

200501036 AB.

平成17年度厚生労働科学研究費補助金  
食品の安心・安全確保推進究事業

## 熱媒体の人体影響とその治療法に関する研究

平成15～17年度 総合研究報告書  
平成17年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 古江 増隆

平成18(2006)年3月

## 平成17年度研究班構成員氏名

- 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)
- 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)
- 飯田 隆雄 (福岡県保健環境研究所保健科学部 部長)
- 飯田 三雄 (九州大学大学院医学研究院病態機能内科学分野 教授)
- 石橋 達朗 (九州大学大学院医学研究院眼科学分野 教授)
- 石丸 忠之 (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)
- 今村 知明 (東京大学医学部附属病院企画情報運営部 助教授)
- 岩本 晃明 (聖マリアンナ医科大学泌尿器科 教授)
- 片岡 恭一郎 (福岡県保健環境研究所管理部情報管理課 課長)
- 岸 玲子 (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)
- 隈上 武志 (長崎大学医学部・歯学部附属病院眼科 講師)
- 古賀 信幸 (中村学園大学栄養科学部 教授)
- 佐藤 伸一 (長崎大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚科学 教授)
- 谷脇 考恭 (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)
- 辻 博 (北九州津屋崎病院内科 部長)
- 徳永 章二 (九州大学大学院医学研究院予防医学分野 助手)
- 中西 洋一 (九州大学大学院医学研究院附属胸部疾患研究施設 教授)
- 中野 仁雄 (九州大学 副学長)
- 中堀 豊 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部  
分子予防医学分野 教授)
- 中山 樹一郎 (福岡大学医学部皮膚科 教授)
- 長山 淳哉 (九州大学医学部保健学科 助教授)
- 山田 英之 (九州大学大学院薬学研究院分子衛生薬学分野 教授)
- 吉村 健清 (福岡県保健環境研究所 所長)
- 吉村 俊朗 (長崎大学医学部保健学科 教授)

(五十音順)

研究協力者 旭 正一 (産業医科大学 名誉教授)  
芦塚 由紀 (福岡県保健環境研究所 主任技師)  
東 晃一 (九州大学大学院医学研究院病態機能内科学分野)  
石井 祐次 (九州大学大学院薬学研究院分子衛生薬学分野 助教授)  
石田 卓巳 (九州大学大学院薬学研究院分子衛生薬学分野 助手)  
上ノ土 武 (新小倉病院皮膚科 医員)  
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 講師)  
小川 文秀 (長崎大学医学部・歯学部附属病院皮膚科 講師)  
小野塚 大介 (福岡県保健環境研究所管理部情報管理課 技師)  
梶原 淳睦 (福岡県保健環境研究所 専門研究員)  
神奈川 芳行 (東京大学大学院医学系研究科  
(医学部附属病院企画情報運営部) 大学院生)  
北岡 隆 (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)  
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 教授)  
西條 泰明 (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 助手)  
佐田 文宏 (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 助教授)  
柴田 智子 (厚生労働省 リサーチレジデント)  
清水 和宏 (長崎大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚科学 助教授)  
高尾 佳子 (福岡県保健環境研究所管理部情報管理課 技師)  
田島 文一 (日本NCR株式会社)  
月森 清巳 (九州大学病院産科婦人科 講師)  
戸高 尊 (厚生労働省 リサーチレジデント)  
飛石 和大 (福岡県保健環境研究所 研究員)  
中川 礼子 (福岡県保健環境研究所 生活化学課長)  
中島 そのみ (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)  
中野 治郎 (長崎大学医学部保健学科 助手)  
中山 大介 (長崎大学医学部・歯学部附属病院産科婦人科 助手)  
橋口 勇 (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)  
平川 博仙 (福岡県保健環境研究所 専門研究員)  
堀 就英 (福岡県保健環境研究所 研究員)  
松枝 隆彦 (福岡県保健環境研究所 専門研究員)  
松本 伸哉 (日本NCR株式会社)  
安武 大輔 (福岡県保健環境研究所 主任技師)

(五十音順)

## 目 次

### I. 平成15～17年度総合研究報告書

- 「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17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」・・・16  
主任研究者 古江 増隆

### III. 平成17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」・・・26  
分担研究者 赤峰 昭文  
研究協力者 橋口 勇

- 「皮膚重症度と血液中 polychlorinated biphenyl (PCB) 濃度・  
2, 3, 4, 7, 8-pentachlorodibenzofuran (PeCDF) 濃度の関係についての  
統計学的検討」・・・33

分担研究者 古江 増隆, 中山 樹一郎  
研究協力者 上ノ土 武, 柴田 智子, 旭 正一

- 「2005年度福岡県油症患者の皮膚症状に対する臨床的評価」・・・37  
分担研究者 古江 増隆, 中山 樹一郎  
研究協力者 柴田 智子, 上ノ土 武, 旭 正一

- 「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  
に関する研究」・・・42  
分担研究者 隈上 武志  
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」・・・44  
分担研究者 石橋 達朗

- 「油症患者における婦人科疾患の研究」・・・45  
分担研究者 中野 仁雄, 石丸 忠之  
研究協力者 月森 清巳, 中山 大介

- 「油症発症地域における血清脂質と認知機能との関連」・・・47  
分担研究者 谷脇 考恭  
研究協力者 吉良 潤一, 大八木 保政

「油症における性ホルモン影響」	50
分担研究者 辻 博	
「油症患者の脂質代謝に関する研究」	53
分担研究者 飯田 三雄	
研究協力者 東 晃一	
「油症認定患者血中 glutathione peroxidase の検討」	54
分担研究者 佐藤 伸一	
研究協力者 清水 和宏, 小川 文秀	
「油症認定患者血中 nitrotyrosine の検討」	56
分担研究者 佐藤 伸一	
研究協力者 清水 和宏, 小川 文秀	
「カネミ油症検診者の末梢神経、筋の変化および・糖尿病の合併について」	58
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に関する研究 (総括)	
1. 油症患者の追跡に関する研究	
2. 高齢者の比較対照群における血中ダイオキシン類濃度測定に関する研究	67
分担研究者 吉村 健清	
研究協力者 小野塚 大介, 片岡 恭一郎, 飯田 隆雄	
「2001年度～2004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」	80
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	
「データマイニング手法の関連性分析を用いた、 油症患者の血液検査結果及び最近及び過去の臨床症状等の 組み合わせの検証に関する研究」	90
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	
「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」	98
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－」・・・104  
分担研究者 片岡 恭一郎  
研究協力者 高尾 佳子, 小野塚 大介
- 「油症患者および一般住民体内の PCDF 類実態調査」・・・110  
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,  
梶原 淳睦, 平川 博仙, 堀 就英,  
飛石 和夫, 芦塚 由紀, 安武 大輔,  
小野塚 大介, 吉村 健清, 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 同族体及び  
ダイオキシン類の一斉分析法の検討」・・・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, 梶原 淳睦, 平川 博仙,  
飛石 和夫, 芦塚 由紀, 安武 大輔,  
小野塚 大介, 吉村 健清, 戸高 尊
- 「低濃度ダイオキシン類曝露による次世代影響の評価  
小児神経発達への影響」・・・125  
分担研究者 岸 玲子, 飯田 隆雄  
研究協力者 西條 泰明, 佐田 文宏, 中島 そのみ,  
中川 礼子, 戸高 尊, 平川 博仙,  
堀 就英, 飛石 和夫, 梶原 淳睦
- 「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」・・・131  
分担研究者 岩本 晃明
- 「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」・・・134  
分担研究者 中堀 豊
- 「油症原因物質等の体外排泄促進に関する研究」・・・137  
分担研究者 長山 淳哉

「食品成分によるダイオキシン毒性軽減の試み：レスベラトロールによる  
ダイオキシン誘発性脂肪肝の軽減」・・・141

分担研究者 山田 英之  
研究協力者 石井 祐次, 石田 卓巳

「ダイオキシンの精巢ステロイドに対する影響の解析」・・・154

分担研究者 山田 英之  
研究協力者 石井 祐次, 石田 卓巳

「2, 2', 3, 4', 5, 5', 6-七塩素化ビフェニル(CB187)の  
モルモットにおける in vivo 代謝」・・・173

分担研究者 古賀 信幸

「気道上皮における PCB/ダイオキシン類による細胞障害/  
酸化ストレスの検討」・・・179

分担研究者 中西 洋一

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表 ・・・184

## 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** 油症患者の検診を行うことにより、今なお継続する症状を把握し、原因とされる化学物質との相関を検討した。また、基礎的研究を行い、その化学物質による生体への影響、および、油症症状の緩和をもたらす、健康食品などの効果を検討した。油症は polychlorinated biphenyl (PCB) と polychlorinated dibenzofuran (PCDF) の混合中毒であり、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始まり、2004年9月29日に 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作成した。この診断基準に基づいて昨年引きつづき、2005年度も新たに7名を認定することができた。また、検診受診者の PCDF, PCB、各検査項目との相関についても検討が加えられた。統計学的な解析により PCDF 測定精度は非常に優れていることが明らかになった。患者体内のダイオキシン類の正確な定量化が可能になったことを反映させ、体内に残存するダイオキシン類の排泄方法や、様々な症状を緩和する方法についても検討を加え、漢方療法の臨床試験を開始した。基礎的研究では PCB/ダイオキシン類は arylhydrocarbon receptor (AhR) を介する経路で酸化ストレスを引き起こすことが明らかとなり、また抗酸化作用を有するとされる (-)- epigallocatechin gallate や Vitmine E をダイオキシン類と共に曝露すると、酸化ストレスは低下することが示された。またポリフェノール的一种であるレスベラトロールが、ダイオキシン毒性を一部軽減し得ることが動物実験において明らかになった。昨今、検診を受診する患者の数は年々減少し、検診を受診していない患者の健康状態や、近況など把握できない状態である。また、年々徐々に症状は軽減していくものの健康に対する不安を抱く患者は少なからずいる。そのような患者の健康相談を行いながら、検診を受診していない患者の健康状態を把握するために、油症相談員事業を継続している。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、日本語、英語でホームページに掲載している。また油症新聞を創刊した。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及ぼす影響を把握し、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

油症発生後、既に37年が経っており、多くの患者はその症状が徐々に軽快している一方で、いまだに、症状が持続する患者も認められ、二極化の傾向が近年

みられている。一方で、高齢化に伴い、加齢による変化や老年期障害が加わり、症状が油症によるものか加齢によるものか識別するのはなかなか困難な状況になりつつある。今後はその傾向が顕著



になることが予想される。ここで、現在の患者の状態を把握し、様々な角度から再評価する必要がある。

油症はPCBとPCDFの混合中毒であることは以前から知られていたが、生体内に微量に存在するPCDFを正確に測定することが困難であった。本研究班の技術改良により、血中に微量に存在するPCDFを測定できるようになり、4年前から検診に導入できるようになった。今後、より多くの患者を繰り返し測定し、検診項目、各検査との検討を行い、PCDFが症状形成にいかに関与したかを確認する必要がある。

また、最近では検診を受診する患者の数は年々減少し、検診を受診していない患者の健康状態や、近況など把握できない状態であり、患者の全体像を的確に把握するのは困難であった。また、油症症状は徐々に軽快しているとはいえ、健康に対する不安を抱く患者は少なくなく、そのような患者の健康相談を行いながら、検診を受診していない患者の健康状態を把握するために、油症相談員事業を導入した。今後もこの油症相談員事業を継続し、患者の全体像の把握に努めると同時に患者の健康相談に乗ることで、健康増進に寄与する。

油症は人類がPCBとダイオキシン類に曝露した、人類史上きわめてまれな事例である。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り、これらの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。PCBやPCDF等のダイオキシン類が曝露後長期間経過した場合にどのような影響を人体にもたらすのかは明確になっておらず、今後も検診を継続し、注意深い観察と検討が必要である。また、

症状は徐々に軽快しているとはいえ、いまだ、何らかの症状を抱える患者も多数存在しており、有効な薬剤がない現在、臨床応用可能な薬剤の臨床試験が望まれている。以上のことを踏まえながら、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17年度の研究班会議開催

2. 油症検診の実施(各自治体に委託)と検診結果の全国集計

3. 油症相談員制度

健康の問題を含め、様々な不安を抱く患者の相談を行う。また、近年検診を受診していない患者の健康状態を調査する。

4. 台湾油症との情報交換

これまでの研究を通じて得た知識を相補的に交換し、互いの患者の健康増進につとめる。また、これからの研究の方向性を議論し、よりよい研究を目指す。

5. 情報の提供

本研究を通じて得られた知識で、情報公開可能なものについては極力情報公開につとめる。パンフレット、ホームページ、新聞の発行、あるいは直接書面で情報を患者に伝達する。また、患者集会で説明をする。

6. 検診体制の見直し

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。神経科、整形外科、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。

7. 漢方療法の臨床試験を実施

漢方方剤を用いて、油症の全身倦怠感、痛みやしびれなどの症状を緩和するこ

とができるかどうかの臨床試験を継続し、新たに健康食品によるダイオキシン排泄効果の臨床試験をスタートさせる。

## 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、各検査項目、検診項目について他覚的統計手法などを用いて、統計学的に解析し、経年変化の有無や変化の傾向について調査する。
2. 油症患者血液検査（総コレステロール、中性脂肪、アルドラーゼ、クレアチニン、 $\beta$ リポ蛋白、空腹時血糖、インスリンなど）、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. 油症の次世代に及ぼす影響に関する検討を行う。
5. 婦人科アンケート調査による婦人科疾患と油症、油症と出生との関係についての検討を行う。
6. 油症原因物質などの体外排泄促進に関する研究を行う。
7. 油症発症機構に関する基礎的研究として、TCDD が気導上皮に与える影響、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。
8. ダイオキシン毒性軽減に関する基礎的研究として、植物成分レスベラトロールによるダイオキシン毒性軽減の有無や、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. 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となり、検診会場で、患者の健康増進指導に非常に有用なものとなった。今年度のデータベースには 1986 年度から 2004 年度検診までの検診受診者 1106 人が登録された。歯科では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、いずれも健常者に対して高い割合を示した。眼科では自覚症状では眼脂過多を訴えるものが多かったが、症状は徐々に軽くなっている。しかし、今後も慎重な経過観察が必要である。長崎県での眼科検診では網膜血管の高血圧性変化及び動脈硬化性変化を Scheie 分類を用いて、認定患者と未認定患者の間で比較検討した。高血圧性変化も動脈硬化性変化も、共に認定患者が重い傾向であったが、有意差は見られなかった。産科・婦人科疾患については調査票を用いて、調査を行った。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た。現在、血液中 PCB/ダイオキシン類との相関を検討中である。皮膚科では徐々に皮膚症状は軽快傾向にある患者が大多数であるが、3 割の患者にはいまだに油症特有の症状が認められており、今後とも注意深く観察を続ける必要がある。

### 2. 油症相談員制度および、アンケート調査

油症発症から 37 年が過ぎようとしてい

るが、年月の経過とともに検診受診者も減少し、健康状況を含め、患者情報を取得することが困難な状況が続いていた。しかしながら、2002年から導入した油症相談員事業により、様々な悩みに相談に乗ると同時に、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、様々な情報を取得することができるようになった。昨年度は産科・婦人科疾患のアンケートを実施し、現在、解析が進んでいる。2005年度は癌をはじめとする疾患の罹患状況、特に、骨粗しょう症や関節障害の有無についてアンケート調査を行っており、油症とそれらの疾患との相関を検討する予定である。

### 3. 漢方療法による臨床試験

2005年11月から漢方薬による臨床試験を九州大学皮膚科において開始した。現在10名の患者に実施中であり、現在のところ大きな副作用は認められていない。さらに、24名の臨床試験登録者を確保しており、今後、多施設において漢方療法による臨床試験を実施する予定である。

### 4. 情報の提示

これまでの研究内容を患者に公表する会を開催し、研究内容をより判りやすく公表するとともに、様々な相談も受けた。パンフレット、ホームページ、新聞の発行、あるいは直接書面にて患者に伝達した。また、油症研究の概要、ダイオキシン類濃度の測定を通じて明らかとなったものを、英文学術誌である Journal of Dermatological Science の supplement として、刊行した。また、これまでの研究内容をひろく知らしめることを目的として、油症の検診と治療の手引きは、

<http://www.kyudai-derm.org/yusho/index.html> に掲載し、油症研究 - 30 年の歩み - は [http://www.kyudai-derm.org/yusho\\_kenkyu/index.html](http://www.kyudai-derm.org/yusho_kenkyu/index.html) として掲載した。さらに患者への情報提供のために、油症新聞第1号を発行した。

### 5. 油症一斉検診結果の全国集計および油症患者データベースの構築

人体におけるダイオキシン類の摂取影響を明らかにする上で、認定患者の追跡調査は不可欠であるが、転居先不明で連絡不可能になる患者や、油症担当行政機関からの連絡を断る患者も少なくない。そこで、油症相談員制度が導入され、今回、1) 行政による追跡情報、2) 油症検診による追跡情報、3) 相談員による追跡情報、4) 産業医科大学による追跡情報、5) その他の追跡情報により、全認定患者1898名のうち453名が死亡との情報が得られた。

また油症認定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高齢者の比較対照群について、一般住民の協力を得て採血を実施することができた。一般住民における血中ダイオキシン類の分析結果が得られた。さらに、分析データの信頼性を確保するためブランク試験、コントロール試験を実施し、分析法の改良を続けている。その結果、多数の再現性の高いデータを必要とするヒト汚染実態調査である油症のデータベース構築に対応することができた。

### 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

2005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。BMI は総コレステロール（以下 T.C）、LDL コレステロール（以下 LDL-C）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、 $\beta$ 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（以下 HDL-C）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、 $\beta$ リポ蛋白、血中 IRI、HOMA 指数が有意に高かったが、T.C、HDL-C、LDL-C、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。

油症発症地域における血清脂質と認知機能との関連について、九州大学病院のもの忘れ外来患者 43 例の血清脂質値と神経心理学検査との相関を解析した。結果：血清総コレステロール値は、改訂長谷川簡易認知症評価スケール ( $r = -0.360, p = 0.018$ ) および Mini-Mental State Examination ( $r = -0.313, p = 0.043$ ) と有意な逆相関を認めた。一方、血清中性脂肪値はいずれの神経心理学検査値とも有意な相関は認めなかった。油症患者が発生した福岡地区において、血清総コレステロール高値は認知機能低下のリスクとなる可能性があり、油症患者でも注意する必要があることが示唆された。

油症検診者の末梢神経、筋の変化および、糖尿病の合併について血清アルドラーゼ値は測定地域での差があるかどうか、採血、保存条件等、アルドラーゼ測定値に及ぼす影響の有無に関して検討を行っところ、地区間に差が認められた。長崎地区の検診者の血清アルドラーゼ値に比べ、玉之浦地区や奈留地区のアルド

ラーゼは有意に活性低下が認められた。アルドラーゼ測定値は、血清保存温度、採血から測定までの時間での影響はなかった。また高脂血症の薬やクルクミン（ウコン）の服薬の有無をアンケート調査し、血中 CK、PCB、PCQ、総コレステロール、アルドラーゼ濃度との関係について検討したが、有意な差は認められなかった。

2005 年度福岡県油症一斉検診を受診した油症認定女性患者 53 例についてプロラクチン、エストラジオールおよびプロゲステロンと血中ポリ塩化ビフェニル（PCB）濃度との関連について検討した。血中 PCB 濃度とプロラクチン値およびプロゲステロン値の間に相関はみられなかった。血中 PCB 濃度とエストラジオール値の間に有意の負の相関を認めたが、55 歳以上の患者の血中 PCB 濃度とエストラジオール値の間には相関はみられなかった。また、PCB 低濃度群および PCB 高濃度群のプロラクチン値、エストラジオール値およびプロゲステロン値に差はみられなかった

油症患者におけ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血清を用いて scavenger enzyme である glutathione peroxidase 濃度を ELISA 法にて測定した。油症患者 49 名および健常人 19 名の血中濃度は各々  $17.224 \pm 0.942 \mu\text{g/ml}$ 、 $16.363 \pm 1.084 \mu\text{g/ml}$  で対照群と油症患者の間に有意差を認めなかった。また、油症患者の血中において nitric oxide (NO) の代謝産物である nitrite の有意な高値を認めている。NO は superoxide 存在下で直ちに peroxynitrite となりアミノ酸の窒化を起こし nitrotyrosine (NT) を生じることが知られており、油症患者血中における NT の測定を行った。油症患者血

中 NT 値は  $1.322 \pm 0.544 \text{ nM}$ 、健常人は  $0.681 \pm 0.260 \text{ nM}$  で有意差を認めなかった。

#### 7. 患者血液中 PCB/ダイオキシン類と検査項目、検診所見との相関

2001 年度から 2003 年度まで全国油症検診を受診した福岡、長崎、広島のお症認定患者 307 名について、血中 2,3,4,7,8-Penta-chlorinated dibenzofuran (PeCDF) レベル及び血中総 Polychlorinated biphenyls (PCB) レベルと血清脂質濃度、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は統計学的に有意な関連を示した。一方、血中総 PCB レベルは、中性脂肪濃度、黒色面皰と眼瞼結膜色素沈着の有症状割合と統計学的に正の有意な関連を示した。これらの統計学的関連は、血中 PeCDF など油症原因物質が、現在でも油症患者の健康状態に影響を与えている事を示唆している。これらの結果から、原因物質により影響を受ける臨床検査値や症状が異なっている可能性が示された。

#### 8. 皮膚重症度と血液中 PCB 濃度・PeCDF 濃度の関係についての統計学的検討

血液中 PCB 濃度・血液中 PCDF 濃度と皮膚重症度との関係について統計学的に検討を試みたところ、2002 年度においては血液中 PCB 濃度・PCB パターン・%CB 比・血液中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度・血液中ダイオキシン類濃度すべてに係数そのものはきわめて弱い相関を示す程度のものであったが相関係数

が成立した。PCB パターンについては 4 年中 3 年で、PCB 濃度・%CB 比では 4 年中 2 年で相関係数が成立した。その一方で、2,3,4,7,8-PeCDF 濃度・血液ダイオキシン類濃度においては 1 年のみ相関係数が成立した。PCB と皮膚重症度との間により密接な関連があるようにも考えられるが、発生から 30 余年を経過した時点での検討であり、今後の検討が必要と考えられる。皮膚重症度各群間では有意差がみとめられた項目もあったが顕著な傾向は認められなかった。

#### 9. データマイニング手法を関連性分析を用いた油症患者の血液検査結果および最近、過去の臨床症状等の組み合わせの検証

1986 年度から 1989 年度と 2001 年度から 2004 年度の両期間において油症患者一斉検診を各々 1 回以上受診し、PeCDF 値を測定した油症患者の内科検診、血液検査等検査、皮膚科検診、歯科検診、眼科検診における症状の有無を対象データとし、PeCDF との関連を網羅的に調査し、最近と過去の症状の比較を行った。最近の症状より過去の症状の方が、より診断基準に近い項目について関連性が強く出る傾向がみられた。

#### 10. 油症患者および、健常人体内の PCDF 類実態調査

平成 16 年度に採血された油症一斉検診受診者 317 名および 60-70 歳代の一般人 128 名の血中ダイオキシン類濃度を測定した。この結果、平成 14~16 年の 3 年間で総数約 1150 件の油症患者の血中ダイオキシン類濃度のデータベースが構築でき、他の検診項目や一般健常人との比較により

長期間経過時の患者の実態とダイオキシン類の影響が解析されている。油症患者では一般住民と比べて、2, 3, 4, 7, 8-PeCDF、1, 2, 3, 4, 7, 8-HxCDF および 1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDF の 3 つの PCDF 同族体が特に高い。また、2, 3, 4, 7, 8-PeCDF の最大値は 4 年間を通して同一の患者であるが、1, 771、1, 890、1, 953 および 1, 642 pg/g lipid と、ほぼ、一定の値であり、再現性よく精密に測定できた。また、血中ダイオキシン濃度を加えた改訂油症診断基準による未認定者の診断にも対応するものである。また、平成 17 年度調査(350 名) は分析実施中である。

#### 1 1. 油症患者血液中 PCB 等追跡調査における分析法の改良およびその評価に関する研究

血中から検出される 70 種類の PCB 同族体を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)により迅速・精密に分離分析できることが明らかになった。さらに、血中ダイオキシン類と血中 PCB が一回の分析操作で抽出精製され測定することが可能となった。その結果、モノオルソ PCB を含むダイオキシン類、PCB 濃度および PCB パターンのすべての油症診定、追跡調査のデータを同時に確定することが出来るようになった。一般人 127 名と平成 16 年度油症一斉検診受診者 66 名の血中 PCB 濃度を比較したところ、油症患者の年齢に一致させた 60-70 代の一般人の総 PCB 濃度レベルに対し油症患者の A パターンの総 PCB 濃度レベルは約 3 倍であった。

#### 1 2. 油症患者における婦人科疾患の

#### 研究

福岡県および長崎県油症患者 605 名を対象と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行った。336 名より回答が得られ、油症暴露前と暴露後における月経に関する異常(初経年齢、過多月経、月経痛、閉経年齢)、婦人科疾患の合併頻度、および妊娠・分娩の異常(自然流産、早産)について検討を加えた。現在、統計学的な解析を用いて油症暴露とこれらの異常(疾患)との関連について検討をすすめている。

#### 1 3. 低濃度ダイオキシン類曝露による次世代影響の評価

母体血中の異性体レベルで測定した PCB・ダイオキシン類濃度と乳児の神経発達との関連性を検討した。解析対象者は 134 名の母子ペアであった。母体血中 PCB・ダイオキシン類の異性体毎の濃度と生後 6 ヶ月児の神経発達評価との関連性では、いくつかの異性体において濃度が高くなると、精神発達および運動発達の得点が有意に低くなり、運動発達でより多くの異性体に有意な結果が得られた。これらの結果から、本調査のような低い曝露濃度では、総 PCB・ダイオキシン類濃度および Total TEQ 値では運動発達への影響はないが、運動発達に負の影響を及ぼす特定の化学物質がある可能性を示唆する結果と考えられた。

#### 1 4. 油症原因物質等の体外排泄促進に関する研究

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 PCB/ダイオキシン排泄作用が認められるかどうか、健康なボランティアの夫婦 10 組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原因物質であるノンオルソPCBsの体内負荷が1人当りにして平均22 TEQ-ng減り、またダイオキシン類でも128 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ノンオルソPCBsは1人当たり11 TEQ-ng、ダイオキシン類は91 TEQ-ngの体内負荷の改善が認められた。青汁の摂取により油症原因物質であるノンオルソPCBsとダイオキシン類の体外への排泄がそれぞれ2倍と1.4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。

#### 15. 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

健康若年男性のダイオキシン類の曝露状況を把握し、併せてダイオキシン類の男性生殖機能への健康影響を評価することを目的に、43名の男子大学生ボランティアに対し、身体的所見（精巣容積の測定、男性生殖奇形の有無等）の診察、ダイオキシン類の測定ならびに内分泌検査のための採血、および精液検査を行った。採血と精液検査は、個人内変動をみるために1か月以内に3回実施した。現在、解析中である。またダイオキシンの血中濃度と精子濃度の関連を見る研究の一環において、その遺伝的側面に関して研究を行った。精子形成に関わる遺伝子をもつとされるY染色体のDNA多型による男性の分類、3番染色体上のDAZL遺伝子の多型等について解析をおこなう方法を確立した。

#### 16. 油症発症機構とPCB/ダイオキシン類の毒性軽減に関する基礎的検討

1) 気道上皮におけるPCB/ダイオキシン類による細胞障害/酸化ストレスの検討

気道上皮由来の細胞株A549にPCB/ダイオキシン類を曝露し、細胞の酸化ストレスを測定した結果、コントロールと比較して酸化ストレスが増強した。TCDD曝露と比較しTCDF曝露では酸化ストレスが弱い傾向にあった。またその酸化ストレスはAHRをノックダウンするsiRNAをA549細胞へ導入することにより減弱した。つまりダイオキシンの曝露により気道の上皮細胞においてAhRを介する経路で酸化ストレスが発生することがわかった。抗酸化作用を有するとされる(-)-epigallocatechin gallateやVitmine Eをダイオキシン類と共に曝露すると、酸化ストレスは低下した。PCB/ダイオキシン類の酸化ストレスは抗酸化作用をもつ(-)-epigallocatechin gallateやVitmine Eを用いることによって減弱できることが明らかになった。

2) 食品成分によるダイオキシン毒性軽減の試み：レスベラトロールによるダイオキシン誘発性脂肪肝の軽減

C57BL/6J 雄性マウスにレスベラトロールを前投与したのち、2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD)を投与した。その後、レスベラトロール投与を行い、体重変化肝臓のethoxyresorufin-O-deethylase (EROD)活性、チオバルビツール酸反応性物質(TBARS)およびトリグリセリド含量について比較検討を行った。レスベラトロールの併用は、TCDDによる体重増加抑制作用を弱いながら有意に軽減したが、Ah-レセプターを介したシトクロムP450 1a1 (Cyp1a1)の誘導指標であるEROD活性の誘導の抑制は認められなかった。TCDD処理により肝トリグリセリド含量が有意に、また著しく増加してお

り、脂肪肝が惹起されたことが示唆された。しかし、興味深いことに、レスベラトロール併用により TCDD による肝トリグリセリド含量の上昇は有意に軽減された。また、酸化ストレス、脂質過酸化の指標である肝 TBARS は TCDD 処理により有意に増加したが、レスベラトロール併用により有意に低下した。このようにレスベラトロールが、in vivo でもダイオキシン毒性を一部軽減し得ることが初めて明らかになった。レスベラトロールは抗酸化作用によりダイオキシンによる酸化ストレスを軽減することを通じて、脂肪肝軽減作用を示す可能性が考えられた。

### 3) ダイオキシンの精巣ステロイドに対する影響の解析

2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) 曝露がラット胎仔の性ホルモン合成、並びに脳下垂体ホルモンの生成に及ぼす影響について検討を行った。その結果、TCDD 曝露ラット胎仔の精巣において、steroidogenic acute-regulatory protein (StAR) および Cytochrome P450 (CYP) 17 の mRNA 量の減少が認められた。また、タンパク質量 (StAR) もしくは活性 (CYP17) に関しても、mRNA 量の変動と同様低下することが明らかとなった。この StAR、並びに CYP17 の発現低下は、出生後消失していた。また、培養ラット胎仔精巣細胞における TCDD 曝露では、StAR、並びに CYP17 の発現低下は観察されなかった。一方、TCDD 曝露胎仔の脳下垂体における黄体形成ホルモン (luteinizing hormone : LH)  $\beta$  subunit の mRNA の発現量の低下も観察されたが、その制御因子である視床下部における gonadotropin releasing hormone の

mRNA の発現量は変化しなかった。以上の結果から、TCDD による生殖毒性には、ターゲット因子として LH が挙げられ、このシグナルの攪乱による性ホルモンバランスの崩壊、特に精巣におけるステロイドホルモン合成能の低下が主な要因の一つである可能性が示唆された。

### 4) 2, 2', 3, 4', 5, 5', 6-七塩素化ビフェニル (CB187) のモルモットにおける in vivo 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。

CB187 は主に肝で代謝されるが、生成された 3 種類の代謝物のうち、M-3 (4-OH-CB187) は選択的に血中へ、また M-1 (4'-OH-CB151) は糞中へ、さらに、主代謝物である M-2 (4'-OH-CB178) は、肝をはじめとし、血中と糞中の両方へと分布することが明らかになった。またフェノバルビタール (PB) 前処理では肝、腎ともに未処理とは有意な差異は認められなかった。ところが、3-メチルコラントレン (MC) 前処理では、肝の M-2 量、腎の M-2 および M-3 量はいずれも有意に半減していた。なお、実験期間中の体重増加曲線を調べたところ、MC 前処理群でのみ、有意な体重増加抑制がみられた。これらの結果は、モルモットが MC に対して毒性が発現しやすく、結果として CB187 の in vivo 代謝全般が低下したことを示唆している。

### D. 結論

2004 年から、血液中 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF を診断基準に加え、今年度も従来の診断基準では認定し得なかった 7 名が新たに認定された。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、現在の症状、検査項目のうち多数の項目に相関を示し、さらに過去の症状においてPCB、PCDFは強い相関を示していた。事件当時に体内に摂取された PCB 等の関連化学物質は、経年変化を経て徐々に排泄され、また患者の加齢に伴う身体的な変化も現れていることが考えられ、現在に至っては、一定の検診項目との強い関連性を見出すことが難しくなっていると考えられるにもかかわらず、37年が経過した現在でも PCB、PCDF に有意に相関を持つ項目があることは驚きである。油症相談員の導入により、検診を受診していない患者の聞き取り調査を行うことができ、産科・婦人科などの情報を得ることができた。次世代に対する影響も含めて、現在解析中である。体内のダイオキシン濃度の正確な定量が可能となったいま、症状の軽快をもたらす薬剤や、ダイオキシン類の排泄を促進するような治療法を検討しており、今年度は症状緩和を目指して、漢方薬による臨床試験を開始した。現在のところ大きな副作用は認められず、今後、対象患者を拡大し、継続する予定である。今後、本研究を通して、PCB/ダイオキシン類による健康障害を明らかにし、その治療法を確立し、患者の健康増進に務める必要がある。

## 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 17 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、いずれも健常者に対して高い割合を示した。

#### 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 17 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 89 名（表 1）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 83 名中 69 名（83.1%）と高い割合を示した。また、3mm 以上の歯周ポケットを有する歯牙は、385 の総被検歯のうち 219 歯（56.9%）であり、男女別にみる

と男性の罹患率が高い値を示した（表 2）。歯牙別では、下顎右側第一小臼歯が 63.9% で最も罹患率が高かったが、他の歯牙でも約 50%～60% の罹患率を示した（表 1）。年齢別にみると、加齢と共に歯周ポケット罹患率は上昇していたが、4mm 以上の歯周ポケットの罹患率は低かった（図 1）。

口腔粘膜に色素沈着を有する者の割合は 47.2%（男性 59.0%、女性 38.0%）で、男性の方が高かった。年齢別にみると、60 歳以上の高齢者と比較して、60 歳未満の患者で発現率は高くなっており、また、++ や +++ のスコアを示す色素沈着も多く認められた（図 2）。部位別では、歯肉の色素沈着が最も高い発現率を示していたが、頬粘膜、口蓋粘膜や口唇の色素沈着の発現率は低い値を示した（図 3）。歯肉の色素沈着は 60 歳未満で高い発現率を示したが、逆に歯肉以外の粘膜色素沈着の発現率は高齢者で高い傾向を示した（図 3）。

#### 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<sup>1)</sup>と同様に高い値を示した。総被検歯に占める3mm以上の歯周ポケットを有する歯牙の割合は56.9%と昨年の結果(46.3%)に比べて高い値を示した。過去の報告<sup>1)</sup>では、前歯に比べて大臼歯の罹患率が高かったが、今回検索した6歯種の間にはほとんど罹患率の差はみられず、いずれも約50~60%と高い値を示していた。実験的PCB中毒によって骨の代謝異常が惹起されることが報告<sup>2)</sup>されていることから、PCB等の中毒によって歯槽骨の代謝異常が生じたため高い罹患率を示した可能性も考えられる。しかし、ほとんどが深さ4mm未満であったことから、患者の高齢化に伴う現象と考えるのが妥当であろう。今後益々患者の高齢化が進むことから、患者の口腔内健康を守るためにも適切な口腔ケアを行う必要があると考えられる。

口腔内色素沈着の発現率は健常者に比して依然として高い値を示しており、PCB等の作用によって色素沈着が発現すると考えられるものの、昨年の発現率(平均60.2%、男性67.4%、女性53.8%)に比べると低下していた。眼科や皮膚科領域では油症発症後経年的に色素沈着は減少しており、体内のPCB等の減少に伴う減少とも考えられるが、今後の観察が必要である。年代別、部位別にみると、歯肉の色素沈着は高齢者で発現率は低いが、逆に頬、口蓋や口唇粘膜の色素沈着は高齢者で高い傾向を示した。口腔内色素沈着の中で最も高頻度に認められるし肉色素沈着の発現率が、血中PCB濃度の高い高齢者では比較的少なく、逆に60歳未満で高いことから、歯肉色素沈着の発現機序に及ぼすPCB

等の影響は間接的であることが示唆された。

#### E. 参考文献

- 1) 橋口 勇 他：油症患者における歯周疾患ならびに口腔内色素沈着の疫学的調査、福岡医誌 86:256-260, 1995.
- 2) Yagi N., et al. Sodium, potassium, and calcium levels in polychlorinated biphenyl (PCB) poisoned rats. Bull. Environ. Contam. Toxicol. 16, 516-519, 1976.

表1. 油症患者の年代別受診者数

年代	性別		計
	男性	女性	
30 ~ 49	4 ( 4)	5 ( 5)	9 ( 9)
50 ~ 59	7 ( 7)	5 ( 5)	12 (12)
60 ~ 69	7 ( 7)	17 (17)	24 (24)
70 ~ 79	19 (16)	17 (14)	36 (30)
80 ~ 89	2 ( 2)	6 ( 6)	8 ( 8)
計	39 (36)	50 (47)	89 (83)

( ) : 歯周ポケット診査対象歯が少なくとも1歯以上残存している患者数