

2004 01136 A

平成16年度厚生労働科学研究費補助金
食品の安全性高度化推進究事業

熱媒体の人体影響とその治療法に関する研究

平成16年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 古江 増隆

平成17(2005)年3月

平成16年度 総括・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

研究班構成員氏名

主任研究者

九州大学大学院医学研究院皮膚科学分野 教授 古江 増隆

分担研究者

九州大学大学院歯学研究院口腔機能修復学講座
歯内疾患制御学研究分野 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病態機能内科学分野 教授 飯田 三雄

九州大学大学院医学研究院眼科学分野 教授 石橋 達朗

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科生殖病態生理学 教授 石丸 忠之

東京大学医学部附属病院企画情報運営部 助教授 今村 知明

長崎大学医学部歯学部附属病院眼科 講師 今村 直樹

九州大学大学院医学研究院脳神経病研究施設神経内科 講師 大八木保政

福岡県保健環境研究所管理部情報管理課 課長 片岡恭一郎

北海道大学大学院医学研究科予防医学講座公衆衛生学分野 教授 岸 玲子

中村学園大学栄養科学部 教授 古賀 信幸

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚科学 教授 佐藤 伸一

北九州津屋崎病院 内科部長 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 教授 中西 洋一

九州大学大学院医学研究院生殖病態生理学 教授 中野 仁雄

福岡大学医学部皮膚科 教授 中山樹一郎

九州大学医学部保健学科 助教授 長山 淳哉

第一薬科大学 名誉教授 増田 義人

九州大学大学院薬学研究院分子衛生薬学分野 教授 山田 英之

福岡県保健環境研究所 所長 吉村 健清

長崎大学医学部保健学科 教授 吉村 俊朗

(五十音順)

研究協力者

産業医科大学皮膚科 名誉教授	旭 正一
福岡県保健環境研究所 主任技師	芦塚 由紀
九州大学大学院医学研究院病態機能内科学分野 油症相談員	東 晃一
九州大学大学院薬学研究院分子衛生薬学分野 助教授	飯尾 靖枝
九州大学大学院薬学研究院分子衛生薬学分野 助手	石井 祐次
厚生労働省リサーチレジデント	石田 卓巳
福岡県保健環境研究所管理部情報管理課 技師	上ノ土 武
東京大学大学院医学系研究科 クリニカルバイオインフォマティクス研究ユニット臨床情報工学部門 特任教授	小野塚 大介
東京大学医学部附属病院企画情報運営部 研究生	小山 博史
国立がんセンター研究所がん予防・検診研究センター 情報研究部 室長	神奈川 芳行
長崎大学大学院医歯薬総合科学研究科眼科・視覚科学教室 教授	金子 聰
九州大学大学院医学研究院脳神経病研究施設神経内科 教授	北岡 隆
北海道大学大学院医学研究科予防医学講座公衆衛生学分野	吉良 潤一
長崎大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚科学 助教授	倉橋 典絵
福岡県保健環境研究所管理部情報管理課 技師	清水 和宏
福岡県保健環境研究所管理部情報管理課	高尾 佳子
東京大学大学院医学系研究科 クリニカルバイオインフォマティクス研究ユニット臨床情報工学部門 研究生	高山 浩樹
油症相談員	田島 文一
九州大学病院産科婦人科 助手	只熊 幸代
厚生労働省リサーチレジデント	月森 清巳
福岡県保健環境研究所 主任技師	戸高 尊
福岡県保健環境研究所 生活化学課長	飛石 和大
長崎大学医学部保健学科 助手	中川 礼子
長崎大学医学部・歯学部附属病院 助手	中野 治郎
九州大学大学院歯学研究院口腔機能修復学講座 歯内疾患制御学研究分野 助手	中山 大介
油症相談員	橋口 勇
福岡県保健環境研究所 専門研究員	原塚 柳子
国立病院機構大牟田病院神経内科	平川 博仙
福岡県保健環境研究所 研究員	古谷 博和
福岡県保健環境研究所 専門研究員	堀 就英
東京大学大学院医学系研究科 クリニカルバイオインフォマティクス研究ユニット臨床情報工学部門 研究生	松枝 隆彦
	松本 伸哉

(五十音順)

目 次

I. 平成16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」・・・・・・・・・・ 01
主任研究者 古江 増隆

II. 平成16年度分担研究報告

- 「熱媒体の人体影響とその治療等に関する研究」・・・・・・・・・・ 11
分担研究者 赤峰 昭文
研究協力者 橋口 勇

- 「2004年度福岡県油症患者の皮膚症状に対する臨床的評価および
2002年度油症患者の血液中ダイオキシン類濃度と皮膚症状との相関」・・・ 20
分担研究者 古江 増隆, 中山 樹一郎
研究協力者 上ノ土 武, 旭 正一

- 「熱媒体の次世代に及ぼす影響
油症患者から出生した児の性比に関する研究」・・・・・・・・・・ 26
分担研究者 古江 増隆, 今村 知明
研究協力者 上ノ土 武, 神奈川 芳行,
飯尾 靖枝, 只熊 幸代, 原塚 柳子

- 「油症患者における網膜血管の高血圧性および細動脈硬化性変化の検討」・・・ 29
分担研究者 今村 直樹
研究協力者 北岡 隆

- 「熱媒体の人体影響とその治療等に関する研究」・・・・・・・・・・ 32
分担研究者 石橋 達朗

- 「油症と産科・婦人科疾患との関連」・・・・・・・・・・ 33
分担研究者 石丸 忠之
研究協力者 中山 大介

「油症患者における婦人科疾患の研究」	35
分担研究者 中野 仁雄	
研究協力者 月森 清巳	
「36 年以上経過した油症患者における神経学的症候」	39
分担研究者 大八木 保政	
研究協力者 吉良 潤一, 古谷 博和	
「油症における性ホルモン影響」	42
分担研究者 辻 博	
「油症患者の脂質代謝に関する研究」	45
分担研究者 飯田 三雄	
研究協力者 東 晃一	
「油症原因物質等の体外排泄促進に関する研究」	47
分担研究者 長山 淳哉	
「油症認定患者尿中 Acrolein の検討」	51
分担研究者 佐藤 伸一	
研究協力者 清水 和宏	
「油症認定患者血中 IL-6 の検討」	53
分担研究者 佐藤 伸一	
研究協力者 清水 和宏	
「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」	55
分担研究者 吉村 俊朗	
研究協力者 中野 治郎	

- 「熱媒体の人体影響とその治療法等に関する研究（総括）
－油症一斉検診の全国集計結果及び油症患者データベースの構築－」・・・70
分担研究者 吉村 健清
研究協力者 金子 聡, 高山 浩樹,
片岡 恭一郎, 小野塚 大介
- 「2001年度～2003年度に血中PeCDF値を測定したカネミ油症認定患者の
血液検査等の集計結果とその関係に関する研究」・・・73
分担研究者 今村 知明
研究協力者 神奈川 芳行
- 「臨床検査結果及び臨床症状間の
データマイニング手法を用いた関連性分析」・・・83
分担研究者 今村 知明
研究協力者 神奈川 芳行, 松本 伸哉,
田島 文一, 小山 博史
- 「油症患者のダイオキシン類血中濃度と健康状態との関連」・・・94
分担研究者 徳永 章二
- 「熱媒体の人体影響とその治療法等に関する研究
－油症一斉検診の全国集計結果及び油症患者データベースの構築－」・・・101
分担研究者 片岡 恭一郎
研究協力者 小野塚 大介, 高尾 佳子, 高山 浩樹
- 「油症患者および健常人体内のPCDF類実態調査」・・・107
分担研究者 飯田 隆雄
研究協力者 中川 礼子, 片岡 恭一郎, 松枝 隆彦,
平川 博仙, 堀 就英, 飛石 和大,
芦塚 由紀, 小野塚 大介, 戸高 尊

「ゲル浸透クロマトグラフィー (GPC) 及び
高分解能ガスクロマトグラフィー/高分解能質量分析法 (HRGC/HRMS)
による油症患者の血中 PCB 同族体分離分析の検討」・・・118

分担研究者 飯田 隆雄

研究協力者 堀 就英, 中川 礼子, 片岡 恭一郎,
松枝 隆彦, 平川 博仙, 飛石 和大,
芦塚 由紀, 小野塚 大介, 戸高 尊

「油症患者血液中の PCB 及び PCB 水酸化代謝物の分析」・・・123

分担研究者 増田 義人

「環境化学物質曝露と尿道下裂の関連についての疫学研究」・・・125

分担研究者 岸 玲子

研究協力者 倉橋 典絵

「ダイオキシン曝露ラット胎仔精巣におけるステロイド生合成調節に関わる
因子の変動：脳下垂体ホルモンへの影響を起点とした新メカニズム」・・・134

分担研究者 山田 英之

研究協力者 石井 祐次, 石田 卓巳

「ダイオキシン毒性軽減に関する基礎的検討：Heat shock protein 70 が
arylhydrocarbon receptor を介した転写活性化に及ぼす影響」・・・143

分担研究者 山田 英之

研究協力者 石井 祐次, 石田 卓巳

「高残留性 PCB、2,2',3,4',5,5',6-七塩素化ビフェニルの in vitro 代謝」・・・152

分担研究者 古賀 信幸

「aryl hydrocarbon receptor 活性化が細胞に及ぼす影響に関する研究」・・・156

分担研究者 中西 洋一

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ・・・161

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 古江増隆 九州大学大学院医学研究院皮膚科学分野 教授

研究要旨 油症は polychlorinated biphenyl (PCB) と polychlorinated dibenzofuran (PCDF) の混合中毒であることは以前から知られていた。検診における患者血液中 PCB 濃度測定は早期に開始され、1972 年には診断基準に含まれた。PCDF については、患者体内に存在することは比較的早い時期にわかっていたが、体内に微量しか含まれていないために、その正確な定量は不可能であった。研究班での技術改良により、ほとんど患者に負担をかけない採血量で、しかも正確に測定することが可能となった。2001 年度の福岡県検診時より PCDF を含めた血液中ダイオキシン類濃度検査がはじまり、2002、2003、2004 年度と全国で採血を行った。研究班内に診断基準再評価委員会を設置し、PCDF を診断基準に加えることの妥当性を検討した。繰り返し検討を重ねた結果、2,3,4,7,8-polychlorinated dibenzofuran (PeCDF) に関する項目を追加した新しい診断基準を 2004 年 9 月 29 日に作成した。新しい診断基準により 18 名を新たに認定することができた。また、PCDF および PCB と検診項目、各検査項目との相関についても検討が加えられた。油症から 37 年を経過した現在でも多くの検診項目、検査項目が PCDF、または PCB と有意に相関をもつことがあきらかになった。すなわち、油症は PCB と PCDF の混合中毒であるという従来認識があらためて証明されたことになる。Seveso や Yu-cheng をはじめとする他のダイオキシン曝露例では、20 歳以前、もしくは 20 代前半にダイオキシン類に暴露された男性から出生した児の男女比が有意に低下した、との報告がされている。油症ではこの検討はされていなかったが、油症相談員による患者の聞き取り調査の結果、相当数の児の出生数が明確になった。統計学的に検討した結果、油症においては他の曝露例のような 20 歳以前、もしくは 20 代前半でダイオキシン類に暴露した男性から出生した児の男女比の低下は認められなかった。研究を通じて明らかになった様々な事実については論文化し、Elsevier 社から刊行される Journal of Dermatological Science の supplement に収録される予定である。また、現在までの研究の成果については日本語、英語でホームページに掲載し、誰でも自由に閲覧することが可能になった。この研究における究極的な目的は、PCB やダイオキシン類が人体にいかなる影響を与えるのかを把握し、それによって得られた知見を、今もなお様々な症状に苦しむ患者の健康増進に還元する、ということである。

A. 研究目的

油症事件発生から 37 年を迎えようとしている。多くの患者では油症の症状は徐々に軽快しつつあるものの、依然として症状が残存している患者もいる。一方

で、患者も高齢化し、症状が悪化した場合や、もしくは新たな症状が生じた場合は、それが油症と関連のある症状なのか、それとも高齢化に伴うものなのか判別が困難な状況になりつつある。この段階

で再度、患者の症状、検査値など、様々なデータを検討することによって、現在の油症患者の状態を的確に把握する必要がある。

油症の原因は、食用油に含まれる PCB であることは以前から知られており、その後原因油中には PCDF 等のダイオキシン類も混入していたことが明らかになり、現在では PCB と PCDF の混合中毒であることはよく知られている。患者体内にある PCB の濃度は比較的早期に定量できたが、PCDF をはじめとするダイオキシン類は体内に存在することは証明できても、微量であるために、定量することは困難な状況が続いた。しかし、班内での測定技術の進歩により、2001 年度福岡県検診より測定を開始し、2002、2003、2004 年度は全国で測定を行った。患者の症状、診察所見、検査値などと、血液中ダイオキシン類濃度の相関を検討し、PCDF 等のダイオキシン類や PCB が油症の症状形成にどのように寄与したのか検討する必要がある。さらに、油症診断基準に PCDF をはじめとするダイオキシン類を加えることについての妥当性について検討を加える必要がある。

油症は、人類が PCB やダイオキシン類に暴露した、人類史上きわめてまれな例である。様々な検討を通じて得られた知識は、人類にとっても非常に貴重なものである。したがって、様々な検討を通じて得られた知識については患者のプライバシーに十分配慮しながら、公表可能なものは極力公表する必要がある。

PCDF 等のダイオキシン類や PCB が、曝露後長期経過した場合にどのような影響を人体にもたらすかは明確になっておらず、少なからず健康に不安を持つ患者は多い。そのような悩みを理解したうえで、的確な健康管理の指導が必要である。以上のことをふまえながら、現在の患者像を把握し、それに基づいて健康を増進

することが求められている。

B. 研究方法

I. 班長が担当する研究

1. 班の総括と平成 16 年度の研究班会議開催

2. 油症検診の実施（各都道府県に委託）と検診結果の全国集計。

3. 油症診断基準の再評価 「油症診断基準再評価委員会」を開催し、PCDF 類を含むダイオキシン類と、検診所見、臨床症状、検査値との相関を検討する。その知見をもとに、油症診断基準の再評価を行い、PCDF をはじめとする血液中ダイオキシン類濃度を診断基準に追加する妥当性について検討する。

4. 油症パンフレットの改訂、ホームページの改訂。今までに作成されたパンフレットに、新たな知見を加え、改訂を行う。また、今までに得られた知識について公表可能なものは、ホームページなどを通じて公表する。

5. 油症相談員の派遣 現在もなお症状に悩む患者や、原因物質の影響を心配する患者の健康相談や、健康管理指導を行う。また、最近検診を受診していない患者の健康状態を調査する。

6. 全国班診定委員会の開催 原因の油を摂取した可能性を持つ希望者に対し検診を行い、得られた所見、検査値等を総合的に評価し、診定を行う。

7. 検診項目の見直し 患者の症状の変遷にあわせて検診科目も変化させる必要がある。また、神経科、内分泌科、等の専門的、かつ医学的にも質の高い検診も望まれている。

II. 九州大学油症治療研究班と長崎油症研究班が行う調査、治療および研究

1. 検診を実施し、油症患者の皮膚科、眼科、内科、歯科症状について詳細な診察を行い、従来の症状との比較を行うとともにデータを統計学的に解析し、経年

変化の有無や変化の傾向につき調査する。

2. 油症患者血液検査 (黄体形成ホルモン、卵胞刺激ホルモン、総テストステロン、遊離テストステロン、中性脂肪、アルドラーゼ、クレアチン・キナーゼ、サイトカインなど)、尿検査、神経学的検査から健康影響を調査する。

3. 油症患者体内に残存する PCBs、PCQ や PCDF を含めたダイオキシン類を把握するために、血中濃度分析を行う。

4. 油症原因物質などの体外排泄促進に関する研究を行う。

5. 油症発症機構に関する基礎的研究として、TCDD が気道上皮に与える影響、生殖毒性を検討する。高残留性 PCB である 2,2',3,4',5,5',6-七塩素化ビフェニルの代謝経路について検討する。

6. ダイオキシン毒性軽減に関する基礎的研究として、heat shock protein 70 と arylhydrocarbon receptor (AhR) との関係を検討する。

C. 結果および考察

1. 診断基準再評価委員会の開催、および新しい診断基準の作成

2001 年の福岡県検診から開始され、2002、2003 年と全国で測定された患者血液中ダイオキシン類濃度を統計学的に解析した。その結果、誤差もなく、非常に高い精度で測定が行われていることが明らかになった。油症診断基準再評価委員会を設置し、診断基準にダイオキシン類を追加する妥当性と信頼性について討議を重ねた結果、血液中 2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofuran (PeCDF) 濃度を追補することが妥当と考えられ、2004 年 9 月 29 日に新たな診断基準が作成された。その新しい診断基準に則って診定会議が開催され、未認定者 117 名のうち 18 名が新たに認定された。

2. 油症の原因物質と検査項目、検診所見との相関

油症の原因は、食用油に含まれる PCB であることは以前から知られており、その後原因油中には PCDF をはじめとするダイオキシン類も混入していたことが明らかになった。現在では PCB と PCDF の混合中毒であることはよく知られている。患者体内にある PCB の濃度は比較的早期に定量できたが、PCDF 等のダイオキシン類は体内に存在することは証明できても微量であるために、定量することは困難な状況が続いた。研究班内での測定技術の改良により、2001 年度の福岡県検診から測定することが可能となった。統計学的に検定した結果、測定が正確に行われていることが明らかになった。すなわち、患者血液中の PCB と PCDF いずれも正確に測定することが可能になった。そこで、油症検診の検診項目、検査値と PCB、PCDF の相関を統計学的に検討した。油症発生 37 年が経過した現在でも、各科検診項目のうち PCB と有意に相関があるものもあれば、PCDF と有意に相関があるものもあった。PCB と PCDF いずれにも有意に相関があるものもあった。油症の特徴的な症状、所見の形成には、PCB、PCDF 片方のみが関与するのではなく両者が関与したことが示唆された。前述したように、現在、油症は PCB と PCDF の混合中毒と理解されているが、それを支持する結果となった。

3. 油症相談員の派遣、および次世代に対する影響の調査

油症から 37 年が経過し、検診を受診する患者も減少し、健康状況を含め様々な患者情報を取得することは非常に困難な状況が続いた。しかしながら、2002 年度よりはじまった油症相談員事業により、近年検診を受診していない患者の健康状況をはじめとして、様々な悩みな

どの情報を取得することが可能となった。

ダイオキシン類に暴露した親から出生した児の性比については大きな関心が寄せられている。油症患者から出生した児の性比については吉村らの報告がある。その報告では、児の性比に影響は認められなかった。その後の Seveso、Yu-cheng、ロシアやオーストリアの塩素ぞ瘡コホートでは20歳前や20歳代前半に、ダイオキシンやダイオキシン類関連化合物に暴露した男性が父親である児の男女比は有意に低下している、と報告されている。また、暴露した女性が母親である児の男女比には影響が認められない、との報告が Yu-cheng や Seveso からなされている。しかしながら、油症ではこの検討についてはかつて行われたことはなかった。

油症相談員の調査により、連絡が取れなかった多くの患者から聞き取りを行うことができ、次世代の情報に関する相当数収集することができた。次世代の出生比について検討したところ、20歳前や、20代前半にダイオキシンやダイオキシン類関連化合物に暴露した男性が父親である児の、男女比低下は認められなかった。また、暴露した女性が母親である児の男女比についても影響は認められなかった。

4. 油症パンフレットの改訂、研究により得られた知識の頒布

患者の健康管理の確立を目的として2001年7月にパンフレット初版が作成された。今後も新たな知見や健康増進に有用な情報が得られるたびに改訂を行う予定である。また、油症パンフレットは電子媒体としてホームページに掲載している (<http://www.kyudai-derm.org/yusho/>)。油症発生以来、研究を通じて得られた知

識をまとめたものに、小栗一太、赤峰昭文、古江増隆編「油症研究 三十年の歩み」と、英文版である Kuratsune M, Yoshimura H, Hori Y, Okumura M, Masuda Y Yusho, a human disaster caused by PCBs and related compounds があるが、両者とも電子媒体化し、自由に閲覧が可能である (日本語版 http://www.kyudai-derm.org/yusho_kenkyl/、英語版 http://www.kyudai-derm.org/yusho_kenkyl_e/)。

前述した患者血液中 PCDF 濃度、PCB 濃度と各科検診項目、各検査値との検討および出生比の検討により得られた知見については論文化を行い、Elsevier 社から Journal of Dermatological Science の supplement として、2005年4月に刊行予定である。

5. 油症患者検診結果

データベースの構築に伴い、検診時にデータベースを用いることが可能になった。患者を診察しながら過去の検診所見、検査値を直ちに参照することができ、よりきめ細やかな患者指導ができるようになった。2004年度のデータベースには1986年度から2003年度検診までの検診受診者1077人が登録された。

福岡県の検診結果では、歯科では、歯周炎ならびに口腔内色素沈着の罹患率を調べた結果、いずれも健常者と比較すると高い割合を示した。眼科では、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、白内障の手術を受けた受診者が多くみられた。受診者の高齢化が主な要因と考えられた。長崎県の眼科検診で、油症認定患者の網膜血管の高血圧性変化および細動脈硬化症変化を、Scheie 分類を用いて検討したところ、高血圧性変化は都市部と離島では差はなかったが、細動脈硬化

性変化は都市部のほうが軽い傾向にあった。産科・婦人科疾患については、調査票を用いて調査した。月経異常・不妊症、妊娠中の母体・胎児の異常、および良性・悪性女性生殖器疾患についての発生頻度は一般の日本人女性と比較して高くなかった。しかしながら、油症後の妊娠における自然流産率と早産率は一般発現頻度より高く認められ、今後とも検討を継続する必要性が示唆された。皮膚科では、年々皮膚症状の範囲は狭くなっているものの、油症特有の症状を呈するものが3割をしめており、今後とも注意深く観察を続ける必要がある。

6. 血液検査、尿検査、神経学的検査、および腹部超音波検査からの健康影響調査

2004年度福岡県検診受診男性患者の58例について黄体形成ホルモン(LH)、卵胞刺激ホルモン(FSH)、総テストステロン、遊離テストステロンと血中PCB濃度との関連について検討した。油症患者と未認定者では、血中PCB濃度とFSHの間に有意の正の相関が認められた。しかしながら、そのほかのホルモンでは相関は認められなかった。また、血中PCB濃度が低い患者と比較すると高い濃度の患者ではFSHが有意に高かった。

代謝の過程で superoxide を発生するPCBの中毒症である油症は、慢性酸化ストレス状態と考えられる。一方、酸化ストレスは老化の原因の一つと考えられており、油症患者では老化が促進される可能性が考えられる。近年IL-6が老化のマーカーである報告がなされている。油症患者血液中濃度を健常人と比較したが、油症患者血中IL-6値は 2.20 ± 0.28 pg/ml、健常人は 2.04 ± 0.23 pg/mlで有意差は認められなかった。また、酸化ストレスの指標である尿中Acrolein濃度を測定した。油症患者尿中Acrolein

は 355.4 ± 37.2 nmol/ml、健常人は 314.5 ± 54.6 nmol/mlであり、有意差は認められなかった。

2004年度福岡県検診では102名の患者が腹部超音波検査を受診した(男性48例、女性54例、平均年齢 64.7 ± 12.7 歳)。bright liver (BL)を27例(26%)に認めた。

BMIは総コレステロール、LDLコレステロールとは相関を認めなかったが、コリンエステラーゼ、中性脂肪、βリポ蛋白、尿酸、空腹時血糖、血中IRI、HOMA指数とは正の相関を、HDLコレステロールと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・検討すると、BL群は非BL群に比しBMI、中性脂肪、βリポ蛋白、血中IRI、HOMA指数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、LDLコレステロール、コリンエステラーゼ、尿酸、空腹時血糖に有意差は認められなかった。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。今回の検討でも、多くの検査所見は軽快しているが、なおも油症認定患者の多くに総コレステロールあるいは中性脂肪の上昇が認められている。油症の原因物質であるPCB、PCDFの脂質代謝に及ぼす影響については今後の検討を要するが、これらの内分泌・代謝異常は加齢あるいは生活様式の変化の影響も否定はできない。

慢性PCB中毒後の末梢神経障害については、その発症頻度などの詳細は現在なお不明である。神経学的症候と血清中PCB濃度の相関関係を検討した。神経学的に感覚障害を認める頻度は、年齢一致対照群に比べて有意に高かった(男性 $p = 0.014$ 、女性 $p = 0.001$)。一方、血清PCBパターンと神経学的所見に有意な相関は認めなかったが、女性油症患者で、PCB濃度が高い群で有意に腱反射低下が

認められた(男性 $p=0.994$; 女性 $p=0.014$)。PCB の長い半減期と脂肪組織蓄積が、PCB 曝露後の慢性的な軽度の末梢神経系障害に影響していると考えられた。

油症患者には、血清クレアチン・キナーゼ(血清CK)の上昇や血清アルドラーゼ(血清ALD)の低下がしばしば認められる。そこで過去8年間のカネミ油症検診者データを用い、個人の血清CKの経過と血清ALD、ならびに血中PCBs、PCQs、PCDF濃度、血中TQE濃度との関係について検討した。毎年検診で血清CKが上昇していた群では、血中PCQ、PCB、PCDF、TQE濃度が必ずしも高値を示さなかった。しかし、時に血清CKが上昇した群においては、PCQ、PCB、PCDF、TQEが高値を示した。過去3年間のデータを用いて血清ALD値の低下について検討したところ、地区の違いが血清ALD値に影響を及ぼしている可能性が伺われた。しかしながら、今回の結果のみによって油症患者で認められる血清ALD値低下の意義を完全に否定することはできず、今後も経過を追って検討する必要がある。

7. 血液中のPCB同族体分離分析の検討、およびPCB水酸化代謝物の分析

酵素誘導作用によりサイロキシンなどのホルモンに異常をもたらす可能性があるOH-PCBの異性体別微量分析を試行した。35種のOH-PCB同族体のうち大部分はGC/MSで分離できた。4-OH-PCB146、4-OH-PCB187およびPCPを油症患者の血液よりはじめて検出した。4-OH-PCB146および4-OH-PCB187濃度は一般人と同程度であったが、PCPは一般人より低かった。

油症診断基準の重要な所見とされている「血中PCB濃度および性状」と血中ダイオキシン類の一部である「モノオルソPCB」を系統的に分析する方法を検討し

た。すなわち、ゲル浸透クロマトグラフィー(GPC)及び高分解能ガスクロマトグラフィー/高分解能質量分析法による血中PCBの迅速かつ精密な同族体分離分析法を検討した。その結果、血中から検出されるPCB同族体のほとんどを迅速・精密に分離分析できることが明らかになった。特に、「血中PCB濃度および性状」分析と「モノオルソPCB」分析で必要となる9種類のPCBの迅速・精密に分離分析が可能となった。

8. 患者および健常人体内のダイオキシン類分析

血中ダイオキシン分析のため最新の技術と機器を導入して、血液5gからダイオキシン類濃度を正確に測定できる分析法を確立した。この方法により油症患者血中ダイオキシン類全国調査(2002年度371件および2003年度343件)を行った。内部精度管理としてダイオキシン分析の1ロット(22件)につきコントロール血清とブランク試験各1件を行った。さらに、外部精度管理として、5件の同一血液について外部2分析機関とクロスチェックを行った。2004年度全国調査(320件)および対照群128名の検体を測定中である。

9. 患者血液中ダイオキシン類濃度と検診項目、検査項目との関連

2001年度、2002年度及び2003年度の油症患者一斉検診を受診し、PeCDF値を測定した油症患者の、検診票関係(血液検査等検査)、内科検診、皮膚科検診、歯科検診、眼科検診の3年間の集計結果を取りまとめるとともに、PeCDF値との関係の有無を検討した。その結果、PeCDF値に有意差($P<0.05$)が見られた項目は、検診票関係では、PCB濃度など6項目、内科検診項目では、便秘の頻度など5項目、皮膚科検診項目では、最近の化膿傾向な

ど 10 項目、歯科検診項目では、上歯肉の色素沈着など 2 項目、眼科検診項目では、0 項目であった。

油症認定患者 297 名の血中 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF レベルと血清脂質濃度及び皮膚科・眼科症状との関連を調べた。血中 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF レベルの増加と血清 HDL コレステロール濃度の減少、中性脂肪濃度の増加は統計学的に有意な関連を示した。血中 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF レベルと最近の化膿傾向、最近の粉瘤再発傾向、黒色面皰、座瘡様皮疹、癬痕化は統計学的に正の有意な関連を示した。これらの関連は、血中 PeCDF などの油症原因物質が、現在でも油症患者の健康状態に影響を与えていることを示唆する。

10. 臨床検査結果及び臨床症状間のデータマイニング手法を用いた関連性分析

油症検診受診者の血液検査結果及び臨床症状における関連性の深い組み合わせに関する網羅的探索をデータマイニング手法の関連性分析を用い施行した。既知の各検査結果や臨床症状の間の単独での関連性だけでなく、複数の検査結果や症状等を対象に分析を行い関連性が強い組み合わせを明らかにした。

11. 油症患者データベースの構築

PCB, ダイオキシン類摂取の人体影響を明らかにする上で、患者の追跡調査は不可欠であるが、個人情報保護の観点から従来用いてきた方法が採れず、調査の実施に困難をきたしている。今回、関連情報を得て、1821 名追跡対象認定患者のうち、428 名（不確定）が死亡との情報が得られた。

患者の血中ダイオキシン類濃度を評価する上で不可欠な比較対照群を一般住民の協力を得て、128 名の採取を実施し、現在ダイオキシン類の分析を実施中である。

ある。（分析結果は 2005 年 3 月中に得られる予定）

12. ダイオキシンが男性生殖機能に与える影響に関する予備的検討

ダイオキシンがヒト生殖機能に与える影響として、巷間さまざまなことが言われているが、実際に科学的に確認されている現象はほとんどない。ヒトでは実験系が組めないため、事故によるケースで性比（男子：女子の出生比）の変化が報告されてはいるが、真偽も含めて、特に長期的影響については全く未解明である。そこで、ダイオキシンと男性の生殖機能を明らかにするための方法論について予備的に検討した。

13. 油症原因物質等の体外排泄促進に関する研究

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。そこで食物繊維と葉緑素を多量に含む栄養補助食品である憫キューサイの青汁にそのような作用が認められるかどうか、10 組の夫婦の協力により検討した。1 年間の摂取によりポリ塩化ダイベンゾフラン(PCDFs)の体内負荷が 1 人当りにして平均 39 TEQ-ng 減り、またコプラナー PCB(Co-PCBs)でも 43 TEQ-ng 減少した。一方、非摂取グループでは PCDFs は 1 人当り 26 TEQ-ng、Co-PCBs は 28 TEQ-ng の体内負荷の改善が認められた。これを 1 人 1 日当りの平均減少量にすると摂取グループ PCDFs では 107 TEQ-pg となり、Co-PCBs では 118 TEQ-pg となる。非摂取グループでは PCDFs は 71 TEQ-pg、Co-PCBs は 77 TEQ-pg となる。摂取により PCDFs と Co-PCBs の体外への排泄が約 1.5 倍高まることが認められ、健康障害改善に有効と考えられた。

1.4. 環境化学物質曝露と尿道下裂の関連についての疫学研究

尿道の形成はアンドロゲン依存性であることから、尿道下裂とPCBやダイオキシン類など内分泌攪乱物質との関連が疑われ問題となっている。そこで、現在までに、尿道下裂の有病率の現状と内分泌攪乱物質との関連がどこまで明らかにされているかを、文献的にレビューし、さらに、尿道下裂と内分泌攪乱物質に関わる遺伝子多型との関連について解析した。文献レビューから、登録システムによる尿道下裂の有病率は増加しているが、診断基準が一定の病院ベースで行った研究では有病率が増加していないので、増加の原因の一つは、診断の向上と近年の尿道下裂への関心の高まりがある可能性も指摘された。尿道下裂と、農薬曝露や廃棄物処理施設など内分泌攪乱物質との関連を示唆する研究もあるが、対象者は、複数の地域・環境で、様々な化学物質を、多様な経路（経皮、経口、吸入）により曝露されているので、質問紙調査では化学物質の曝露量評価が困難である。両者の因果関係を適切に評価するためには、今後、信頼性の高い前向き研究で器官形成期の化学物質濃度の測定を実施する必要があると考えられた。

次いで分子生物学的研究から病因を探る目的で症例対照研究を実施した。尿道下裂の母親 31 例と先天異常を持たない男児を出産した母親 64 名で遺伝子解析を実施し、出産時年齢、出生児体重、妊娠中喫煙で調整したところ、GSTM1, GSTT1 に有意な関連は見られなかったが、CYP1A1 野生型と比較して、変異型ヘテロ、変異型ヘテロ+ホモで有意なオッズ比の低下が見られた（各 OR=0.2, 95%CI=0.04-0.7 OR=0.3 95%CI=0.1-0.97）。低出生体重児の比率が有意に高かったが妊娠中の母の喫煙

には差がなかった。CYP1A1 はダイオキシンを代謝する aryl hydrocarbon hydroxylase (AHH) 活性に関わっているのみならず、エストロゲン不活性の 2-OH エストロゲンの代謝を産生することでエストロゲン代謝に関わるので、尿道下裂では母のエストロゲン代謝面への関与が大きいことが示唆されたが、今後は、前向き研究で器官形成期の化学物質濃度の測定を行った上で、関連遺伝子の多型を調べる必要があると考えられた。

1.5. 油症発症機構に関する基礎的検討

1) ダイオキシン曝露ラット胎仔精巣におけるステロイド生合成調節に関わる因子の変動：脳下垂体ホルモンへの影響を起点とした新メカニズム

ダイオキシン類の毒性は、多岐に亘ることが知られているが、中でも妊娠中に 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) に曝露された母獣より生まれる胎仔において、性成熟の遅延や性行動不全、さらに精子数の減少等の異常が現れることが明らかとなっている。TCDD 曝露胎仔の精巣および副腎におけるステロイドホルモン生合成因子およびステロイドホルモンレセプターの遺伝子発現について半定量的 reverse transcriptional-polymerase chain reaction (RT-PCR) 法を用いて検討し、TCDD 曝露胎仔雄の精巣において、steroidogenic acute regulatory protein (StAR)、CYP11A1 および CYP17 の各 mRNA 量が有意に減少することを明らかにした。さらに、StAR の発現低下機構について詳細に検討を行った。胎仔精巣の StAR 発現の抑制は、TCDD の精巣への直接作用ではなく、脳下垂体における LH の合成阻害が一つの要因であることが示唆され

た。TCDD による StAR の発現変動が、後世代影響の発現機構である可能性が示唆された。

2) ダイオキシン毒性軽減に関する基礎的検討：Heat shock protein 70 が arylhydrocarbon receptor を介した転写活性化に及ぼす影響

これまでに heat shock protein 70 (HSP70) の誘導剤である geranylgeranylacetone (GGA) が C57BL/6J 雄性マウスにおいて、体重増加抑制などのダイオキシン類毒性の一部を軽減する可能性を明らかにしている。HSP70 と arylhydrocarbon receptor (AhR) のタンパク質間相互作用により、ダイオキシン類などのリガンド存在下に起こる AhR 活性化を HSP70 が抑制するという作業仮説を立て、HSP70 を介したダイオキシン類の毒性軽減について基礎的な検討を行った。HSP70 の特異的誘導剤である N-acetyl-leucyl-leucyl-norleucina 1 (ALLN) により誘導された HSP70 によって AhR を介した転写活性化が抑制される可能性が強く示唆された。HSP70 レベルを適切に増加させることを通じてダイオキシン毒性が軽減できる可能性が示唆された。

3) aryl hydrocarbon receptor 活性化が細胞に及ぼす影響に関する研究

PCB/ダイオキシン類曝露による気道上皮細胞の傷害に関して検討を行った。TCDD 曝露により気道上皮細胞は酸化傷害を受けることが明らかになった。この酸化傷害は aryl hydrocarbon receptor のアンタゴニストを投与することにより抑制された。

4) 高残留性 PCB、2, 2', 3, 4', 5, 5', 6-

七塩素化ビフェニルの in vitro 代謝

ヒトを含む哺乳動物の血液中において、PCB 代謝物のうち、4-hydroxy(OH)-2, 2', 3, 4', 5, 5', 6-heptaCB(CB187) が最も高濃度で検出されている。そこで CB187 の代謝をラット、モルモットおよびハムスター肝ミクロゾーム(Ms)を用いて、上記代謝物が CB187 から生成されるかどうかを調べた。その結果、モルモット肝 Ms により、3種の代謝物が生成され、それらは 4'-OH-2, 2', 3, 5, 5', 6-hexaCB (CB151)、4'-OH-2, 2', 3, 3', 5, 5', 6-heptaCB (CB178) および上記の 4-OH-CB187 であることが明らかとなった。また、これらは、PB 前処理 Ms で増加したことから、PB 誘導性のチトクロム P450 (CYP2B18) の強い関与が示唆された。なお、ラットでは PB 前処理 Ms のみ、4'-OH-CB178 と 4-OH-CB187 の生成が見られたが、この活性はモルモットに比べ、低かった。また、ハムスターでは PB 前処理 Ms で 4'-OH-CB178 が生成されたただけであった。以上の結果から、4-OH-CB187 はモルモットおよびラット肝により CB187 から生成されることが明らかとなった。

D. 結論

2001、2002、2003 年度の血液中ダイオキシン類濃度を測定し、測定値を統計学的に検討した結果、測定が正確に行われていることが明らかになった。詳細に検討を加えた結果、2, 3, 4, 7, 8-PeCDF を診断基準に加えることが妥当である、という結論が得られた。血液中 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF 濃度を加えた新しい診断基準を 2004 年 9 月 29 日に作成した。従来の診断基準では認定し得なかった 18 名が、新しい診断基準により認定された。

検診項目、検査項目と血液中 PCB、PCDF 濃度の相関を検討した結果、37 年経過した現在でも PCB、PCDF との間に有意に相関を持つ項目があった。これらのことより従来の認識である「油症は PCB と PCDF の混合中毒である。」ということがあらためて確認された。

37 年経過した現在でも様々な症状に苦しむ患者は多い。体内のダイオキシン類濃度が正確に定量が可能となったいま、その次の段階として、ダイオキシン類の排泄を促進するような方法や各症状を軽減するような方法について検討を加える必要がある。

油症検診を受診していない患者の聞き取り調査を行い、相当数の次世代の情報を収集することができた。統計学的に検討した結果、油症では他のダイオキシン類曝露例のような、次世代に対する影響は認められなかった。しかしながら、ダイオキシン類が次世代にどのような影響を及ぼすのか明確にされていない点も多く、さらに検討を加える必要がある。油症検診を通して患者の現在の状態を抽出し、原因物質との相関を引き続き検討していく予定である。

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 赤峰昭文 九州大学大学院歯学研究院

口腔機能修復学講座 歯内疾患制御学研究分野 教授

研究協力者 橋口 勇

〃

助手

研究要旨 平成16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、いずれも健常者と比べると高い割合を示した。

A. 研究目的

油症患者の口腔内色素沈着や辺縁性歯周炎の罹患状況を調べることで、歯周組織に及ぼすPCBやPCDF等の影響を検索する。

B. 研究方法

平成16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98名を対象として、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。

(倫理面への配慮)

本研究は疫学的調査であり、個人名等の情報を明らかにすることはしない。

C. 研究結果

歯周ポケット診査において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は、検査対象歯を有する90名中66名(73.3%)と高い割合を示した(表1)。また、3mm以上の歯周ポケットを有する歯牙は、410の総被検歯のうち190歯(46.3%)であった(表2)。年齢別にみると加齢と共に罹患率は上昇する傾向にあったが、4mm

以上の歯周ポケットの罹患率は低かった(図1)。また、3mm以上の歯周ポケットの罹患率は部位によって異なっていた(図2)。

口腔粘膜に色素沈着を有する者の割合は60.2%(男性67.4%、女性53.8%)で、男性の方が高かった(表3)。年齢別にみると高齢者よりも60歳未満の患者のほうが発現率は高い傾向を示した(図3)。部位別の発現率をみると、下顎歯肉が最も高く、次いで上顎歯肉、頬粘膜、口唇の順で、口蓋にはみられなかった(図4)。

D. 考察

3mm以上の歯周ポケットを有する者の割合は過去の報告と同様に高い値を示した。一方、総被検歯に占める割合は前回の報告に比べて低い値を示し、またそのほとんどが深さ4mm未満であった。3mm以上の歯周ポケット罹患率が部位によって異なることから、油症患者においても歯周炎の直接の原因はプラーク中の細菌であると言えよう。更なる口腔ケアを行うことで油症患者においても歯周炎の増悪を予防することが可能と考えられる。健常者に比べると油症患者では口腔内色素沈着の発現率は依然として高い値を示

しており、PCB や PCDF 等の作用によって色素沈着が発現すると考えられる。しかし、口腔内色素沈着の発現率は、血中トータル PCB 濃度の高い高齢者よりも、血中トータル PCB 濃度の低い若年者において高いことから、PCB 等の直接的な作用というよりむしろ間接的な作用によると考えられる。

E. 参考文献

なし