

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)
- 穂山 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)
- 高尾 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)
- 福土 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)
- 吉富 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)
- 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)

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18～20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, 高尾 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 三苦 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 穉山 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, 穉山 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…………… 1 1 1
 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…………… 1 1 4
 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…………… 1 1 6
 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 —…………… 1 2 0
 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…………… 1 2 6
 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 和夫, 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…………… 1 3 0
 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…………… 1 4 6
 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…………… 1 4 9
 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…………… 1 5 3
 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

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) の混合中毒であり、発生後 40 年経過した。2002 年度の全国検診時より 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 2006 年度に 14 名、2007 年度に 6 名、2008 年度に 6 名を新たに油症患者と認定でき、全認定患者は 1, 924 名になった (2008 年 12 月末現在)。油症患者の一斉検診で今なお継続する症状を把握し、症状とダイオキシン類濃度や各種検査項目との相関について解析し、ダイオキシン類の生体への影響を検討した。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、1986-2007 年度までの検診受診者 1, 316 人が登録された。未認定患者を含めた検診受診者数は、検診でダイオキシン類濃度測定を開始してから増加傾向にある。内科の自覚症状では関節痛、全身倦怠感、しびれ感の訴えが多かった。眼科検診では、眼脂過多の自覚症状が多いが、症状は軽快している患者が多い。長崎の眼科検診にて 2006、2007 年に網膜血管の高血圧性、網膜細動脈硬化性変化を検査した。いずれも認定患者の方が高度で、2004 年と 2008 年の結果を比較すると、動脈硬化性変化は有意に悪化していた。歯科検診では認定患者の歯周炎ならびに口腔内色素沈着の罹患率は健常者に対して高い割合を示していた。皮膚科検診では 20-30% の患者にざ瘡や面皰など油症特有の症状が残存していた。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。患者の高齢化に伴い、油症検診項目を適時改正している。2008 年度の全国一斉検診から、IgE、AFP や CEA の腫瘍マーカーの測定、骨密度検査を開始した。なお、2007 年度の福岡県と長崎県油症検診での骨密度検査では、60 才以降の女性受診者の 55% に YAM70% 未満の骨密度低下を認めた。油症認定患者の追跡調査を行い、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した結果、男女とも肝癌、男性の全癌と肺癌で高い値がみられた。

油症相談員による患者の健康相談の他、聞き取りによる健康実態調査を行った。2005 年は癌などの既往歴、骨粗鬆症や関節障害の有無、2006 年は家族構成の情報聴取、2007 年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聴取した。その結果、血液ダイオキシン類濃度と骨粗鬆症に関連した愁訴 (身長低下や関節痛など) との間に正の相関が見られた。アトピー性皮膚炎の生涯有病率は平均 8.8% で、2007 年度検診を受診した油症認定患者と未認定患者の血

清 IgE 値には有意差は認められなかった。

油症の諸症状を軽減するための臨床試験を行った。2005 年度に、複数の漢方薬による臨床試験を行った結果、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。2007 年度に、体内に残存するダイオキシン類の排泄を促進するためにコレステラミドの臨床試験を開始した。福岡市、北九州市、長崎・五島地区で 2007 年に 15 名、2008 年に 17 名の登録が得られ現在行っている。2009 年度はざ瘡の治療薬としてアダパレンの外用による臨床試験を開始する予定である。

福岡県、長崎県油症患者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。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 倍程度上昇していた。また初経年齢については、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。

2002 (平成 14 年) -2006 (平成 18 年) 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 だった。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の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。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 8 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。

基礎的研究では、気道上皮由来の培養細胞を用いた研究で、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になった。ヒト表皮細胞を用いた研究にて、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 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。実験動物を用いた研究にて、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、初回吸収が抑制され、糞中排泄が促進された。また、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た。resveratrol の臨床応用を目指す研究の一環として、ラットを用いて経口、皮下および経皮投与における resveratrol の 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。

2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-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。

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。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している。患者への広報のため、パンフレットや油症新聞も発行している。

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か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. 班の総括と研究会議開催
 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バレンの臨床試験

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を行う。

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を行

う。

C. 結果および考察

1. 油症患者検診結果

油症患者データベースは検診時に用い、患者の健康増進指導に活用している。

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。内科の自覚症状では関節痛、全身倦怠感、しびれ感の訴えが多かった。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。長崎県での眼科検診で網膜血管の高血圧性変化と動脈硬化性変化を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、高血圧性変化と網膜細動脈硬化性変化共に認定患者の方が高度である傾向が見られた。また、2004年と2008年の結果を比較検討したところ、高血圧性変化は不変だったが、動脈硬化性変化は有意に悪化していた($p=0.0004$)。皮膚症状は徐々に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ざ瘡や面皰など油症特有の症状が認められている。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。また、2007年度福岡県と長崎県油症検診の受診者357名に対して、骨密度を測定した。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。

患者の高齢化とともに、油症特有の症状に、加齢に伴う症状が加わる傾向にある。今後、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

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を把握し、高齢化に伴い健康に対する不安を抱く認定患者の健康相談を行うために、2002年に開始された油症相談員事業を継続している。油症相談員による聞き取り、もしくは文書にて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、骨粗鬆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た。パンフレット、ホームページ、あるいは直接書面にて研究内容を患者に伝達した。さらに患者への情報提供のために、油症新聞を定期的に発行した。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は、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および油症一斉検診結果の集計およびデータベースの構築

2006年度に14名、2007年度に6名、2008年度に6名を新たに油症患者と認定でき、全認定患者は1,924名になった

(2008年12月末現在)。生存状況および死因の追跡調査は、油症患者の居住地、または居住していたとされる地域の行政機関の協力を得て実施している。なお、2007年12月末現在における全認定患者1918名中、生存の確認がとれている者が1384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。

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。

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。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。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。

5. 油症患者の臨床症状を軽減するための臨床試験

1) 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で行った。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・痰に対しては麦門冬湯、しびれに対しては牛車腎気丸、全身倦怠感に対しては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った。

2) コレスチミド(コレバイン)内服療法

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開始した。2007年福岡市および五島地方において15名に対し実施した。2008年から2009年にかけてさらに福岡市、北九州市、長崎市・五島地区においてそれぞれ4名、5名、8名の計17名の登録が得られ、2009年1月現在実施中である。

3) アダパレン外用療法

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. 検診時の血液検査、尿検査、腹部超音波検査など検査項目の解析

油症検診における身体所見、臨床検査値、腹部超音波検査所見より、油症患者の脂質・糖代謝異常、高血圧症などの実態を検討した。2006年度の福岡県油症検診受診者119例(男性48例、女性71例、平均年齢66.8±11.6歳)の結果を検討した。Body mass index(BMI)は、平均22.79±3.15 kg/m²だった。腹部超音波検査にてbright liver(BL)を118例中85例(72%)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)の増加を8例(6.7%)に認めた。また、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を認める群と認めない群を比較すると、認める群では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。2007年度の福岡油症検診を受診した認定患者149例(男性65例、女性84例)中、腹部超音波検査にてBLは47例(31.5%)に認めた。

2006年度福岡県油症検診を受診した女性94例について女性ホルモン値と血液中PCB、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負の相関を有意に認め、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、プロゲステロンの間の相関について検討したところ、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に低下していた。

2007年度福岡県油症検診受診者201名の抗核抗体、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。血中PCBおよび2,3,4,7,8-PeCDF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。抗核抗体は、血中PCBおよび2,3,4,7,8-PeCDF低濃度群に比べ高濃度群において有意に高頻度に認められた。

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。

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。

7. 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。

8. 油症患者の骨・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(身長の下や背中への曲がり、転倒による骨折など)と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名を対象に、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。

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。

9. 油症患者にみられる末梢神経障害の評価

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。

10. 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

1) 流産、早産のリスクの解析

2005年に行った婦人科問診調査にて回答が得られた287名のうち、1958年以降の妊娠・分娩214例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。その結果、妊娠・分娩した時期を10年区切りで比較すると、油症発症後の10年間は油症発症の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倍程度上昇していた。

2) 月経異常の解析

2005年に行った婦人科問診調査にて回答が得られた287名のうち、1968年油症発症以降に初経となった111例を解析の対象とした。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。

3) 閉経年齢の解析

2005年度に行った婦人科問診調査のなかで回答が得られた287名うち、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。

11. 油症患者血液中PCBなど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、福岡県を除きバックドカラムGC/ECD検出器を用いた分析法で行っていた。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ため、2008年度からPCB、PCQの分析は福岡、長崎、広島班ではこれまで通り追跡班で行い、その他の追跡班分は福岡県で一括して分析するように変更した。また、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、健常人体内のPCDF類実態調査

2002（平成14年）-2006（平成18年）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。

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2002-2006年のTotal TEQの平均値

（122.2~136.4 pg/g lipid）の約1/2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160pg/g

lipidであった。さらに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50pg/g lipid以上であった。

1.3. 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

1) 2005年度の油症検診における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年当時のざ瘡様皮疹（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。

2) 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。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。

1.4. 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、