

分担研究報告書

油症と産科・婦人科疾患との関連

分担研究者 石丸忠之 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科
発生分化機能再建学講座生殖病態生理学 教授
研究協力者 中山大介 長崎大学医学部・歯学部附属病院 助手

研究要旨 平成 16 年度長崎県の女性油症患者を対象として産科・婦人科的異常の有無について問診により調査した。月経異常・不妊症、妊娠中の母体・胎児の異常、および種々の良性・悪性女性生殖器疾患についてそ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

A. 研究目的

油症の原因物質とされている PCBs は内分泌攪乱作用をもつことが知られている。したがって月経異常や不妊症、周産期異常あるいは種々の女性生殖器疾患と関連する可能性がある。

長崎県の油症の女性患者を対象として、産科・婦人科的病歴を中心に問診し、油症患者に特徴的な産科・婦人科的異常を抽出することを目的とした。

B. 研究方法

平成 16 年度の長崎県の油症認定女性患者 84 名を対象とした。アンケート形式による一定の問診票を送付し、回答を得た。問診票には年齢・家族歴・既往歴・月経歴・妊娠分娩歴および既往歴などが含まれた。とくに産科・婦人科疾患について詳細に調査した。筆記による回答が困難な患者に対しては直接あるいは電話による面接調査をお

こなった。

C. 研究結果

81 名の女性油症患者から回答を得た。年齢 (平均±SD) は 53 ± 12.4 (34-80) 歳、すでに閉経した 32 名の閉経年齢は 49.5 ± 4.8 (33-56) 歳であった。81 名中 23 名 (28%) に月経不順を、46 名 (56.0%) に月経痛をみとめた。

既婚者 76 名の経妊回数は 2.6 ± 1.7 (0-7) 回、経産回数は 2.5 ± 1.5 (0-6) 回であった。既婚の未妊婦が 6 例 (5.2%) みとめられた。うち 2 例には不妊治療歴があった。1 例は子宮奇形といわれている 36 歳の例、もう 1 例は 50 歳の例で、体外受精をおこなったが妊娠にいたらなかったという。

全分娩に占める自然流産の割合は 5.6% (11/198 例) であった。

その他の産科・婦人科疾患の既往歴については、子宮筋腫 4 例、子宮内膜

症3例、卵巣嚢腫3例、子宮奇形1例、子宮外妊娠1例、膣炎2例、外陰炎2例（複数回答）であった。

更年期障害の治療を目的としてホルモン補充療法を受けた患者が3例みとめられた。

婦人科悪性腫瘍の既往歴をもつ例はなかった。

D. 考察

油症患者と産科・婦人科疾患の関連について調査紙をもちいた問診により検討した。

閉経年齢（49.5歳）は日本人女性の平均（49.5歳）と差をみとめなかった。月経不順の頻度（28%）および月経痛の頻度（56%）は比較的高かった。しかし今回の調査では月経不順および月経痛が生理的な範囲内のものか病的なものかの区別が明確でなかった。

不妊症の頻度は5.2%で一般集団よりもむしろ低かった。

油症患者に特徴的な胎児・新生児の異常はみとめられなかった。

流産率は5.6%であった。流産の頻度は一般に15%前後とされているので、それと比較すると低い。しかし、流産の既往をもらさずにひろい上げたかどうかの確認が必要であったかもしれない。

子宮筋腫、子宮内膜症および卵巣嚢腫の頻度は一般の日本人女性と明らか

な差をみとめなかった。

油症患者における更年期障害の頻度は一般と比較して高くないと考えられた。

油症が婦人科悪性腫瘍と関連するという結果は得られなかった。

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 九州大学病院産科婦人科 助手

研究要旨 福岡県油症患者における婦人科疾患罹患の実態についてアンケート形式による調査を行った。油症患者では、月経異常（月経不順、過多月経、月経痛）、婦人科疾患（子宮筋腫、子宮内膜症）が認められたが、その頻度は日本人女性の一般頻度と比較して高くなかった。一方、油症発生後の妊娠における自然流産率は全妊娠数の19.0%、早産率は全出生数の7.3%で一般発現頻度より高く認められた。今後、油症患者の婦人科検診数を増やすとともにダイオキシン類血中濃度と自然流産・早産の合併頻度との解析を行い、相互の関連性について検討を加えることが必要であると考えられた。

A. 研究目的

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。

B. 方法

福岡県油症患者のなかで、油症相談員によるアンケート形式による調査で回答の得られた138例を対象とした。アンケートの内容は、年齢、月経異常の有無、妊娠分娩の異常、婦人科疾患罹患の有無と疾患名とした。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。

C. 成績

対象者の調査時平均年齢は60.4（28-89）歳（mean（range））であった（表1）。

月経に関する調査では、油症発生後

（1968年以降）に月経が発来した40例の初経平均年齢は12.6（10-16）歳（mean（range））であった。月経不順は23.8%（30/126例）、過多月経は43.8%（56/128例）、月経痛は28.7%（37/129例）に認められた。油症後に閉経していたものは88例で、閉経平均年齢は48.1（30-63）歳（mean（range））であった。このうち72例（81.8%）は自然閉経で、16例（18.2%）は子宮筋腫あるいは子宮内膜症の診断で単純子宮全摘術を受けていた。

妊娠分娩に関する成績を表2に示す。既婚者124例の平均妊娠回数は 2.7 ± 1.4 （mean \pm SD）回、平均分娩回数は 2.1 ± 1.1 （mean \pm SD）回であった。妊娠歴がない症例は7例（5.6%）であったが、不妊症と診断されたものはなかった。妊娠・分娩の異常については、妊娠歴を有する117例のうち、自然流産は30例（25.6%）、早産は11例（9.4%）、死産は2例（1.7%）に認められた。全

妊娠数 (117 例 333 妊娠) に対する自然流産率は 14.7% (49/333 妊娠) で、早産率は 5.1% (13/254 出生)、死産率 (出産千対) は 7.8 (2/256 出産) であった。油症発生前と油症発生後における妊娠に関する自然流産率、早産率、死産率について検討すると、油症発生前では全妊娠に対する自然流産率は 11.7%、早産率は 3.8%、死産率は 6.8 で、油症発生後は自然流産率 19.0%、早産率 7.3%、死産率 10.3 であった。

婦人科疾患については 138 例中、子宮筋腫 22 例 (15.9%)、子宮内膜症 6 例 (4.3%) が認められた。また、更年期症状は 4 例 (2.9%) に認められ、うち 3 例はホルモン補充療法を受けていた。婦人科悪性疾患については、子宮頸癌、子宮体癌と診断されたものはなかった。

D. 考察

本年度は、福岡県油症患者に対して婦人科疾患罹患の実態についてアンケート形式による調査を福岡県油症相談員の協力のもとに行った。その結果、昨年度の油症一斉検診においてアンケート形式による婦人科検診を受けた 67 名より多くの 138 名より回答が得られた。

今回の調査では、油症発生後に月経が発来した油症患者の平均初経年齢は 12.6 歳であった。わが国における平均初経年齢は、1972 年の調査では 12 歳 7.6 ヶ月、1992 年の調査では 12 歳 3.7 ヶ月であると報告されている¹⁾。このことは、油症患者では初経発来時期に異常をきたさないと考えられる。月経

異常については、月経不順は 23.8%、過多月経は 43.8%、月経痛は 28.7% に認められたが、昨年度の調査²⁾ とほぼ同じ発現頻度であり、油症患者における月経異常の発現頻度は高くないと考えられる。また、今回の対象者の平均閉経年齢は日本人女性の平均的な年齢であった。

妊娠・分娩の異常としては自然流産が 25.6%、早産が 9.4%、死産が 1.7% の症例で認められた。自然流産の頻度については、全妊娠の 15% に認められると報告されている³⁾。今回の調査結果を全妊娠数に対する自然流産の頻度で検討すると自然流産率は 14.7% で、一般の発現頻度と差異はなかった。しかしながら、油症発生後の妊娠については、自然流産率は 19.0% と一般の発現頻度より高い値を示した。早産の頻度については、1980 年のわが国の調査では全出生数の 4.1%、2002 年の調査では 5.4% であると報告されている⁴⁾。今回の調査では全出生数における早産率は 5.1% で、差異はなかったが、油症発生後では早産率は 7.3% と一般の発現頻度より高い値を示した。死産の頻度については、1970 年の調査では死産率 40.6、1980 年では死産率 28.8、2002 年では死産率 12.7 と報告されている⁴⁾。今回の調査では、油症患者における死産率は一般頻度と差異はなかった。これらの成績から、油症発生後の妊娠においては自然流産率、早産率が一般の頻度より高く認められることが示された。サルを用いた研究では、ダイオキシン類 (2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin; TCDD) の

長期投与により流産、死産の増加が報告されている^{5,6)}。今後、症例数を増やすとともにダイオキシン類血中濃度と自然流産・早産の合併頻度との解析を行い、相互の関連性について検討を加えることが必要であると考えられる。

婦人科疾患の合併頻度については子宮筋腫が15.9%、子宮内膜症が4.3%、更年期症状が2.9%に認められたが、昨年度の調査²⁾とほぼ同じ発現頻度であり、油症患者における婦人科疾患の合併頻度は高くないと考えられる。また、婦人科悪性疾患の合併は認められなかった。

参考文献

- 1) 武谷雄二. 月経異常. 新女性医学体系 女性の症候学 (中山書店). 1998 ; 4 : 15-37
- 2) 中野仁雄、月森清巳. 油症患者における婦人科疾患の研究. 熱媒体の人体影響とその治療に関する研究-平成 15 年度総括・分担研究報告書. 2003 : 31-34
- 3) 鈴森薫. 胎児の染色体検査. 周産期医学 2000 ; 30 : 151-155
- 4) 母子保健の主なる統計 (母子衛生研究会). 2003
- 5) McNulty WP. Toxicity and fetotoxicity of TCDD, TCDF, and PCB isomers in rhesus macaques (*Macaca mulatta*). *Environ Health Perspect* 1985;60:77-88
- 6) Barsotti DA et al. Reproductive dysfunction in rhesus monkeys exposed to low levels of polychlorinated biphenyls (Aroclor 1248). *Food Cosmet Toxicol* 1976;14:99-103

表1 対象者の年齢分布

年齢	症例数 (%) (n=138)
-39	14 (10.1%)
40-49	26 (18.8%)
50-59	22 (15.9%)
60-69	33 (23.9%)
70-	43 (31.2%)

表2 妊娠・分娩に関する成績

	1967年以前	1968年以降	計
全妊娠数	196(71)	137(65)	333(117)
出生数	158(69)	96(55)	254(111)
自然流産数	23(13)	26(19)	49(30)
自然流産率 (%)	11.7	19.0	14.7
早産数	6(5)	7(6)	13(11)
早産率 (%) ^{*1}	3.8	7.3	5.1
死産数	1(1)	1(1)	2
死産率(出産千対) ^{*2}	6.3	10.3	7.8

()内は症例数を示す。

*1; 早産率 = 早産数 / 出生数 × 100 (%)

*2; 死産率 = 死産数 / 出産数 (出生数 + 妊娠 12 週以降の死産数) × 1000

分担研究報告書

36年以上経過した油症患者における神経学的症候

分担研究者 大八木保政 九州大学大学院医学研究院脳神経病研究施設神経内科
研究協力者 吉良 潤一 九州大学大学院医学研究院脳神経病研究施設神経内科
古谷 博和 国立病院機構大牟田病院神経内科

研究要旨 目的：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。本研究では、神経学的症候と血清中PCB濃度の相関関係を検討する。方法：全国の油症検診調査より、男性450名・女性557名の患者データを収集し、神経学的データと血清PCB濃度を比較した。結果：神経学的に感覚障害を認める頻度は、公的に油症認定された患者群では、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 $p = 0.014$)。結論：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。

A. 研究目的

PCB混入によるカネミ油症の発生から36年以上が経過するが、PCBの代謝産物であるPCDFの血中濃度は油症患者でなお高値である。一般に油症患者では中枢および末梢神経の合併は多くないと考えられているが、その一方、痺れ/感覚低下/異常感覚などの自覚症状はしばしば見られる。さらに、PCB中毒に類似するダイオキシン中毒では、対称性・遠位優位の感覚ニューロパチー頻度が高い事が報告されている。従って、油症患者では潜在性に末梢神経障害が存在している可能性が考えられる。本研究では、PCB曝露36年後の油症患者の全国検診において、血清中PCB濃度やそのパターンと他覚的な神経学的所見を比較検討した。

B. 研究方法

1986年から2002年までの全国油症患者検診で収集した血液試料において、高速ガスクロ/マススペクトロメトリー(HRGC/HRMS)を用いてダイオキシン類似物質の濃度を測定した。直近の血清PCB濃度、そのパターンと他覚的神経症候を検討した。計1,007名の認定

あるいは非認定の油症患者(男性450名、年齢 58.2 ± 17.6 歳；女性557名、年齢 58.9 ± 16.9 歳)を調査した。

自覚的神経症状は問診で、他覚的症候は神経内科医の診察で評価した。年齢一致の正常対照群として、男性71名(年齢 55.8 ± 19.9 歳)、女性66名(年齢 64.3 ± 15.0 歳)のボランティアを用いた。収集データはANOVAを用いて、統計学的に有意差検定を行った。

(倫理面での配慮)

個人プライバシー保護のため、入力データから氏名/住所/電話番号は消去し、患者番号のみを用いた。

C. 研究結果

自覚的神経症状として、頭痛や四肢痺れ感においては、認定・非認定によらず、油症患者群で有意に高かった(表1)。腱反射低下および四肢の他覚的感覚障害では、感覚障害が認定油症患者群において有意に高頻度だった(男性、 $p = 0.014$ ；女性、 $p = 0.001$) (表2)。

表1 油症患者群(油症認定;油症非認定)
および正常対照群における自覚的神経症状

症状	なし(%)	あり(%)	計	p値
頭痛				
油症認定				
男性	191(55.0)	156(45.0)	347	<.0001
女性	121(32.5)	251(67.5)	372	<.0001
油症非認定				
男性	55(55.0)	45(45.0)	100	<.0001
女性	53(29.8)	125(70.2)	178	<.0001
正常対照				
男性	61(85.9)	10(14.1)	71	-
女性	52(78.8)	14(21.2)	66	-
四肢しびれ感				
油症認定				
男性	152(43.8)	195(56.2)	347	<.0001
女性	140(37.6)	232(62.4)	372	<.0001
油症非認定				
男性	58(58.0)	42(42.0)	100	<.0001
女性	83(46.6)	95(53.4)	178	<.0001
正常対照				
男性	66(93.0)	5(7.0)	71	-
女性	60(90.9)	6(9.1)	66	-

表2 油症患者群(油症認定;油症非認定)
および正常対照群における他覚的神経症状

症状	なし(%)	あり(%)	計	p値
腱反射低下・消失				
油症認定				
男性	284(81.8)	63(18.2)	347	0.088
女性	310(83.3)	62(16.7)	372	0.547
油症非認定				
男性	85(87.6)	12(12.4)	97	0.258
女性	156(88.1)	21(11.9)	177	0.117
正常対照				
男性	64(90.1)	7(9.9)	71	-
女性	53(80.3)	13(19.7)	66	-
他覚的感覚障害				
油症認定				
男性	288(83.0)	59(17.0)	347	0.014
女性	309(83.5)	61(16.5)	370	0.001
油症非認定				
男性	91(91.0)	9(9.0)	100	0.413
女性	166(93.8)	11(6.2)	177	0.134
正常対照				
男性	67(94.4)	4(5.6)	71	-
女性	64(97.0)	2(3.0)	66	-

次に、血清PCB濃度およびパターンと他覚的神経症候の相関関係を評価したが、あきらかな相関は見られなかった(表3)。一方、女性群で見てみると、血清PCB濃度が高くなると腱反射低下の頻度が高くなる傾向が有意に見られた($p = 0.014$) (表4)。

表3 血清PCBのパターンと他覚的神経症候

	PCB				計	p値
	C(%)	BC(%)	B(%)	A(%)		
腱反射						
男性						
正常	69(22.5)	42(13.7)	94(30.6)	102(33.2)	307	0.231
低下	18(31.3)	3(4.8)	20(32.2)	21(33.9)	62	
女性						
正常	100(27.3)	29(7.9)	89(24.4)	147(40.3)	365	0.948
低下	17(23.3)	5(6.8)	11(15.1)	24(32.9)	57	
感覚障害						
男性						
正常	70(22.6)	40(12.9)	93(30.1)	106(34.3)	309	0.477
障害	17(28.3)	5(8.3)	21(35.0)	17(28.3)	60	
女性						
正常	103(27.3)	31(8.2)	84(22.3)	159(42.2)	377	0.131
障害	18(29.5)	3(4.9)	21(34.4)	19(31.1)	61	

表4 血清PCB濃度と他覚的神経症候

	患者	血清PCB (pg/g 脂質)	p値
腱反射			
男性			
正常	359	3.44 ± 3.11	0.994
低下	73	3.44 ± 2.50	
女性			
正常	445	3.10 ± 2.74	0.014
低下	71	3.95 ± 2.48	
感覚障害			
男性			
正常	367	3.34 ± 3.01	0.120
障害	65	3.98 ± 3.02	
女性			
正常	455	3.19 ± 2.79	0.801
障害	69	3.28 ± 2.18	

D. 考察

36年以上経過した慢性PCB中毒患者において、神経学的症候と血中PCB濃度の関連を検討した。認定患者群では他覚的感覚障害が有意に高頻度だったが、血清PCBパターンは感

覚障害あるいは腱反射低下群とそうでない群で違いは見られなかった。血清 PCB 濃度は、女性患者群では腱反射低下と関連性が示唆された。以前の報告では、油症患者 28 名中の 54% に末梢神経障害が示唆されていた。我々はさらに多くの油症患者で検討し、約 17% に感覚障害を認め、頻度は低いものの、その結果を支持した。

神経学的症候は急性 PCB 中毒では一般に見られない。しかし、PCB は脂溶性であり、36 年以上経った現在もその産物が体内に残存している。これらの事実は、PCB の半減期が非常に長いことや脂肪組織に蓄積している可能性を示唆する。従って、末梢神経の髄鞘にも長期間蓄積し、慢性的な末梢神経障害をきたしている可能性が考えられる。あるいは、脂肪組織からの慢性的な PCB 漏出が末梢神経を障害しているかもしれない。

今回の全国規模の油症検診においては、このような神経学的異常がどの部位に起因するのか、神経生理学的、神経放射線学的に詳細な検査はなされていない。従って、その病態メカニズムに関しては今後検討すべき課題である。

E. 結論

発生 36 年経過後の油症患者の検診データを解析し、認定患者群において自覚的感覚障害が高頻度に見られ、女性群では腱反射低下と血清 PCB 濃度上昇に相関を認めた。長期間経過後も、脂肪組織に蓄積した PCB が末梢神経系、特に感覚神経系を障害している可能性が示唆された。

F. 研究発表

- 1) Furuya H, Yamada T, Ohyagi Y, Miyoshi T, Fujii N, Kira J: Neurological signs and symptoms in patients with chronic PCB intoxication (*Yusho* accident) for more than 36 years. *J. Dermatol. Sci.*, in press, 2005.

G. 知的所有権の取得状況

なし

分担研究報告書

油症における性ホルモン影響

分担研究者 辻 博 北九州津屋崎病院内科

研究要旨 2004年度福岡県油症一斉検診の男性受診者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。油症患者と未認定患者のLH、FSH、総テストステロン、遊離テストステロンに差はみられなかったが、血中PCB濃度とFSHの間に有意の正の相関を認めた。また、油症患者においては血中PCB低濃度患者に比べ高濃度患者ではFSHの有意の上昇を認めることから、油症発生以後30年以上を経た現在においても血中PCB高濃度患者においてはFSHの上昇がみられるものと考えられる。

A. 研究目的

本邦において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、原因油の分析より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ている¹⁾。油症発生以来30年以上を経過し種々の症状は軽快しているが、重症例においては体内の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認められ、慢性中毒に移行していると推定される。ポリ塩化ジベンゾフラン(PCDF)は、狭義のダイオキシン、ポリ塩化ジベンゾパラジオキシン(PCDD)とともにダイオキシン類と総称されており、これらの物質の毒性は細胞質に存在する芳香族炭化水素受容体(Ah受容体)を介すると考えられているが、その機構の詳細は未だ不明である。

近年、PCB、ダイオキシン類が、ホルモンの合成、分泌、輸送、受容体との結合、作用あるいは不活化等を阻害することにより生体の恒常性維持、生殖、発達、行動に関与する正常なホルモン作用を障害する外因性の物質、内分泌攪乱物質とし

て注目されている。1976年にイタリア北部のセベソで発生したダイオキシン類汚染事故では、事故後に出生が女兒に偏る傾向が報告されている²⁾。一方、ダイオキシンに暴露した男性においてテストステロンの低下と黄体形成ホルモン(LH)および卵胞刺激ホルモン(FSH)の上昇が報告されている³⁾。

油症患者におけるホルモン影響については甲状腺機能が検討されており、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およびサイロキシンの上昇を認めることが報告されている⁴⁾。また、油症発症28年後の1996年の甲状腺機能検査では、甲状腺ホルモンは血中PCB濃度3.0ppb以上のPCB高濃度群と3.0ppb未満のPCB低濃度群の間に差をみなかったが、抗サイログロブリン抗体を高濃度群の41例中8例(19.5%)と低濃度群の40例中1例(2.5%)に比べ高頻度に認めた⁵⁾。しかしながら、油症における原因油の内分泌攪乱物質としてのヒトへの影響についての詳細は未だ不明である。

そこで、今回は油症患者において男性

患者のLH、FSHおよびテストステロンを測定し、油症における原因油の内分泌攪乱物質としての意義について検討する。

B. 方法

2004年度福岡県油症一斉検診の男性受診者60例中、LH、FSHおよびテストステロンを測定しえた油症認定患者48例、未認定患者10例の計58例を対象とした。黄体形成ホルモン(LH)および卵胞刺激ホルモン(FSH)は化学発光免疫測定法(chemiluminescence immunoassay, CLIA)で、総テストステロンは電気化学発光測定法(electrochemiluminescence immunoassay, ECLIA)で、遊離テストステロンはRIA固相法で測定し、血中PCB濃度との関連について検討した。

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。

C. 結果

2004年度福岡県油症一斉検診を受診し、性ホルモンを測定しえた油症患者48例の平均LH値は 7.70 ± 5.21 mIU/ml、平均FSH値は 16.3 ± 12.2 mIU/ml、平均総テストステロン値は 403.4 ± 138.6 ng/dl、平均遊離テストステロン値は 13.46 ± 3.89 pg/mlであり、未認定患者10例の平均LH値 6.86 ± 6.18 mIU/ml、平均FSH値 9.92 ± 9.35 mIU/ml、平均総テストステロン値 435.2 ± 99.9 ng/dl、平均遊離テストステロン値 15.01 ± 6.24 pg/mlとの間に差はみられなかった。

油症における性ホルモンとPCBとの関連をみるために男性受診者58例について血中PCB濃度とLH、FSH、総テストステロンおよび遊離テストステロンとの相関について検討した。血中PCB濃度とLH

値($r=0.2257$)、総テストステロン値($r=-0.2043$)および遊離テストステロン値($r=-0.2388$)の間に相関をみなかったが、血中PCB濃度とFSH値の間に有意の正の相関を認めた($r=0.2844$, $P<0.05$)。次に、血中PCB濃度が1.9ppb以下の油症患者26例をPCB低濃度群、2.0ppb以上の22例をPCB高濃度群として両群間のLH、FSH、総テストステロンおよび遊離テストステロンについて検討を行なった。PCB低濃度群の平均年齢は 58.0 ± 13.3 歳、平均PCB濃度は 1.10 ± 0.51 ppb、PCB高濃度群の平均年齢は 69.9 ± 8.1 歳、平均PCB濃度は 3.17 ± 0.99 ppbであった。LHについてはPCB低濃度群 6.39 ± 3.83 mIU/mlに対して高濃度群 9.24 ± 6.23 mIU/mlと高濃度群に高い傾向を認めたが、有意ではなかった。FSHについてはPCB低濃度群 12.9 ± 9.5 mIU/mlに対して高濃度群 20.4 ± 14.0 mIU/mlと高濃度群に有意の上昇を認めた。総テストステロンはPCB低濃度群 411.2 ± 147.9 ng/mlに対して高濃度群 394.1 ± 129.6 ng/ml、遊離テストステロンについてはPCB低濃度群 13.9 ± 4.6 pg/mlに対して高濃度群 13.0 ± 2.9 pg/mlと高濃度群に低下傾向を認めたが、いずれも有意ではなかった。

D. 考察

1976年にイタリア北部のセベソで発生したダイオキシン類汚染事故では、ダイオキシンに暴露した男性においてテストステロンの低下とLHおよびFSHの上昇が報告されている²⁾。今回の検討では油症患者と未認定患者のLH値、FSH値、総テストステロン値、遊離テストステロン値に差はみられなかったが、血中PCB濃度とFSH値の間に有意の相関を認めた。

また、油症患者においては血中 PCB 低濃度患者に比べ高濃度患者では FSH の有意の上昇を認めたことから、油症発生以後 30 年以上を経た現在においても血中 PCB 高濃度患者においては FSH の上昇がみられるものと考えられる。

今回の検討では血中 PCB 濃度と LH、FSH、総テストステロンおよび遊離テストステロンとの関連について検討したが、油症原因油の分析から算出した TEQ より原因物質として毒性影響が大きいと考えられる PCDF との関連について検討する必要があると考えられる。

E. 参考文献

1. Masuda Y , Yoshimura H : Polychlorinated biphenyls and dibenzofurans in patients with Yusho and their toxicological significance : A Review. Amer J Ind Med 5 : 31-44, 1984.
2. Mocarrelli P. Brambilla P. Gerthoux PM. Patterson DG Jr. Needham LL. Change in sex ratio with exposure to dioxin. Lancet 348 : 409, 1996.
3. Egeland GM. Sweeney MH. Fingerhut MA. Wille KK. Schnorr TM. Halperin WE. Total serum testosterone and gonadotropins in workers exposed to dioxin. American Journal of Epidemiology 139 : 272-81, 1994.
4. 村井宏一郎, 辻 博, 梶原英二, 赤木公博, 藤島正敏. 油症患者の甲状腺機能. 福岡医学雑誌 76 : 233-238, 1985.
5. 辻 博, 佐藤薫, 下野淳哉, 東晃一, 橋口衛, 藤島正敏. 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.

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 36 年後の脂質代謝異常・糖代謝異常と肥満・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 2004 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・糖代謝異常と肥満・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 133 例中、油症認定患者 102 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

2004 年度福岡県油症一斉検診を受診した油症認定患者は 102 例(男性 48 例、女性 54 例)、平均年齢は 64.7±12.7 歳(26~88 歳)であった。

腹部超音波検査にて 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。

D. 考察

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。福岡県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 以上)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 36 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。

E. 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

清原 裕：【マクロとミクロの疫学臨床から遺伝子まで】心血管領域 日本人における心血管疾患の動向—久山町研究から. 現代医療 35(1)：2-7、2003

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(株)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。その結果、1年間の青汁摂取によりカネミ油症の最も重要な原因物質である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、青汁を摂取していないグループでは同じ期間でPCDFsは1人当たり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青汁摂取グループのPCDFsでは107 TEQ-pgとなり、Co-PCBsでは118 TEQ-pgとなる。また青汁非摂取グループではPCDFsは71 TEQ-pg、Co-PCBsは77 TEQ-pgとなる。このように青汁の摂取により主要な油症原因物質である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、青汁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の一種、PCDFsとCo-PCBsである。油症発症以来35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キューサイ(本社：福岡県福岡市)が20年以上にわたって製造・販売している青汁である。

被験者は健康なボランティアの夫婦10組で、各夫婦に青汁摂取グループと非摂取グループに分かれてもらった。その結果、青汁摂取グループでは男性；5人、女性；5人で平均年齢は44.6歳となり、非摂取グループでは男性；5人、女性；5人で平均年齢は44.3歳となった。

この両グループについて、青汁摂取前のPCDFsおよびCo-PCBs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、青汁摂取グループでは毎日毎食後1人当たり90mlの青汁を飲んでいただいた。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。

青汁の摂取開始1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1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、青汁によるダイオキシン類の体外排泄促進作用を評価した。

C. 研究結果

青汁摂取グループの摂取前のPCDFsとCo-PCBs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 8.2 ± 2.1 TEQ-pg/gと 14.1 ± 5.7 TEQ-pg/gであった。また摂取1年後の両者の汚染レベルはそれぞれ 4.9 ± 1.7 TEQ-pg/gと 10.5 ± 3.9 TEQ-pg/gに減少した。この結果青汁摂取グループでは摂取前と比べ、PCDFsとCo-PCBsの汚染レベルはそれぞれ40.2%と25.5%低下した。

一方、青汁非摂取グループの研究開始前の汚染レベルはPCDFsが 7.7 ± 3.3 TEQ-pg/gであり、Co-PCBsは 14.4 ± 6.8 TEQ-pg/gであった。そして1年後のそれぞれの汚染レベルは 5.5 ± 3.3 TEQ-pg/gと 12.0 ± 9.4 TEQ-pg/gに低下した。このように青汁非摂取グループでも1年後には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28.6%と16.0%であった。

D. 考察

青汁摂取グループと非摂取グループの低下率を比較すると、PCDFsでは40.2%：28.6%であり、Co-PCBsでは25.5%：16.0%となる。このことから青汁を1年間飲んだほうが汚染の改善度合いが大きく、青汁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、青汁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、青汁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12kg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とする。

まず青汁摂取グループの場合、摂取前の体内に存在するPCDFsの量は1人当たり98 TEQ-ngであり、Co-PCBsは169 TEQ-ngである。そしてこれが1年後にはそれぞれ59 TEQ-ngとなり、126 TEQ-ngとなる。つまり、この1年間に1人当たりPCDFsは39 TEQ-ng減り、Co-PCBsは43 TEQ-ng減ったことになる。これを1人1日当りにするとPCDFsとCo-PCBsはそれぞれ107 TEQ-pgと118 TEQ-pg減っている。

これと同様の計算を青汁非摂取グループでも行う。そうすると、PCDFsでは1人当たり92 TEQ-ngの体内負荷量が66 TEQ-ngとなり、26 TEQ-ng減少している。また、Co-PCBsでは173 TEQ-ngが144 TEQ-ngとなっているので、29 TEQ-ng下がっている。これらを1人1日当りにするとPCDFsは

71 TEQ-pg となり、Co-PCBs は 79 TEQ-pg となる。

この1人1日当りの排泄量を両グループで比較すると、PCDFs では 107 TEQ-pg と 71 TEQ-pg だから、青汁摂取グループのほうが日々の排泄量は 1.5 倍多い。また、Co-PCBs では 118 TEQ-pg と 79 TEQ-pg だから、摂取グループのほうが 1.5 倍低下している。このように毎食後 90ml の青汁を飲むことにより、1.5 倍ほど速いスピードで PCDFs と Co-PCBs 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、青汁はカネミ油症原因物質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 Dibenzop-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 dibenzop-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).

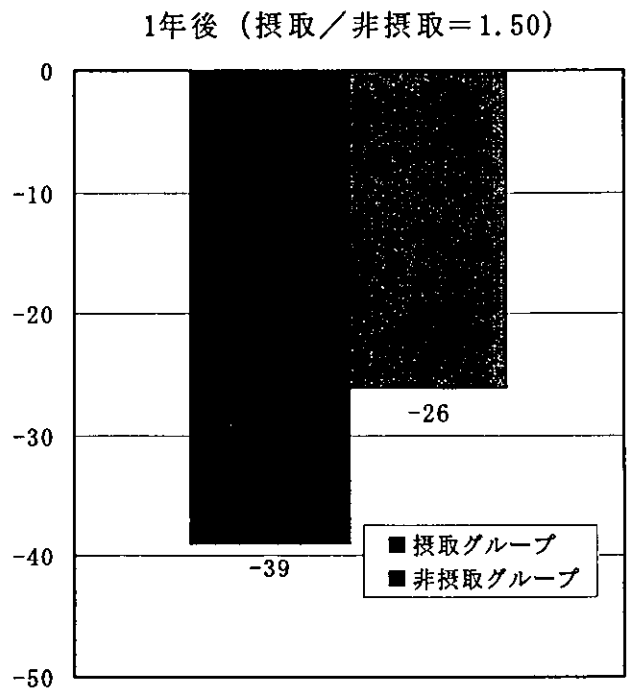


図 1. 青汁による PCDFs の体外排泄促進 (TEQ-ng/人・年)

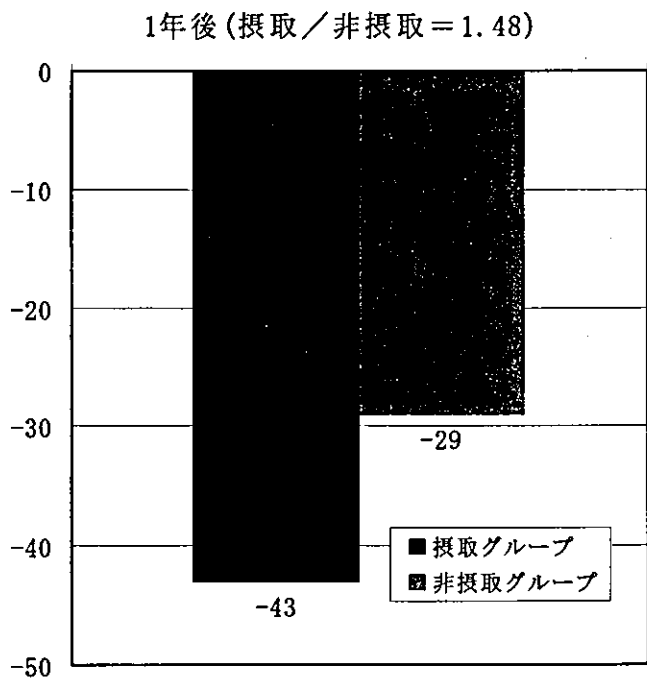


図 2. 青汁による Co-PCBs の体外排泄促進 (TEQ-ng/人・年)

分担研究報告書

油症認定患者尿中 Acrolein の検討

分担研究者 佐藤伸一
研究協力者 清水和宏

長崎大学医学部皮膚科 教授
長崎大学医学部皮膚科 助教授

研究要旨 PCB は superoxide を代謝過程で発生するため高 PCB 血症である油症は酸化ストレス状態と考えられる。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尿中 Acrolein 濃度を ELISA 法にて測定した。油症患者 57 名および健常人 31 名の尿中 Acrolein 濃度は各々 355.4 ± 37.2 、 314.5 ± 54.6 nmol/ml で対照群と油症患者の間に有意差を認めなかった。

A. 研究目的

事件発生から 35 年を経て、激的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。我々は一昨年脂質酸化ストレスのマーカーである 8-Isoprostane(8-IP)が油症患者尿中において有意に高値を示している事を報告した。油症患者が酸化ストレスにさらされている事が証明された事になるが、今回別の酸化ストレスのマーカーである Acrolein(ACR)を選択し²⁾、油症患者の酸化ストレスの評価を試みた。

B. 研究方法

①対象：2004 年 7 月の玉之浦、奈留地区油症検診受診者のうち同意を得られた 57 名を対象とし、検診時に採尿を行い、凍結保存し ACR 測定用サンプルとした。また、年齢を合致させた健常人 31 名を対照とした。

②尿中 Acrolein 濃度測定：尿中 Acrolein 濃度は ACROLINE-LYSINE

ADDUCT ELISA SYSTEM (日本油脂株式会社)を用いて計測した。

③統計的処理：計測値をもって Mann-Whitney's U test にて検討した。

C. 研究結果

油症患者 57 名および健常人 31 名の平均年齢は各々 69.5 ± 1.4 及び 67.1 ± 1.6 才で、尿中 ACR 濃度は各々 355.4 ± 37.2 、 314.5 ± 54.6 nmol/ml であった。対照群と油症患者に有意差を認めなかった。

(図)

D. 考察

ACR は石油などの燃焼やタバコ、排ガス、油脂の加熱によって生成される化学物質である。ACR は細胞毒性が強く、脂質の過酸化によっても生ずる事があきらかになり、酸化ストレスの産物として有用であることが内田らによって報告されている。²⁾ 一昨年我々は脂質酸化ストレスのマーカーである 8-IP が油症患者尿中において有意に高値を示す事を報告し、油症が酸化ストレスであることを確認した。しかしながら今回の測定では尿中 ACR において有意差を認めなかった。同じ脂質酸化ストレスのマーカーと考えられているが油症尿の検索において異なる結

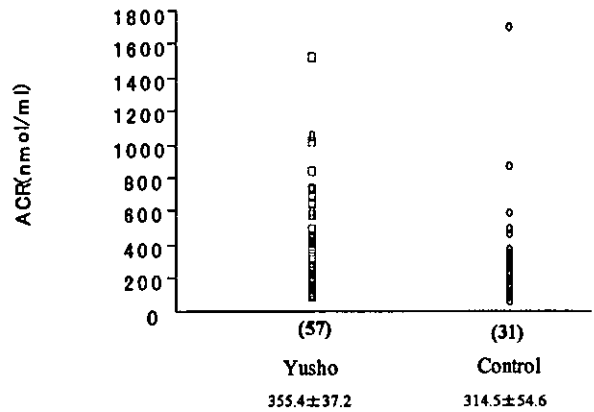
果を示した事になる。この解離の説明として ACR が広く存在する環境汚染物質であり、油症患者に限らず万人の生体に慢性的に浸襲していることが予想される。³⁾即ち外因性 ACR による影響が高 PCB 血症による変化を隠してしまっている可能性が考えられた。

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) Uchida K et al. Protein-bound acrolein: Potential markers for oxidative stress. Proc Natl Acad Sci USA 95: 4882 (1998)

3) 内田浩二 脂質過酸化反応によるアクロレインの生成と蛋白質修飾 日本油化学誌 47(11): 29-37, 1998



(☒)