

平成18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18年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 古江 増隆

平成19（2007）年3月

平成18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

平成18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 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)
- 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 幸英 (九州大学大学院医学研究院整形外科学分野 教授)
- 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病態学分野 教授)
- 重藤 寛史 (九州大学大学院医学研究院神経内科 助手)
- 月森 清巳 (九州大学病院周産母子センター 講師)
- 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)
- 増崎 英明 (長崎大学医学部産科婦人科学 教授)
- 山田 英之 (九州大学大学院薬学研究院分子衛生薬学専攻分野 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生活化学課 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)
飯田 隆雄 (北九州生活科学センター 理事長)
石井 祐次 (九州大学大学院薬学研究院分子衛生薬学専攻分野 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専攻分野 助手)
井上 英 (厚生労働省 リサーチレジデント)
大八木 保政 (九州大学大学院医学研究院神経内科 講師)
緒方 久修 (九州大学大学院医学研究院病態機能内科学分野)
小川 文秀 (長崎大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚病態学分野 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 主任技師)
梶原 淳睦 (福岡県保健環境研究所生活化学課 専門研究員)
片岡 恭一郎 (福岡県保健環境研究所情報管理課 課長)
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学総合研究科眼科・視覚科学教室 教授)
吉良 潤一 (九州大学大学院医学研究院神経内科 教授)
小寺 宏平 (長崎大学医学部・歯学部附属病院産科婦人科 助手)
柴田 智子 (九州大学大学院医学研究院皮膚科学分野 特任助手)
清水 和宏 (長崎大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚病態学分野 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)
戸高 尊 (九州大学医学部 学術研究員)
飛石 和大 (福岡県保健環境研究所計測技術課 研究員)
中川 礼子 (福岡県保健環境研究所生活化学課 課長)
中野 治郎 (長崎大学医学部保健学科 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)
坂 晋 (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 研究員)
平川 博仙 (福岡県保健環境研究所生活化学課 専門研究員)
福士 純一 (九州大学病院整形外科 助手)
堀 就英 (福岡県保健環境研究所生活化学課 研究員)
松枝 隆彦 (福岡県保健環境研究所計測技術課 専門研究員)
松本 伸哉 (東京大学医学部附属病院企画情報運営部 客員研究員)
村田 さつき (福岡県保健環境研究所生活化学課 技師)
安武 大輔 (福岡県保健環境研究所計測技術課 主任技師)

(五十音順)

目 次

I. 平成18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18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」	10
分担研究者 赤峰 昭文	
研究協力者 橋口 勇	
「2006年度福岡県油症患者の皮膚症状に対する臨床的評価」	18
分担研究者 古江 増隆, 中山 樹一郎	
研究協力者 柴田 智子, 旭 正一	
「2005年度福岡県油症検診における 尿中ジアセチルスペルミンと油症に関する検討」	24
分担研究者 古江 増隆	
研究協力者 柴田 智子, 徳永 章二	
「油症骨・関節病変の臨床的研究」	30
分担研究者 岩本 幸英	
研究協力者 福士 純一	
「油症患者における網膜血管の高血圧性及び 網膜細動脈硬化性変化に関する研究」	34
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」	36
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」	37
分担研究者 月森 清巳, 徳永 章二, 増崎 英明	
研究協力者 小寺 宏平	

- 「油症患者における自覚的感覚異常と他覚的神経所見異常の経時変化の検討」・・・ 4 2
 分担研究者 重藤 寛史
 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」・・・ 4 7
 分担研究者 辻 博
- 「油症患者の脂質代謝に関する研究」・・・ 5 0
 分担研究者 飯田 三雄
 研究協力者 東 晃一，緒方 久修
- 「油症認定患者血清中の抗 SS-A 抗体の解析」・・・ 5 2
 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 Catalase 活性の検討」・・・ 5 4
 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」・・・ 5 6
 分担研究者 吉村 俊朗
 研究協力者 中野 治郎
- 「油症認定患者追跡調査」・・・ 6 5
 分担研究者 吉村 健清
 研究協力者 小野塚 大介，片岡 恭一郎，高尾 佳子
- 「カネミ油症患者の症状とダイオキシンの異性体の関係に関する研究」・・・ 6 8
 分担研究者 今村 知明
 研究協力者 神奈川 芳行，松本 伸哉
- 「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
 — 臨床試験「油症に対するコレスチミド（コレバイン）内服療法」の
 研究デザイン — 」・・・ 7 5
 分担研究者 徳永 章二
- 「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」・・・ 8 2
 分担研究者 吉村 健清
 研究協力者 片岡 恭一郎，高尾 佳子，小野塚 大介，梶原 淳睦

「油症患者血液中の PCDF 類実態調査」・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 9 0

分担研究者 吉村 健清
研究協力者 梶原 淳睦, 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,
安武 大輔, 小野塚 大介, 村田 さつき, 高尾 佳子
戸高 尊, 井上 英, 飯田 隆雄

「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」・・・・・・・・ 9 9

分担研究者 吉村 健清
研究協力者 梶原 淳睦, 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,
安武 大輔, 小野塚 大介, 村田 さつき, 高尾 佳子,
戸高 尊, 井上 英, 飯田 隆雄

「マイクロアレイを用いた環境化学物質代謝に關与する
遺伝子多型判別法の評価」・・・・・・・・ 1 0 5

分担研究者 岸 玲子
研究協力者 坂 晋

「油症原因物質等の体外排泄促進に関する研究」・・・・・・・・ 1 0 9
分担研究者 長山 淳哉

「食物成分 resveratrol による TCDD 誘発性脂肪肝軽減の試み」・・・・・・・・ 1 1 3

分担研究者 山田 英之, 赤峰 昭文
研究協力者 石井 祐次, 石田 卓巳, 橋口 勇

「Proteasome 阻害剤が芳香族炭化水素レセプターを介した
シグナル伝達に及ぼす影響」・・・・・・・・ 1 2 5

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', 4, 5', 6-七塩素化ビフェニル (CB183) の
in vitro 代謝の動物種差」・・・・・・・・ 1 4 6

分担研究者 古賀 信幸

「ダイオキシン曝露による気道上皮傷害の検討」・・・・・・・・ 1 5 3

分担研究者 中西 洋一

III. 研究成果の刊行に関する一覧表・・・・・・・・・・・・・・・・ 1 5 7

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、2006年度も新たに14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。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実施し、継続中である。また3月からは体内に残存するダイオキシン類の排泄方法のひとつとしてコレステラミドの臨床試験を開始する予定であり、既に18名の登録が終了している。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った。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が、ダイオキシン誘発性脂肪肝に対するレスベラトロールの軽減効果において、酸化的ストレスの関与は低いものである可能性が示された。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。油症相談員によるアンケート聴取にて、油症と骨粗鬆症や関節痛の関連についてもダイオキシンの関与が示唆されている。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。また油症新聞第2号を発行し、昨年度の研究成果の一部を公開し、漢方療法の途中結果を公表した。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

油症発生後、既に38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18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、油症新聞の定期的な発行、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する。またダイオキシン排泄効果が期待されるコレスチラミンの臨床試験を開始する。

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、 β 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。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

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. 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。

5. 油症患者における骨・関節病変についてアンケート調査の結果をもとに検討を行う。

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を検討する。高残留性 PCB である 2,2',3,4',4,5',6-七塩素化ビフェニル (CB183) の代謝について動物差があるかを検討する。

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への影響を、特に誘発性脂肪肝および酸化ストレス発生や proteasome 阻害による

arylhydrocarbon receptor (AhR) のシグナル伝達に及ぼす影響を検討する。

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 2005 年度検診までの検診受診者 1153 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。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 38 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。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た。骨粗鬆症の愁訴や関節痛の訴えとダイオキシン類と正の相関が得られた。今後は整形外科的検診を行うことで、変形性関節症や骨壊死症といった疾患の有無を評価し、油症患者における骨・関節障害の実態を検討していく必要があると考える。

3. 油症骨・関節病変の臨床的研究

油症患者 1257名を対象に、骨・関節障害の実態について、アンケート形式による調査を行った。回答した 705名について、骨粗鬆症に関連した愁訴（身長低下や背中の曲がり、転倒による骨折など）および関節痛の有無について検討した。血中ダイオキシン類レベルが測定されている油症認定患者 307名においては、有訴割合とダイオキシン類レベルの関連について解析したところ、骨粗鬆症の愁訴や関節痛の訴えとダイオキシン類と正の相関が得られた。今後は整形外科的検診を行うことで、変形性関節症や骨壊死症といった疾患の有無を評価し、油症患者における骨・関節障害の実態を検討していく必要があると考える。

4. 漢方療法及びコレスチラミンによる臨床試験

2005年11月から漢方薬による臨床試験を開始し、10名については終了した。現在のところ31名の患者が登録し、多施設において継続している。終了した10名においては重篤な副作用は認められず、1例には関節痛の改善が認められた。今後も参加希望者を募り、施行する予定である。

またダイオキシンの排泄促進作用が期待されるコレスチラミンによる臨床試験を2007年3月より開始する。現在18名のエントリーが終了している。

5. 臨床試験「油症に対するコレスチミド（コレバイン）内服療法」の研究デザイン

油症患者に対して高コレステロール血症治療薬コレスチミドがダイオキシン類血中濃度を低下させる可能性を探るため、臨床試験「油症に対するコレスチミド（コレバイン）内服療法」が行われる。この試験では油症の特殊性により事前に投与者数を積極的に設定できない。限られた症例数で検出力を高めるため、クロスオーバー試験とした。実施可能な対象者数50を想定すると、個人内変動（測定誤差を含む）を考慮して、主要エンドポイントの2,3,7,8-PeCDF、3,3',4,4',5-PeCB、及び、3,3',4,4',5,5'-HxCBの血液脂質中濃度が10%低下すれば十分な検出力(>90%)で検出可能と推定された($\alpha < 0.05$, 片側検定)。

6. 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2号を発行し、ホームページにでも閲覧できるように掲載した。

7. 油症認定患者追跡調査および油症一斉検診結果のデータベース構築

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。これまでの認定患者数を明らかにするとともに、認定患者の生存状況を調査し、死亡リスクの評価を行うことを目的として油症認定患者追跡調査を実施した。2006年に新たに油症と認定された14名を含めると、2006年12月末現在における全認定患者は1912名であった。このうち、これまでの調査期間中に生存の確認がとれている者が1374名、死亡の確認がとれている者が475名、生死不明の者が63名であった。なお、生存確認および死因調査はさらに継続中である。油症一斉検診受診者の検診電子データの維持管理及び「全国油症検診集計結果」報告を継続的に実施している。2006年度のデータベースには1986年度から2005年度検診までの検診受診者1153人が登録された。2004年度の全国油症検診集計結果、内科の自覚症状では関節痛、全身倦怠感、しびれ感、皮膚科では化膿傾向、眼科では眼脂過多、歯科では辺縁性歯周炎の訴えが多かった。油症特有の症状としては歯肉の色素沈着が約20～30%認められた。

8. 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、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(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、β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個人の血清アルドラーゼの経過と変動、加えて、血清クレアチン・キナーゼ、血清アルドラーゼ、PCB、PCQ、PCDFなどとの関連性について調査し、血清アルドラーゼ値の低下の原因について検討した。血清アルドラーゼ値

の低下は、測定方法の影響はなく、地区間の差は意味があるものと考えられた。また、長崎、五島地区の油症検診者では抗 GAD 抗体陽性率は、他報告と比較して高値ではなかった。

9. 症患者における自覚的感覚異常と他覚的神経所見異常の経時変化の検討

油症検診—1968 年、1980 年、2002 年—を対象とし、各項目において経時変化および、自覚症状と他覚的神経所見異常(他覚的感覚異常、アキレス腱反射異常、腓腹神経伝導速度異常)の関連を検討した。結果：自覚的感覚異常感覚は発症時には 39.1 %であったものが、11 年後には 46.2 %、33 年後には 59.4 %と増加。他覚的感覚異常は発症時 21.7%であったものが 11 年後にはいったん 7.7%にまで減少したが、33 年後には 16.7%と再び増加。アキレス腱反射の低下を認める人数は発症時 34.8%、11 年後 34.6%、33 年後 17.4%と経時的に減少した。結論：自覚的感覚異常は時がたつにつれ増加したが、他覚的神経所見異常であるアキレス腱反射異常の比率は低下した。腱反射を構成する以外の神経、すなわち小径の神経線維の障害が改善していない可能性もあり、今後も自覚的感覚異常、他覚的神経所見異常の変化についての観察が必要と考えられた。

10. 福岡県油症検診における尿中ジアセチルスペルミンと油症に関する検討

2005 年度に福岡県一斉検診に参加した患者 85 名に対し、尿中ジアセチルスペルミンを測定し、血中ダイオキシン類、PCB 値やその他の生化学的検査値との相関関

係について検討したが、いずれも統計学的に有意ではなかった。

11. カネミ油症患者の症状とダイオキシンの異性体の関係に関する研究

2001 年度～2004 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、内科検診、皮膚科検診、歯科検診、眼科検診の 4 年間の集計結果と、ダイオキシン類の異性体との関係の有無を検討した。今回の分析の結果、従来から油症に特徴的といわれている各種の症状間の関連性は確認された。また、幾つかの異性体で、新たに関連性の可能性が見つかった。

12. 油症患者および、健常人体内の PCDF 類実態調査

油症一斉検診受診者の中で血中ダイオキシン類検査希望者(平成 14 年度 371 名、15 年度 343 名、16 年度 316 名、17 年度 351 名)の血中ダイオキシン類濃度を明らかにした。その結果、各年の検査希望者中の油症認定患者の各年の平均 Total TEQ はそれぞれ 136.4, 125.0, 126.1, 124.2 pg/g lipid であった。対照群として平成 16 年度に福岡県内の一般住民 127 名の血液中ダイオキシン類の調査を行った結果は、Total TEQ 37.4 pg/g lipid であり、受診認定者の血液中ダイオキシン類濃度は一般住民の約 3.3～3.6 倍高かった。平成 14 年から 17 年まで 4 年連続して油症一斉検診を受診した 138 名の連続受診者の血中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度の特徴は、年齢が高いほど高く、女性は同年代の男性よりも高い値を示した。経年変化は高濃度の群では緩やかな減少も認められるが、低濃度群ではほとんど変化していない。平成 18 年度の油症一斉健診の血中ダ

イオキシソール類検査希望者（約 430 件）については現在測定中である。

1 3. 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約 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分析法を開発した。さらに、この分析法により血液中のダイオキシソール類と PCB 類が一回の抽出操作で精製され測定することが可能となった。この分析法を用いて平成 16、17 年度の福岡県の油症一斉検診受診者及び油症患者の年齢に一致させた一般人について個別に PCB 異性体の濃度を測定し、受診認定者と一般人の各異性体の濃度、存在比を比較した。また、血中のダイオキシソール類と PCB 類濃度の相関を見ると 2,3,4,7,8-PeCDF と PCB#156 に正の相関が見られた。

1 4. 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た。その結果をもとに油症患者における流産、早産のリスクを調査する目的で 1958 年以降の妊娠・分娩を対象として、人工妊娠中絶、自然流産、早産、死産の割合について解析した。妊娠・分娩した時期を 10 年区切りで比較すると、油症発生後の 10 年間は油症発生の 10 年前に比べ、人工中絶、自然流産、早産・死産、自然流産・死産の割合が、それぞれ、5.6 倍、2.2 倍、5 倍、2.2 倍

程度上昇した。今後、血中ダイオキシソール類濃度と流産・早産・死産との関連について解析を加えるとともに、油症認定患者の追跡調査を継続して行い、婦人科項目を含む健康状態を注意深くモニターしていくことが必要であると考えられる。

1 5. 油症原因物質等の体外排泄促進に関する研究

食物繊維と葉緑素に富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、油症患者の協力により検討した。その結果、FBRA を 1 年目のみ摂取した A グループと 2 年目のみ摂取した B グループでそれぞれ FBRA の摂取により、カネミ油症の最も重要な原因物質である 2,3,4,7,8-PeCDF が 2.9% と 1.6%、1,2,3,4,7,8-HxCDF が 16.5% と 2.7%、1,2,3,6,7,8-HxCDF が 14.7% と 1.6% 血中濃度が低下し、これらの PCDFs 同族体の体外排泄が示された。そして、もともとの汚染レベルが高かった A グループのほうが B グループよりも FBRA による PCDFs 同族体の体外への排泄に効果があった。

1 6. 油症認定患者血清中の SS-A 抗体の解析

代謝の過程で superoxide を発生する PCB の中毒症である油症は事件発生後 35 年以上たった現在慢性の酸化ストレス状態と考えられる。油症認定患者における自己免疫反応を観察するための対象自己抗原として SS-A を選択し抗 SS-A 抗体の出現頻度を油症患者血清を用いて検討したが油症患者において出現頻度は高いものの健常人との間に有意差を認めなかった。

1 7. 油症認定患者血中 Catalase 活性の検討

PCBは superoxide を代謝過程で発生するため事件発生後 35 年以上経過した現在高 PCB 血症である油症患者は慢性酸化ストレス状態と考えられる。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康人の血清を用いて scavenger enzyme である catalase の活性を測定した。油症患者 45 名および年齢を合わせた健康人 35 名の血中 catalase 活性は各々 $31.9 \pm 5.7 \text{ nmol/min/ml}$ 、 $26.0 \pm 2.3 \text{ nmol/min/ml}$ で対照群と油症患者の間に有意差を認めなかった。

1 8. 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) ダイオキシン曝露による気道上皮傷害の検討

A549 細胞に PCB/ダイオキシン類を曝露した後に酸化ストレスを検討した結果、コントロールと比較して酸化ストレスが増強した。また マウスの実験系にて 7 日間の TCDD 投与後の検討では肺での酸化ストレスの発生は認めなかった。投与量、期間などの問題があると考えられた。今後は組織の TCDD 濃度の測定などを行い、投与量の調節を行い、酸化ストレス、気道の炎症について再評価する必要があると考えられた。

2) 食品成分によるダイオキシン毒性軽減の試み

ダイオキシン誘発性脂肪肝の軽減レスベラトロールの投与による 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) 毒性への影響を、特に誘発性脂肪肝および酸化ストレス発生を中心として検討した。その結果、TCDD とレスベラトロールを併用投与したマウスにおいて、TCDD 単独投与したマウスに比べ体重増加抑制の軽減、並びに肝トリグリセリド蓄積の軽減が観察された。一方、

TCDD による酸化ストレスの発生、並びに肝障害に対しては顕著な改善効果は見られなかった。また、レスベラトロール 単回投与による影響を観察した結果、TCDD 誘発性脂肪肝に対する レスベラトロール の軽減効果において、酸化ストレスの関与は低いものである可能性が示された。本研究より、レスベラトロールの摂取は、ダイオキシン類の毒性の一部を軽減することが明らかとなった。今後は、油症患者への適応を考える上で、低用量の TCDD 曝露に対する レスベラトロールの効果、さらに、レスベラトロール による脂肪肝軽減機構の解明などが必要であると考えられる。

3) Proteasome 阻害剤が芳香族炭化水素レセプターを介したシグナル伝達に及ぼす影響

HSP70 誘導能と proteasome 阻害能をもつ N-acetyl-leucyl-leucyl-norleucinal (ALLN) により、AhR 依存的なタンパク質発現が抑制されることが明らかとなっている。AhR による遺伝子発現活性化は、ダイオキシン類の毒性発現において最も重要な要因の一つである。このため、この制御機構を明らかにすることは、その毒性発現機構の解明に新たな知見を与えると共に、ダイオキシン類中毒の治療法、もしくは予防法の開発に向けて重要な知見となると考えられる。以上のような背景のもと、本研究では、ALLN による AhR を介したシグナル伝達に対する影響の詳細を明らかにするため検討を行った。ヒト乳ガン細胞である T47D 細胞に AhR のリガンドである

3-methylcholanthrene (3MC) および ALLN を処理し、AhR の細胞内動態と発現量変動、並びに CYP1A/1B を標的とした転写活性化能を検討した。その結果、ALLN は AhR の発現量に変化を与えることなく、3MC による AhR の核内

蓄積を促進することが明らかとなった。一方、ALLN は、CYP1A1 および 1B1 の mRNA の発現量に影響しないにもかかわらず、その活性指標である ethoxyresorufin *O*-deethylase 活性の AhR 依存的な増加を抑制することも明らかとなった。また、このような現象は、proteasome 阻害剤である lactacystin を処理した場合には観察されたが、HSP70 のシャペロン機能阻害剤 gentamicin では観察されなかった。以上の結果から、ALLN による AhR のシグナル伝達に対する影響は、proteasome 阻害作用に起因している可能性が示唆された。

4) 2,2',3,4',4,5',6-七塩素化ビフェニル (CB183)のin vitro代謝の動物種差

本代謝物の親 PCB としては CB187 と CB183 が考えられるが、昨年までに CB187 代謝を数種類の実験動物で検討したところ、主代謝物ではないがラットおよびモルモットで生成されることを確認した。そこで本研究では、CB183 から生成されるか否か明らかにするため、ラット、モルモットおよびハムスター肝ミクロゾーム(Ms)による in vitro 代謝を調べた。その結果、いずれの動物肝でも2種類の代謝物(M-1, M-2)が生成された。これらの代謝物の化学構造は、GC-MS および別途合成した標準品との比較から、それぞれ 3'-CH₃O-CB183 および 5-CH₃O-CB183 であると同定され、上記 4-OH-CB187 はいずれの動物肝 Ms によって、全く検出されなかった。また、M-1 と M-2 の生成活性はラットで最も高いこと、すべての動物で PB 前処理により生成が促進されることも明らかとなった。

以上の結果から、4-OH-CB187 の親 PCB は、CB187 であり、CB183 からは生成されないことが示唆された。

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14名が新たに認定された。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た。それにより産科・婦人科などの情報を得ることができ、油症患者では人工中絶、自然流産、早産・死産、自然流産・死産の割合が上昇することが判明した。また骨粗しょう症や関節障害の有無についてのアンケート調査では骨粗鬆症の愁訴や関節痛の訴えとダイオキシン類と正の相関が得られ、来年度からは整形外科的検診を導入し、油症患者における骨・関節障害の実態を検討していく予定である。体内のダイオキシン濃度の正確な定量が可能となっただけでなく、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について基礎的研究を進めるとともに、コレステラミンを用いた臨床研究を開始するための準備を行っている。また症状緩和を目指して、漢方薬による臨床試験を行っているが、1名に関節痛の改善が認められており、今後も継続し、対象者を拡大する予定である。今後も、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18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18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116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106名中98名(92.5%)と高い割合を示した(表2)。また、3mm以上の歯周ポケットを有する歯牙は、494の総被検歯のうち343歯(69.4%)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3、図1)。一方、4mm以上の歯周ポケットを有

する歯牙は85歯で、総被検歯に占める割合は17.2%と低かった。歯牙別では、上顎左側第一小臼歯が79%と最も罹患率が高く、次いで下顎右側第一小臼歯、下顎左側第一大臼歯、上顎右側第一大臼歯、上顎左側中切歯と続き、最も罹患率の低い下顎右側中切歯でも約57%と高い値を示した(表3)。年齢別にみると、70代の患者を除き、加齢と共に歯周ポケット罹患率は上昇しており、歯牙残存率と負の相関を示した(図1)。歯種別の歯牙残存率をみると、加齢と共に大臼歯の残存率が他の歯牙に比べて低い値を示した(図2)。

口腔粘膜に色素沈着を有する者の割合は52.6%(男性60.4%、女性47.1%)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かった。また、部位別では、歯肉の色素沈着が高い発現率を示しているのに対し、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)。

D. 考察

3mm以上の歯周ポケットを有する者の割合は92.5%と昨年の結果(83.1%)よ

りも高かった。同様に、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も 69.4%と昨年の結果 (56.9%) に比べて高い値を示した。年齢別にみると、70 代の患者を除き、加齢と共に罹患率は上昇していた。70 代の患者で罹患率の低下が見られた原因として、残存歯牙数の減少が考えられる。即ち、高齢者における歯牙喪失の原因として歯周病が挙げられており、重篤な歯周病罹患歯が抜歯されたために、結果として歯周ポケット罹患率が低下したのかもしれない。部位別に比較すると、前歯や小臼歯に比べて大臼歯の罹患率が高かった過去の報告¹⁾と異なり、大臼歯よりも小臼歯で高い値を示しており、また、前歯においても過半数の歯牙に歯周ポケットが認められた。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²⁾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が考えられる。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。また、男性で罹患率が高かったが、歯周病のリスクファクターとして喫煙が知られており、生活習慣の差によるものと考えられる。今回、小臼歯が最も高い罹患率を示した原因として、咬合負担過重が考えられる。即ち、加齢と共に他の歯種に比べて大臼歯が喪失する割合が高くなっており、小臼歯のみでの咬合あるいは小臼歯が義歯の鉤歯となり、咬合性外傷が生じた結果と思われる。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適切な口腔衛生指導はもちろん、適切な咬合の維持や生活習慣の改善についても指導を行っていく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。昨年の発現率 (平均 47.2%、男性 59.0%、女性 38.0%) に比べると男性における発現率に変化はないが、女性における発現率が高くなっており、その結果全体の発現率が上昇していた。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、今後の観察が必要である。年代別にみると、過去の報告と同様に色素沈着は高齢者で発現率は低く、60 歳未満の患者で高かった。口腔内色素沈着の中で最も高頻度に認められる歯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. 油症患者の年齢別受診者数

年齢	性別		全体
	男性	女性	
30 ~ 49	2 (2)	9 (9)	11 (11)
50 ~ 59	12 (12)	7 (7)	19 (19)
60 ~ 69	12 (12)	20 (19)	32 (31)
70 ~ 79	19 (17)	25 (22)	44 (39)
80 ~ 89	3 (1)	7 (5)	10 (6)
全体	48 (44)	68 (62)	116(106)

() : 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

表 2. 3 mm以上の歯周ポケットの分布状態

罹患歯数 年齢	0		1		2		3		4		5		6		計 (名)
	男	女	男	女	男	女	男	女	男	女	男	女	男	女	
30～49	0	0	0	1	1	4	0	1	0	1	0	0	1	2	11
50～59	1	2	1	0	0	1	0	0	1	2	5	2	4	0	19
60～69	2	1	1	1	2	2	1	2	2	5	2	5	2	3	31
70～79	0	2	4	7	3	8	3	1	3	0	4	2	0	2	39
80～89	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0	2	6
計 (名)	3	5	7	10	6	15	4	4	6	9	11	10	7	9	106