

分担研究報告書

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

分担研究者 隈上武志 長崎大学医学部歯学部附属病院眼科 講師

研究協力者 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

研究要旨 2006年度に油症検診受診者における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。

A. 研究目的

油症事件が発生して39年が経過し、慢性期の油症患者において診断的価値が高い眼症状である眼瞼結膜色素沈着と瞼板腺チーズ様分泌物は、ほとんど観察されなくなった。そこで、2005年度より開始した網膜血管の高血圧性及び動脈硬化性変化の評価を、認定患者と未認定患者の間で比較検討した。

B. 研究方法

長崎県油症検診の3地区すなわち、玉之浦、奈留、長崎地区において油症検診の眼科部門を受診した油症認定患者86名、未認定患者48名を研究対象とした。眼底検査は、分担研究者一人によって行われた。網膜血管の高血圧性変化及び網膜細動脈硬化性変化は、平成16年度の報告¹⁾の如く、Scheie 分類を用いて評価した。また、血液データの血清総コレステロール、血清中性脂肪との関連がないか検討した。統計学的検討にはt検定を用いた。

C. 研究結果

平均年齢は認定患者で67.8±12.5歳、未認定患者で51.4±19.6歳であり、有意に認定患者が高かった (p<0.0001)。

高血圧性変化のスコアは認定患者で0.61±0.64、未認定患者で0.44±0.68で有意差はなかった (p=0.167)。

網膜細動脈硬化性変化のスコアは認定患者で0.79±0.60、未認定患者で0.56±0.71で有意差はなかった (p=0.063)。

高血圧症の既往歴を持つ者は、認定患者で40.7%、未認定患者で25.0%であった。

血清総コレステロール濃度は認定患者で197.7±38.0mg/dl、未認定患者で194.9±41.3 mg/dl で有意差はなかった (p=0.707)。

血清中性脂肪濃度は認定患者で111.5±71.1 mg/dl、未認定患者で120.3±57.7 mg/dl で有意差はなかった (p=0.438)。

D. 考察

昨年度に比べると認定患者で16名、未認定患者で12名の受診患者が増加した。これは昨今、新聞等で油症の話題が取り上げられている影響と思われた。

今年度油症検診受診者のうち、認定患者の平均年齢が未認定患者よりも有意に高かった。これは、未認定患者群に、認定患者の2、3世が多く含まれていた影響もあると考えられた。

有意差はなかったものの、高血圧性変化も、網膜細動脈硬化性変化も、共に認定患者のほうが高い傾向にあった。これは、認定患者が未認定患者より高齢で、高血圧症の既往も多かったためであろう。

血清総コレステロール濃度は認定患者

で高い傾向にあったが、血清中性脂肪濃度は未認定患者が高い傾向にあった。コレステロールも中性脂肪も、高すぎると動脈硬化の原因に成り得る。油症診断基準の参考他覚所見に血清中性脂肪の増加が上げられているが、発生して39年経過した現在、中性脂肪は未認定者より低かった。しかし、コレステロールは認定者のほうが高い傾向があり、認定患者の最近の網膜細動脈硬化の進行には、中性脂肪よりもコレステロールの影響が強いのではなかと推測した。今後も、網膜血管の変化を追跡調査していく計画である。

E. 参考文献

1) 今村直樹、北岡隆「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」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・分担報告書。2005：29-31

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 石橋達朗 九州大学大学院医学研究院眼科学分野 教授

研究要旨 平成 18 年度油症患者の眼症状を追跡調査した。

A. 研究目的

油症患者の眼所見の把握および治療法の確立を目標とする。したがって、患者の眼の状態を把握し、その症状、苦痛を除くことに関する研究が目的である。

B. 研究方法

平成 18 年度の油症検診が 9 月 2 日福岡市、9 月 7 日久留米市、9 月 14 日北九州市、10 月 7 日福岡市で行われた。受診者はそれぞれ 38 名、29 名、55 名、40 名で、合計は 162 名であった。

眼科的所見として、眼脂過多、眼瞼浮腫、眼瞼結膜色素沈着、瞼板腺嚢胞形成、瞼板腺チーズ様分泌物圧出の 5 項目を検討した。

C. 結果

受診者 162 名は昨年 142 名に比べると、やや増加していた。

自覚症状では眼脂過多を訴えるものが多かったが、その程度は軽く、油症の影響とは考えにくかった。

他覚所見として慢性期の油症患者において診断的価値が高い眼症状である眼瞼結膜色素沈着と瞼板腺チーズ様分泌物は観察できなかった。

D. 考察

受診者の高齢化が進み、臨床所見は捉えにくくなってきている。油症患者の眼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、油症との直接の関係はないが、白内障の手術を受けた受診者や眼科に通院中の受診者の割合が多くなっていた。これは受診者の高齢化が主な原因と思われる。

E. 参考文献

なし

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 月森清巳 九州大学病院周産母子センター 講師
徳永章二 九州大学大学院医学研究院予防医学分野 助手
増崎英明 長崎大学医学部産科婦人科学 教授
研究協力者 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

研究要旨 油症患者における流産、早産のリスクを調査する目的で、2005年に行った婦人科問診調査の結果をもとに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、血中ダイオキシン類濃度と流産・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。

A. 研究目的

2005年に行った婦人科問診調査の解析から、油症患者では油症発生後の10年間は油症発生の10年前に比べ、早産、自然流産、人工中絶の割合が増加することを昨年度の本研究報告書で報告した¹⁾。この調査は後向き調査のため、推定されたリスク等調査・分析結果の解釈には選択バイアスや情報バイアスに注意する必要がある。そこで、婦人科問診調査で得られた情報の情報バイアスを減少させ、油症の妊娠・出産への影響を明らかにすることを本研究の目的とした。すなわち、婦人科問診調査で得られた情報のなかで本人回答または母親による代理回答のみを対象者として、1958年以降の妊娠・分娩を解析対象とし、油症患者における流産、早産、死産のリスクについて検討した。

B. 方法

2005年に行った婦人科問診調査のなかで、本人回答または母親による代理回答が得られた287名を対象とした。そのなかで、1958年以降の妊娠・分娩214例を解析の対象とした(表1)。アンケート調査時の平均年齢は59.4歳、平均妊娠回数2.8回、平均分娩回数2.3回、平均分娩時年齢27.8歳であった。妊娠・分娩した時期を1958-1967年、1968-1977年、1978-1987年、1988-2003年の4区分に分類し、人工妊娠中絶、自然流産、早産、死産の頻度について解析した。統計学的解析には統計パッケージソフトのStata/SE Ver. 9.1を用いてロジスティック回帰分析を行った。

C. 成績

各区分における全妊娠数は1958-1967年は204例、1968-1977年は122例、

1978-1987 年は 88 例、1988-2003 年は 98 例であった (表 2)。人工妊娠中絶数は 1958-1967 年は 11 例 (5.4%)、1968-1977 年は 21 例 (17.2%)、1978-1987 年は 1 例 (1.1%)、1988-2003 年は 3 例 (3.1%) であった。油症発生前の 1958-1967 年における人工妊娠中絶数を 1 としてオッズ比を算出すると、1968-1977 年は 5.64、1978-1987 年は 0.22、1988-2003 年は 0.64 と油症発生前の 10 年間は有意に上昇した ($p < 0.001$)。

自然流産数は 1958-1967 年は 14 例 (7.3%)、1968-1977 年は 14 例 (13.9%)、1978-1987 年は 6 例 (6.9%)、1988-2003 年は 10 例 (10.5%) であった。油症発生前の 1958-1967 年に対するオッズ比を算出すると、1968-1977 年は 2.18、1978-1987 年は 1.00、1988-2003 年は 1.25 と油症発生前の 10 年間は有意に上昇した ($p = 0.05$)。

早産・死産数は 1958-1967 年は 3 例 (1.7%)、1968-1977 年は 6 例 (6.9%)、1978-1987 年は 2 例 (2.5%)、1988-2003 年は 3 例 (3.5%) であった。油症発生前の 1958-1967 年に対するオッズ比を算出すると、1968-1977 年は 4.98、1978-1987 年は 1.48、1988-2003 年は 2.24 と油症発生前の 10 年間は有意に上昇した ($p = 0.02$)。

自然流産・死産数は 1958-1967 年は 16 例 (8.3%)、1968-1977 年は 16 例 (15.8%)、1978-1987 年は 7 例 (8.0%)、1988-2003 年は 10 例 (10.5%) であった。油症発生前の 1958-1967 年に対するオッズ比を算出すると、1968-1977 年は 2.24、1978-1987 年は 1.03、1988-2003 年は 1.06 と油症発生前の 10 年間は有意に上昇した ($p = 0.03$)。

つぎに、油症患者のなかで、油症発生前

と発生後の両期間において妊娠した患者 42 例 150 妊娠 (発生前 77 妊娠、発生後 73 妊娠) について、油症発生前後における人工妊娠中絶、自然流産、死産の割合について解析した (表 3)。油症発生前に比べ、油症発生後の人工妊娠中絶のオッズ比は 7.27、自然流産のオッズ比は 4.82、自然流産・死産のオッズ比は 5.24 と有意に上昇した。

D. 考察

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 年間は油症発生前の 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。一方、油症発生後 10 年以降は、人工妊娠中絶、自然流産、早産、死産の割合はすべて油症発生前に比べ差異はなかった。このことから、油症発生後 10 年間は人工中絶、自然流産、早産・死産のリスクが増加したこと、また、この妊娠に及ぼす影響は、油症発生後 10 年以降は認められないことがわかった。

台湾における油症 (Yu-cheng) 患者における妊娠・分娩に及ぼす影響に関する疫学的な調査では、Yu-cheng 発生後 15 年間 (1979 年から 1994 年まで) における死産率が統計学的には有意ではないもののコントロール群に比して約 2.5 倍上昇することが報告されている (4.2% 対 1.7%, $P = 0.068$)²⁾。一方、流産率は Yu-cheng 患者とコントロール群で差異がないとしている (6.8% 対 7.4%)。油症患者における流産の発症については本研究成績と台湾での研究成績において相違があるが、この相違の一因として調査期間、すなわち台湾では油症発生後 10 年以

上にわたって調査していることが挙げられる。

今後、血中ダイオキシン類濃度と流産・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ます。

文献

1. 徳永章二、月森清巳、古江増隆、柴田智子. 油症患者婦人科問診データの解析結果. 熱媒体の人体影響とその治療に関する研究-平成 17 年度総括・分担研究報告書.
2. Yu ML, Guo YL, Hsu CC, Rogan WJ. Menstruation and reproduction in women with polychlorinated biphenyl (PCB) poisoning: long-term follow-up interviews of the women from the Taiwan Yucheng cohort. *Int J Epidemiol.* 2000;29:672-7.

表1 対象者の特性

特性	症例数 (%)
全妊娠数	214
研究班	
福岡	102(47.7)
長崎	56(26.2)
その他	56(26.2)
調査時年齢(才)	59.4(12.2) ^a
38-49	67(31.3)
50-59	35(16.4)
60-69	64(29.9)
70-82	48(22.4)
妊娠回数	2.8(1.3) ^a
1	24(11.2)
2	76(35.5)
3	64(29.9)
4-10	50(23.4)
分娩回数	2.3(1.0) ^a
0	6(2.8)
1	26(12.2)
2	114(53.5)
3	46(21.6)
4-6	21(9.9)
妊娠時期(西暦年)	
1958-1967	204(39.8)
1968-1977	122(23.8)
1978-1987	88(17.2)
1988-2003	98(19.2)
妊娠時年齢(才)	27.8(4.4)[n=512] ^{b,c}
17-24	115(22.5)
25-34	358(69.9)
35-44	39(7.6)

a, Mean(SD); b, Mean(SD)[n]; c, 妊娠転帰が不明な2症例を除く

表2 油症発生前後における流産、早産、死産の割合

妊娠の転帰	油症発生前		油症発生後	
	1958-1967	1968-1977	1978-1987	1988-2003
全妊娠数	204	122	88	98
妊娠時年齢(SD)	26.9(3.9)	27.7(4.9)	26.9(3.7)	30.9(4.0)
人工妊娠中絶数(%)	11(5.4)	21(17.2)	1(1.1)	3(3.1)
(90%CI)	(3.1-8.8)	(11.8-23.8)	(0.1-5.3)	(0.8-7.7)
オッズ比	1(Referent)	5.64	0.22	0.64
(90%CI)	-	(2.50-12.70)	(0.04-1.36)	(0.19-2.17)
P 値	-	<0.001	0.09	0.27
人工妊娠中絶を除く妊娠数	193	101	87	95
自然流産数(%)	14(7.3)	14(13.9)	6(6.9)	10(10.5)
(90%CI)	(4.4-11.1)	(8.6-20.8)	(3.0-13.2)	(5.8-17.2)
オッズ比	1(Referent)	2.18	1	1.25
(90%CI)	-	(1.02-4.66)	(0.39-2.58)	(0.51-3.06)
P 値	-	0.05	0.5	0.34
分娩数	179	87	81	85
正期産	176(98.3)	81(93.1)	79(97.5)	82(96.5)
早産・死産 ^a	3(1.7)	6(6.9)	2(2.5)	3(3.5)
(90%CI)	(0.5-4.3)	(3.0-13.2)	(0.4-7.6)	(1.0-8.9)
オッズ比	1(Referent)	4.98	1.48	2.24
(90%CI)	-	(1.36-18.23)	(0.29-7.59)	(0.51-9.90)
P 値	-	0.02	0.35	0.19
人工妊娠中絶を除く妊娠数	193	101	87	95
自然流産・死産数 ^a (%)	16(8.3)	16(15.8)	7(8.0)	10(10.5)
(90%CI)	(5.3-12.3)	(10.2-23.1)	(3.8-14.6)	(5.8-17.2)
オッズ比	1(Referent)	2.24	1.03	1.06
(90%CI)	-	(1.12-4.50)	(0.43-2.43)	(0.46-2.44)
P 値	-	0.03	0.48	0.45

CI, confidence interval; a, 生死が確認できない症例を含む

表3 油症発生前後の両期間に妊娠した 42 例 150 妊娠の検討

妊娠の転帰	油症発生前 1958-1967	油症発生後 1968 以降	オッズ比 (90%CI)	P 値
全妊娠数	77	73		
人工妊娠中絶数(%)	5 (6.5)	15 (20.5)	7.27 (2.14~24.67)	<0.01
人工妊娠中絶を除く妊娠数	72	58		
自然流産数(%)	5 (6.5)	12 (16.4)	4.82 (1.59~14.56)	<0.01
自然流産・死産数 ^a (%)	6 (7.8)	14 (19.2)	5.24 (1.84~14.95)	<0.01

a, 生死が確認できない症例を含む

分担研究報告書

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

分担研究者 重藤 寛史 九州大学大学院医学研究院神経内科 助手
研究協力者 吉良 潤一 九州大学大学院医学研究院神経内科 教授
大八木 保政 九州大学大学院医学研究院神経内科 講師

研究要旨 目的：油症の神経障害として末梢神経障害や頭痛が報告されている。油症ではPCBだけでなく混在するダイオキシン類の毒性が問題といわれている。ダイオキシン中毒では自覚的感覚異常が無いにもかかわらず神経学的所見や電気生理的検査で異常が認められることがある。また急性期末梢神経障害は改善するという報告がある。そこで油症で報告されてきた末梢神経障害の経時変化を自覚的異常と他覚的異常という視点から検討する。方法：自覚神経症状の問診、他覚的感覚検査、アキレス腱反射検査を行っている油症検診—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。

A. 研究目的

1968年、PCB混入によるカネミ油症が出現した当初から我々はカネミ油症患者（認定・非認定患者とも）に対して神経学的診察を、検診あるいは神経内科外来にておこなってきた^{1, 2, 3) 4)}。神経症状では頭重感を主とする頭痛や四肢末端、特に下肢末端のジンジン感や不快感が存在し、客観的な神経異常所見として四肢遠位部感覚異常・低下、アキレス腱反射低下が認められた。また、1969年に行われた神経伝導速度試験においては腓腹神経（感覚神経）、とう骨神経（感覚神経）および脛骨神経（運動神経）の伝導遅延を認める症例が存在していた¹⁾。急性薬物中毒による末梢神経障害では急性期を過

ぎた後、徐々に神経障害が改善してくることが多いが、油症の場合も末梢神経障害の改善の所見が得られたか否か、患者の自覚症状、他覚的神経所見の両面から検討した。

B. 研究方法

自覚的神経症状の問診、他覚的感覚検査、アキレス腱反射検査を行っている油症検診—1968年、1980年、2002年—を対象とし、1968年は油症と診断された者、1980年・2002年は油症と認定された者を対象とした。各項目において経時変化を観察した。また1968年の調査において、自覚症状、他覚的感覚異常、アキレス腱

反射低下、腓腹神経伝導速度異常の関連を検討した。

(倫理面での配慮)

個人プライバシー保護のため、患者番号のみを検討時に利用した。

C. 研究結果

1. 対象患者の内訳

1968年 男性 11例、女性 12例、年齢 30.0 ± 14.8 歳。1980年、男性 16例、女性 10例、年齢 56.0 ± 13.8 歳。2002年 男性 347例、女性 372例、年齢 58.6 ± 17.2 歳。正常対照 (2002年時) 男性 71名、女性 66名、年齢 59.9 ± 17.5 歳。

2. 自覚症状、他覚的感覚神経異常、アキレス腱反射低下の経時的変化。

四肢遠位部の自覚的感覚異常は発症時には 39.1% であったものが、11年後には 46.2%、33年後には 59.4% と増加した。一方、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% と再び増加した。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。2002年に集計された正常対照では自覚的感覚異常 8.0%、他覚的感覚異常 4.4%、アキレス腱反射低下 14.6% であった (以上表 1 および図 1)。

3. 自覚的感覚症状と他覚的神経所見異常 (感覚・腱反射) の関係。

1968年の 23名の油症認定患者においては表 2のごとく、自覚症状、他覚的神経所見異常 (感覚異常、アキレス腱反射低下)、腓腹神経伝導速度に関して各人のプロフィールが記載されている。これによると、自覚症状がある者 9名のうち 8

名が他覚的神経所見異常あるいは伝導速度異常が存在し、自覚症状が無い 14名のうち 6名に他覚的神経所見異常あるいは伝導速度異常が存在した。

D. 考察

油症患者検診の感覚異常の自覚症状と他覚的神経所見異常の経時変化を検討した。

自覚症状、すなわち四肢遠位部の異常感覚を訴える人数は経時的に増加した。この要因の一つとして、糖尿病や栄養障害による末梢神経障害、脊椎管狭窄に伴う神経根障害、その他の末梢神経障害が加齢に従って出現してきたという可能性がある。しかし、2002年に行った正常対照と比べても有意に多く、加齢による影響というだけでは説明がつかない。PCB混入によるカネミ油症の発生から 37年以上が経過するが、PCB やその代謝産物である PCDF の血中濃度は油症患者でなお高値であると報告されており、油溶性の PCB が体内脂肪組織・神経髄鞘に長期間蓄積して自覚的感覚異常の出現の原因になっている可能性も考えられる。

他覚的感覚異常を認める人数は 1980年の報告ではいったん減少したが、2002年には再び増加した。これには他覚的症状は検査時にどの程度をもって感覚異常とするかの判断が安定しないために、検査する年度、検者によって異なってしまった可能性が考えられた。いずれにしろ自覚的感覚異常よりは頻度が低かった。

アキレス腱反射低下の頻度は経時的に減少した。他覚的感覚検査にくらべてアキレス腱反射検査は手技的なばらつきが少なく結果の出る検査であり、末梢神経障害は腱反射を構成する Ia, Ib, α 運動神経においては急性時よりも改善している可能性があった。一方上述したように

自覚的感覚異常は増加しており、腱反射を構成する以外の神経、もっと小径の神経線維の障害が改善していない可能性もあった。ダイオキシン中毒による末梢神経障害も回復すると言われているが⁵⁾、急性中毒から何十年も経てもなお改善するものなのかは未知のものであり、今後とも油症患者において観察が必要であると考えられる。

1968年調査における自覚的感覚異常と他覚的感覚異常の関係では、自覚的感覚異常のある患者の89%に他覚的神経所見異常あるいは神経伝導異常が存在しており、自覚的異常が客観的にも実証できていることを示唆していた。一方、自覚症状のない人の43%に他覚的神経所見異常あるいは神経伝導異常が存在しており、自覚症状のない人にも末梢神経異常が潜在している可能性が示唆された。ダイオキシン中毒において自覚的症状が無くとも神経学的診断、電気生理学的診断において異常があることが指摘されており、油症の場合にも他覚的神経所見異常があっても自覚されない感覚異常の存在があると思われる⁶⁾。アキレス腱反射は経年的に異常が減少しており、自覚的感覚異常の変化と同様に今後の変化についての再検討が必要と考えられる。

E. 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る。

F. 文献

- 1) 黒岩ら：福岡医誌 60: 462-463, 1969
- 2) 岩下ら：福岡医誌 68: 139-144, 1977
- 3) 柴崎ら：福岡医誌 72: 230-234, 1981
- 4) 古谷ら：福岡医誌 96: 152-156, 2005
- 5) Bertazzi PA, et al. : Sci Total Environ 106: 5-20, 1991
- 6) Barbieri S, et al. : Neuroepidemiology 7: 29-37, 1988

G. 研究発表

なし

H. 知的所有権の取得状況

なし

表1 油症患者の自覚的、他覚的感覚異常の経時変化

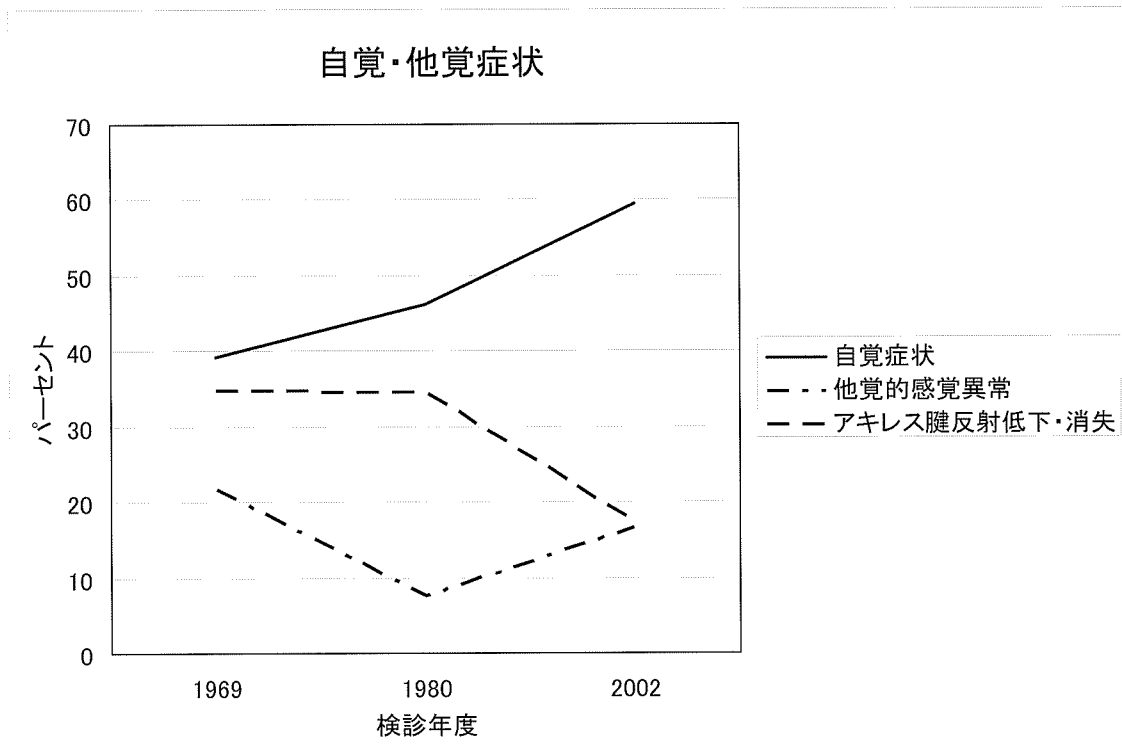
検診年度	人数(男性)	平均年齢(±sd)	自覚的感覚異常 人(%)	他覚的感覚異常 人(%)	アキレス腱反射低下 人(%)
1968	23(11)	30.0(14.8)	9(39.1)	5(21.7)	8(34.8)
1980	26(16)	56.0(13.8)	12(46.2%)	2(7.7)	9(34.6)
2002	719(347)	58.6(17.2)*	427(59.4)	120(16.7)	125(17.4)
対照	137(71)	59.9(17.5)	11(8.0)	6(4.4)	20(14.6)

* 非認定患者含む年齢

表2 1968年度における自覚症状と他覚的神経障害、腓腹神経伝導遅延の関係

自覚症状	他覚的感覚異常	アキレス腱反射低下	腓腹神経伝導遅延	人数	
+	+	+	+	0	
			-	1	
		-	-	+	1
	-		+	2	
	-		-	1	
	-	+	+	+	0
-				0	
-			-	+	1
			-	-	0
			-	+	2
-		+	+	1	
			-	2	
		-	-	8	
計				23	

図1 自覚的、他覚的感覚異常の経時変化



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 部長

研究要旨 2006年度福岡県油症一斉検診を受診した女性 94 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、血中総ポリ塩化ジベンゾフラン (PCDF) 濃度との関連について検討した。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、この相関は 50 歳以上の閉経後の女性についても認められた。血中総 PCDF 濃度とプロラクチン、エストラジオールおよびプロゲステロンの間に有意の相関をみなかったが、エストラジオール値は血中総 PCDF 低濃度群に比べ高濃度群において有意の低下を認めた。

A. 研究目的

本邦において 1968 年 4 月頃よりポリ塩化ビフェニル (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、原因油の分析から油症の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る¹⁾。油症発生以来 30 年以上が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。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いる。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、行動に關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および卵胞刺激ホルモン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ベ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 3.0 ppb 以上の PCB 高濃度群と 3.0 ppb 未満の PCB 低濃度群の間に差がみられなかったが、抗サイログロブリン抗体が高濃度群の 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られた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、今回は油症一斉検診を受診した

女性においてプロラクチン、エストラジオールおよびプロゲステロンを測定し、油症における PCDF 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

2006 年度福岡県油症一斉検診の受診者中、プロラクチン、エストラジオールおよびプロゲステロンの測定に同意が得られた 15 歳以上の女性 94 例を対象者とした。プロラクチンは化学発光免疫測定法(chemiluminescence immunoassay, CLIA)で、エストラジオールおよびプロゲステロンは電気化学発光測定法(electrochemiluminescence immunoassay, ECLIA)で測定し、血中 PCB 濃度および血中総 PCDF 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

2006 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 15 歳以上の女性 94 例の内訳は油症患者 71 例、未認定患者 12 例、観察 1 例、初回受診者 10 例で、平均年齢は 66.3±13.5 (23-87) 歳であった。血中 PCB 濃度と年齢の間に有意の正の相関を認めた ($r=0.5517$, $P<0.001$)。

油症における性ホルモンと PCB の関連をみるために女性患者 94 例について血中 PCB 濃度とプロラクチン値、エストラジオール値およびプロゲステロン値の相関について検討した。血中 PCB 濃度とプロラクチン値 ($r=-0.0814$) およびプロゲステロン値 ($r=-0.1482$) の間に相関をみななかったが、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 ($r=-0.3051$, $P<0.005$)。この相関は 50 歳以上の女性 78 例についてもみられ、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 ($r=-0.2330$, $P<0.05$)。

さらに、性ホルモンを測定しえた 15 歳以上の女性 94 例中、2005 年度福岡県油症一斉検診を受診し血中 PCDF 濃度を測定した 59 例について血中総 PCDF 濃度とプロラクチン値、エストラジオール値およびプロゲステロン値の相関について検討した。血中総 PCDF 濃度とプロラクチン値 ($r=-0.1156$)、プロゲステロン値 ($r=-0.1111$) およびエストラジオール値 ($r=-0.1886$) の間に有意の相関をみななかった。次に、血中総 PCDF 濃度 200 pg/g 脂肪未満の女性 30 例を総 PCDF 低濃度群、血中総 PCDF 濃度 200 pg/g 脂肪以上の女性 29 例を総 PCDF 高濃度群として両群間のプロラクチン値、プロゲステロン値およびエストラジオール値について検討を行なった。総 PCDF 低濃度群の平均総 PCDF 濃度は 69.9±56.3 pg/g 脂肪、PCDF 高濃度群の平均総 PCDF 濃度は 720.7±504.3 pg/g 脂肪であった。プロラクチン値は総 PCDF 低濃度群 12.8±10.3 ng/ml に対して高濃度群 10.6±15.0 ng/ml、プロゲステロン値は総 PCDF 低濃度群 0.9±4.0 ng/ml に対して高濃度群 0.15±0.11 ng/ml であり、いずれも両群間に差はみられなかった。しかし、エストラジオール値は総 PCDF 低濃度群 41.7±78.9 pg/ml に比べ高濃度群 10.7±2.1 pg/ml と有意の低下を認めた ($P<0.05$)。

D. 考察

今回の検討では女性患者の血中 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。そして、この相関は 50

歳以上の閉経後の女性についても認められることよりエストラジオール値の低下には閉経のみではなく PCB が関与している可能性が考えられた。さらに、油症原因油の分析から算出した毒性等量 (TEQ) より原因物質として毒性影響が大きいと考えられる血中総 PCDF 濃度とプロラクチン、プロゲステロンおよびエストラジオールとの関連について検討した。血中総 PCDF 濃度とプロラクチン、エストラジオールおよびプロゲステロンの間に有意の相関をみなかったが、エストラジオール値は総 PCDF 低濃度群に比べ高濃度群において有意の低下を認められることよりエストラジオール値の低下に PCDF が関与している可能性が考えられた。

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.

E. 参考文献

1. Masuda Y , Yoshimura H : Polychlorinated biphenyls and dibenzofurans inpatients with Yusho and their toxicological significance : A Review. Amer J Ind Med 5 : 31-44,1984.
2. Mocarelli 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,

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
研究協力者 緒方久修 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 38 年後の脂質代謝異常・糖代謝異常と肥満・脂肪肝の関連、動脈硬化のリスクを検討した。

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 2006 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油症認定患者 119 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. 研究結果及び考察

2006 年度福岡県油症一斉検診を受診した油症認定患者は 119 例(男性 48 例、女性 71 例)、平均年齢は 66.8 ± 11.6 歳(36~90 歳)であった。

Body mass index (BMI、 kg/m^2) は平均 22.79 ± 3.15 (15.7~33.2) であった。

腹部超音波検査にて bright liver (BL) を 118 例中 85 例(72%)に認めた。

血液生化学検査では、総コレステロールの上昇を 47 例 (39.5%)、中性脂肪の上昇を 25 例 (21.0%)、HDL コレステロールの低下を 10 例 (8.4%)、 β リポ蛋白

の増加を 16 例 (13.4%)、リポ蛋白(a) (Lp(a)) の増加を 8 例 (6.7%) に認めた。総コレステロールと BMI とは相関を認めなかったが、中性脂肪、 β リポ蛋白と BMI は正の相関を、HDL コレステロールと BMI 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) に分けて比較すると、BL 群は非 BL 群に比し BMI、中性脂肪、 β リポ蛋白、コリンエステラーゼ、尿酸が有意に高かったが、総コレステロール、HDL コレステロールに有意差はなかった。

BMI ≥ 25 の油症認定患者 15 例(12.6%)の検討では、BL を全 15 例 (100%) に、高血圧(収縮期血圧 $\geq 140\text{mmHg}$ あるいは拡張期血圧 $\geq 90\text{mmHg}$) を 5 例 (33.3%) に認めた。BMI ≥ 25 の患者では BMI < 25 の患者に比し有意に BL が多かった (χ^2 検定)。

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。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 $\geq 220\text{mg}/\text{dl}$) 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 38 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 119 例中の 59 例 (49.6%) に総コレステロールあるいは中性脂肪の上昇を認めた。また、Lp(a) は LDL を構成するアポ蛋白 B-100 にアポ蛋白 (a) が結合したもので、動脈硬化の独立した危険因子で

あるが、Lp(a)と総コレステロール或いは中性脂肪には相関を認めなかった。

PCB、PCDFの高脂血症に及ぼす影響については今後の検討を要するが、加齢あるいは生活様式の変化の影響を否定できない。

D. 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

油症認定患者血清中の抗 SS-A 抗体の解析

分担研究者	佐藤伸一	長崎大学医学部皮膚科	教授
研究協力者	清水和宏	長崎大学医学部皮膚科	助教授
	小川文秀	長崎大学医学部皮膚科	講師

研究要旨 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。

A. 研究目的

事件発生から 35 年以上を経て、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。一方 PCB は superoxide を発生すると報告されており¹⁾、高 PCB 血症である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。実際我々は油症患者尿中に脂質酸化ストレスのマーカーである 8-Isoprostane が有意に高い事を報告している。²⁾酸化ストレスは自己抗原を酸化修飾し免疫寛容(トレランス)が導入されていない抗原エピトープを自己抗原上に露出させる事によって自己免疫反応を誘導する事が知られている。アポトーシスにより発現される自己抗原として頻度が高いと報告されている Sjögren's syndrome (SS)-A を選択しそれに対する自己抗体である抗 SS-A 抗体の発現頻度を油症患者血清を用いて検討した。

B. 研究方法

①対象：2006 年 7 月の長崎、玉之浦地

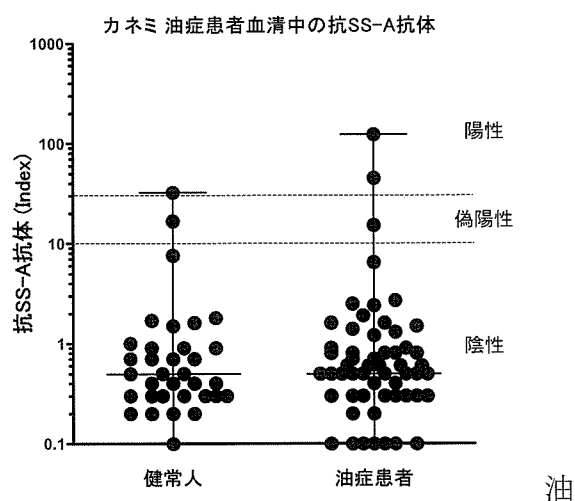
区油症検診受診者のうち同意を得られた 57 名を対象とした。検診時に採血を行い、血清を分離後凍結保存した。年齢を合致させた健常人 34 名を対照とした。

②血清中抗 SS-A 抗体測定：測定は MBL 社の MESACUP-2 テスト SS-A (ELISA kit) を使用し測定した。

③統計的処理：Mann-Whitney's U test にて検討した。

C. 研究結果

平均年齢は油症患者 70.3 ± 9.7 歳、健常人 66.0 ± 11.2 歳で有意差を認めなかった。



油症患者血中抗 SS-A 抗体値は 4.0 ± 17.1

(Index)、健常人では2.2 ± 6.1 (Index)で有意差は認めなかった。また、抗 SS-A 抗体陽性度をもとにした分割表分析においても有意差を認めることは出来なかった(図)。

D. 考察

抗 SS-A 抗体の対応抗原である SS-A は細胞質に局在する 60kDa の蛋白と hY1-5 とよばれる低分子 RNA が結合した複合体である。臨床的にはその名前の如く抗 SS-A 抗体はシェーグレン症候群や SLE に高頻度に見つかり強皮症や皮膚筋炎にも認められる。³⁾今回我々は油症が慢性酸化ストレスであるため長期に酸化修飾を受けて自己免疫反応が誘導されているのではないかとの仮説の下、対象とする自己抗原として SS-A を選択し抗 SS-A 抗体の出現頻度を油症患者血清にて検討した。今回油症患者において抗 SS-A 抗体の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が、我々は superoxide の発生が報告されている PCB の血中濃度が高い油症が慢性酸化ストレス状態であることを尿中 8-Isoprostane の高値により確認している。²⁾即ち油症において高 PCB 血症が持続する限り酸化

修飾は今後も継続していくと考えられ、自己抗体が出現する確率はあがっていくものと推察される。また抗 SS-A 抗体は疾患特異性が高く、油症患者においてシェーグレン症候群や SLE 等膠原病の発生する可能性も念頭に置かねばならず今後油症患者において厳重なるフォローアップが重要と考えられる。

E. 文献

- 1) Oakley GG. 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) Shimizu k et al Lipid peroxidation is enhanced in Yusho victims 35 years after accidental poisoning of polychlorinated biphenyls in Nagasaki, Japan. J Appl. Toxicol. 2006 Dec 22; [Epub ahead of print]
- 3) 秋月正史、岡野哲朗 抗 SSA/Ro 抗体、抗 SSB/La 抗体 V. 免疫学的検査 D. 自己抗体 日本臨床 48 巻 増刊号 501-504, 1990.

(図)

カネミ油症患者血清中における抗 SS-A 抗体陽性度

度数

	判 定			合 計
	陰 性	±	陽 性	
健 常 人	32	1	1	34
カネミ油症患者	54	1	2	57
合 計	86	2	3	91