(12.5%)にポリニューロパチーの疑われる所見があった。(2 名(12.5%)が腰椎神経根症と頸椎神経根症を合併しており、1 名が腰椎神経根症、頸椎神経根症、ポリニューロパチー(6.3%)を合併していた)

D. 考察

大牟田労災病院と九大病院症例とを比較すると、九大病院はその性格上、新患患者の年齢が若く、難治性疾患、稀な疾患が集まりやすい傾向がある。しかし、ポリニューロパチーの頻度は両者とも5%程度であり、神経内科専門医の常駐する病院では、ほぼ一定の頻度で認められる。これに対して油症患者 16 名中 2 名にポリニューロパチーの所見を他覚的にも認めたことは、慢性 PCB 中毒患者でニューロパチーの頻度の高い可能性が考えられた。今後さらに症例を増やしてゆく必要があろう。

E. 研究発表

なし

F. 知的所有権の取得状況

なし

分担研究報告書

油症における甲状腺機能の検討

分担研究者　辻　　博　北九州津屋崎病院　内科部長

研究要旨　油症患者に甲状腺機能検査を行ない、油症原因物質の甲状腺機能に対する慢性的影響について検討した。T_4値の上昇を 0.9%に認め、TSH 値の低下を 5.2%に、上昇を 11.3%に認めた。TSH 値の異常を認めた油症患者の T_3 値および T_4 値は正常であり、油症患者の甲状腺機能障害は潜在性のものと考えられた。血中 PCB 濃度と T_3値、T_4値および TSH 値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甲状腺機能検査の異常出現率に差をみなかった。

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、発症当初の重症例の検査所見において種々の異常が報告されている。油症患者における甲状腺機能については油症発生 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（T_3）およびサイロキシン（T_4）の上昇を認めることを報告してきた。さらに、1996 年度福岡県油症一斉検診において血中 PCB 濃度が高値の油症患者に抗サイログロブリン抗体の出現を高頻度に認めた。抗サイログロブリン抗体は慢性甲状腺炎や Graves 病などの自己免疫性甲状腺疾患に高率に出現することより、油症患者では甲状腺機能の経過を注意深く追跡する必要があると考えられる。油症発生以来 30 年以上が経過し、血中 PCB 濃度は低下し、種々の亜急性中毒症状は軽快しているが、重症例においては全身倦怠感などの症状が持続し、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みられ、慢性中毒に移行していると推定される。そこで、今回は油症患者に甲状腺機能検査を行ない、油症原因物質の甲状腺機能に対する慢性的影響について検討した。

B．研究方法

平成 14 年度福岡県油症一斉検診の受診者 143 名にアンケートにより甲状腺機能検査についての説明と理解（インフォームドコンセント）を実施した。検査の同意が得られた受診者 140 名中、油症認定患者 115 例を対象者とした。甲状腺機能検査として T_3、T_4および甲状腺刺激ホルモン（TSH）を電気化学発光免疫測定（Electrochemiluminescence Immunoassay：ECLI）法（エクルーシス T_3、エクルーシス T_4 およびエクルーシス TSH、ロシュ・ダイアグノスティックス社）により測定した。また、PCB の測定は福岡県保健環境研究所、福岡市衛生試験場、北九州市環境科学研究所および第一薬科大学物理分析で行なった。

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、異常値の出現頻度の比較はχ^2検定で行なった。

C. 研究結果

平成 14 年度福岡県油症一斉検診において甲状腺機能検査に同意の得られた油症患者 115 例中、T_4 値の上昇を 1 例（0.9%）に、TSH 値の低下を 6 例（5.2%）に、上昇を 13 例（11.3%）に認めた。油症患者における甲状腺機能異常と PCB との関連を検討するために油症患者 115 例について血中 PCB 濃度と T_3 値、T_4 値および TSH 値との相関について検討した。血中 PCB 濃度と T_3 値（r=-0.0977）、T_4 値（r=0.0310）および TSH 値（r=0.1058）の間に相関をみなかった。次に、血中 PCB 濃度が 2.3ppb 未満の 58 例を PCB 低濃度群、2.3ppb 以上の 57 例を PCB 高濃度群として両群間の甲状腺機能検査異常の出現頻度について検討を行なった（表 1）。T_4 値の上昇を高濃度群に 1 例（1.8%）に認め、TSH 値の低下を PCB 低濃度群に 4 例（6.9%）、高濃度群に 2 例（3.5%）に認めた。また、TSH 値の上昇を PCB 低濃度群に 6 例（10.3 %）、高濃度群に 7 例（12.3%）に認め両群の TSH 値の異常出現率に差をみなかった。

D. 考察

油症は原因油の分析から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る。内分泌撹乱化学物質として油症原因物質の甲状腺機能に対する慢性的影響を検討した。これまで油症において T_3 および T_4 の上昇を認めること、血中 PCB 濃度が高値の患者に抗サイログロブリン抗体の出現を高頻度に認めることを報告してきたが、今回の甲状腺機能の検討では TSH 値の異常を 19 例（16.5%）と高率に認めた。TSH 値の異常の内訳では、低下を 6 例（5.2%）に、上昇を 13 例（11.3%）に認め、TSH 値の上昇を多く認めた。TSH 値の上昇を認めた 13 例では、全例 T_3 値および T_4 値は正常であり潜在性の甲状腺機能低下状態と考えられた。また、血中 PCB 濃度と TSH 値には相関がみられず、血中 PCB 低濃度群と高濃度群に TSH 値の異常出現率に差がみられないことから TSH 値の上昇と油症の関連についてはさらなる検討が必要と考えられた。

E. 結論

油症患者 115 例に甲状腺機能検査を行ない、T_4 値の上昇を 1 例（0.9%）に認め、TSH 値の低下を 6 例（5.2%）に、上昇を 13 例（11.3%）に認めた。血中 PCB 濃度と T_3 値、T_4 値および TSH 値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甲状腺機能検査の異常出現率に差をみなかった。

F. 健康危険情報

油症患者の甲状腺機能を検討し、TSH 値の低下を 5.2%に、上昇を 11.3%に認めたが、T_3 値および T_4 値は正常であり潜在性の甲状腺機能障害と考えられた。

G. 研究発表

1．論文発表

辻 博，佐藤薫，下野淳哉，他：油症患者における甲状腺機能：油症発生２８年後の検討福岡医学雑誌 88：231-235，1997.

辻　博：内分泌撹乱化学物質と免疫機能検査．臨床検査 45：761-766，2001.

村井宏一郎，辻　博，梶原英二，他：油症患者の甲状腺機能．福岡医誌 76：233-238，1985.

表 1. 油症患者における甲状腺機能異常者の頻度

No. (%)		PCB 濃度	
		＜3.0 ppb	≧3.0 ppb
		58	57
T3	低下	0	0
	上昇	0	0
T4	低下	0	0
	上昇	0	1 (1.8)
TSH	低下	4 (6.9)	2 (3.5)
	上昇	6 (10.3)	7 (12.3)

分担研究報告書

油症患者の脂質代謝に関する研究

分担研究者　飯田三雄　九州大学大学院医学研究院病態機能内科学　教授
研究協力者　東　晃一　九州大学大学院医学研究院病態機能内科学

研究要旨　身体所見、臨床検査値、腹部超音波検査所見より、油症発生 34 年後の脂質代謝異常と肥満・脂肪肝の関連を検討した。

A．研究目的

1968年4月頃より発生した油症では、典型例では当初貧血、白血球増多、赤血球沈降速度の亢進、脂質代謝異常、アルカリフォスファターゼの軽度上昇などが認められた。その後血中 PCB 値の低下と共にこれらの所見は徐々に改善してきたが、油症発生 26 年後の 1995 年でも、中性脂肪の上昇が 28.4%に認められた。

今回われわれは 2002 年度一斉検診時の身体所見、臨床検査値、腹部超音波検査所見より、油症患者の脂質代謝異常と肥満・脂肪肝の関連について検討した。

B．研究方法

福岡県油症一斉検診を受診した油症認定患者 118 例を対象者とした。結果は平均±標準偏差で表し、平均値の比較についてはｔ検定を用いた。

C．研究結果及び考察

2002 年度福岡県油症一斉検診を受診した油症認定患者は 118 例（男性 52 例、女性 66 例）、平均年齢は 63.0±13.0 歳（31～86 歳）であった。

Body mass index（BMI、kg/m^{-2}）は平均 22.7±3.1（16.3～29.2）であった。

腹部超音波検査にて bright liver（BL）を 36 例（31%）に認めた。

BMI≧25 の油症認定患者 22 例（19%）の検討では、BL を 14 例（63%）に、高血圧（収縮期血圧≧140mmHg あるいは拡張期血圧≧90mmHg）を 16 例（72%）に認めた。BMI≧25 の患者では BMI＜25 の患者に比し有意に BL が多かった（χ^2 検定）。

血液生化学検査では、総コレステロールの上昇を 48 例（41%）、中性脂肪の上昇を 28 例（24%）、HDL コレステロールの低下を 12 例（10%）、βリポ蛋白の増加を 21 例（18%）に認めた。総コレステロールと BMI とは相関を認めなかったが、中性脂肪、βリポ蛋白と BMI は正の相関を、HDL コレステロールと BMI は負の相関を認めた。

腹部超音波検査で BL を認める群（BL 群）と認めない群（非 BL 群）に分けて比較すると、BL 群は非 BL 群に比し BMI、中性脂肪、βリポ蛋白、コリンエステラーゼ、尿酸が有意に高かったが、総コレステロール、HDL コレステロールに有意差はなかった。

近年、生活様式とくに食生活の欧米化により、肥満、高脂血症が増え続けている。久山町における高コレステロール血症（総コレステロール_220mg/dl）の頻度は、1961 年と 1988 年では男性で 9 倍、女性で 6 倍も増えている。今回の油症発生後 34 年の検討でも、多くの検査所見は軽快しているが、なおも油症認定患者 118 例中の実に 58 例（49%）に総コレステロールあるいは中性脂肪の上昇を認めた。PCB、PCDF の高脂血症に及

ぼす影響については今後の検討を要するが、加齢あるいは生活様式の変化の影響を否定できない。

D. 参考文献

赤木公博、村井宏一郎、志方　建：油症患者の臨床検査所見、とくにリポ蛋白について．福岡医学雑誌 72(4):245-248、1981

辻　博、池田耕一、鈴木統久、藤島正敏：油症患者における臨床検査所見の推移：油症発生 26 年後の検討．福岡医学雑誌 86(5)：273-276、1995

分担研究報告書

油症原因物質等の体外排泄促進に関する研究

分担研究者　長山淳哉　九州大学医学部保健学科　助教授

研究要旨　現在でもカネミ油症患者体内に高濃度で残存する原因物質を体外へ積極的に排泄することが患者の健康障害の改善に最も有効である。動物実験では食物繊維と葉緑素にダイオキシン類の体外排泄促進作用が示されている。そこでこの研究では食物繊維と葉緑素を多量に含む栄養補助食品である玄米発酵食品ハイ・ゲンキ葉緑素入り(FBRA)にそのような作用が認められるかどうか、9組の夫婦の協力により検討した。その結果、2年間のFBRA摂取によりカネミ油症の最も重要な原因物質である2,3,4,7,8-五塩化ダイベンゾフラン(PenCDF)の体内負荷が1人当りにして平均47,300pg減り、また1,2,3,4,6,7,8-七塩化ダイオキシン(HpCDD)でも127,800pg減少した。一方、FBRAを摂取していないグループでは同じ期間でPenCDFは1人当り21,500pg、HpCDDは101,300pgの体内負荷の改善が認められた。以上のようにFBRAの摂取により主要な油症原因物質であるPenCDFの体外への排泄が約2.2倍そしてHpCDDでは1.3倍高まることが認められ、FBRAが患者の健康障害改善に有効と考えられた。

A．研究目的

カネミ油症の主原因物質はダイオキシン類である。油症発症以来30年以上にわたって患者を苦しめているこの猛毒物質による健康障害を少しでも改善するための最善の方策は体外への積極的な排泄促進である。これまでの動物実験による知見では食物繊維や葉緑素がダイオキシン類を吸着し、消化管での吸収と再吸収を抑制し、体外への排泄を促進することが示唆されている[1)2)3)]。そこで、この研究では食物繊維と葉緑素を比較的多量に含む栄養補助食品によるダイオキシン類の体外への排泄を血液の汚染レベルの変化にもとづく体内負荷量の変化を指標として調べた。

B．研究方法

この研究で用いた食物繊維と葉緑素を多量に含む栄養補助食品は株式会社玄米酵素(本社：北海道札幌市)が30年以上にわたって製造・販売している玄米発酵食品ハイ・ゲンキ葉緑素入り（以下FBRAと略）である。

被験者は健康なボランティアの夫婦9組で、各夫婦にFBRA摂取グループとFBRA非摂取グループに分かれてもらった。その結果、FBRA摂取グループでは男性；5人、女性；4人で平均年齢は43.7歳となり、非摂取グループでは男性；4人、女性；5人で平均年齢は43.1歳となった。

この両グループについて、FBRA摂取前のダイオキシン類による汚染レベルを調べる目的で1週間以内に2回の採血（1回当りの採血量は約100ml）を行い、それらの濃度を平均して摂取前の各自の汚染レベルとした。

このようにして研究開始前のダイオキシン類による汚染レベルの判明したボランティアに対して、FBRA摂取グループでは毎日毎食後1人当り2～3包（7.0～10.5g）のFBRAを食べていただいた。この他は摂取グループでも非摂取グループでも毎日自由に喫食した。

FBRAの摂取開始2年後に、再び1週間以内

に 2 回の採血を行い、それらの平均濃度を 2 年後の汚染レベルとした。これと摂取前のレベルを比較することにより、FBRA によるダイオキシン類の体外排泄促進作用を評価した。尚、今回の研究対象としたダイオキシン類は油症の最も重要な原因物質となっている 2,3,4,7,8-五塩化ダイベンゾフラン(以下 PenCDF と略)と 1,2,3,4,6,7,8-七塩化ダイオキシン(以下 HpCDD と略)である。

C. 研究結果

FBRA 摂取グループの摂取前の PenCDF と HpCDD の血液の平均汚染レベル±標準偏差(以下同様)は脂肪重量当りそれぞれ 14.3±7.4pg/g と 24.3±11.0 pg/g であった。また摂取 2 年後の両者の汚染レベルはそれぞれ 10.4±5.6pg/g と 13.7±4.4pg/g に減少した。この結果、FBRA 摂取グループでは摂取前と比べ、PenCDF と HpCDD の汚染レベルは 27.5% と 43.8%低下した。

一方、FBRA 非摂取グループの研究開始前の汚染レベルは PenCDF が 9.4±3.9pg/g であり、HpCDD は 20.5±9.2pg/g であった。そして 2 年後のそれぞれの汚染レベルは 7.7±3.7pg/g と 12.1±6.9pg/g に低下した。このように FBRA 非摂取グループでも 2 年後にはこの種類のダイオキシン類による汚染レベルは下がっており、低下率はそれぞれ 18.9%と 41.2%であった。

D. 考察

FBRA 摂取グループと非摂取グループの低下率を比較すると、PenCDF では 27.5%：18.9% であり、HpCDD では 43.8%：41.2%となる。このことから FBRA を 2 年間食べたほうが汚染の改善度合いが大きく、FBRA がこれらのダイオキシン類の吸収と再吸収を抑制し、体外への排泄を促進し、体内汚染レベルを下げたと考えられる。つまり、FBRA はダイオキシン類による汚染を改善するのに有効と判定される。

人体内でダイオキシン類が最も偏在しているのは脂肪組織である。ここで血液の脂肪当りの濃度で体内の脂肪組織がダイオキシン類により汚染されていると仮定して、FBRA の摂取による体内負荷量の変化を考えてみる。体重が 60kg の場合、体脂肪率を 20%とすると体内には 12 kg の脂肪が存在することになる。そしてこの脂肪が上記の濃度のダイオキシン類で汚染されているのである。

まず FBRA 摂取グループの場合、摂取前の体内に存在する PenCDF の量は 1 人当り 172,000pg であり、HpCDD は 292,000pg である。そしてこれが 2 年後にはそれぞれ 124,700pg となり、164,200pg となる。つまり、この 2 年間に 1 人当り PenCDF は 47,300pg 減り、HpCDD は 127,800pg 減ったことになる。これを 1 人 1 日当りにすると PenCDF と HpCDD はそれぞれ 130pg と 350pg 減っている。

これと同様の計算を FBRA 非摂取グループでも行う。そうすると、PenCDF では 1 人当り 113,300pg の体内負荷量が 91,900pg となり、21,400pg 減少している。また、HpCDD では 245,900pg が 144,600pg となっているので、101,300 pg 下がっている。これらを 1 人 1 日当りにすると PenCDF は 59pg となり HpCDD は 278pg となる。図 1 にダイオキシン当量 (TEQ) に変換した場合の PenCDF と HpCDD の体外排泄量の変化を示す。

この 1 人 1 日当りの排泄減少量を両グループで比較すると、PenCDF では 130pg と 66pg だから、FBRA 摂取グループのほうが日々の減少量は 2.2 倍多い。また、HpCDD では 350pg と 278pg だから、摂取グループのほうが 1.3 倍多く低下している。このように毎日 6～9 包 (21.0～31.5g) の FBRA を食後に摂取することにより、1.3～2.2 倍ほど速いスピードでダイオキシン類の体内負荷量が改善・低下していた。

以上のような研究結果より、FBRA はダイオ

キシン類の体内汚染レベルを積極的に下げるので，油症患者の健康障害改善にも有効と考えられる。

E．参考文献

1）森田邦正，松枝隆彦，飯田隆雄：ラットにおけるPolychlorinated Dibenzo-p-dioxinsの糞中排泄に対する食物繊維の効果．*衛生化学*，43，35-41（1997）．
2）森田邦正，松枝隆彦，飯田隆雄：ラットにおけるPolychlorinated dibenzo-p-dioxinsの糞中排泄に対するクロレラ，スピルリナ及びクロロフィリンの効果．*衛生化学*，43，42-47（1997）．
3）森田邦正：食物繊維による体内ダイオキシン類の排泄促進．*生活と環境*，43，39-44（1998）．

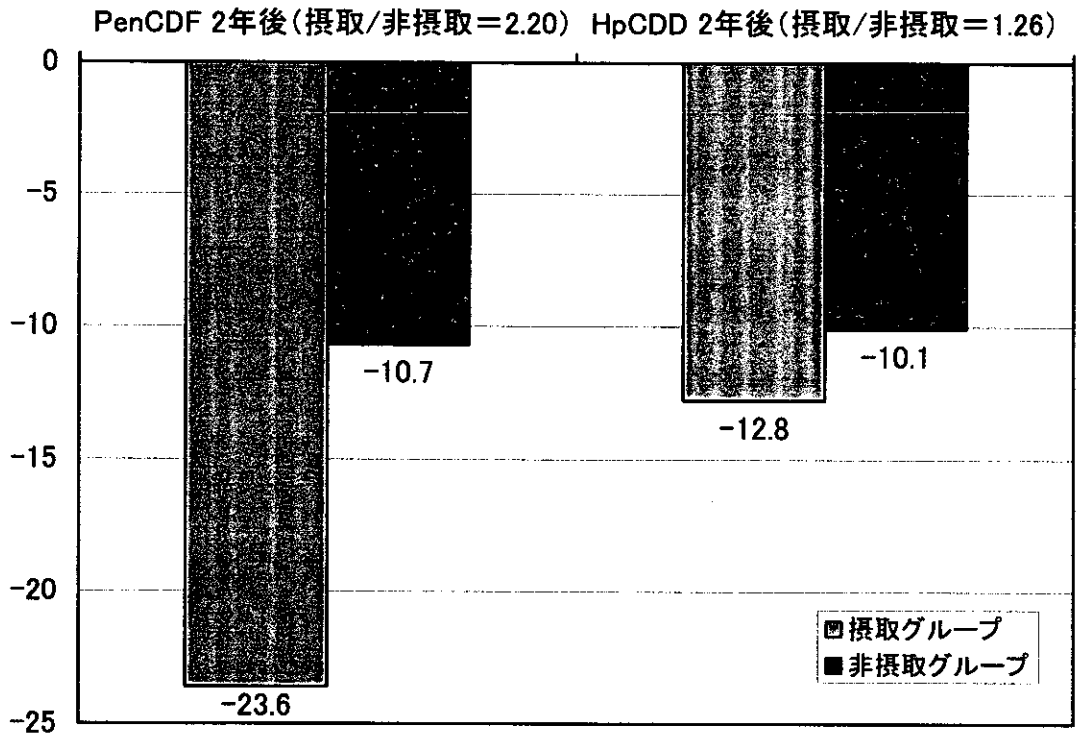


図1. FBRA摂取グループと非摂取グループの研究2年後における体外排泄量の比較 (単位:ng-TEQ/人)

分担研究報告書

油症患者における尿中 8-Isoprostane の検討

分担研究者	片山一朗	長崎大学医学部皮膚科	教授
研究協力者	清水和宏	長崎大学医学部皮膚科	講師
	小川文秀	長崎大学医学部皮膚科	助手

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尿を用いて酸化ストレスの指標である 8-Isoprostane 濃度を EIA 法にて測定した。油症患者 30 名および健常人 15 名の尿中 8-Isoprostane 濃度は各々 1049.8±139.8、438.5±73.8 pg/ml で、対照群に比して油症患者尿中 8-Isoprostane 濃度が有意に高値を示していた。

A. 研究目的

1968 年カネミ油症事件発生後 30 年以上が経過し、初期に認められた激しい症状はほとんど認められなくなっているが、現在も患者の健康管理等のため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 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 [1]、PCB 高値を示す油症患者は酸化ストレスを受け続けていることになる。我々は油症患者血清中において抗酸化酵素である superoxide dismutase の異常を既に報告している。そこで今回は酸化ストレスのマーカーとして 8-Isoprostane を選択し尿中 8-Isoprostane 濃度を測定する事により油症患者の酸化ストレスの状況を評価した。

B. 研究方法

①対象：2002 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 30 名を対象とし、検診時に採尿を行い、凍結保存し 8-Isoprostane 測定用サンプルとした。また、年齢を合致させた健常人 15 名を対照とした。

②尿中 8-Isoprostane 濃度測定：尿中 8-Isoprostane 濃度は 8-Isoprostane EIA Kit (Cayman 社 Cat # 516351)を用いて計測した。

③統計的処理：Mann-Whitney's U test にて検討した。

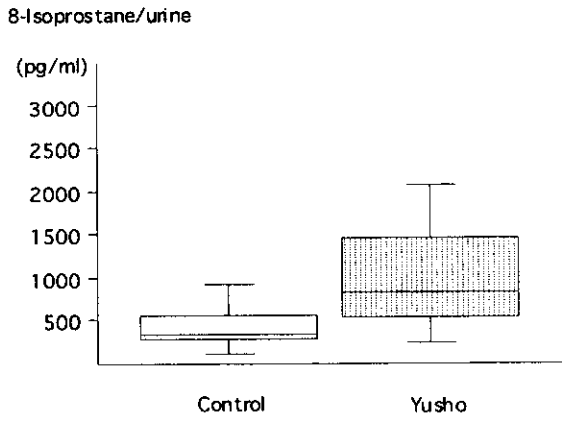
C. 研究結果

油症患者 30 名および健常人 15 名の平均年齢は各々69.6±1.6 及び 68.9±1.3 才で、尿中 8-Isoprostane 濃度は各々1049.8±139.8 及び 438.5±73.8 pg/ml であった。対照群に比して油症患者尿中 8-Isoprostane 濃度が有意に高値を示していた。($P<0.01$) (図)

D. 考察

8-Isoprostane は酸化ストレスの産物として評価され間質性肺疾患 [2]や強皮症 [3]などで高値が報告されているが、今回の検討では油症患者の尿中 8-Isoprostane 濃度は対照健常人に比して有意な高値を認めた。この事は油症患者が慢性の酸化ストレスにさらされてきた事を示している。尿中 8-Isoprostane を上昇させる要因は PCB 以外にも喫煙、生活習慣病など多く考えられるため詳しい検討を行ってみる必要があるが、油症患者にみられた尿中 8-Isoprostane の上昇が PCB に起因している可能性は充分考えられる。このように慢性酸化ストレス状態である油症患

者においては酸化ストレスの継続による発癌を含めた多臓器障害の近未来における出現が懸念される。簡単に採取可能な尿より測定できる点からしても 8-Isoprostane は酸化ストレスのマーカーとして簡便かつ有用であり、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。



(図) P<0.01

E. 文献

1) 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) Montuschi P. et al, 8-Isoprostane as A Biomarker of Oxidative Stress in Interstitial Diseasees. Am J Respir Crit Care Med 158, 1523-1527 (1998)
3) Cracowski JL. et al, Enhanced In Vivo Lipid Peroxidation in Scleroderma Spectrum Disorders. Arthritis & Rheumatism 44(5) 1143-1148 (2001)

分担研究報告書

油症患者血中 Natural killer 細胞活性の検討

分担研究者	片山一朗	長崎大学医学部皮膚科	教授
研究協力者	清水和宏	長崎大学医学部皮膚科	講師
	小川文秀	長崎大学医学部皮膚科	助手

研究要旨 PCB の免疫系への影響を評価するために油症患者と正常健常人の血中 Natural killer 細胞活性を測定した。油症患者 26 名および健常人 20 名の血中 Natural killer 細胞活性は各々44.9±3.3%、38.2±3.1%で、有意差は認められなかった。

A. 研究目的

事件発生から四半世紀以上を経て、激烈な症状を呈する患者はほとんど見られなくなった現在、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きている。油症患者は現在でも血中の PCB, PCQ 濃度が高く油症認定の基準として重要視されている。PCB は superoxide を発生するため [1]、油症患者は酸化ストレスに慢性的にさらされている事になる。酸化ストレスの免疫能に対する影響をみるため今回自然免疫の良いマーカーである Natural killer (NK) 細胞活性を同地区の油症患者と対照群との間で検討した。

B. 研究方法

①対象：2002 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 26 名を対象とし、年齢を合致させた玉之浦地区の健常人 20 名を対照とした。

②血中 NK 細胞活性は SRL に提出し測定した。

③統計的処理：Student's t test にて検討した。

C. 研究結果

平均年齢は油症患者 71.7±2.5 才、健常人 70.5±1.2 才であった。NK 細胞活性の参考値は 18%～40%であるが、油症患者 26 名および健常人 20 名の血中 NK 細胞活性は各々44.9±3.3%、38.2±3.1%であった。油症患者群が参考値(18~40%)より高い平均値を示し対照群より高かったが有意差は認めなかった。 (図)

D. 考察

平成 13 年度熱媒体の人体影響とその治療法に関する研究において辻らは油症患者における NK 細胞活性を測定し患者間での検討を行っているが有意な差を認めていない [2]。NK 細胞活性は地域、食生活や生活習慣などに影響をうけるため今回同じ地区にすむ非油症患者より年齢をあわせた対照群を設定し検討を加えた。両群間に有意な差は認めなかったが、油症患者群は参考値より高い平均値を示しており対照群の平均値より17%以上高かった。NK 細胞活性が対照群より高い傾向を示した事がどういう意味を持っているのか現段階では明らかではない。また NK 細胞活性のみで免疫能全体を論じれるものではないが、感染症や自己免疫疾患など多くの疾患で酸化ストレスの関与が報告されている [3]。慢性の酸化ストレスと考えられる油症は将来的に感染症をはじめとした種々疾患に罹