

200734024A

平成19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19年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 古江 増隆

平成20（2008）年3月

平成19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 19 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 (奈良県立医科大学健康政策医学講座 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 講師)

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 助教)

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 (九州大学大学院医学研究院保健学部門 准教授)

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 (長崎大学医歯薬学総合研究科保健学専攻 教授)

(五十音順)

研究協力者

- 旭 正一 (産業医科大学皮膚科 名誉教授)
芦塚 由紀 (福岡県保健環境研究所生活化学課 研究員)
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 ((財) 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 准教授)
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 助教)
今福 信一 (北九州市立医療センター皮膚科)
岩下 弥生 (九州大学大学院医学研究院皮膚科学分野)
内 博史 (九州大学大学院医学研究院皮膚科学分野)
大八木 保政 (九州大学大学院医学研究院神経内科 准教授)
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)
神田 哲郎 (長崎県離島医療権組合五島中央病院 院長)
北岡 隆 (長崎大学大学院医歯薬学総合研究科眼科・視覚科学分野 教授)
吉良 潤一 (九州大学大学院医学研究院神経内科 教授)
桑原 正雄 (県立広島病院呼吸器内科 部長)
小池 創一 (東京大学大学院医学系研究科社会医学専攻医療情報経済分野 講師)
柴田 智子 (北九州市立医療センター皮膚科)
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 准教授)
宿輪 昌宏 (宿輪医院 院長)
新谷 依子 (福岡県保健環境研究所生活化学課 技師)
高尾 佳子 (福岡県保健環境研究所情報管理課 主任技師)
千葉 貴人 (九州大学大学院医学研究院皮膚科学分野)
津田 俊彦 (長崎県離島医療圏組合奈留病院 院長)
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 (長崎大学医歯薬学総合研究科保健学専攻 助教)
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 准助教)
平川 博仙 (福岡県保健環境研究所生活化学課 専門研究員)
吹譯 紀子 (九州大学大学院医学研究院皮膚科学分野)
福士 純一 (九州大学病院整形外科 助教)
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 主任技師)
安武 大輔 (福岡県保健環境研究所計測技術課 主任技師)
山下 貴知男 (五島市国民健康保険玉之浦診療所 所長)

(五十音順)

目 次

I. 平成19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19年度分担研究報告

1. 熱媒体の人体影響とその治療等に関する研究・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 09
分担研究者 赤峰 昭文
研究協力者 橋口 勇
2. 油症患者における漢方療法臨床試験への臨床的考察・・・・・・・・・・・・・・・・ 23
分担研究者 古江 増隆, 中山 樹一郎
研究協力者 吹譯 紀子, 内 博史, 今福 信一, 柴田 智子,
桑原 正雄, 神田 哲郎, 宿輪 昌宏, 津田 俊彦,
山下 貴知男, 旭 正一, 千葉 貴人, 岩下 弥生
3. 骨組織におけるダイオキシン類の濃度測定・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 25
分担研究者 岩本 幸英
研究協力者 福士 純一, 吉村 健清, 梶原 淳睦
4. 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・・・・・・・・・・・・・・・・ 27
分担研究者 隈上 武志
研究協力者 北岡 隆
5. 熱媒体の人体影響とその治療等に関する研究・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 29
分担研究者 石橋 達朗
6. 油症患者における婦人科疾患に関する研究・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 30
分担研究者 月森 清巳
7. 油症患者にみられる末梢神経障害の再検討・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 33
分担研究者 重藤 寛史
研究協力者 吉良 潤一, 大八木 保政
8. 油症患者における免疫機能の検討・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 37
分担研究者 辻 博

9.	油症患者における内科的疾患の検討	40
	分担研究者 飯田 三雄	
	研究協力者 東 晃一	
10.	油症認定患者血清中の抗 SS-B 抗体の解析	41
	分担研究者 佐藤 伸一	
	研究協力者 清水 和宏, 小川 文秀	
11.	油症患者尿中 Hexanoyl-Lysine の検討	44
	分担研究者 佐藤 伸一	
	研究協力者 清水 和宏, 小川 文秀	
12.	カネミ油症検診者の血清 CK およびアルドラーゼ値の経年変化と 合併症について	47
	分担研究者 吉村 俊朗	
	研究協力者 中野 治郎	
13.	油症認定患者追跡調査	56
	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	
14.	カネミ油症患者の症状と PeCDF の累積暴露量に関する研究	59
	分担研究者 今村 知明	
	研究協力者 小池 創一, 神奈川 芳行, 松本 伸哉	
15.	油症に対する漢方療法	65
	分担研究者 徳永 章二	
16.	油症の健康影響に関する疫学的研究	73
	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	
17.	油症認定患者血液中の PCDF 類実態調査	83
	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, 新谷 依子, 戸高 尊, 飯田 隆雄	

18. 油症検診以外の油症認定患者の生体試料中のダイオキシン類実態調査・・・91
 分担研究者 吉村 健清, 長山 淳哉
 研究協力者 梶原 淳睦, 平川 博仙, 堀 就英, 飛石 和大,
 安武 大輔, 小野塚 大介, 戸高 尊, 飯田 隆雄
19. 油症認定患者血液中 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・・・94
 分担研究者 吉村 健清
 研究協力者 梶原 淳睦, 飯田 隆雄
20. 妊婦の喫煙状態、AhR 遺伝子多型と PCB・ダイオキシン類濃度との関連・・・97
 分担研究者 岸 玲子
21. 油症原因物質等の体外排泄促進に関する研究・・・103
 分担研究者 長山 淳哉
22. Resveratrol によるダイオキシン類毒性軽減効果：
 bioavailability 改善と毒性軽減効果への影響に関する検討・・・108
 分担研究者 山田 英之
 研究協力者 石井 祐次, 石田 卓巳
23. 食物成分 piperine によるダイオキシン類毒性軽減の試み・・・119
 分担研究者 山田 英之
 研究協力者 石井 祐次, 石田 卓巳
24. ダイオキシンのステロイドホルモン合成障害機構の解明：
 成獣への脳室内投与による週令依存性に関する検討・・・133
 分担研究者 山田 英之
 研究協力者 石井 祐次, 石田 卓巳
25. 2,2',3,4',5,5'-六塩素化ビフェニル(CB146)の動物肝による
 in vitro 代謝・・・139
 分担研究者 古賀 信幸
26. ダイオキシン曝露による気道上皮傷害の検討・・・147
 分担研究者 中西 洋一

III. 研究成果の刊行に関する一覧表・・・150

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、2007 年度も新たに 6 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。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により、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実施した。また 4 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し、いまのところ大きな副作用はみられていない。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、またポリフェノール的一种であるレスベラトロールはダイオキシン毒性を一部軽減し得るが、その代謝酵素の阻害剤である piperine と併用することによりレスベラトロールの毒性軽減効果を増強することが動物実験において明らかになった。高齢化や社会的偏見により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。加えて、年々徐々に症状は軽減していくものの、高齢化に伴い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 39 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り、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、検診に導入できるようになった。今後、より多くの患者のPCDF濃度を測定し、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。

数年前までは検診を受診する患者の数は年々減少し、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 19 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、患者に対して既往歴、症状、生活習慣の聞き取りまたは文書による調査を行う。

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. 漢方療法およびコレステミドの臨床試験を実施

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、新たにコレステミドによるダイオキ

シン排泄効果の臨床試験をスタートさせた。

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（アルドラーゼ、クレアチニン、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. 油症原因物質などの体外排泄促進に関する研究を行う。

6. 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', 6-六塩素化ビフェニルの代謝経路について検討する。

7. 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 2006 年度検診までの検診受診者 1222 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ところ、有意差をもって高血圧性変化及び網膜細動脈硬化性変化共に認定患者の方が高度であった。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 39 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。平成 18 年度は家族構成についての情報を聴取し、現在解析が進んでいる。平成 19 年度はアレルギー疾患の既往歴および食生活に関するアンケートを実施しており、油症と関連を検討する予定である。

3. コレスチミドによる臨床試験

ダイオキシン排泄促進効果が期待される

コレステリドによる治験を開始している。現在福岡市および五島地方において 15 名に対し実施中であり、さらに北九州市、長崎市においても開始予定である。

4. 油症に対する漢方療法

2005 年 11 月から漢方薬による油症の諸症状（全身、神経、皮膚、呼吸器症状）の軽減効果を確認する臨床試験を福岡市、長崎県および広島市において行った。患者が重要視する症状から最大 2 症状を選び、にきび様皮疹・面皰に対しては荊芥連翹湯、咳・痰に対して麦門冬湯、しびれに対して牛車腎気丸、全身倦怠感に対して補中益気湯を処方した。症状重症度は VAS (Visual Analogue Scale, 視覚尺度) により、QOL (生活の質) は SF-36 (NBS) により評価した。27 名が参加し、大きな副作用はなかった。麦門冬湯により呼吸器重症度が改善される可能性が示唆された。また、麦門冬湯は他の漢方薬に比べて QOL の一部をより改善する可能性がある。

5. 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 3 号を発行した。

6. 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。2007 年に新たに油症と認定された 5 名を含めると、2007 年 12 月末現在における全認定患者は 1917 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 1383 名、死亡の確認がとれている者が 501 名、生死不明の者が 33 名であった。

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。

7. 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

2007 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を検討した。

腹部超音波検査にて Bright liver、脂肪肝を 149 例中 47 例 (31.5%) に認めた。

油症患者において免疫グロブリンおよび各種自己抗体を測定し、油症原因物質の免疫機能に対する慢性的影響について検討したところ、血中 PCB 濃度と免疫グロブリン IgA およびリウマチ因子との間に有意の相関を認めた。そして、抗核抗

体を血中 PCB 低濃度群に比べ血中 PCB 高濃度群に有意に高頻度に認めた。

骨や関節に関する愁訴は油症発生当時より存在し、アンケートにより現在でも 70%を超える油症患者が背中や関節の痛みを訴えている。血中ダイオキシン類濃度の増加と、関節痛や背中での痛みとの間に正の関連があることが判明した。現在人工関節手術時に切除した正常人および油症患者の余剰な骨片において、海綿骨中のダイオキシン類濃度を測定している。

末梢神経障害については、自覚的感覚異常は油症認定患者の 59.4%、非認定患者の 49.3% に認め、他覚的感覚異常は認定患者で 16.7%、非認定患者で 7.2% で認められた。

油症認定患者における酸化ストレスを評価するために、患者と正常健康人の尿を用いて初期脂質酸化ストレスの新しいマーカーである Hexanoyl-Lysine (HEL) を測定した。油症認定患者 57 名、健康人 51 名において尿 creatinine で補正した値を比較したが、有意差を認めなかった。

8. 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

2005 年度の油症検診の所見を集計した。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、かつてのぞ瘡様皮疹、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。血中 PCB 濃度は認定群の男の幾何平均値が 2.4ppb、女の幾何平均値が 2.1ppb だった。PCQ 濃度は認定群の男の幾何平均値が 0.12ppb、女が 0.15ppb だった。血中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度は男が幾何平均値で 43pg/g-fat に対して女は 124 pg/g-fat であった。PCB、ダイオキシン類濃度と臨床所見との関連性についての予備的な解

析を行った結果、油症患者に高濃度に存在する 2,3,4,7,8-PeCDF においては、2002-2005 年時点での臨床症状とは正の関連性が認められなかったが、1975-1980 年当時のぞ瘡様皮疹（外陰部）、色素沈着（趾爪）、眼瞼結膜色素沈着、眼板腺チーズ様分泌物との間に正の関連性が示唆された。

カネミ油症検診者において血清クレアチン・キナーゼの上昇や血清アルドラーゼの低下がしばしば認められるが、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。回帰分析の結果、血清アルドラーゼに影響を及ぼす因子としては血中 PCB 濃度、GPT が有力であり、血中 PCB は負の因子として、GPT は正の因子として作用していた。

9. カネミ油症患者の症状と PeCDF の累積暴露量の関係に関する研究

過去の油症検診を受診し、PeCDF 値を測定した油症患者の体内負荷量及び累積暴露量を求め、内科検診、皮膚科検診、歯科検診、眼科検診との関係に関して検討した。この累積暴露量の推計には半減期が必要となる。人での半減期についての知見はまだ十分には得られていないが、各患者の現在 PeCDF 濃度から半減期は複雑に変化するため、半減期を用いて摂取量の推定を行うことの問題点が明らかとなった。今回は、摂取量の推定と現在 PeCDF 濃度の比から、一律に半減期 4.0 年を求めこの半減期を用いて、発生当時の体内負荷量を推定し、累積暴露量を推定した。今回の分析の結果、色素沈着に関して、累積暴露量よりも PeCDF 濃度との関連が強い可能性があることが分かった。

1 0. 油症患者および、健常人体内の PCDF 類実態調査

2002-2006 年度の受診認定者の平均 Total TEQ は 136.4, 125.0, 126.1, 124.2, 122.2 pg/g lipid であった。対照群の一般住民 127 名の Total TEQ は 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 倍高いことが判った。油症患者では男女とも高年齢の方が濃度が高くなる傾向を示し、女性の方が男性より各年齢群で高い濃度を示した。

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

各油症追跡班で行っている PCB 及び PCQ の分析法について実施状況を調査した。その結果、福岡県を除きパックドカラム GC/ECD 検出器を用いた分析法で行っていた。また、福岡、長崎、広島を除くと年間の検査件数が 20 検体以下であり効率的でないと考えられた。各追跡班ごとに行っている PCB, PCQ の分析を福岡、長崎、広島はこれまで通り追跡班で行うが、その他の追跡班分は一括して分析を行うこと、分析データの信頼性を確保するため定期的に同一試料を配布しクロスチェックを行うことが妥当と思われる。

1 2. 油症患者および油症患者より出生した児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について検討を加えた。初経年齢(平均値 ± SD)は、子宮内曝露群(12.4 ± 1.2 歳)、0-7 歳時

曝露群(13.0 ± 1.2 歳)、8-14 歳時曝露群(13.6 ± 1.5 歳)の順に早くなり、子宮内曝露群は 8-14 歳時曝露群と比して有意に(p=0.0095)早かった。

1 3. 妊婦の喫煙状態、AhR 遺伝子多型と PCB・ダイオキシン類濃度との関連

妊婦の喫煙状態と化学物質代謝に關与する *AhR* R554K 遺伝子多型と血中のダイオキシン類濃度との関連について調べた。出産前血中ニコチン値により妊婦を喫煙群 42 名、非喫煙群 198 名(低環境的喫煙曝露群 99 名、高環境的喫煙曝露 99 名)とした。その結果、RK/KK 型においては低環境的喫煙曝露群と比較して、喫煙群では Total non-ortho PCBs 値、Total coplanar PCBs 値、Total PCDDs TEQ 値、Total PCDFs TEQ 値、Total PCDD/PCDFs TEQ 値、Total non-ortho PCBs TEQ 値、Total coplanar PCBs TEQ 値、Total TEQ 値で有意な負の関連がみられた(それぞれ $p < 0.05$)。また、RR 型で高環境的喫煙曝露群では、Total non-ortho PCBs 値、Total mono-ortho PCBs 値、Total coplanar 値、Total 値、Total PCDFs TEQ 値、Total PCDD/PCDFs TEQ 値、Total non-ortho PCBs TEQ 値、Total mono-ortho PCBs 値、Total coplanar PCBs TEQ 値、Total TEQ 値で有意な負の関連がみられた(それぞれ $p < 0.05$)。妊婦の喫煙状況が血中の PCB・ダイオキシン類 TEQ 値に影響を与えることが明らかになった。

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 PCB/ダイオキシン排泄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、カネミ油症の原因物質であるPCDFsが108ngと24ng、PCDDsが16ngと4ng、PCDFs/DDsが120ngと24ngそれぞれ体内残留量が低下し、PCDFs、PCDDsの排泄促進が示された。

15. 油症検診以外の油症患者の生体試料中のダイオキシン類実態調査

油症検診以外の油症患者の生体試料中のダイオキシン類実態調査として、油症患者が出産したときに残されたへその緒14例中のダイオキシン類濃度を測定した。分析の結果、油症患者のへその緒中のダイオキシン濃度は一般人に比べTotal TEQで約13倍高く、油症患者に特有に見られる2,3,4,7,8-PeCDF及び1,2,3,4,7,8-HxCDFの高濃度汚染が認められた。

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) ダイオキシン曝露による気道上皮傷害の検討

気道上皮由来の細胞株BEAS2Bにダイオキシン類(TCDD)を曝露の結果、細胞内のAryl Hydrocarbon receptor(AHR)、CYP1A1の蛋白発現レベルは亢進し、酸化ストレスも増強していることがわかった。AHRのアンタゴニストであるANFによりCYP1A1の発現を抑えることにより、酸化ストレスの発生は現弱した。抗酸化作用をもつVitamine Eにの併用により酸化ストレスは減弱したもののCYP1A1の発現には変化が認められなかった。

2) Resveratrolによるダイオキシン類毒性軽減効果：bioavailability改善と毒性軽減効果への影響に関する検討
マウスにおいて植物ポリフェノールであるresveratrolの経口摂取が、

2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin(TCDD)毒性を軽減する可能性が示されている。しかし、この軽減効果は顕著なものではなく、その原因はresveratrolの生物学的利用率(bioavailability)の低さにあると予想されている。そこでresveratrolのbioavailability改善について検討を行った。その結果、代謝酵素の阻害剤であるpiperineを併用することにより、TCDDのマウス体重増加抑制に対するresveratrolの軽減効果が増強される傾向が観察された。また、resveratrolを皮下投与した場合、TCDD処理マウスの体重増加抑制はコントロール群と同程度まで回復することが明らかとなった。また、TCDDによる酵素誘導の指標であるerhoxyresorufin *O*-deethylase活性、並びに酸化ストレスの指標であるチオバルビツール酸反応生成物量に関しても、resveratrolの皮下投与では経口投与時に比べ顕著に低下した。この場合、resveratrol皮下投与時における血漿中薬物濃度-時間曲線下面積は、経口投与時に比べ約4倍増加した。以上より、resveratrolのbioavailabilityを改善することにより、ダイオキシン類毒性軽減効果を増強することができる可能性が強く示唆された。

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)母体曝露時に胎仔脳下垂体において生合成される性腺刺激ホルモンの分泌量が低下し、胎仔精巣において、ステロイドホルモン合成酵素の発現量が顕著に低下すること、このTCDDによる作用は胎仔特異的なものであり、成獣雄ラットへのTCDD曝露では惹起されないことが明らかにされている。

TCDD 曝露による後世代影響の胎仔期特異性の原因を明らかにするため、TCDD を脳室内投与した成獣雄ラットの精巣におけるステロイドホルモン合成酵素の発現量の変化を検討した。その結果、TCDD の直接的な脳への曝露にもかかわらず、成獣では精巣のステロイドホルモン合成酵素の発現量に変化は認められなかった。また、脳下垂体より分泌される黄体形成ホルモンと濾胞刺激ホルモンの発現量も、TCDD による低下は観察されなかった。以上の結果から、TCDD による胎仔期特異的な後世代影響は、胎仔の脳自身の反応性に起因して発症する可能性が示唆された。

4) 2,2',3,4',5,5'-六塩素化ビフェニル (CB146) の動物肝による *in vitro* 代謝

4-水酸化(OH)-CB146 は PCB 代謝物のうち、哺乳動物血液中で、4-OH-CB187 に次いで、2 番目に高濃度で検出されている。CB146 からの生成の有無を明らかにするため、ラット、モルモット、ハムスターおよびヒト肝ミクロゾームによる *in vitro* 代謝を調べた。その結果、3 種類の一水酸化体 (M-1、M-2 および M-3) が生成され、このうち、M-1 と M-2 はそれぞれ 3'-OH-CB146 と 4-OH-CB146 であることが明らかとなった。特に 4-OH-CB146 (M-2) はラットで生成活性が高いこと、ラットに次いでヒト肝で高いことも明らかとなった。なお、4-OH-CB146 の生成はモルモットを除き、フェノバルビタールおよび 3-メチルコラントレン前処理ラットおよびハムスター肝 Ms でほとんど増加しなかった。この結果は、4-OH-CB146 の生成にフェノバルビタール誘導性の P450、すなわち CYP2B 酵素があまり関与していないことを示唆している。一方、3'-OH-CB146 の生成はフェノバルビタール前処理ラット、モルモットおよびハムスター肝ミクロゾームのいずれでも著しく増加したことから、CYP2B 酵素の強い関与が示唆された。

D. 結論

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、39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、整形外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、今年度はダイオキシン類の排泄の促進を目指して、コレスチミド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

〃

准助教

研究要旨 平成 19 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ていた。しかし、平成 18 年度年の結果と比較するといずれも低下していた。

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 19 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 148 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

主訴としては、表 2 に示すように、歯周炎の症状が多く、色素沈着による審美障害はなかった。

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 1 本以上有する 142 名中 116 名(81.7%)と高い割合を示した(表 3)。また、3mm 以上の歯周ポケットを有する歯牙は、673 の総被検歯

のうち 336 歯(49.9%)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 4、図 1)。一方、4mm 以上の歯周ポケットを有する歯牙は 59 歯で、総被検歯に占める割合は 8.8%と低かった。歯牙別では、上顎左側第一小臼歯が 60.2%と最も罹患率が高く、次いで下顎左側第一大臼歯、上顎右側第一大臼歯、下顎右側第一小臼歯、下顎右側中切歯と続き、最も罹患率の低い上顎左側中切歯でも約 43%と高い値を示した(表 4)。年齢別にみると、70 歳以上の患者を除き、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す傾向にあった(図 1)。歯種別の歯牙残存率をみると、全ての歯種において加齢と共に残存率の低下がみられたが、特に大臼歯においてはいずれの年齢層でも低い値を示した(図 2)。平成 19 年度の歯牙残存率と歯周ポケット発現率について平成 18 年度と比較すると、歯牙残存率はほとんど変化がみられない(図 3)のに対し、歯周ポケット発現率は全ての年齢層で低い値を示した(図 4)。

口腔粘膜に色素沈着を有する者の割合は 45.9% (男性 54.2%、女性 38.2%)であった。男女別にみると、50 歳代の患者

では男性、女性とも同程度の発現率を示したが、それ以外の年代では男性の方が高かった(図5)。年齢別にみると、60歳以上の高齢者では33.7%の患者に色素沈着がみられたが、60歳未満の患者では66.1%と約2倍の発現率を示した。また、部位別では、歯肉の色素沈着が多く148名中66人(44.6%)認められたのに対し、頬粘膜は11人(7.4%)、口唇や口蓋粘膜ではそれぞれ3人(2.0%)、1人(0.7%)に観察されたのみであった(図6)。色素沈着の発現率を平成18年度と比較すると、平成19年度においては50歳未満の患者における歯肉色素沈着発現率は高い値を示したものの、50歳以上の年代ではほぼ同等あるいは低い値を示していた(図7)。

D. 考察

3mm以上の歯周ポケットを1歯でも有する者の割合は81.7%と依然として高い値を示したが、平成18年の結果(92.5%)よりも低かった。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49.9%と平成18年の結果(69.4%)に比べて低い値を示した。年齢別にみると、70歳以上の患者を除き、加齢と共に罹患率は上昇していた。70歳以上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、70歳未満の患者では歯牙残存率が約80%以上であるが、70歳以上の患者では歯牙残存率が60%未満と急激に低下していた。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、上顎左側第一小臼歯

が最も高い値を示した。また、下顎右側第一小臼歯の罹患率も大臼歯の罹患率とほぼ同程度であった。小臼歯が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、各年代に共通して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、その結果咬合性外傷が生じ歯槽骨の吸収を惹起したのかもしれない。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。平成18年度の歯周ポケット罹患率と比較すると、今回、全ての年齢層で罹患率の低下が認められた。歯牙残存率に関しては、平成18年度も平成19年度もほぼ同程度であったことから、歯牙の喪失による罹患率の一時的な減少によるものではなく、歯周組織の改善が生じた結果であることが示唆された。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。平成18年度の発現率(平均52.8%、男性60.4%、女性47.1%)に比べると、男性ならびに女性の両者とも発現率が低下していた。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いることが報告されている^{3) 4)}ことから、歯周組織においても色素沈着の減少が生じているのかもしれない。しかし、歯肉色素沈着については平成 5 年度までは経年的な減少が観察されたが、その後発現率が上昇していたこと⁵⁾から、今後の更なる観察が必要と思われる。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.
- 3) 本房昭三、堀 嘉昭、利谷昭治 他：1989、1990 年度の福岡県油症年次検診における皮膚症状、福岡医誌 82:345-350, 1991.
- 4) 向野利彦、大西克尚：油症患者の眼症状、福岡医誌 82:342-344, 1991.
- 5) 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（第六報）、福岡医誌 98:170-175, 2007.

表1. 油症患者の年代別受診者数

年代	性別		計
	男性	女性	
30 ~ 39	4 (4)	3 (3)	7 (7)
40 ~ 49	16 (16)	9 (9)	25 (25)
50 ~ 59	12 (11)	12 (12)	24 (23)
60 ~ 69	14 (14)	24 (24)	38 (38)
70 ~ 79	21 (19)	22 (20)	43 (39)
80 ~ 89	5 (4)	6 (6)	11 (10)
計	72 (68)	76 (74)	148(142)

() : 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. 主訴の内訳

主訴*	男性 (名)	女性 (名)	計 (名)
歯肉腫脹	8	3	11
歯肉出血	8	2	10
歯痛	2	8	10
歯牙挺出感	5	4	9
義歯不適	3	1	4
歯牙動揺	3	0	3
その他	8	9	16

*重複回答有り。