

200939048A

平成21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21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 古江 増隆

平成22（2010）年3月

平成21年度 総括・分担研究報告書

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

## 平成21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

赤羽 学 (奈良県立医科大学健康政策医学講座 講師)

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)

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)

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)

栄 信孝 (九州大学病院神経内科 助教)

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)

月森 清巳 (福岡市立こども病院 周産期医療企画部長)

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 講師)

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 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)
- 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)
- 東 晃一 (九州大学大学院病態機能内科学)
- 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)
- 今村知明 (奈良県立医科大学健康政策医学講座 教授)
- 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)
- 片岡恭一郎 (福岡県保健環境研究所企画情報管理課 研究員)
- 梶原淳睦 (福岡県保健環境研究所生活化学課 専門研究員)
- 神奈川芳行 (東京大学医学部付属病院企画情報運営部)
- 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)
- 黒川陽一 (福岡県保健環境研究所生活化学課 課長)
- 小池創一 (東京大学医学部付属病院企画情報運営部 准教授)
- 桜井利彦 (福岡県保健環境研究所企画情報管理課 課長)
- 佐藤伸一 (東京大学大学院医学系研究科皮膚科学 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 講師)
- 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・学術研究員)
- 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 研究員)
- 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 専門研究員)
- 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 (東京大学医学部付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)
- 宮脇 崇 (福岡県保健環境研究所計測技術課 主任技師)
- 師井洋一 (九州大学大学院医学研究院皮膚科学分野 准教授)
- 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21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……………01  
研究代表者 古江 増隆

### II. 平成21年度分担研究報告書

01. 油症認定患者追跡調査……………08  
研究分担者 吉村 健清  
研究協力者 小野塚 大介
02. 油症の健康影響に関する疫学的研究……………10  
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
03. 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……………19  
研究分担者 赤峰昭文  
研究協力者 橋口 勇
04. 油症検診における油症患者の皮膚症状の推移……………30  
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
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  
治療法の開発等に関する研究……………35  
研究分担者 石橋達朗
06. 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……………36  
研究分担者 限上武志  
研究協力者 北岡 隆
07. 福岡県油症患者における骨密度の解析……………39  
研究分担者 岩本幸英  
研究協力者 福土純一, 徳永章二

08. 油症患者の自覚症状と他覚的神経障害の変化の検討…………… 4 4  
研究分担者 栄 信孝  
研究協力者 吉良潤一, 大八木保政
09. カネミ油症検診者の血清アルドラーゼ、血清 CK 年次変化と骨代謝マーカー…………… 4 9  
研究分担者 吉村俊朗  
研究協力者 中野治郎
10. 油症患者におけるリンパ球幼若化反応の検討…………… 5 9  
研究分担者 辻 博
11. 油症患者におけるヘリコバクター・ピロリ感染と胃癌の検討…………… 6 3  
研究分担者 松本主之  
研究協力者 東 晃一
12. 油症患者血液中の PCDF 類実態調査…………… 6 5  
研究分担者 吉村健清  
研究協力者 梶原淳睦, 黒川陽一, 平川博仙, 堀 就英, 中川礼子,  
芦塚由紀, 新谷依子, 飛石和大, 安武大輔, 宮脇 崇,  
桜井利彦, 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
13. 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…………… 7 4  
研究分担者 吉村健清  
研究協力者 梶原淳睦, 平川博仙, 堀 就英, 安武大輔, 戸高 尊,  
飯田隆雄
14. 油症についての疫学・統計学的研究  
—油症検診受診者における 2, 3, 4, 7, 8-塩化ジベンゾフラン血中濃度の時間変化—…………… 7 9  
研究分担者 徳永章二
15. 油症患者の血中ダイオキシン類の半減期の関係に関する研究…………… 8 4  
研究分担者 赤羽 学  
研究協力者 松本伸哉, 今村知明, 小池創一, 神奈川芳行
16. 油症患者の血中 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF の半減期と症状の関係に関する研究…………… 9 4  
研究分担者 赤羽 学  
研究協力者 松本伸哉, 今村知明, 小池創一, 神奈川芳行

17. 油症患者におけるアトピー性皮膚炎有病率、血清 IgE および TARC 濃度に関する研究…………… 1 0 1  
研究分担者 内 博史
18. 油症認定患者における IL-22 の検討…………… 1 1 0  
研究分担者 清水和宏  
研究協力者 穂山雄一郎, 佐藤伸一
19. 油症患者血中 soluble CD163 の検討…………… 1 1 6  
研究分担者 清水和宏  
研究協力者 佐藤伸一, 穂山雄一郎
20. 油症患者における婦人科疾患に関する研究…………… 1 1 9  
研究分担者 月森清巳
21. 胎児性油症の原因物質に関する研究…………… 1 2 2  
研究分担者 長山淳哉
22. TCDD 誘導肺傷害マウスモデルの SP-D, CC10 発現に関する研究 …… 1 2 7  
研究分担者 中西洋一
23. 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：  
ヒト表皮細胞における benzo(a)pyrene 誘導性の炎症反応について…………… 1 3 0  
研究分担者 内 博史  
研究協力者 辻 学, 高原正和, 師井洋一, 古江増隆, 三苫千景
24. ヒト細胞におけるケトコナゾール (ketoconazole: KCZ) の新しい効果：  
KCZ は aryl hydrocarbon receptor signaling を介して  
Nuclear Factor-Erythroid 2-related factor 2 の発現を誘導し、  
酸化・電子ストレスに対する解毒酵素群を発現する。…………… 1 3 7  
研究分担者 内 博史  
研究協力者 辻 学, 高原正和, 師井洋一, 古江増隆, 三苫千景
25. ダイオキシン受容体 (aryl hydrocarbon receptor) シグナルによる  
気道上皮細胞の機能解析…………… 1 5 2  
研究分担者 内 博史  
研究協力者 千葉貴人, 三苫千景

26.	2, 2', 3, 4, 4', 5'-六塩素化ビフェニル(CB138)のモルモットにおける in vivo代謝	157
	研究分担者 古賀信幸 研究協力者 太田千穂	
27.	$\alpha$ -リポ酸の TCDD 急性毒性に対する効果	164
	研究分担者 山田英之 研究協力者 石井祐次, 石田卓巳	
28.	Resveratrol によるダイオキシン毒性軽減の試み： 食物成分の併用に伴う resveratrol の bioavailability への影響	174
	研究分担者 山田英之 研究協力者 石井祐次, 石田卓巳	
III.	研究成果の刊行に関する一覧表	182



## 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、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。2009 年度に新たに認定された 9 名を含めると、2009 年 12 月末現在における全認定患者数は 1, 933 名であった。油症患者に残存する症状を把握し、その症状とダイオキシン類濃度や各種検査項目との関連性について解析し、ダイオキシン類が生体へ及ぼす慢性の影響を検討した。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。また、今年度は油症の諸症状を軽減するために、ダイオキシン類の排泄を促進するコレステラミドの内服試験を継続し、ざ瘡の治療薬であるアダパレンの外用試験を新たに開始した。

眼科検診では、眼脂過多の自覚症状が多いが、程度は軽度で油症の影響とは考えにくかった。70 歳以上の認定患者で網膜血管の動脈硬化性変化が低い傾向にあり、血中 HDL コレステロール高値の影響が推測された。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。2007 年度の福岡県検診受診者の骨密度を解析したところ、男女共に年齢およびダイオキシン類濃度と負の関連を認めた。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いた。

油症患者の血液中ダイオキシン類濃度の結果を解析したところ、2008 年度の油症認定患者の平均 TEQ は 66.6 pg/g lipid だった。2001 年から 2007 年までの血中 PeCDF 濃度の時間的変化を調べたところ、男性では年齢が高いほど、女性では体脂肪割合が高いほど PeCDF が減少しがたい傾向があった。血中半減期レベルは 6-34 年で、一部の対象者群では減少が見られなかった。ダイオキシン類間の半減期の関係を検討したところ、PeCDF が高値の患者は 3, 3, 4, 4, 5, 5-HxCB 濃度が高い傾向にあった。全油症認定患者 1131 名におけるアトピー性皮膚炎の有病率は平均 5.7% だった。また、油症患者では健常人と比べて自己免疫の制御に関与しているヘルパー T17 細胞が産生する IL-22 値の低下が認められた。油症患者で母体と胎児ダイオキシン類移行動態について検討した結果、油症児におけるダイオキシン類 TEQ 濃度は母親と比して有意に低値で、正常健常人の値と有意差はみられなかった。また、油症患者の母親から 1970-73 年に生まれた胎児性油症患者と 1981-92 年に生まれた未認定児の保存臍帯血に存在する PCB 類濃度を測定したところ、健常人の児より数倍高濃度であった。

基礎的研究では、TCDD 誘導肺障害マウスモデルにて、マウス肺組織での SP-D 産生の亢進が認められ、TCDD による肺胞上皮の傷害を反映していると考えられた。たばこに含まれる benzo(a)pyrene (BaP) はヒト表皮細胞に作用して arylhydrocarbon receptor (AhR) シグナル経路によって生じた reactive oxygen species (ROS) によって IL-8 の産生を増加した。また、抗炎症作用を有する抗真菌剤であるケトコナゾール(ketoconazole:KCZ) はヒト表皮細胞の AhR シグナルを活性化した。また、KCZ は酸化・電化ストレスを軽減するのに重要なタンパクである Nuclear factor-erythroid 2-related 2 (Nrf2) の発現を誘導し、BaP によって誘導される IL-8 と DNA 障害のマーカーである 8-OhdG 産生を抑制したため、ダイオキシン類の毒性を軽減する有用な薬剤となりうる可能性が示唆された。さらに BaP はヒト気道上皮細胞に作用してムチンの産生上昇が確認され、油症患者の咳や痰症状に関与すると考えられた。また、 $\alpha$ -リポ酸はダイオキシン類によって惹起される酸化的ストレスに対しては用量依存的な軽減効果を示した。

最後に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 PCB とダイオキシン類を直接摂取した、人類史上きわめてまれな事例である。ダイオキシン類が人体にこれほど長期間にわたって及ぼす影響については明確になっていない。2002年、全国一斉検診にて生体内に微量に存在する PCDF の測定が始まり8年が経過した。蓄積したデータを解析し、生体内でのダイオキシン類濃度の推移、油症患者の症状、検診検査項目との関連性について解析、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関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. 班長は、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）センター長を兼任する。
2. 班の総括と研究会議開催
3. 油症検診の実施（各自治体に委託）と検診結果の全国集計
4. 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。
5. 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。

### 6. 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。

#### 7. 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。

#### 8. 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

2009 年度に新たに認定された 9 名を含めると、2009 年 12 月末現在における全認定患者数は 1,933 名であった。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、症状は軽度で油症に伴う影響とは考えにくかった。長崎県検診では、70 歳以上の認定患者で網膜血管の動脈硬

化性変化が低い傾向にあり、血中 HDL コレステロール高値の影響が推測された。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。2007 年度の福岡県検診受診者の骨密度を解析したところ、男女共に年齢およびダイオキシン類濃度と負の関連を認めた。

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

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 年に油症相談員事業を開始し、継続している。

### 3. 情報の提示

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。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](http://www.kyudai-derm.org/yusho_kenkyu/index.html) として掲載した。2009 年あらたに“油症研究 II 治療と研究の最前線”を刊行した。

### 4. 油症認定患者追跡調査およびデータベースの構築

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。2009年度に新たに認定された9名を含めると、2009年12月末現在における全認定患者数は1,933名になった。このうち、生存の確認がとれている者が1,384名、死亡の確認がとれている者が519名、生死不明の者が30名であった。

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。2008年度データベースには1986年度から2008年度検診までの検診受診者1,442名が登録されている。

#### 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 (コレバイン) 内服療法

ダイオキシ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継続した。2009年は福岡市であらたに2名の登録が得られた。血液中ダイオキシシン類濃度の推移について、現在解析、検討中である。

##### 2) 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は、福岡市、北九州市、長崎市・五島地区においてそれぞれ7名、2名、6名の計15名の登録が得られ、施行した。

#### 6. 検診時の血液検査、尿検査など検査項目の解析

油症患者に認める血清クレアチン・キナーゼの上昇と血清アルドラーゼ値の低下といった異常率は年々低下していた。骨粗鬆症群で血清I型コラーゲン架橋N-テロペプチド (type I collagen cross-linked N-telopeptide: NTX) の増加を認めたが、血清骨型アルカリフォスファターゼは変化がなかった。また、受診者では尿中のNTX値は低下していたが、踵骨骨密度の低下および骨粗鬆症の増加はなかった。PCBは骨代謝を抑制し骨密度

を低下されるが、その影響は少ないと推測された。

#### 7. 油症患者におけるリンパ球幼若化反応の検討

2009年度福岡県油症一斉検診の受診者200例についてPHAおよびCon-Aによるリンパ球幼若化反応を測定し、血中PCB濃度および血中

2, 3, 4, 7, 8-pentachlorodibenzofuran

(PeCDF)濃度との関連について検討した。血中PCB濃度とPHAによるリンパ球幼若化反応、Con Aによるリンパ球幼若化反応の間に有意の負の相関を認め、血中PCB高濃度群において低濃度群に比べPHAによるリンパ球幼若化反応、Con Aによるリンパ球幼若化反応の有意の低下を認めた。血中2, 3, 4, 7, 8-PeCDF濃度とPHAによるリンパ球幼若化反応、Con Aによるリンパ球幼若化反応の間に相関をみなかったが、血中2, 3, 4, 7, 8-PeCDF高濃度群において低濃度群に比べPHAによるリンパ球幼若化反応、Con Aによるリンパ球幼若化反応の有意の低下を認めた。

#### 8. 油症患者の骨・関節病変の臨床的研究

2007年度福岡県油症一斉検診の受診者196名において骨密度を測定して、ダイオキシシン類濃度との関連について検討した結果、骨密度は男女ともに、年齢およびダイオキシシン類濃度と負の相関を認めた。

#### 9. 油症患者にみられる末梢神経障害の評価

これまでに1968年、1980年、2002年、2007年と経時的に油症患者の末梢神経障害を報告してきた。自覚的感覚異常は1968年が39.1%、その後46.2%、59.4%、64.3%と増加し、他覚的感覚異常は当初21.7%、その後7.7%、16.7%、13.4%と

減少していた。慢性期油症患者で想定される小径線維ニューロパチーは、その病態の特定として客観的評価が難しい。神経所見や温度閾値検査、ニューロメーターを含む神経電気生理学的検査に加え、皮膚パッチ生検も有用であると考えられる。

#### 1 0. 油症患者血液中の PCDF 類実態調査

2008 年度は受診者のうち未認定者 174 名と油症認定者のうち過去 3 年以内に受診歴のない認定者 105 名の血中ダイオキシン濃度を測定した。2008 年度の認定者の平均 Total TEQ は 66.6 pg/g lipid だった。2001 年から 2008 年までの 8 年間の認定者の検体数は 1606 件であるが、認定患者の実数は 611 名で、全認定患者 1912 名の約 32% だった。内訳は男性 300 名、女性 311 名、平均年齢は 65.3 歳、血中 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF 濃度の平均は 140 pg/g lipid だった。しかし、受診認定者の約 50% は PeCDF 50 pg/g lipid 以下だった。

#### 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

血液中 PCB 濃度の測定、分析データの信頼性を確保するため、国内の 5 分析機関に依頼し、同一試料を用いたクロスチェックを実施した。その結果、total PCB 濃度をはじめ、主要同族体および異性体濃度は各分析機関ともよく一致していた。

#### 1 2. 油症検診受診者における 2, 3, 4, 7, 8-塩化ベンゾジフラン血中濃度の時間変化

2, 3, 4, 7, 8-PeCDF (PeCDF) の血中レベルの時間的変化を調べた。2001 年から 2007 年までの受診者のうち 340 名を解析の対象とした。男性では年齢が高いほど、女性では体脂肪割合が高いほど PeCDF が減少しがたい傾向があった。また、血中レベル

の半減期は 6-34 年で、一部の対象群では減少が見られなかった。解析対象者の約 2/3 を占める高、中 PeCDF 濃度の患者では、自然経過にて一般住民レベルまで濃度が低下しない可能性も考えられる。

#### 1 3. 油症患者の血中ダイオキシン類の半減期の関係に関する研究

油症患者のダイオキシン類の化合物間の半減期の関係について比較した。今回測定したダイオキシン類の中で、PeCDF が高値の患者の場合、低値の患者に比べて、3, 3, 4, 4, 5, 5-HxCB (HxCB) の濃度が高く、HxCB を供給する機構が存在する可能性が考えられた。また、PeCDF の半減期と症状の関係について解析したところ、検査項目・症状のうち、1) 骨密度 BMD、2) 赤血球数、3) スギ特異的 IgE (クラス) との間に関係が強いと判断された。

#### 1 4. 油症患者におけるアトピー性皮膚炎有病率、血清 IgE および TARC 濃度に関する研究

生存する全油症認定患者のうち回答の得られた 1, 131 名のアトピー性皮膚炎の生涯有病率は平均 5.7% だった。一方、2009 年福岡、長崎県油症検診を受診した未認定者 147 名にも同様のアンケートを実施し、有病率は 13.6% であった。2007 年、2008 年度検診を受診した認定者 448 名と未認定者 177 名での血清 IgE 値には有意差は認めず、血中ダイオキシン類濃度との相関も認められなかった。また、これまでに福岡県油症検診を受診した認定者 133 名と未認定者 94 名での血清 thymus and activation-regulated chemokine (TARC) 値には有意差は認めず、血中ダイオキシン類濃度との相関も認められなかった。

#### 1 5. 油症認定患者における IL-22 の役割と血中可溶性 CD163 の検討

油症患者では健常人と比べて、自己免疫の制御に関与しているヘルパーT17細胞が産生するIL-22値の低下が認められた。PCBはその代謝過程でsuperoxideを発生するため、高PCB血症である油症は酸化ストレス状態といえる。酸化ストレスの亢進によりCD163は単核球膜上から血液中にsoluble CD163としてその量を増す。認定患者と健常人の血清中のsoluble CD163を測定して比較したが、有意差は認めなかった。

#### 16. 油症患者における婦人科疾患に関する研究

油症検診受診者の中で、母児双方の血中ダイオキシン類濃度測定した母親16例、その児26例のうち、人工栄養を行った母児11組(母親9例、児11例)を解析の対象とした。油症児におけるダイオキシン類の血中TEQ濃度は母親の値と比して有意に低値を示し、正常健常人の値と有意差はなかった。油症子宮内暴露においてはダイオキシン類の児への移行は少なく、胎盤のバリア機能が存在することが示唆された。

#### 17. 胎児性油症の原因物質に関する研究

油症患者の母親から1970-73年に生まれた胎児性油症患者と1981-92年に生まれた未認定児の保存臍帯血に存在するPCB類濃度を測定したところ、健常人の児と比較して3種のダイオキシン様PCBs、2,3,3',4,4',5-HxCB、2,3,3',4,4',5'-HxCB、および2,3,3',4,4',5,5'-HpCBの濃度が数倍高濃度であった。これらの油症特徴的なダイオキシン様PCBsを活用することにより、新しい油症診断手法開発の可能性が示唆された。

#### 18. 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) TCDD誘導肺障害マウスモデルにおけるSP-D、CC10発現に関する研究

マウスを用いて

2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD)を摂食させ、肺組織でのSP-D、CC10タンパクの発現を免疫組織学的に検討した結果、SP-D産生亢進が認められた。

#### 2) ダイオキシン類がヒト表皮細胞に作用して誘導される炎症反応についての研究

##### ① Aryl hydrocarbon receptor (AhR)シグナルを介したケモカインやサイトカインの産生について

たばこに含まれるbenzo(a)pyrene (BaP)はヒト表皮細胞に作用してarylhydrocarbon receptor (AhR)シグナル経路を活性化し、炎症性サイトカインの一つであるIL-8の産生を亢進する。これには、reactive oxygen species (ROS)の産生増加の必要性が確認された。

##### ② ヒト表皮細胞における抗真菌剤ケトコナゾール(ketoconazole:KCZ)の新しい効果

また、抗炎症作用を有する抗真菌剤であるケトコナゾール(ketoconazole:KCZ)はヒト表皮細胞のAhRシグナルを活性化した。また、KCZは酸化・電化ストレスを軽減するのに重要なタンパクであるNuclear factor-erythroid 2-related 2 (Nrf2)の発現を誘導し、BaPによって誘導されるIL-8とDNA障害のマーカーである8-OHdG産生を抑制したため、ダイオキシン類の毒性を軽減する有用な薬剤となりうる可能性が示唆された。

#### 3) ダイオキシン受容体(aryl hydrocarbon receptor:AhR)シグナルによる気道上皮細胞の機能解析

ヒト気道上皮細胞株を用いてAhRを刺激し、産生する接着分子、サイトカイン産生、ムチン産生を測定した。その結果、

ムチン産生の増強が認められ、ダイオキシン類化合物による AhR の活性化が気道粘液産生増強を開始、咳や痰などの呼吸器障害に関与している可能性が示唆された。

#### 4) 2,2',3,4,4',5'-六塩化ビフェニル (CB138) のモルモットにおける in vivo 代謝

ヒト血液中には CB153 や CB138 など未変化体に加え、PCB 代謝物が存在する。ヒト肝では代謝物のうち 3'-OH-CB138 が特異的に高濃度に分布することが報告されている。モルモットを用いて、CB138 の in vivo での代謝物の血中、肝中、糞中への分布を調べた。その結果、3'-OH 代謝物は特に肝への分布が多く、3-OH-CB138 はヒトと同様に、肝に高い親和性を有することが示唆された。

#### 5) α-リポ酸の TCDD 急性毒性に対する効果

ダイオキシン類の急性毒性に対するα-リポ酸の効果を検証した。その結果、α-リポ酸は TCDD による体重増加抑制、肝肥大、胸腺萎縮に対して軽減効果は認めず、芳香族炭化水素受容体の活性化に対して影響を示さなかったが、酸化ストレスの惹起に対しては用量依存的な軽減効果を示した。

#### 6) Resveratrol によるダイオキシン毒性軽減の試み：食物成分の併用に伴う resveratrol の bioavailability への影響

赤ワインなどに含まれる resveratrol は、ダイオキシンの中毒症状に対して有効であることが明らかになっている。食物成分の併用が、resveratrol の生物学的利用率に及ぼす影響を調べた。その結果、赤ワイン中のポリフェノールやエタノールは、resveratrol の生物学的利用率を軽減される因子となりうるということが明らかになった。

## D. 結論

2009 年度に新たに認定された 9 名を含めて、全認定患者数は 1,933 名になった。検診結果では、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いた。

血液中ダイオキシン類濃度測定が開始し、8 年経過し、結果の蓄積、解析が進んでいる。2009 年度明らかになった新しい知見を示す。検診受診者の骨密度は、男女ともに年齢およびダイオキシン類濃度と負の関連を認めた。2001 年から 2007 年までの血中 PeCDF 濃度の時間的変化を調べたところ、男性では年齢が高いほど、女性では体脂肪割合が高いほど PeCDF が減少しがたい傾向があった。油症の母親の児の臍帯血 PCB 濃度は健常人と比べて高濃度だった。しかし、児の血液中ダイオキシン類濃度は正常健常人と比べ有意差は見られず、胎盤のバリア機能が示唆された。

基礎的実験では、ダイオキシン類は AhR シグナルを介して、ヒト表皮細胞に作用して炎症性サイトカインの産生を促し、気道上皮細胞に作用してムチン産生を増加することが確認された。油症患者の皮膚症状や呼吸器症状の病態解明につながると思われる。また、ヒト表皮細胞を用いた検討にて、抗真菌剤であるケトコナゾールがダイオキシン類の毒性を軽減する有用な薬剤となりうる可能性が示唆された。α-リポ酸はダイオキシン類によって惹起される酸化ストレスの惹起に対しては用量依存的な軽減効果を示した。

## E. 健康危険情報

なし。

## 分担研究報告書

### 油症認定患者追跡調査

研究分担者 吉村 健清 福岡県保健環境研究所 所長  
研究協力者 小野塚大介 福岡県保健環境研究所 主任技師

**研究要旨：**認定患者の追跡調査を引き続き実施し、生存状況および死因を明らかにするとともに、油症事件発生から 40 年以降の死亡リスク評価について検討をすすめることを目的として本研究を実施した。その結果、2009 年に新たに油症と認定された 9 名を含めると、2009 年 12 月末現在における全認定患者は 1,933 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た者が 1,384 名、死亡の確認がとれた者が 519 名、生死不明の者が 30 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。

#### A. 研究目的

認定患者の予後と死因を長期的に追跡調査し、各種疾病による死亡リスクを評価していくことは、人体におけるダイオキシン類の長期健康影響を明らかにする上で非常に重要である。我々の追跡調査の結果から、油症事件発生後 40 年間に渡る油症患者の死亡リスクについて明らかにしたところであるが、より長期に渡るダイオキシン類曝露の影響について引き続き検証していく必要がある。そこで、認定患者の追跡調査を引き続き実施し、生存状況および死因を明らかにするとともに、油症事件発生から 40 年以降の死亡リスク評価について検討をすすめることを目的とする。

#### B. 研究方法

2008 年 12 月末現在における全認定患者は、1,924 名であった。認定患者の情報には、氏名、生年月日、性別、住所地、認定地、生存確認年月日、死亡年月日等の情報が含まれている。

生存状況を確認するための追跡調査は、油症患者の居住地、または居住していたと

される自治体や関係機関の協力を得て実施した。また、これまでの調査で死因が不明であった認定患者について、認定患者データベースと厚生労働省人口動態統計死亡テープとの照合により、死亡者の死因の特定を行った。

#### (倫理面への配慮)

油症患者の個人情報については、福岡県保健環境研究所企画情報管理課の施錠可能なキャビネット内に保管しており、情報漏洩がないように十分配慮している。

#### C. 研究結果・考察

図 1 に油症認定患者数の認定年別推移を示す。また、図 2 に油症認定患者（死亡者数）の死亡年別推移を示す。認定患者数についてまとめた結果、2009 年に新たに油症と認定された 9 名を含めると、2009 年 12 月末現在における認定患者数は 1,933 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た者が 1,384 名、死亡の確認がとれた者が 519 名、生死不明の者が 30 名であった。



また、死亡の確認がとれた 519 名のうち、死因の特定が可能であったのは 498 名であった。死因別にみると、悪性新生物が最も多く 161 名であり、次いで、心疾患が 87 名、脳血管疾患が 72 名であった。

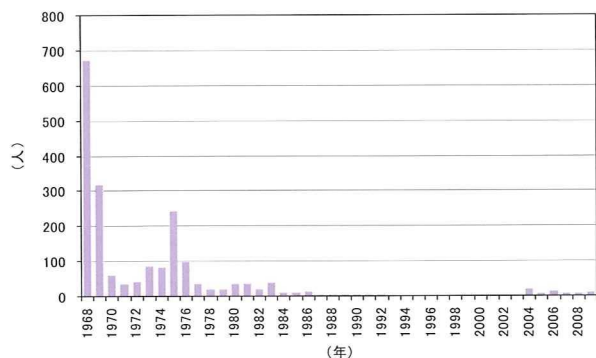


図1 油症認定患者数の認定年別推移

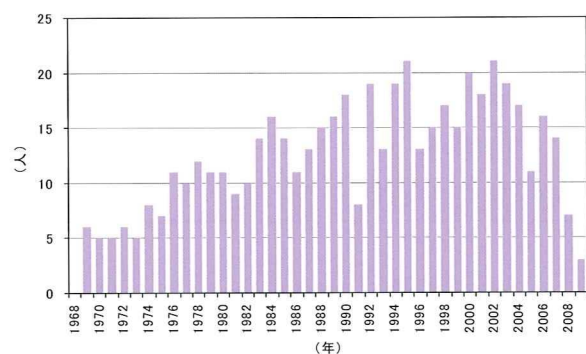


図2 油症認定患者(死亡者数)の死亡年別推移

情報を住民票情報等の公式文書によって確認し得たものではないので、暫定的な数値である。

今後、公的情報による生死確認をすすめるとともに、油症事件発生から 40 年以降の死亡リスクの解析準備をすすめていく予定である。

#### E. 研究発表

なし

#### F. 知的財産権の出願・登録状況

なし

#### D. 結論

認定患者数についてまとめた結果、2009 年に新たに油症と認定された 9 名を含めると、2009 年 12 月末現在における全認定患者は 1,933 名であった。このうち、生存の確認がとれた者が 1,384 名、死亡の確認がとれた者が 519 名、生死不明の者が 30 名であった。また、死亡の確認がとれた 519 名のうち、死因が特定できたのは 498 名であった。死因別にみると、悪性新生物が最も多く 161 名であり、次いで、心疾患が 87 名、脳血管疾患が 72 名であった。ただし、これらの結果については、すべての

## 分担研究報告書

### 油症の健康影響に関する疫学的研究

研究分担者	吉村健清	福岡県保健環境研究所	所長
研究協力者	片岡恭一郎	福岡県保健環境研究所	企画情報管理課 研究員
	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
	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

**研究要旨** 当研究班では、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。2008年度のデータベースには1986年度から2008年度検診までの検診受診者1442人が登録された。2007年度の全国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全身倦怠感、関節痛、しびれ感、頭重・頭痛、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男で約30%、女で約20%認められた。延べ約5,500人分、約27,000枚（2007年度からの累計は約7,900人分、39,000枚）の検診票を電子データ化した。新たな検査項目（骨密度検査、アレルギー検査）のデータベースの蓄積部分の変更及び検索画面の変更を行った。また、油症検診データベースのシステム構築と変遷及び1986～2008年度の全国油症検診結果の総括を行った。

#### A. 研究目的

1985年度に全国油症治療研究班（当時中村学園大学長倉恒匡徳班長）により、統一検診票による一斉検診が実施されたことに伴い、1986年度からコンピュータを用いて一元管理することになった。

当研究班では、患者の検診データの維持管理及び各年度の検診データをもとにした「全国油症検診集計結果」報告を継続して行うとともに患者集団の臨床所見や血液データの変化を明らかにすることを目的としている。

今年度は(1)2008年度全国油症一斉検診データ及びダイオキシン類データの確定化、(2)2007年度全国油症検診集計結果の報告、

(3)油症データベースの機能追加の検討、

(4)検診受診者の臨床所見等の1986年から2008年度までの全国油症検診結果の総括を行った。

#### B. 研究方法

(1)2008年度全国油症一斉検診及びダイオキシン類データの確定化

全国11の追跡班が毎年度実施する油症一斉検診の検診票は福岡県の油症追跡班事務局を経て当所に検診票の写しと電子媒体が届けられる。今年度は2008年度の検診票の写しと電子媒体とのデータ点検をした後、既登録データとの照合を行い、確定データとして保存する。また、ダイオキシン類データも検診受診者とのリンクを行い登録する。

(2)2007年度全国油症検診集計結果の報

告

前年度に確定されたデータを基に、内科 28、皮膚科 21、眼科 5、歯科 21 血液・尿・生化学検査 39 項目について油症患者データベースを用いて検診データの集計を行う。

### (3) 油症データベースの機能追加検討

データの収集、活用の面から必要な機能を洗い出し、順次システム構築を行う。

### (4) 全国油症検診結果の総括

ア 解析対象者は 1986～2008 年度の各年度の認定者とした。認定区分は検診年度時の区分を用いた。

イ 解析に用いた臨床所見項目は小児科を除く内科、皮膚科、眼科及び歯科の 56 項目とした。

これらの項目の各年の所見を「無し」（－、±、正常、純など）と「有り」（＋以上、異常、低下、亢進、不純など）の二分値に変換し、有所見率を求める。

（倫理面への配慮）

この研究に用いる個人情報の保護については配慮している。すなわち、検診票類、電子媒体はキャビネットに保管し施錠するなど、個人情報が漏洩しないように配慮している。

当該データの使用に当たっては主任研究者の同意を得るようにしている。また、当所の職員は地方自治体の職員であり、地方公務員法第 34 条により守秘義務がかせられている。

## C. 研究結果及び考察

### (1) 2008 年度全国油症一斉検診データの確定化

表 1 に 2008 年度の追跡班・認定区分別の受診者数を示す。2008 年度の受診者は 606 人で前年度の 522 人に比べ 84 人増加した。増加の内訳は、認定群は 56 人、未

認定群は 28 人だった。

追跡班別では長崎県の受診者が最も多く 221 人（前年度比+52 人）、次いで福岡県の 207 人（同+11 人）、広島県の 70 人（同+10 人）だった。

表 2 に年齢階級・認定区分別の受診者数を示す。認定群では 70 歳代が 130 人と最も多く、認定群全体の 30.2%を占めた。次いで 60 歳代 106 人の 24.6%だった。未認定群では 50 歳代が 38 人と最も多く、未認定群全体の 21.7%を占めた。次いで 70 歳代 35 人の 20.0%だった。また、未認定群では認定群よりも若年層の受診者が多い傾向にあった。中毒物質を直接摂取する可能性の低い 1968 年 10 月 14 日以降の出生者で、検診を受診した者は認定群で 10 人、未認定群で 33 人だった。

2008 年度受診者 606 人の入力データと検診票とのチェック後、エラー等の修正作業を経てデータベースに追加登録した。2008 年度の新規登録者は前年度の 94 人から 126 人に増加した。新規登録者の内訳は認定群が 67 人、未認定群が 59 人だった。追跡班別の内訳は千葉県 2 人、関東以北 7 人、愛知県 4 人、大阪府 11 人、島根県 1 人、広島県 6 人、山口県 3 人、高知県 1 人、福岡県 32 人、長崎県 56 人、鹿児島県 3 人だった。したがって、前年度検診までの登録者 1316 人に 2008 年度新規登録者 126 人を加えた 1442 人の検診データがデータベースに登録された。

また、表 3 に示すように 2008 年度の検診受診者のうちダイオキシン類（Lipid base）の測定を希望した 278 人についてデータを追加した。

2008 年度確定版油症患者データベースの CD-ROM を 11 追跡班に配布した。

### (2) 2007 年度全国油症検診集計結果

図 1 に 1986 年から 2007 年度までの油症

検診受診者の年次推移を示す。1986 年度の受診者総数 545 人から徐々に減少し、2001 年度は 262 人まで減少した。2002 年度から希望者には血中ダイオキシン類の測定が開始されたため 2002 年度には検診受診者が 393 人に増加した。以後、やや減少傾向にあったが、2005 年度は増加に転じた。

2007 年度の検診受診者は認定患者 375 人、未認定患者 147 人の計 522 人だった(表 4)。

年齢階級別では、認定群は 70 歳代が 120 人と最も多く、認定群受診者の 32.0% を占めた。未認定群は 50、60、70 歳代が各 30、24、33 人で、未認定群受診者それぞれ 20.4、16.3、22.4% を占めた(図 2)。

図 3 から図 5 に 2007 年度検診受診者の科別有所見率(項目ごとの+、+以上あるいは異常等の出現割合)を示す。認定群の内科所見の自覚症状では全身倦怠感、関節痛、しびれ感、頭重・頭痛の訴えが多く有所見率は約 60~70% を示した。一方、他覚所見の有所見率は肝胆脾エコーの約 50% を除くと約 10%~30% 程度だった。

皮膚科所見では認定群のかつてのざ瘡様皮疹は男で 46%、女で 70% の訴えだったが、2007 年度の検診時において、ざ瘡様皮疹(顔面)が認められたのは 3% 以下だった。

眼科所見では眼脂過多の訴えが男は約 18%、女で約 17% あったが、ほかの所見は 7% 以下だった。歯科の口腔所見では認定群の男の辺縁性歯周炎の有所見が 49%、女が 31% だった。色素沈着所見では認定群の歯肉の有所見が男で約 30%、女で約 20% 認められた。

図 6 に 2007 年度検診受診者のうち血中 PCB、PCQ 濃度が測定された者の統計値を示す。血中 PCB 濃度は、認定群の男の幾何

平均値が 1.40ppb、女の幾何平均値が 1.55ppb だった。認定群の PCQ 濃度は幾何平均値で男は 0.13ppb、女は 0.19ppb だった。

図 7 は 2007 年度検診受診者のうち血中ダイオキシン類(2,3,4,7,8-PeCDF、TotalTEQ)が測定された者の統計値である。認定群での 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度の男及び女の幾何平均値はそれぞれ 21.10pg/g-lipid 及び 48.18pg/g-lipid であった。

### (3) 油症データベースの機能追加の検討

骨密度検査、アレルギー検査が 2008 年度検診から全国的に実施された。それに伴い、データベースの蓄積部分の変更及び検索画面の変更を行った。

検診票の電子データ化については 2007 年度から開始されたが、本年度は全追跡班に着手し、延べ約 5,500 人分、約 27,000 枚(2007 年度からの累計は約 7,900 人分、39,000 枚)の検診票を電子データ化したところである。来年度以降も継続して進めていく予定である。

なお、油症検診データベースのシステムの構築と変遷については油症研究Ⅱの第 1 部第 5 章<sup>1)</sup>に詳述した。

### (4) 全国油症検診結果の総括

全国油症検診は 1985 年度の検診から検診票の統一が図られ実施された。同時期に統一検診票の検診結果の電子データ化が進められて、1986 年度から統一検診票のデータ処理が開始された。この全国油症検診には 1986~2008 年度までに延べ 8,212 人が受診した。また、1986~2008 年度までにデータベースに登録された受診者は総数で 1,442 人であり、その内訳は認定者 956 人、未認定者 486 人だった。

油症中毒事件が発生後 40 年を経た 2001~2008 年度における油症検診受診者の内