200837012A
200837012B

平成20年度厚生労働科学研究費補助金
食品の安心・安全確保推進研究事業

食品を介したダイオキシン類等の人体への影響の把握とその治療法の開発等に関する研究

平成18～20年度　総合研究報告書
平成20年度　総括・分担研究報告書

研究代表者　古江　増隆

平成21（2009）年3月

平成１８～２０年度　総 合 研 究 報 告 書

平成２０年度　　総括・分担研究報告書

平成１８・１９年度

熱媒体の人体影響とその治療法に関する研究

平成２０年度

食品を介したダイオキシン類等の人体への影響の把握と
その治療法の開発等に関する研究

平成２０年度研究班構成員氏名

研究代表者

古江 増隆　（九州大学大学院医学研究院皮膚科学分野 教授）

研究分担者

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）

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）

内　博史　（九州大学病院油症ダイオキシン研究診療センター 准教授）

越智 博文　（九州大学病院神経内科 講師）

岸　玲子　（北海道大学大学院医学研究科公衆衛生学分野 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）

月森 清巳　（九州大学大学院医学研究院生殖病態生理学 准教授）

辻　博　（北九州津屋崎病院内科 部長）

徳永 章二　（九州大学病院医療情報部 助教）

中西 洋一　（九州大学大学院医学研究院呼吸器内科学分野 教授）

中山 樹一郎（福岡大学医学部皮膚科 教授）

長山 淳哉　（九州大学大学院医学研究院保健学部門 准教授）

松本 主之　（九州大学大学院医学研究院病態機能内科学 助教）

宮田 秀明　（摂南大学薬学部 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

青笹 治　（摂南大学薬学部 助教）
赤羽 学　（奈良県立医科大学健康政策医学講座 講師）
穐山 雄一郎（九州大学病院油症ダイオキシン研究診療センター 助教）
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 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）
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）
太田 千穂　（中村学園大学栄養科学部 助教）
大八木 保政（九州大学大学院医学研究院神経内科 准教授）
小野塚 大介（福岡県保健環境研究所企画情報管理課 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企画情報管理課 課長）
神奈川 芳行（東京大学大学院医学系研究科 大学院生）
金澤 文子　（北海道大学大学院医学研究科公衆衛生学分野 研究員）
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）
小池 創一　（東京大学医学部附属病院企画情報運営部 准教授）
小西 香苗　（北海道大学大学院医学研究科公衆衛生学分野 大学院生）
佐々木 成子（北海道大学大学院医学研究科公衆衛生学分野 研究員）
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）
新谷 依子　（福岡県保健環境研究所生活化学課 技師）
髙尾 佳子　（福岡県保健環境研究所企画情報管理課 主任技師）
高原 正和　（九州大学大学院医学研究院皮膚科学分野 助教）
千々和 勝己（福岡県保健環境研究所保健科学部 部長）
千葉 貴人　（九州大学大学院医学研究院皮膚科学分野 特任助教）
辻　学　（九州大学大学院医学研究院皮膚科学分野）
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水質課 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）
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）
堀川 和美　（福岡県保健環境研究所病理細菌課 課長）
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）
三苫 千景　（九州大学病院油症ダイオキシン研究診療センター 助教）
安武 大輔　（福岡県保健環境研究所計測技術課 主任技師）
湯浅 資之　（北海道大学大学院医学研究科公衆衛生学分野 助教）
吉岡 英治　（北海道大学大学院医学研究科公衆衛生学分野 助教）
吉冨 秀亮　（福岡県保健環境研究所生活化学課 技師）
鷲野 考揚　（北海道大学大学院医学研究科公衆衛生学分野 大学院生）

（五十音順）

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）
髙尾 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）

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）
髙尾 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１８～２０年度総合研究報告書

食品を介したダイオキシン類等の人体への影響の把握と
その治療法の開発等に関する研究……０１
研究代表者　古江 増隆

Ⅱ．平成２０年度総括研究報告書

食品を介したダイオキシン類等の人体への影響の把握と
その治療法の開発等に関する研究……１８
研究代表者　古江 増隆

Ⅲ．平成２０年度分担研究報告書

01．油症の健康影響に関する疫学的研究……３１
研究分担者　吉村 健清
研究協力者　片岡 恭一郎，髙尾 佳子，小野塚 大介，梶原 淳睦

02．食品を介したダイオキシン類等の人体への影響の把握と
その治療法の開発等に関する研究……４０
研究分担者　石橋 達朗

03．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……４１
研究分担者　隈上 武志
研究協力者　北岡　隆

04．油症検診における油症患者の皮膚症状の推移……４３
研究分担者　古江 増隆，中山 樹一郎
研究協力者　三苫 千景，旭　正一，内　博史，千葉 貴人

05．食品を介したダイオキシン類等の人体への影響の把握と
その治療法の開発等に関する研究……４８
研究分担者　赤峰 昭文
研究協力者　橋口　勇

06．油症患者における骨密度の評価……５９
研究分担者　岩本 幸英
研究協力者　福士 純一，徳永 章二

07. 油症認定患者におけるアトピー性皮膚炎有病率と血清 IgE 値に関する研究……６３
研究分担者　内　博史
研究協力者　千葉 貴人

08. 油症認定患者追跡調査……６９
研究分担者　吉村 健清
研究協力者　小野塚 大介

09. 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……７３
研究分担者　吉村 健清
研究協力者　梶原 淳睦，中川 礼子，飯田 隆雄

10. 油症患者血液中の PCDF 類実態調査……７６
研究分担者　吉村 健清
研究協力者　梶原 淳睦，中川 礼子，平川 博仙，堀　就英，
芦塚 由紀，新谷 依子，吉富 秀亮，飛石 和大，
安武 大輔，片岡 恭一郎，小野塚 大介，高尾 佳子，
堀川 和美，千々和 勝己，戸高　尊，飯田 隆雄

11. 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
内科合併症について……８５
研究分担者　吉村 俊朗
研究協力者　中野 治郎

12. 油症患者における末梢血リンパ球亜集団の検討……９６
研究分担者　辻　博

13. 油症認定患者における抗酸化酵素 peroxiredoxin I (Prx I)
に対する自己抗体の検討……１００
研究分担者　佐藤 伸一
研究協力者　穐山 雄一郎，清水 和宏

14. 油症患者血中カルボニル化蛋白の検討……１０４
研究分担者　佐藤 伸一
研究協力者　清水 和宏，穐山 雄一郎

15. 油症患者にみられる末梢神経障害の評価……１０７
研究分担者　越智 博文
研究協力者　吉良 潤一，大八木 保政

16. 油症患者における婦人科疾患に関する研究……１１１
研究分担者　月森 清巳

17. 油症患者におけるヘリコバクター・ピロリ感染率の検討……１１４
研究分担者　松本 主之
研究協力者　東　晃一

18. 油症についての疫学・統計学的研究……１１６
研究分担者　徳永 章二

19. 胎児期ダイオキシン類曝露が出生体重に与える影響
－ 妊娠中の喫煙の関与について －……１２０
研究分担者　岸　玲子
研究協力者　湯浅 資之，吉岡 英治，佐々木 成子，金澤 文子
鷲野 考揚，小西 香苗

20. 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……１２６
研究分担者　吉村 健清，長山 淳哉
研究協力者　梶原 淳睦，中川 礼子，平川 博仙，堀　就英，
飛石 和大，安武 大輔，小野塚 大介，吉富 秀亮，
戸高　尊，飯田 隆雄

21. 保存さい帯（へその緒）を利用した油症被害者の PCB 汚染評価
に関する研究……１３０
研究分担者　宮田 秀明
研究協力者　青笹　治

22. 胎児性油症の原因物質に関する研究……１４６
研究分担者　長山 淳哉

23. 現在の患者ごとの排出速度を考慮した PeCDF 排出モデルに関する研究……１４９
研究分担者　今村 知明
研究協力者　小池 創一，松本 伸哉，神奈川 芳行，赤羽　学

24. 油症の各患者の血中 PeCDF 濃度の半減期のバリエーションに関する研究……１５３
研究分担者　今村 知明
研究協力者　小池 創一，松本 伸哉，神奈川 芳行，赤羽　学

25. ダイオキシンのaryl hydrocarbon receptor signalingを介した
ケモカイン・サイトカインの産生について：ヒト表皮細胞への
benzo(a)pyrene投与によるIL-8産生の検討……１６２
研究分担者　古江 増隆
研究協力者　辻　学，高原 正和

26. 2,2',3,4',5',6-六塩素化ビフェニル(CB149)の動物肝ミクロゾーム
による代謝……１６７
研究分担者　古賀 信幸
研究協力者　太田 千穂

27. PCB/ダイオキシン類による呼吸器障害モデル作成に関する研究……１７４
研究分担者　中西 洋一

28. Cholebine によるダイオキシン排泄促進……１７７
研究分担者　山田 英之，古江 増隆
研究協力者　石井 祐次，石田 卓巳

29. ダイオキシン後世代影響の抗酸化物質による軽減……１８８
研究分担者　山田 英之，
研究協力者　石井 祐次，石田 卓巳

30. 食物成分 resveratrol によるダイオキシン中毒症状軽減の試み：
投与経路の違いに基づいた血中 resveratrol 濃度の経時的変化……１９５
研究分担者　山田 英之
研究協力者　石井 祐次，石田 卓巳

Ⅳ．研究成果の刊行に関する一覧表……２０１

総括研究報告書

食品を介したダイオキシン類等の人体への影響の把握とその治療法の開発等に関する研究

研究代表者　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　油症はpolychlorinated biphenyl (PCB)とpolychlorinated dibenzofuran (PCDF)の混合中毒である。発生して40年経過するが、今なお様々な症状に悩まされている患者が多い。2002年度の全国検診から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。2008年に新たに油症と認定された6名を含めた全認定患者は1,924名になった（2008年12月末現在）。油症検診で油症患者の症状、血液中のダイオキシン類濃度、検査項目を把握しその関連性を解析した。油症患者の様々な症状を軽減するために、2007年4月に、体内に残存するダイオキシン類の排泄を促進するコレスチラミドの臨床試験を開始した。2008年度は福岡市、北九州市、長崎・五島地区で計17名の新たな登録が得られ、現在行っている。また，ダイオキシン類の排泄を促進し、症状を緩和する方法を開発するために、基礎的研究を行った。

2008年度の油症患者データベースには1986年度から2007年度検診までの検診受診者1,316人が登録された。患者の高齢化に伴い油症検診項目の改正を行っており、2008年度の検診から新たにIgE、CEAやAFPの腫瘍マーカー、骨密度測定を追加した。2007年は受診者のうち未認定者と油症認定者のうち過去3年以内に受診歴の無い認定者の血中ダイオキシン濃度を測定した。

皮膚科、眼科検診にて患者の臨床症状は徐々に軽快している傾向がみられるが、2008年度の福岡県歯科検診で、歯周炎ならびに口腔内色素沈着の罹患率は今なお、健常者に対して高い割合を示し2007年度より増加していた。油症患者の網膜血管の高血圧性変化及び動脈硬化性変化をScheie分類を用いて評価し、2004年と2008年の結果を比較検討した。高血圧性変化は不変で、動脈硬化性変化は有意に悪化した（p=0.0004）。2007年度福岡県および長崎県油症一斉検診の受診者357名に対して骨密度を測定したところ、女性では58%に骨密度の低下を伴い、特に60才以降では55%の受診者にYAM70%未満の骨密度低下を認めた。油症患者における末梢神経障害の特徴と1968年、1980年、2002年と経年的な変化を検討したところ、自覚的感覚異常は39.1%、46.2%、59.4%と増加しており、他覚的検査のアキレス腱反射の異常は34.8%、34.6%、17.4%と減少していた。ただし、油症患者では客観的評価の難しい小径神経線維が障害されている可能性があり指標の確立が必要である。全科とも患者の高齢化に伴い、油症特有の症状に加齢による影響が伴っており注意深い観察を要する。

2005年から、油症相談員による聞き取りもしくは文書にて油症患者の健康実態調査を行っている。2007年度、油症認定患者731名を対象にアトピー性皮膚

炎有病率に関するアンケート調査を行った。回答した638名におけるアトピー性皮膚炎の生涯有病率は平均8.8%であった。一方、2007年度検診を受診した油症認定患者83名と未認定患者98名での血清IgE値には有意差は認められなかった。油症患者の主要死因別（悪性新生物、心疾患、脳血管疾患）の死亡リスクについて、全国平均と比較して評価を行った。肝がんのSMRは、男女ともにそれぞれ高い傾向がみられた（男：1.67（95% CI: 0.99-2.63)、女：1.87（95% CI: 0.81-3.69))。また、男性の全がんおよび肺がんのSMRは、有意に高い値がみられた。妊娠中の母親の喫煙により、ダイオキシン類とりわけCoplanar-PCB類の代謝が促進されている可能性が示唆された。非喫煙群に比べ喫煙群は、出生体重がより減少する傾向がPCDD類及びPCDF類濃度において認められ、とりわけ1,2,3,7,8-PeCDD、2,3,4,7,8-PeCDFにおいて顕著にみられた。

患者生体内における PeCDF の半減期は、患者間で非常に大きなばらつきがあった。特に、油症患者の診断基準の一つであるPeCDF濃度50 pg/g以上の患者群には、既存の報告と同等の半減期7年程度を示す患者群と、PeCDF濃度が減っていない患者群の2群が存在した。

基礎的研究では、ヒト表皮細胞を用いて排気ガスやタバコ煙中に含まれるダイオキシン類のベンゾピレンがaryl hydrocarbon recepotor（AhR）を介して炎症性サイトカイン・ケモカインであるIL-8の産生を促進する知見が得られた。ヒト血中で検出された4,5-diOH-CB149はCB149から少なくとも5-OH体を経由して生成されることが確認された。また、CB149代謝にはPB誘導性のP450、すなわちCYP2B酵素が強く関与することが明らかになった。PeCDFを経口投与したラットにコレバインを投与したところ、初回吸収を抑制し、糞中排泄が促進された。2,3,7,8-tetrachlorodinezo-*p*-dioxin（TCDD）母体曝露によって惹起される胎児精巣ステロイドホルモン合成酵素と胎児脳下垂体における性腺刺激ホルモンmRNA発現低下はα-リポ酸の併用にて回復した。また、これまでの研究で、植物ポリフェノールである resveratrol が、ダイオキシン中毒症状の一部に対し有効で、その効果は、その生物学的利用率（bioavailability）の改善に伴って増強される可能性が示されている。臨床応用を目指す基礎研究の一環として、ラットを用いて resveratrol 経口、皮下および経皮投与における bioavailability を比較・検討したところ、血漿中薬物濃度 - 時間曲線下面積（area under the curve extrapolated infinity, AUC_{inf}）、平均滞留時間と半減期は、いずれも経口投与 < 皮下投与 < 経皮吸収の順番で増加する傾向が認められた。

最後に、2008年5月8日、油症の治療法開発の推進および発症機序の解明に向けた研究を推進する研究診療拠点として、九州大学病院油症ダイオキシン診療研究センター（以下　油症センター）が開設された。患者と地域医療機関との診療連携も図りたい。なお、本研究を通じて明らかになった様々な事実について論文化したものは、日本語、英語でホームページに掲載する。患者広報のためのパンフレット作成、定期的な油症新聞も発行を継続する。

A．研究目的

PCBとPCDFの混合中毒である油症が発生して40年が経過した。油症は人類が経口的に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。ダイオキシン類曝露後、長期間経過した場合の人体への影響については明確になっておらず、今後も検診を継続し、油症患者の症状を注意深く把握し、検討する必要がある。

近年、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、二極化の傾向にある。患者の高齢化に伴い、油症特有の症状に加齢による変化や老年期障害が加わっており、その評価は難しい。2002年、全国一斉検診にて生体内に微量に存在するPCDFの測定が始まって6年が経過した。油症患者のPCB、PCDF濃度とその値の推移、症状、検診検査項目との相関について引き続き解析、検討を行い、これらの化学物質が油症の症状形成にいかに寄与したかを確認する。

また、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開発するために、ダイオキシン類の患者生体内での半減期、代謝動態に対する解析や、基礎的研究も継続する。

（倫理面に対する配慮）
研究によって知りえた事実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。

B．研究方法

I. 班長が担当する研究

1．班の総括と2008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
患者の症状の変遷と高齢化にあわせて検診科目、検診項目を見直す。

7．コレスチミドやアダパレンの臨床試験
油症患者油症患者の様々な症状を軽減するために臨床試験は必要である。2007年度からコレスチミドによるダイオキシン排泄効果の臨床試験を行っている。また、ざ瘡の治療薬であるアダパレン外用剤の臨床試験を新たに開始する。

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、年次的な推移を検討する。血液検査、尿検査、骨密度検査、神経学的検査を行う。検査結果は他覚的統計手法などを用いて、統計学的に解析し、経年変化の傾向について調査する。

2．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。患者の症状、検査結果と血中ダイオキシン類濃度との相関について分析、検討する。

3．油症の次世代に及ぼす影響に関する検討を行う。

4．油症原因物質などの体外排泄促進に関する研究を行う。

5．油症発症機構に関する基礎的研究として、ダイオキシン類が免疫反応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

2008年度の油症患者データベースには1986年度から2007年度検診までの検診受診者1316人が登録された。データベースは検診時に用い、患者の健康増進指導に非常に有用である。2006年度の一斉検診受診者の所見を集計した結果、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、かつてのざ瘡様皮疹、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。油症特有の症状としては歯肉の色素沈着が約23～32%認められた。血中PCB濃度は認定群の男の幾何平均値が2.21ppb、女の幾何平均値が1.91ppbだった。PCQ濃度は認定群の男の幾何平均値が0.15ppb、女が0.19ppbだった。血中2,3,4,7,8-PeCDF濃度は男が幾何平均値で47.92pg/g-fatに対して女は113.87 pg/g-fatであった。過去の臨床症状と現在のダイオキシン類濃度との関連性についてロジスティック回帰分析を行った。その結果、内科所見では
1,2,3,4,6,7,8-HpCDFや
3,3',4,4',5-PeCB(#126)との関連が示唆された。皮膚科所見及び眼科所見の症状については油症患者特有の
2,3,4,7,8-PeCDFとの関連が示唆された。

2008年度の福岡県油症検診における眼科受診者は212名で、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。

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2008年度に油症検診の眼科部門を受診した212名のうち、認定患者で2004年度にも受診していた49名を研究対象とした。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分類を用いて評価し、2004年と2008年の結果を比較検討した。高血圧性変化は不変であった。動脈硬化性変化は有意に悪化した（p=0.0004）。動脈硬化悪化群は不変群に比較し年齢が高い傾向にあった（p=0.0699）。動脈硬化悪化群において血清総コレステロール濃度（p=0.2934）と血清中性脂肪濃度（p=0.0861）が、有意差はないものの上昇傾向にあった。

2005-2007年度の皮膚科検診における皮膚症状の推移を解析した。ここ3年間では、60-70%の患者に皮膚症状を認めない。しかし、10-20%の患者に面疱やざ瘡様皮疹を認め、治療を要する状態である。

2008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すと共に、2007年度の結果と比較するといずれも増加していた。

2007年度福岡県および長崎県油症一斉検診の受診者357名を対象に、骨密度を測定した。骨密度は非利き腕の橈骨遠位端を二重X線吸収法（DXA）にて測定し、機材には福岡県はALOKA DCS-600EX、長崎県は東洋メディック DTX-200を用いた。若年成人（20-44才）の平均骨密度（YAM）に対する評価としてTスコアを、同一年齢の平均骨密度に対する評価としてZスコアを用いた。

Tスコア＝（骨密度/YAM）x100

Zスコア=（骨密度-同一年齢の平均骨密度）/同一年齢の平均骨密度の標準偏差。

その結果、男性では83%の患者で正常な

骨密度であったが、女性では58%に骨密度の低下を伴い、特に60才以降では55%の受診者にYAM70%未満の骨密度低下を認めた。

2．油症相談員制度およびアンケート調査

2002年に導入した油症相談員事業により、患者の健康相談に乗ると同時に、検診を受診していない患者の健康状態や近況も把握できるようになった。2005年度から油症相談員による患者の健康実態調査を行っている。2005年度は癌など疾患の罹患状況、骨粗しょう症や関節障害の有無、2006年度は家族構成についての情報聴取、2007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行った。2007年度に行った、油症認定患者731名を対象にアトピー性皮膚炎有病率に関するアンケート調査の結果を解析した。回答した638名におけるアトピー性皮膚炎の生涯有病率は平均8.8%であった。一方、2007年度検診を受診した油症認定患者83名と未認定患者98名での血清IgE値には有意差は認められなかった。

3．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、パンフレットの配布、ホームページの開設、油症新聞の定期的発行を行い、患者に情報を伝達した。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。

4．油症認定患者追跡調査

2008年に新たに油症と認定された6名を含めた全認定患者は、1,924名であった（2008年12月末現在）。このうち、2007年12月末現在における認定患者1,918名を分析対象とし、油症患者の生存状況および死因を調査した。また、油症患者における主要死因別（悪性新生物、心疾患、脳血管疾患）の死亡リスクについて、全国平均と比較して評価を行った。その結果、肝がんのSMRは、男女ともにそれぞれ高い傾向がみられた（男：1.67（95% CI: 0.99-2.63）、女：1.87（95% CI: 0.81-3.69））。また、男性の全がんおよび肺がんのSMRは、有意に高い値がみられた（全がん：1.26（95% CI: 1.03-1.53）、肺がん：1.56（95% CI: 1.03-2.27）。その他の主要死因については、顕著な傾向は特にみられなかった。なお、生存確認および死因調査はさらに継続中である。

5．油症患者の臨床症状を軽減するための臨床試験

1）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チミドによる治験を実施している。2007年度は福岡市および五島地方において15名に対し実施したが、2008年度は福岡市、北九州市、長崎・五島地区において新たに18名の登録が得られ現在行っている。

2）アダパレンによる臨床試験

ざ瘡に対する外用治療薬であるアダパレンの臨床試験を2009年度に開始する予定である。

6．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

油症追跡班の PCB 及び PCQ の分析法について実施状況を調査し、今後の分析法及び精度管理のあり方を検討した。油症追跡班の PCB 及び PCQ の分析法について実施状況を調査し、検討した結果、2008 年から追跡班ごとに行っていた PCB、PCQ の分析を福岡、長崎、広島はこれまで通り追跡班で行い、その他の追跡班分は北九州生活科学センターに委託し一括して分析するよう変更した。分析データの信頼性を確保するため同一試料を各分析機関に配布しクロスチェックを定期的に行う。

7．油症患者血液中の PCDF 類実態調査

油症患者診定および治療の基礎資料作成のため、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(2002 年)－平成 18 年度（2006 年）：総数 1806 件）の血中ダイオキシン類濃度を明らかにした。平成 19 年度（2007 年）は受診者のうち未認定者と油症認定者のうち過去 3 年以内に受診歴の無い認定者の血中ダイオキシン濃度を測定した。2007 年度の油症認定患者の平均 Total TEQ は 60.7 pg/g lipid であった。2001 年から 2007 年までの 7 年間の検査希望者中の油症認定患者の検体総数は 1501 件であるが、受診認定患者の実数は 531 名で、全認定患者（1912 名）の約 28%であった。内訳は男性 243 名、女性 288 名、平均年齢は 66.2 歳、血中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度の平均は 160 pg/g lipid であった。しかし、受診認定患者の血液中ダイオキシン類濃度の分布は受診認定患者約 50%が 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度 50 pg/g lipid 以下であった。

8．検診時の血液検査、尿検査、骨代謝など検査項目の解析

1）カネミ油症検診者の血清クレアチン・キナーゼおよびアルドラーゼ値の経年変化と内科合併症について

1995 年～2007 年までの長崎県カネミ油症検診者データ全てを使用し、血清クレアチン・キナーゼおよびアルドラーゼ値の異常率を各年度ごとに算出した。カネミ油症検診者は、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認められたが、その頻度は、徐々に低下していた。

また、カネミ油症検診者での骨密度の変化、骨吸収の指標となる I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド（NTX）と骨形成の指標となる骨型アルカリフォスファターゼ（BAP）を測定し、カネミ油症検診者での骨密度と骨代謝の影響を検討した。DXA で橈骨遠位端の骨密度、血清 NTX および BAP、血清 Ca、血清 P を測定し、血液 PCB 濃度、血液 PCQ 濃度、血液 PCDF 濃度との関係を検討した。その結果、男性において、PCB 血液濃度が高いと骨密度の低下、および、骨代謝の亢進（NTX の上昇、BAP の上昇）、血清 P の高値が観察された。閉経以後の女性では、血液 PCB 濃度との骨密度の低下の関係は、明らかではないが、血液 PCB 濃度が高いと血清 BAP は低下していた。影響は軽度だが、PCB は骨密度および骨代謝に影響を及ぼすと考えられた。

2）油症患者における末梢血リンパ球亜集団の検討

2008 年度福岡県油症一斉検診を受診した油症患者 156 例について末梢血リンパ球亜集団を測定し、血中 2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofuran (PeCDF) 濃度および血中 PCB 濃度との関連について検討した。血中

2,3,4,7,8-PeCDF濃度とCD4陽性細胞、CD8陽性細胞およびCD20陽性細胞の間には相関を認めず、血中2,3,4,7,8-PeCDF低濃度油症患者と高濃度油症患者のCD4陽性細胞、CD8陽性細胞およびCD20陽性細胞に差をみなかった。血中PCB濃度とCD4陽性細胞、CD8陽性細胞およびCD20陽性細胞の間に相関をみなかったが、血中PCB低濃度油症患者に比べ血中PCB高濃度油症患者においてhelper/inducer T細胞を示すCD4陽性細胞の上昇を認めた。

3）血中PCBs、PCQ濃度と骨代謝マーカーの関係

2007年の長崎県カネミ油症検診者のうち、骨密度・代謝に関連する項目が測定できた163名(男性：56人、年齢中央値63歳（33歳から86歳）；女性：107人、年齢中央値69歳（37歳から85歳））を対象として検討した。なお、血中PCB、PCQ濃度については、過去測定値（1995～2007）の平均値を採用した。

男性において、PCB血液濃度が高いと骨密度の低下、および、骨代謝の亢進（NTXの上昇、BAPの上昇）、血清Pの高値が観察された。閉経以後の女性では、血液PCB濃度との骨密度の低下の関係は、明らかではないが、血液PCB濃度が高いと血清BAPは低下していた。影響は軽度だが、PCBは骨密度および骨代謝に影響を及ぼすと考えられた。

4）油症認定患者における抗酸化酵素peroxiredoxin I（Prx I）に対する自己抗体の検討

2008年7月に施行された長崎県玉之浦地区油症検診受診者のうち同意を得られた認定患者56名及び年齢をあわせた健常人36名を対象とした。PCBの代謝過程でsuperoxideが発生することが報告され、実際に高PCB血症である油症認定患者において酸化ストレスが亢進していることも報告されている。しかし油症認定患者における酸化ストレスの原因解明には至っていない。今回我々は、抗酸化酵素であるPrx Iに対する自己抗体が油症認定患者に発現していないか油症認定患者と健常人の血清を用い検討を行った。その結果、油症認定患者56名、健常人36名において抗Prx I抗体価はそれぞれ0.592±0.160、0.601±0.152であり有意差を認めなかった。

5）油症患者血中カルボニル化蛋白の検討

PCBはその代謝過程でsuperoxideを発生する。高PCB血症である油症は酸化ストレスであり、酸化ストレスの亢進により蛋白は種々の酸化修飾をうける。その中でも蛋白質のカルボニル化修飾は酸化損傷生成物の一つであり油症認定患者と正常健常人の血清を用いて血中カルボニル化蛋白を測定した。2008年7月の玉之浦地区油症検診受診者のうち同意を得られた認定患者55名を対象とし、検診時に採血を行い、血清を分離後凍結保存しカルボニル化蛋白測定用サンプルとした。また、年齢を合致させた健常人22名を対照とした。油症認定患者55名、健常人22名においてカルボニル化蛋白値はそれぞれ1.087±0.015 nmol/mg、0.845±0.091 nmol/mgを示し有意差を認めなかった。

9．油症患者にみられる末梢神経障害の評価

油症患者における末梢神経障害の特徴を明らかにし、その程度と質を評価する新たな主観的評価法と客観的検査法を模索し、その有用性を検討する。これまでに油症患者で報告されてきた末梢神経障害について（1968年、1980年、2002年調査）、経時的に自覚的感覚異常と他覚的異常という観点から再検討し、油症患者にみられる末梢神経障害の特徴を考察した。

また患者の訴える感覚異常を、油症患者にみられる末梢神経障害の特徴を考慮した上で主観的に評価する方法とともに、客観的に評価する方法を検索した。
1968年調査では、自覚的感覚異常が39.1%に存在し、その頻度は調査を重ねるごとに46.2%、59.4%と増加した。一方、再現性の高い他覚的検査であるアキレス腱反射検査で異常を認めた割合は、34.8%から34.6%、17.4%と経時的に減少した。油症患者では、客観的評価の難しい小径神経線維の障害が主体であると推察され、その障害は改善することなく持続している可能性がある。1968年調査で自覚的感覚異常を認めた患者の89%に他覚的異常神経症候（感覚異常、アキレス腱反射低下）あるいは末梢神経伝導速度の遅延を認めた。また、自覚症状のない43%の患者にも他覚的異常神経症候あるいは末梢神経伝導速度の遅延を認めた。他覚的異常神経症候が出現した後に、自覚症状が顕在化する一群が存在する可能性があり、自覚的感覚障害の性状を経時的に観察できる指標の確立が必要である。

油症患者では、客観的評価の難しい小径神経線維が障害されている可能性があり、小径神経線維の知覚機能を反映する電流知覚閾値測定による評価が有用である可能性がある。一方、自覚症状のない他覚的異常のみを呈する患者も存在することから、自覚症状について「視覚的アナログスケール」や「数値的評価スケール」を用いた経時的観察が重要であると考えられる。

１０．油症患者における婦人科疾患に関する研究

2005年度に行った婦人科問診調査のなかで、本人回答が得られた287名のなかで、油症曝露(1968年)時年齢が40歳未満の191例を解析の対象とした。油症患者の閉経年齢について検討した。

自然閉経年齢(平均値 ± SD)は、0-19歳時曝露群(47.7± 6.2歳)、20-29歳時曝露群(49.6 ± 3.0歳)、30-39歳時曝露群(50.3 ± 4.2歳)で、各群間に有意な差はなかった。早発閉経（40歳未満に閉経）は0-19歳時曝露群2例(3.5%)、20-29歳時曝露群1例(2.0%)、30-39歳時曝露群1例(1.4%)に認められた。今後、血中ダイオキシン類濃度と閉経年齢との関連について検討することが必要であると考える。

１１．油症患者におけるヘリコバクター・ピロリ感染率の検討

油症患者におけるHelicobacter pyloriの研究を開始するにあたって、その基礎的データを文献的に検討した.今回集積された文献データでは、ダイオキシンおよび関連物質が胃癌の発生に関与する可能性を支持するものが多くみられた。一方、PCBやPCDFなどのH.pyloriの制菌作用に関しては未だ不明である。胃癌発症の観点から油症患者においてH.pylori感染感染を検討することの意義が確認できた。

１２．油症患者および油症患者より出生した児の初経年齢について血中ダイオキシン類濃度との解析

油症患者および油症患者より出生した児の初経年齢について血中ダイオキシン類濃度と初経年齢の関連を中心に統計学的に解析した。2005年に行った婦人科問診調査回答者から104名を解析対象とした。油症時に5歳以上、0-4歳、油症後に出生の3群間で初経年齢平均値に違いが見られたが、初経年齢を生年で調整するとその違いは統計的な有意水準の境界域にとどまった（$p = 0.05$)。血中ダイオキシンレベルが測定され、初経年齢との解析対象となったのは25名であった。油症発生時と初経年齢時の推定血中ダイオキシン類濃度と初経年齢の関連を、