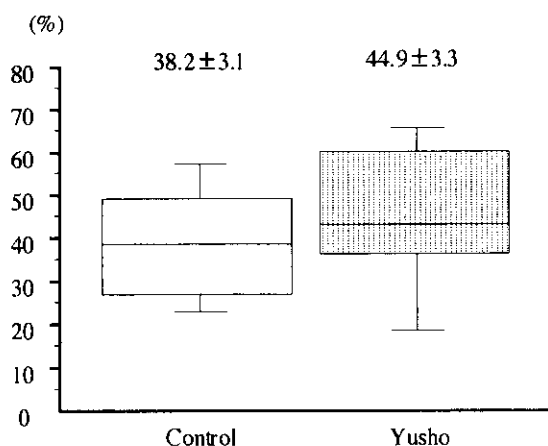


患する可能性が考えられる。よってNK細胞活性のみならず免疫系の詳細な観察は今後とも重要と考えられ油症患者のQOLの改善や病気の早期発見予防に貢献するものと考えられる。

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) 辻 博 飯田三雄：油症におけるナチュラルキラー細胞活性の検討 平成13年度総括・分担研究報告書 25-27 熱媒体の人体影響とその治療法に関する研究
- 3) Tauler P et al. Acute phase immune response to exercise coexists with decreased neutrophil antioxidant enzyme defences. Free Radi Res 36(10): 1101-7 (2002)

(図)



分担研究報告書

カネミ油症検診者のCKとアルドラーゼの異常に関する研究

分担研究者 吉村俊朗 長崎大学医学部保健学科 教授
研究協力者 沖田 実 長崎大学医学部保健学科 助手

研究要旨 血清 CK の上昇が受診者の約 15%に認められているが、その要因は不明である。動物実験では PCB がアルドラーゼの活性を抑制するとの報告がなされている。カネミ油症検診者の平成 12 年は 61.2%、平成 13 年は 32.2% で血清アルドラーゼ値の低下を認めた。PCB を投与されたラットに運動負荷を加えると筋壊死が増加する。検診者に血清 CK が上昇しやすいこと以外、筋力低下や筋痛などの臨床症状はないが、動物実験からは筋壊死の可能性もあり、カネミ油症検診者で認められる血清 CK の上昇と血清アルドラーゼの低下の関係も今後検討すべきである。

A. 研究目的

血清クレアチン・キナーゼ（以下、血清 CK）の上昇がカネミ油症検診者の約 15%に認められる。一般に血清 CK の上昇は筋疾患や末梢神経の異常で認められる。そして、血中 PCBs 濃度高値が血清 CK 上昇の要因の一つである可能性を報告してきた。今年度もカネミ油症検診者の血液中 PCBs 濃度、PCQs 濃度と血清 CK 上昇の関係調査し、併せて、2000 年、2001 年は血清アルドラーゼ値を測定した。また、PCBs を投与したラットに下り坂走行を負荷し、骨格筋に及ぼす影響を検討した。

B. 研究と方法

1). 血清 CK について

1995 年～2001 年までのカネミ油症検診者のうち血清 CK を測定できた延べ 688 名（内訳：平成 7 年 84 名、平成 8 年 101 名、平成 9 年 97 名、平成 10 年 107 名、平成 11 年 107 名、平成 12 年 107 名、平成 13 年 90 名）を対象として用いた。血清 CK 値を基に男女別に、正常群（男：CK < 198 IU/I、女：CK < 181）と上昇群（CK ≥ 198 IU/I、女：CK ≥ 181）の 2 群

に分け、血液中の PCB 濃度、PCQ 濃度を比較した。統計処理は対応のない t 検定を用い有意水準 5%未満とした。

2) アルドラーゼの測定

平成 12 年度および平成 13 年度の検診者で測定した。（平均年齢 67.9 ± 9.9）。コントロール血清（平均年齢 71.2 ± 12.6, 11 名）と比較した。また、PCBs と PCQs の血中濃度との相関を求めた。

3) 動物実験

a) 8 週齢の Wister 系雄ラットに濃度 42% PCB42（東京化成工業）をサラダ油に 100mg/ml の分量で溶解し、ラット用ゾンデ針を用いて 1 回あたり 0.15ml の量を週 5 回、延べ 2 週間投与した。PCBs 投与が終了した翌日に、傾斜-16 度に設定した小動物用トレッドミル（シナノ製作所）を用い、分速 16～20m で 90 分間、下り坂走行を負荷した。

b) 筋の評価

筋の摘出の 24 時間前にラット腹腔内に 1%エバンスブルー溶液を投与し、エーテル麻酔下でヒラメ筋（SOL）長し伸筋（EDL）を摘出した。摘出した組織は液体窒素で急速凍結の後、連続切片を作成、H&E 染色後、光学顕微鏡で検鏡した。ま

た、切片の一部は未染色のまま蛍光顕微鏡で観察した。貪食細胞n p 浸潤が認められる壊死線維、ならびにエバンスブルーによって蛍光を発色した筋線維の数を算出し、筋線維総数に対する壊死線維の割合を求めた。

C, 結果

a) カネミ油症検診者

血清 CK の上昇を認めたものは 1995 年 17 名 (20.2%)、1996 年 21 名 (20.8%)、1997 年 10 名 (10.3%)、1998 年 14 名 (13.1%)、1999 年 8 名 (7.5%)、2000 年 12 名 (11.7%) で、2001 年 15 名 (16.7%) 7 年間の延べ数では 104 名 (15.1%) だった (表 1)。

CK 上昇群では血中 PCBs 濃度は有意に上昇していたが (図 1)、PCQs 濃度には男女共に有意差を認めなかった。(図 1)。アルドラーゼは 47.7% で正常値以下を示し (表 2)、コントロール血清と比べカネミ油症検診者で有意に低下していた (図 2)。しかし、PCBs と PCQs との相関は認めなかった (図 3)。また、アルドラーゼと血清 CK の関係を検討したが、何ら相関を認めなかった。

b) 動物実験

PCB 投与したラットで運動負荷がない SOL 筋線維 6971 本中壊死線維の割合は 0.06%、エバンスブルー発色線維は 0.01% であった。運動群では運動後 48 時間で壊死線維 0.29%、発色線維 0.22%、72 時間後壊死線維 0.21%、発色線維 0.02% とやや増加していた。また運動負荷がない EDL 筋線維 10013 本中壊死線維の割合は 0.03%、エバンスブルー発色線維は 0.01% であった。運動群では運動後 48 時間で壊死線維 0.31%、発色線維 0.34%、72 時間後壊死線維 0.0%、発色線維 0.00% であった (表 3)。

D, 考案

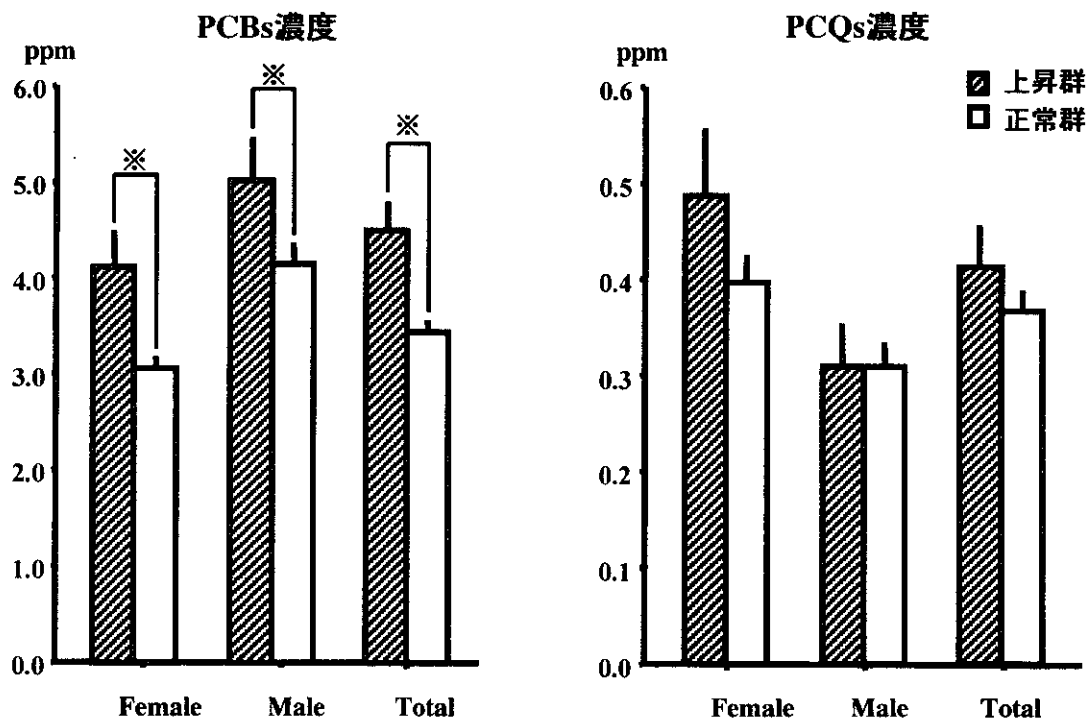
血清 CK の上昇には血液 PCBs の濃度が関与していた。血清アルドラーゼは PCBs、PCQs 共に関与が不明であった。PCB が投与された動物実験の結果から運動負荷で筋壊死が惹起された。カネミ油症検診者で見られる血清 CK の上昇は必ずしもアルドラーゼが低下している群に多くみられていずアルドラーゼ低下の意味は現在のところ不明。カネミ油症検診者では血清 CK の上昇以外、筋力低下や筋肉痛などの症状はないが、過激な運動負荷は筋壊死を生じさせている可能性がある。

E, 結論

検診者に血清 CK が上昇しやすいこと以外、筋力低下や筋痛などの臨床症状はないが、カネミ油症検診者で認められる血清 CK の上昇は筋壊死に伴い生じている可能性がある。

表1 血清CKの異常率

Years	Female	Male	Total
1995	12名 (21.4%) (n=56)	6名 (21.4%) (n=28)	18名 (21.4%) (n=84)
1996	12名 (19.7%) (n=61)	10名 (25.0%) (n=40)	22名 (21.8%) (n=101)
1997	5名 (9.3%) (n=54)	6名 (14.0%) (n=43)	11名 (11.3%) (n=97)
1998	9名 (12.9%) (n=70)	7名 (18.9%) (n=37)	16名 (15.0%) (n=107)
1999	3名 (4.7%) (n=64)	7名 (16.7%) (n=42)	10名 (9.4%) (n=106)
2000	9名 (12.3%) (n=73)	3名 (10.0%) (n=30)	12名 (11.7%) (n=103)
2001	11名 (17.7%) (n=62)	4名 (14.3%) (n=28)	15名 (16.7%) (n=90)
Total	61名 (13.9%) (n=440)	43名 (17.3%) (n=248)	104名 (15.1%) (n=688)



mean±SE, Mann-Whitney U test, ※; p<0.05

図1 血清CKと血中PCBs・PCQs濃度の関係

表2 アルドラーゼの異常率

Years	Female	Male	Total
2000	44名 (60.3%) (n=73)	19名 (63.3%) (n=30)	63名 (61.2%) (n=103)
2001	20名 (32.3%) (n=62)	9名 (32.1%) (n=28)	29名 (32.2%) (n=90)
Total	64名 (47.4%) (n=135)	28名 (48.3%) (n=58)	92名 (47.7%) (n=193)

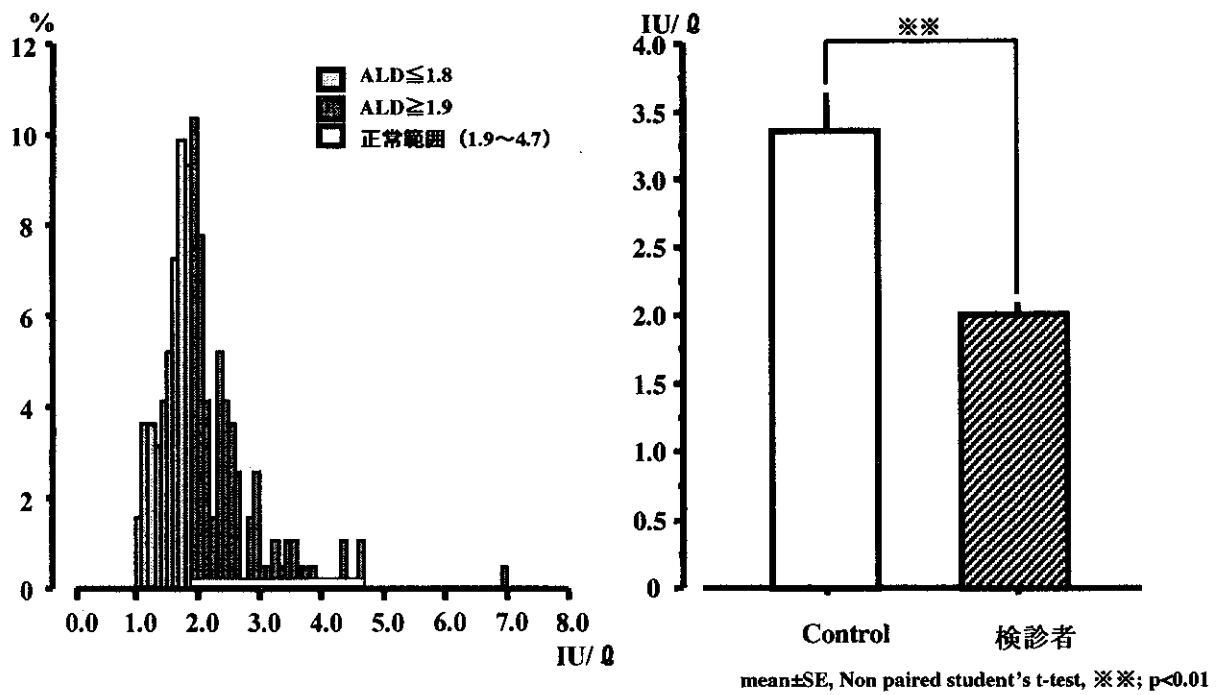


図2 アルドラーゼの分布状況、ならびにControlと検診者の比較

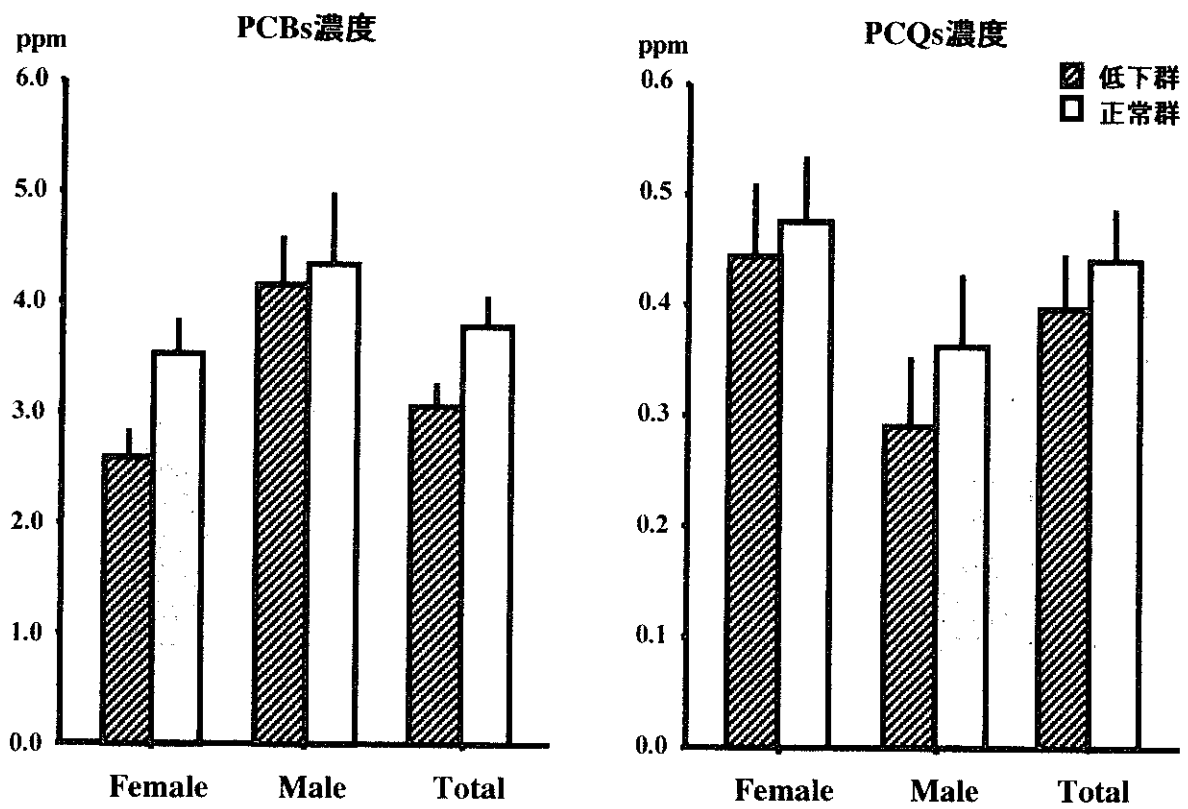


図3 アルドラーゼと血中PCBs・PCQs濃度の関係

表 3 壊死線維と発色線維の出現状況

		筋線維総数	壊死線維	発色線維
SOL	非運動群	6,971	4 (0.06 %)	1 (0.01 %)
	運動群			
	48 時間後	2,763	8 (0.29 %)	1 (0.22 %)
	72 時間後	5,696	12 (0.21 %)	1 (0.02 %)
EDL	非運動群	10,013	3 (0.03 %)	1 (0.01 %)
	運動群			
	48 時間後	3,273	10 (0.31 %)	11 (0.34 %)
	72 時間後	6,491	0 (0.00 %)	0 (0.00 %)

number (%)

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（総括）

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 国立がんセンター研究所 がん情報研究部 室長
白根聖弓 産業医科大学産業生態科学研究所 臨床疫学教室

研究要旨 油症認定患者の追跡調査については、倫理的問題の解決に時間がかかり、追跡調査実施の具体的計画を作成できない状況にある。油症認定患者の追跡調査に関する問題を検討するとともに、今後、実施可能な追跡方法に関する検討を行った。さらに、追跡調査を問題なく行っている台湾における研究と医療保障等に関する情報収集を行った。それらの情報をまとめるとともに、我が国との比較検討も行った。今回いくつかの追跡調査の方針案を提示した。その選択肢から調査方針を選び、追跡調査実施に向けた活動を強化してゆく必要がある。また、台湾では、油症患者と研究者との良好な関係維持にかなりの労力を注いでいる。今後、我が国においても患者とのより良好な関係、それにつづき良好な研究協力の体制を整備してゆく必要がある。

A. 研究目的

これまで、1986年、1990年、1996年の3回、油症認定患者の追跡調査が行われ、1996年の調査結果については、一昨年度に概要を報告した。昨年度は、詳細解析の結果報告と、次期追跡調査に向けての計画立案に関する検討結果について報告した。今年度は、追跡調査実施について、油症研究班参加の行政機関との調整を行い、住民票照会による追跡調査に移行することを予定したが、個人情報の問題があり、今回、追跡調査を行うことができなかった。調査計画の問題を検討するとともに、今後、実施可能な追跡方法に関する検討を行った。

また、追跡調査を円滑に行っている台湾油症に関する情報収集（研究に関することと、医療保障等に関する情報）も今年度併せて行った。その結果を報告するとともに我が国における現状と比較検討を行った。

B. 研究方法

1. 追跡調査に関する問題点の検討

今年度、油症認定患者の追跡調査を実行すべき、追跡調査に関しての計画を行った。追跡情報の入手先は以下の2つを考慮した。

1. 「油症健診時における健康に関する調査」において家族の死亡に関する確認より
2. 住民票照会による認定患者追跡調査より

1に関しては、健診時の質問票への記入により情報を得ることとした。

2に関しては、平成14年6月に油症班参加の行政機関（関東以北班、千葉県班、愛知県班、大阪府班、島根県班、広島県班、山口県班、高知県班、長崎県班、鹿児島県班）からの住民票照会情報の提供を依頼することを計画した。この方法は、過去の3回で用いられた方法とほぼ同様の調査方法である。具体的な調査計画のフォローチャートを図に示す。調査計画に従い、住民票照会を用いた追跡調査の

可能性について、各地区、府県の関係課に問い合わせを行った。

2. 台湾における油症調査の現状

台湾の台南にある国立成功大学 郭教授のもとを訪ね、台湾油症における医療保障等に関する情報と調査研究に関する情報の収集を行った。収集した情報をまとめるとともに、我が国における油症の現状と若干の比較を行った。

C. 研究結果・考察

1. 追跡調査に関する問題点の検討

A. 「油症健診時における健康に関する調査」からの情報を用いる方法：

「油症健診時における健康に関する調査」により得られた認定患者の予後（生死状況）に関しては、健診情報が確定した段階において検討段階に入ることが可能であり、現段階で把握不可能である。もし情報が得られたとしても、得られた情報が妥当性の高いものであるかについては、検討の余地が残る。可能な限り公的情報やカルテ情報などに立ち戻って、確認する必要があるが、この場合、既に死亡している患者についての情報照合になるため、疫学研究的倫理指針の指針に従えば、代諾者からの同意を得る必要がある。さらには、予後（生死）情報を得られない認定患者に関しては、全く情報を得ることはできない。

B. 住民票照会を都道府県の担当課に依頼し、情報を提供してもらう方法

この方法に関して、問い合わせを行った結果、提供可能という県もあったが、いくつかの県から個人情報保護の関係で、油症患者に関する住民票情報を提供できないと

の回答を得た。従って、予後に関する全数調査は、この時点で不可能と結論した。

従って、今後取りうる方策についてはあくまでも全数調査（認定患者全員を追跡対象とする）を続行するか、もしくは、部分的（ある地域の認定患者）に限定し追跡調査を続行するかの2者を選択する必要がある。

全数調査を目指す場合：

疫学研究的倫理指針に従うとすれば、生存者に関しては、全員から住民票照会に関する同意を得ること、さらに既に死亡している患者については、代諾者から同意を得ることが必要になる。この場合、本人が接触を拒んでいる場合や、認定時に年少であり本人が油症認定患者であることを知らない場合があり、直接本人と接触し、同意をとることは、理論上不可能に近い。

別の選択肢として、疫学研究的倫理指針に従い同意を得ずに住民票照会による追跡調査を都道府県の油症担当課を通さずに行う方法である。そのためには、2つの条件をクリアする必要がある。第1条件としては、

- ① 当該疫学研究が、研究対象者に対して最小限の危険を超える危険を含まないこと、
- ② 当該方法によることが、研究対象者の不利益とならないこと、
- ③ 当該方法によらなければ、實際上、当該疫学研究を実施できず、又は当該疫学研究的価値を著しく損ねること、
- ④ 適切な場合には、常に、次のいずれかの措置が講じられること：

ア) 研究対象者が含まれる集団に対し、資料の収集・利用の内容を、その方法も含めて広報すること、

イ) できるだけ早い時期に、研究対象者に事後的説明(集団に対するものも可)を与えること、

ウ) 長期間にわたって継続的に資料が収集又は利用される場合には、社会に、その実情を、資料の収集又は利用の方法も含めて広報し、社会へ周知される努力を払うこと、
⑤ 当該疫学研究が社会的に重要性が高いと認められるものであること』

の6点を倫理審査委員会に提示し、認めてもらうことである。倫理審査委員会で、倫理的妥当性有り判断され、研究計画書が承認されれば、本人の同意なしで住民票照会による追跡調査が可能になる。ただし、ただし、油症のように社会的・政治的にも大きな影響をもつ問題を一研究機関の倫理審査委員会がその調査に関する倫理の妥当性を判断しても良いのかという問題は残る。

第2の条件としては、住民照会に各市区町村が対応することである。「不当な目的でなければ、誰でも、他人の住民票の写しの交付を請求できる」と住民基本台帳法第12条では、定められており、住民票を直接請求することは法的には何ら問題がないが、その対応は、市区町村により異なることが多い。

もし、このような調査方法が不可能となれば、いくつかのソースから得られる情報を総合し、予後を判定してゆく方法も考えられる。情報ソースとしては、健診時に得られた情報、個々の患者・家族から提供され

た情報などであるが、この場合でも、既に情報提供に同意している場合のみの情報を用いることになり、バイアスのある情報である可能性も高い。また、先に述べたとおり、情報の正確性にかかる懸念が大きい。

部分的調査を行う場合：

認定患者との関係が比較的良好に保たれており、さらに追跡情報が得られている特定の県を選び、その県についてのみ追跡調査結果の検討を行うことは、現実性のある選択肢ではある。ただし、全体の代表性という意味からは、問題が残される。しかし、全体を把握できないことになった場合、正確な情報が得られる部分に集中し、追跡を行い、結果を得ることは、非常に重要である。今後、この選択肢の実行に関して検討を行う必要がある。

2. 台湾における油症調査の現状

台湾油症では、1837名の患者が認定を受けている。台湾における油症では、研究者と油症患者との関係が良好に保たれて、比較的研究への協力が得られやすい環境を構築している。その背景について検討を行い、我が国の現状との比較を行った。

台湾油症の現在の背景：油症患者の医療保障について：

油症患者は、1997年までは、油症健康診断を無料で受診していた。その際指摘された健康上の問題に関する医療については、無料で受けることができていた。しかし、1997年に台湾全国民に対する医療保障制度(台湾は、日本と同じ様な健康保険制度を持っており、そのような保険制度のもと、全国民の医療がカバーされている)が変わ

り、保険でカバーされるのが全国的に対し、外来診療のみとなった（外来については、100%保険により支払われる）。しかし、入院診療については、自費払いとなった。そのような変更に伴い、油症患者は、健康保険を支払う義務が免除されたものの、無料で受けられる医療が外来診療に限られ（一般国民も無料で外来診療を受けることはできるが、健康保険料を支払う必要がある）、入院に関しては、自費診療となった。また、油症健診についても、毎年であったものが、現在、2、3年に一度と頻度が減った。さらに、以前では、健診時に指摘された異常については、診断・治療がすべて無料であったところが、外来診療のみの無料診察・治療に変更された。このように、医療保障に関しては、より制限されたものへと変更がなされている。

我が国における医療制度は、油症患者の医療費に関しては、米ぬか油を製造販売したカネミ倉庫が全額支払うことになっている。従って、国民健康保険からは全く支払われていない。この場合においても、油症認定患者が油症患者であることを医療機関に説明し、カネミ倉庫に請求しない場合は、通常健康保険で医療費が支払われている可能性が高い。台湾油症においては、油を製造販売した業者は、油症発生後2年程度で倒産し、油症患者に対し、全く保証等を行っていない。

台湾の油症患者の追跡について

油症患者への医療保障について、国の方針が制限する方向へと変化したにもかかわらず、患者と研究者の関係が比較的良好に保たれている。その理由として、国立成功大学の郭教授が全面的な責任を持って患

者との対応にあたっていることがあげられる。郭教授の研究室には、油症患者との対応のみに従事する担当者が常駐しており、油症患者からの問い合わせを受け付けており、また、年賀状等季節毎の挨拶状も欠かさないでいる。さらには、油症患者の子ども達（第2世代）やさらにその子ども達（第3世代）に対してもアプローチしており、良好な関係を保っていることは驚愕に値する。このような良好な関係上、調査研究への協力も比較的良い状態となっている。

我が国においても、昨年度から油症相談員制度を導入し、油症患者に対するサービス向上に研究班でもつとめるようになった。その点、台湾に一步近づいたともいえる。今後、油症相談員が、患者と研究者との間との間を縮め、情報収集を容易にし、情報の解析結果を油症患者にフィードバックできる制度が確立されることが期待される。

また、台湾は、1985年から死亡診断書に国民番号を記入することになっており、油症患者の死因把握は、国民番号から可能である。さらに、癌については、全国をカバーする地域がん登録が始まった（1994年）ため、それ以降の癌罹患の把握も可能となっている。

台湾と日本のその他の違いについて

台湾では、当初から油症患者の登録・追跡のシステムが存在していたため、登録時の情報がすべて保管されている。また、台湾油症の原因となった食用油の流通があまり広くなかったこと（地域が限定されていた）ことも、調査追跡の容易さにつながっているのかもしれない。油症発生直後に油

を摂取したと自己申告した人が約2000名程度（我が国では1万人以上）であったことから、流通域の狭さが理解できる。したがって、我が国の場合と単純に比較することはできないが、システムティックな事務局機能の維持については、我が国においても参考にする必要があると思われる。

D. 結論

油症患者の追跡調査実施方法についての考察を行った。現在、個人情報保護・倫理的問題の解決に時間がかかり、追跡調査実施の具体的計画を作成できない状況にある。今回いくつかの追跡調査の方針を提示した。その選択肢から調査方針を選び、追跡調査実施に向けた活動を強化してゆく必要がある。また、台湾油症では、良好な研究者・患者関係の維持にかなりの労力を注いでいる。今後、我が国においても患者とのより良好な関係、それにつづき良好な研究協力の体制を整備してゆく必要がある。さらに台湾油症関係者との情報交換を深め、よりおおくの研究結果を油症患者に対する医療サービスに活かす必要がある。

E. 健康危険情報

特になし

F. 研究発表

1. 論文発表

①吉村 健清：油症「中毒学—基礎・臨床・社会医学」。朝倉書店，東京：357-359

②金子 聰，吉村 健清，池田 正人，西阪和子：油症患者追跡調査と人口動態死亡テープの照合による死亡原因の同定。福岡医学雑誌：92(5):134-138, 2001.

③Yoshimura T, Kaneko S, Hayabuchi H: Sex Ration in offspring of those affected by dioxin and related compounds: Yusho, Seveso and Yucheng incidents. Occupational and Environmental Medicine: 58(8): 540-541, 2001.

2. 学会発表

Yoshimura T, Kaneko S, Ikeda M, Nishisaka K: Mortality among Yusho Patients-A 28 Year Follow up Study-. DIOXIN2001 The21st International Symposium on Halogenated Environmental Organic Pllutants and POPs, 2001.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

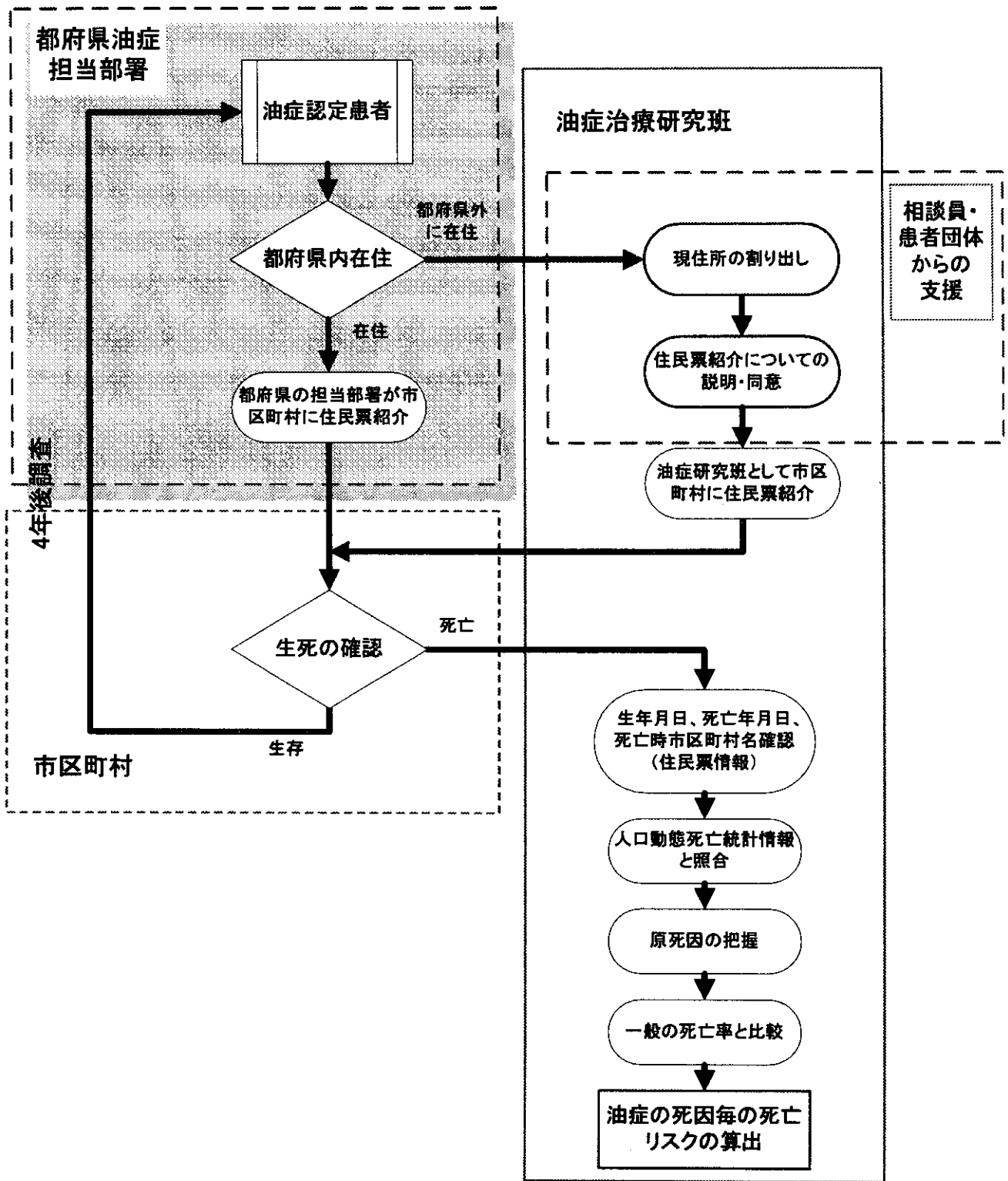


図 油症認定患者追跡調査の予定フローチャート (平成 14 年度計画)

分担研究報告書

『油症患者における発癌性の評価に関する研究』ならびに 『油症における健康評価に関する研究』

分担研究者 山口直人 東京女子医科大学衛生学公衆衛生学（二）教室 主任教授
分担研究者 金子 聡 国立がんセンター研究所がん情報研究部 室長

研究要旨 2001年の福岡県における油症検診時に採血ならびにダイオキシン類の測定、測定値の解析利用に対し同意した油症認定患者78名と1996年に福岡県において行われたダイオキシン類値測定調査の対象となった一般住民52名とのダイオキシン類測定値を比較した。さらに油症認定患者78名の内部比較によりPCDF値と臨床データの関連についても検討を行った。一般住民との比較では、ある種の化合物が油症患者に高値を示すことが明らかとなった。その代表としたPCDFの値（一般住民の最大値より高い値かどうか）をこれまで油症の診断に用いられているPCBパターンとCB比で予測すると感度・特異度ともに76%～80%の精度であった。また、PCDF値と臨床症状との関連については、腹部エコー異常所見、最近の粉りゅう傾向、ビリルビン・LDH・HDLの低値傾向、コリンエステラーゼ・中性脂肪・βリポタンパク高値傾向がPCDF値高値群に認められた。今回の結果は、油症の診断にこれまでのPCB値の測定以外にPCDF値の測定を加える必要があるかどうかの検討するための基礎資料となると考えられる。また、PCDF値と臨床症状との関連については、不安定な結果も多く、今後さらに解析対象者を増やし、検討を行う必要がある。

A. 研究目的

油症の原因となった米糠油に含まれていた、化合物の一部がダイオキシン類として認められるようになり、油症がダイオキシン類による健康被害として認識されるようになってきている。さらに、昨今、少ない採血量で精度の高いダイオキシン類の測定が可能となり、これらの化合物の健康影響が注目を浴びている。そのような背景のもと、油症の診断基準にダイオキシン類の一つであるフラン（PCDF）の測定値をあらたに考慮することが検討されている。2001年、福岡県における油症検診において同意のもと得られた採血検

体を用いて、ダイオキシン類の測定が行われた。今回、それに先立ち行われた福岡県一般住民を対象とした調査の測定値も使い、PCDF値と油症診断、さらにはその症状との関連について検討した。

B. 研究方法

対象

今回解析対象となった油症患者は、2001年の福岡県における油症検診時に、採血ならびにダイオキシン類の測定、測定値の解析利用に対し同意した油症認定患者78名である。

比較対照は、1996年に福岡県において行

われたダイオキシン類値測定調査の対象となった一般住民 52 名の測定値である。比較に当たり、油症患者集団と一般住民集団との特性の違いが特に問題となる。なかでも、年齢が比較の上で大きな問題となる。ダイオキシン類は、年齢とともに一般環境中からの暴露が蓄積し、若年者よりも高値になると考えられている。従って、今回の比較分析では、年齢を考慮し、両者での比較を行った。

PCDF 値と油症の診断に関する検討は、これまで診断に用いられている PCB パターン、CB 比がどれだけ正確に PCDF 値を予測できるかを検討した。

また、油症患者における臨床所見に関する比較については、一般住民の臨床症状に関する情報が無いため、2,3,4,7,8-PeCDF 値を 4 群に分け、内部比較による検討を行った。

「倫理面への配慮」

今回、解析に用いた情報は、ダイオキシン類解析担当機関において、すでに資料として非連結匿名化され提供された情報である。従って、疫学研究の倫理指針での審査対象外であり、本研究において倫理的問題は発生しない。なお、ダイオキシン類の測定ならびに測定値の研究への利用については、採血時にその同意が得られている。

C. 研究結果・考察

2) 油症認定患者 78 名と一般住民 52 名との比較

ダイオキシン類の測定を受けた油症認定患者 78 名（2001 年採血）と福岡県在住の一般住民 52 名（1996 年採血）の年齢構成は、有意に油症患者群に高くなって

いた。まず、年齢とダイオキシン類の測定値との分布を油症、一般住民の区別を付け、グラフ化した。すると、明らかに分布の異なる化合物があることが判明した（図 1）。

明らかに年齢と濃度分布の異なる化合物は、2,3,4,7,8-PeCDF（以下 PCDF と略す）、1,2,3,4,7,8-HxCDF、1,2,3,6,7,8-HxCDF であり、これまでも油症特有の化合物と言われてきたものである。また、1,2,3,6,7,8-HxCDD についても、3 者ほどではないが、異なる分布を示した。従って、これらの化合物は、油症特有のものと判断された。また、これらの化合物の血中濃度は、直線の関係にあり、一つの化合物の血中濃度が高い場合、他の化合物の濃度も高くなっていた。従って、PCDF 値を代表の値として、臨床症状ならびに臨床データとの関連に関する解析を進めた。

2) PCB パターン・CB 比と油症特有のダイオキシン類値との関係

油症認定患者のうち、PCB パターンが BC もしくは C である患者の PCDF 値の分布は、一般住民のそれと非常に似ており、PCB パターンが A、B であった患者の PCDF 値の多くは、一般住民の測定最大値を超えていた。また、CB 比についても、PCDF 値と関連が見られた。

そこで、油症患者の PCDF 体内濃度の高低（一般住民の測定最大値を越えた場合を高値、最大値以内を正常とした）を PCB パターンと CB 比で予測すると感度 76.0%、特異度 85.7%であった。

3) PCDF 値と臨床症状ならびに臨床データとの関連

他覚所見においては、1) PCDF 高値群に

腹部エコー異常所見が多い、皮膚科的には、最近の粉りゅう傾向が PCDF 高値群に高いという結果となった。また、下痢症状などは、PCDF 高値群に低いという結果となった。歯科検診データにおいては、一定の方向性は認められなかった。検査データでは、PCDF 高値群でビリルビン値が低い傾向にある（傾向はあるもののばらつきは多い）こと、コリンエステラーゼ値が高い傾向にあること（女性のみ）、LDH が低い傾向にあること、HDL が低い傾向にあること、中性脂肪、βリポタンパクが高い傾向にあるという結果となった。

【解析結果に関する考察】

2) 油症認定患者 78 名と一般住民 52 名との比較ならびに PCB パターン・CB 比と油症特有のダイオキシン類値との関係に関する考察

78 名中、28 名の PCDF 値が一般住民の PCDF 測定最大値以内であった。汚染カネミ油への暴露量が少なく、時を経るにつれ、体内濃度が一般レベルに下がったのか、代謝に個人差があり、暴露後は非常に高い体内濃度ではあったが、代謝能が高く今回の測定時点では値が低かったのかの判断は困難である。しかし、今回 PCDF 値が高値であった患者の多くは、油症事件発生後、比較的早い時期に認定されている。当時の症状が典型的であった患者から油症の認定がなされたと考えるのが妥当であり、さらに、症状が重いほど暴露量が多いことも予想される。したがって、今回 PCDF 値が高値を示した患者の暴露量は、低値を示した患者の暴露量より多いと考えるのが自然である。したがって、PCDF 値が高値であれば、

高暴露の油症患者である可能性が高い。このことは、一般住民とのダイオキシン類血中濃度分布の比較からも明らかである。

このことから、油症診断基準を考慮した上で、PCDF 値が高値であれば油症と診断することについては、何ら問題がない。しかし、PCDF 値が異常値を示すかどうかの予測は、現在の診断基準に含まれる PCB パターンや CB 比の値からある程度可能であり、あらたに PCDF 値の測定を診断基準に盛り込むかどうかについては、

(PCB パターンが A もしくは B+CB 比が高値) = (PCDF 値が高値)

ということを検討する必要がある。また、PCDF 値が一般住民と同じ範囲の値を示した患者が 78 名中 28 名いたことも併せて考慮する必要がある。低値を示せば汚染油を摂取していなかったと判断することは、現在認定されている患者の否定にもつながる。油症認定は、測定値以外にも周囲の状況を考慮した総合的な判断のもと、行われているものであり、“PCDF 値が低値であること=油症患者でない”とも断言できない。

2) PCDF 値と臨床症状ならびに臨床データとの関連に関する考察

今回の臨床症状と PCDF 値との関連は、検診受診者のみでの検討結果である。従って、今回の結果を解釈する際には、selection bias の存在も検討する必要がある。すなわち、1) 健康に問題があると思っ

ているが、病院に行くほどではないと思っ

ている患者ほど検診を受診する傾向にあり、しかもそのような患者は、PCDF 値の低い患者に多い。または、今回 PCDF 値の高かった患者は、検診に訪れることができるほど“健康”である、つまり、

既に健康を害している PCDF 値高値の認定患者は、検診を受診していないといったバイアスの可能性である。

しかし、どの程度、今回の解析対象データにバイアスがかかっているかを把握することは困難である。したがって、バイアスのあるデータの可能性を考慮しつつ、結果を用いる必要がある。

一方、他覚所見・一般検査所見では、腹部エコー異常所見、最近の粉りゅう傾向、ビリルビン・LDH・HDL の低値傾向、コリンエステラーゼ・中性脂肪・ β リポタンパク高値傾向が PCDF 値高値群に認められた。

D. 結論

一般住民との比較で、ある種の化合物が油症患者に高値を示すことが明らかとなった。その代表とした PCDF の値（一般住民の最大値より高い値かどうか）をこれまで油症の診断に用いられている PCB パターンと CB 比で予測すると感度・特異度ともに 76%~80%の精度であった。今回の結果は、油症の診断にこれまでの

PCB 値の測定以外に PCDF 値の測定を加える必要があるかどうかの検討するための基礎資料となると考えられる。また、PCDF 値と臨床症状との関連については、不安定な結果も多く、今後さらに解析対象者を増やし、検討を行う必要がある。

E. 健康危険情報

特になし

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

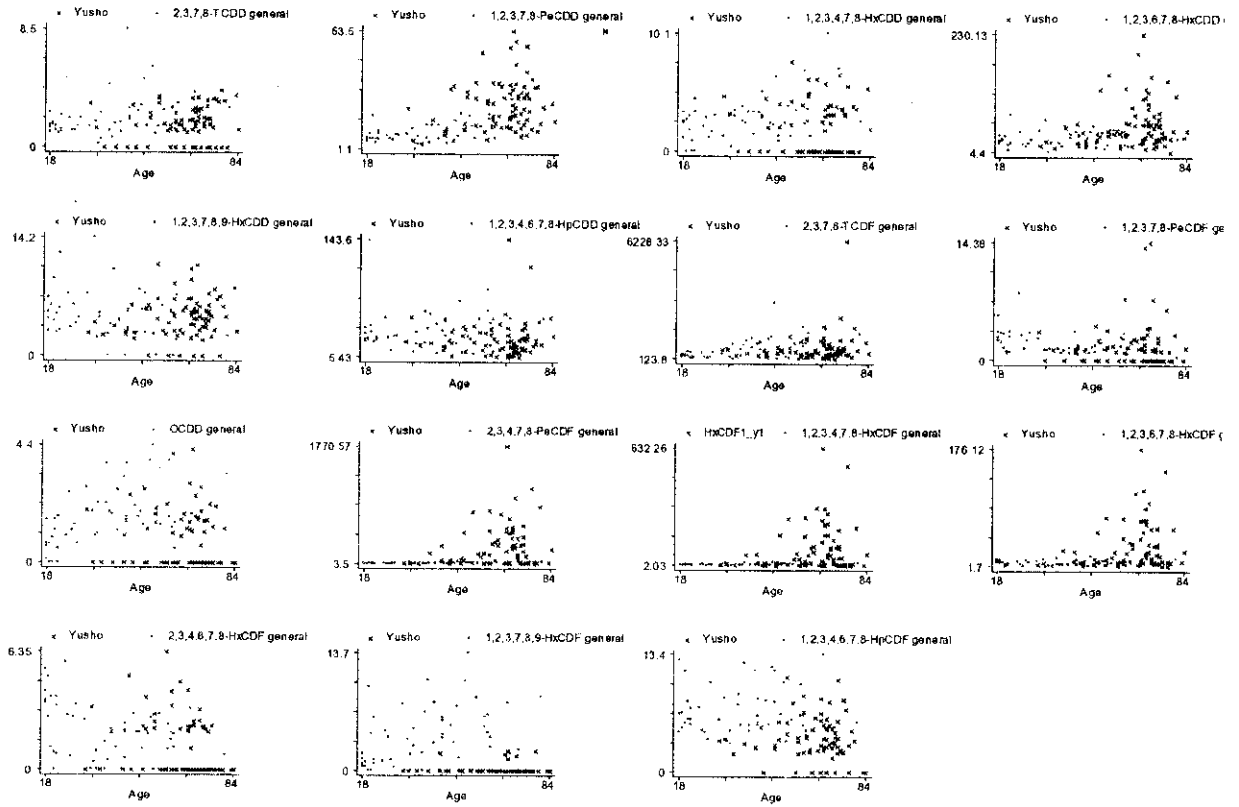


図1 一般人52名と油症認定患者78名におけるダイオキシン類値と年齢の分布