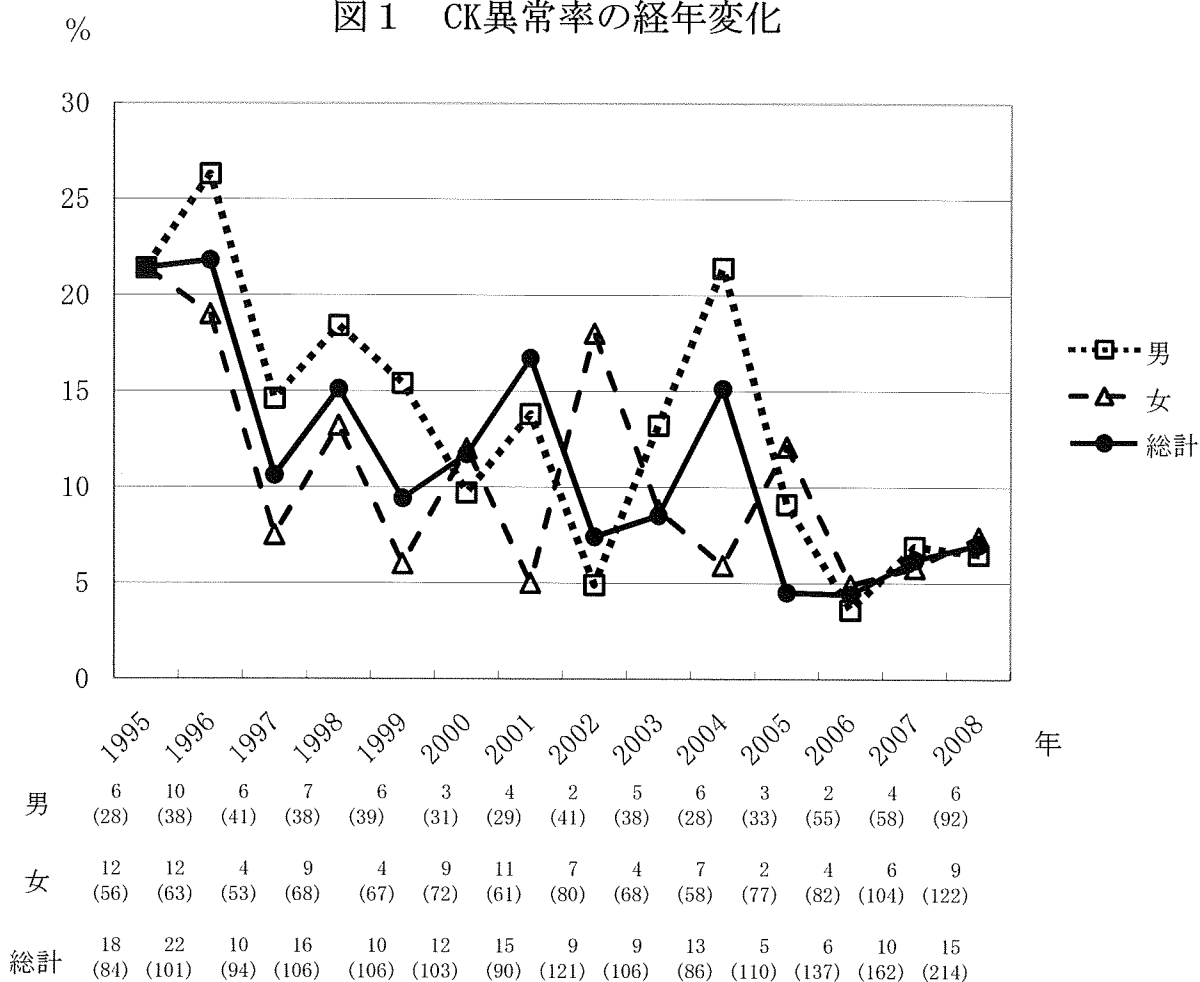


化一， 福岡医誌 92:123-234, 2001.

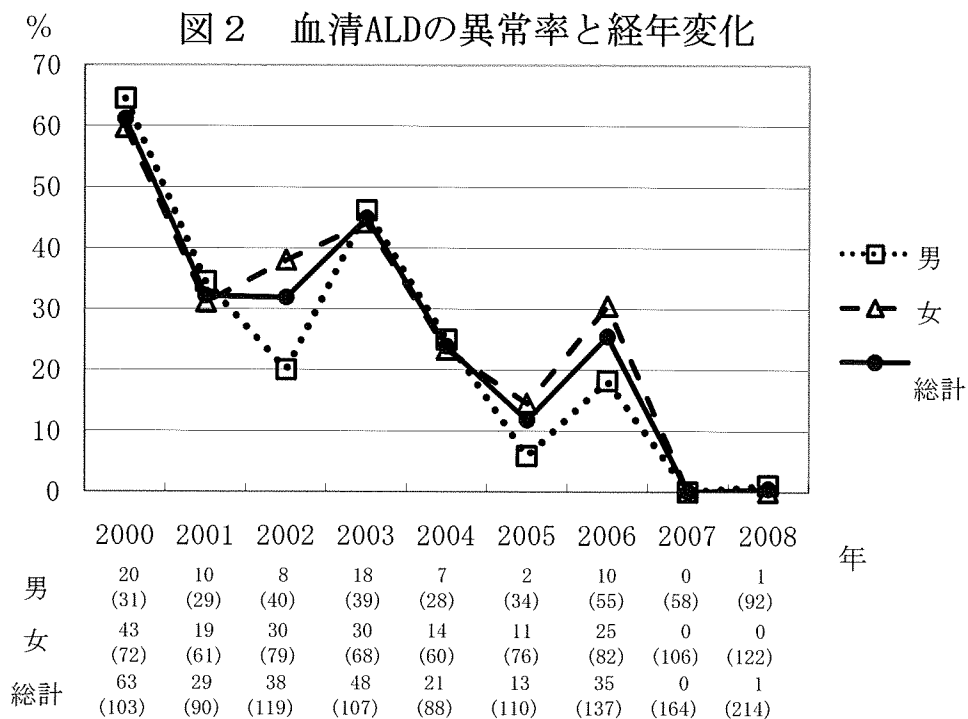
- 10) 吉村俊朗，沖田実，中野治郎、白石裕一、岩永洋、友利幸之介、岡本眞須美：カネミ油症検診者に見られる血清クレアチンキナーゼとアルドラーゼの異常， 福岡医誌 94:97-102, 2003.
- 11) 吉村俊朗，中野治郎、片岡英樹：カネミ油症検診者の血清アルドラーゼ， 福岡医誌 98:143-148, 2007.

図1 CK異常率の経年変化



括弧内の数字は受診者総数で、数字は血清CKが異常値を呈した人数

図2 血清ALDの異常率と経年変化



数値は血清ALD値が異常を呈した人数で、括弧内の数字は受診者総数

図3 橈骨BMDと踵骨スティフネス

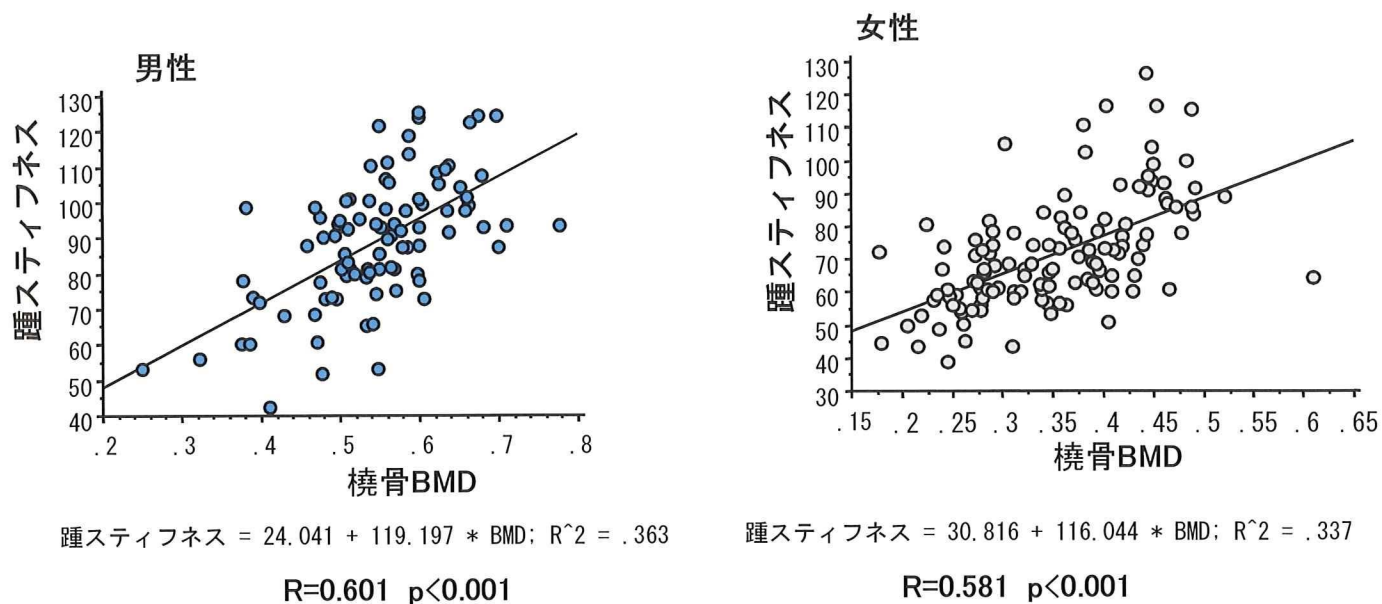


図4 橈骨骨密度と血中PCB濃度の相関

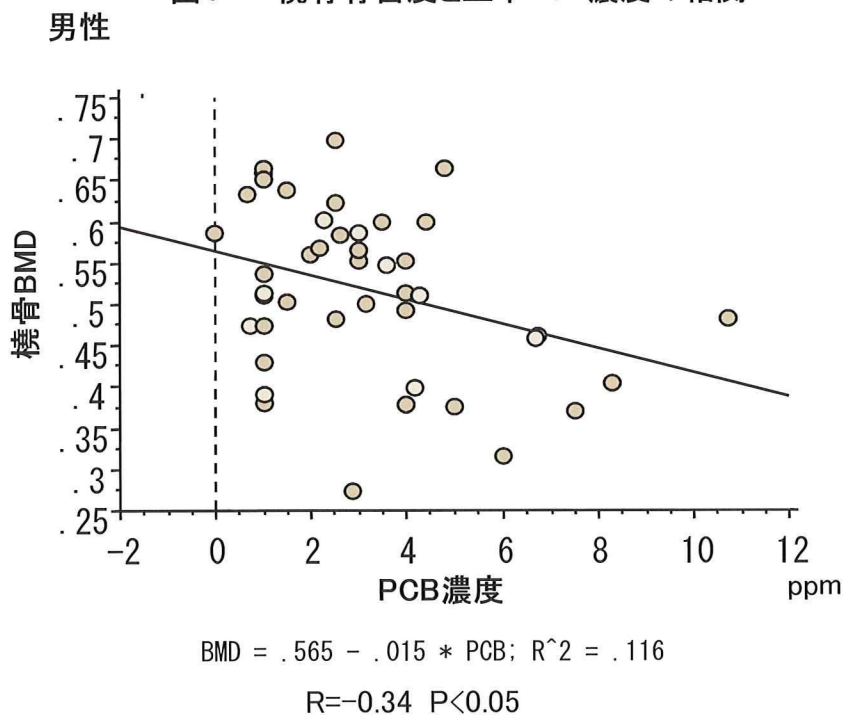


図5 橈骨骨密度とBAPの相関

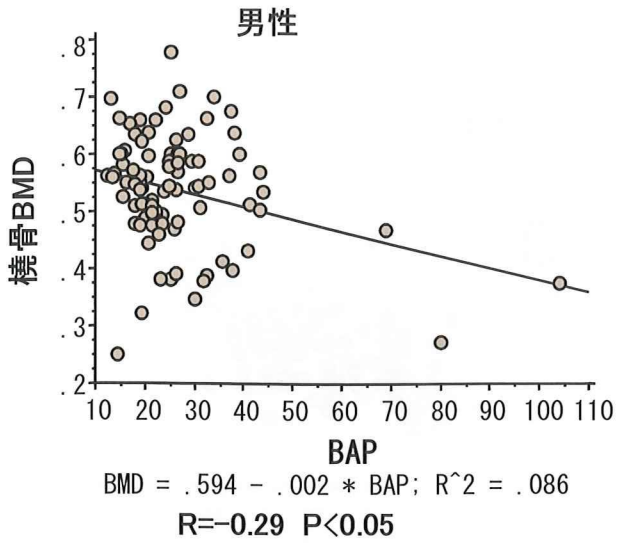


図6 橈骨骨密度とTRACP5b-の相関

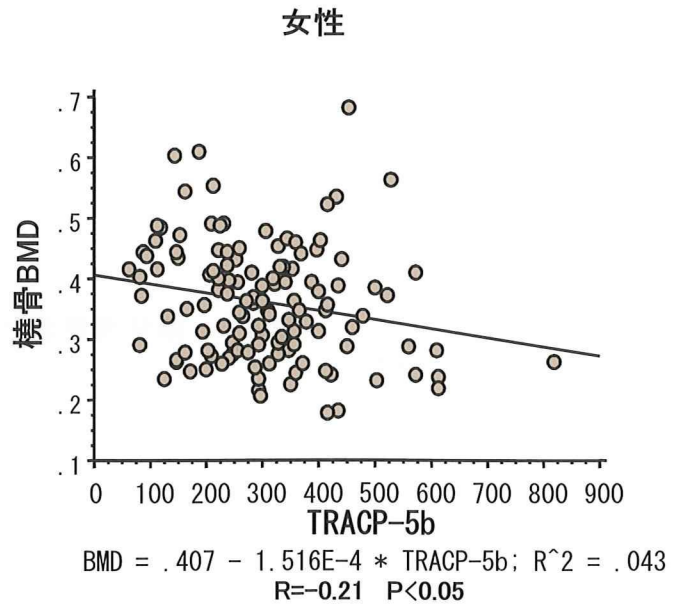
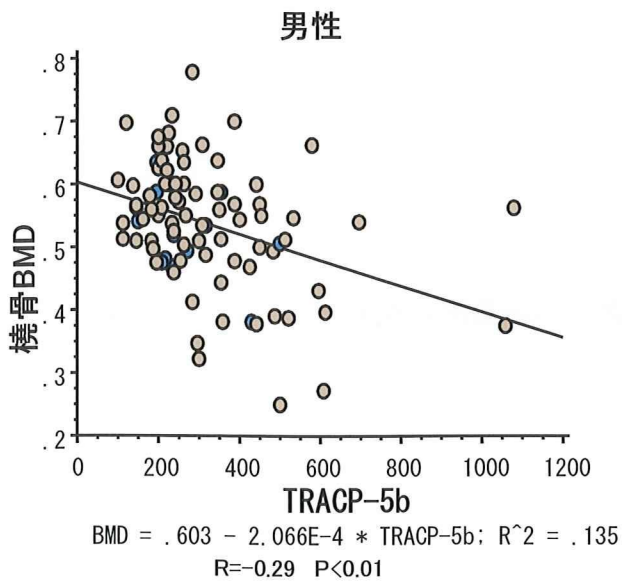


表1, 骨密度と骨代謝マーカーの健常者との比較

対象者の比較

		雲仙地区住民	カネミ油症検診者
男性	N	81	81
	平均年齢	61.6±12.4	61.8±12.8
	身長	163.4±5.9	163.0±7.9
	体重	62.3±9.2	61.8±10.6
女性	N	113	113
	平均年齢	63.6±11.3	63.8±11.7
	身長	163.4±5.9	151.9±5.9
	体重	62.3±9.2	61.8±10.6

図7 踵骨スティフネスの比較

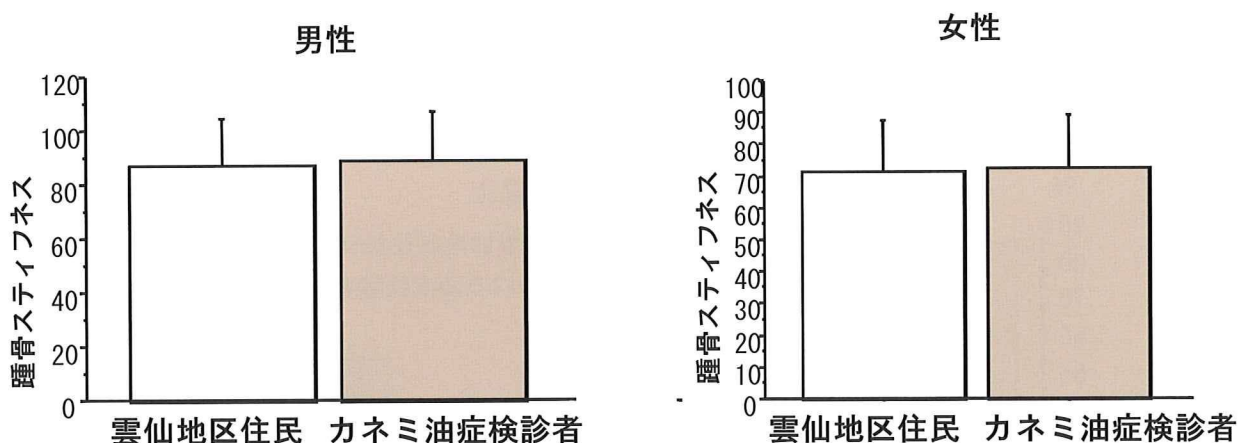


図8 尿中NTX濃度の比較

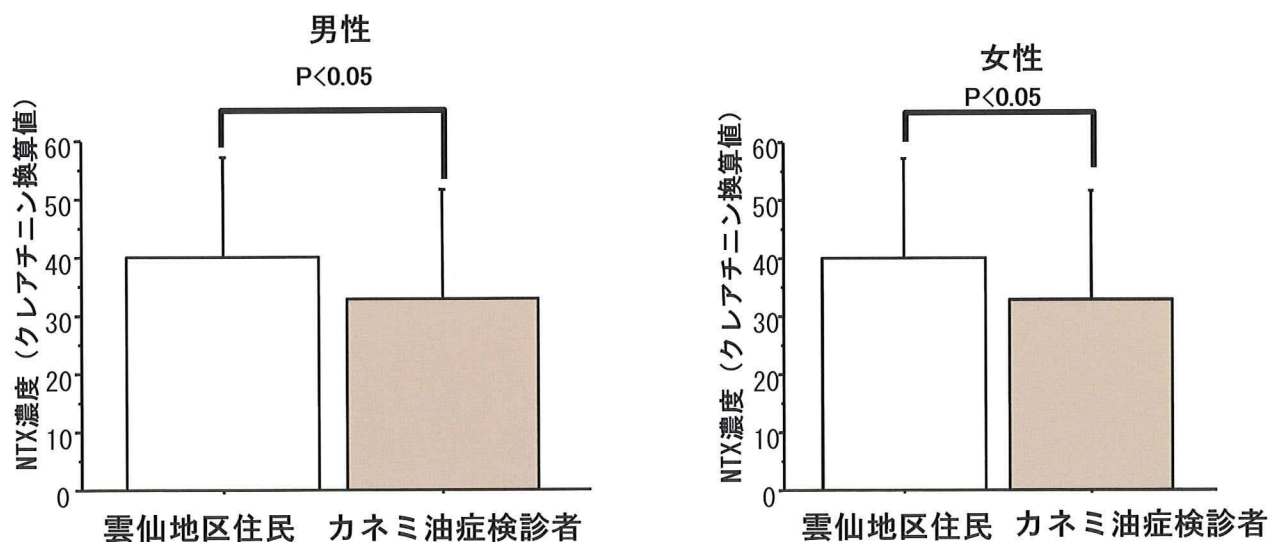
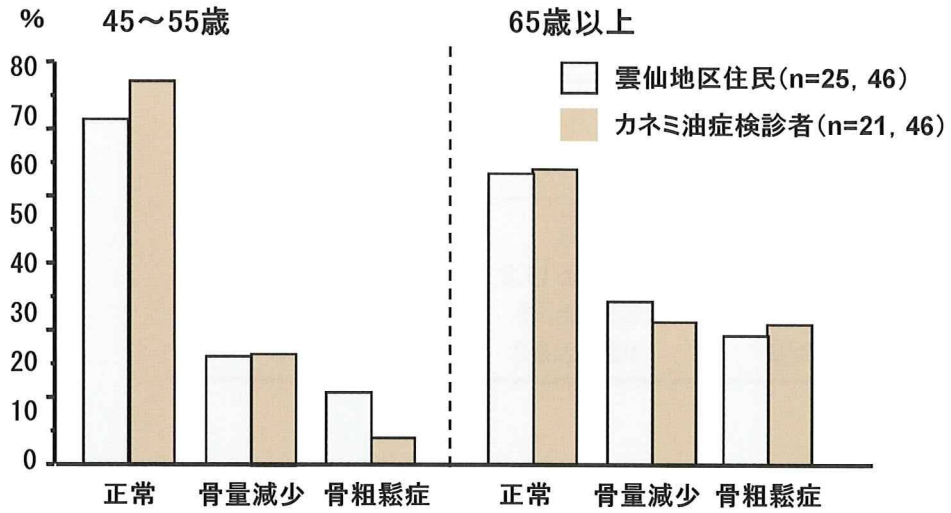
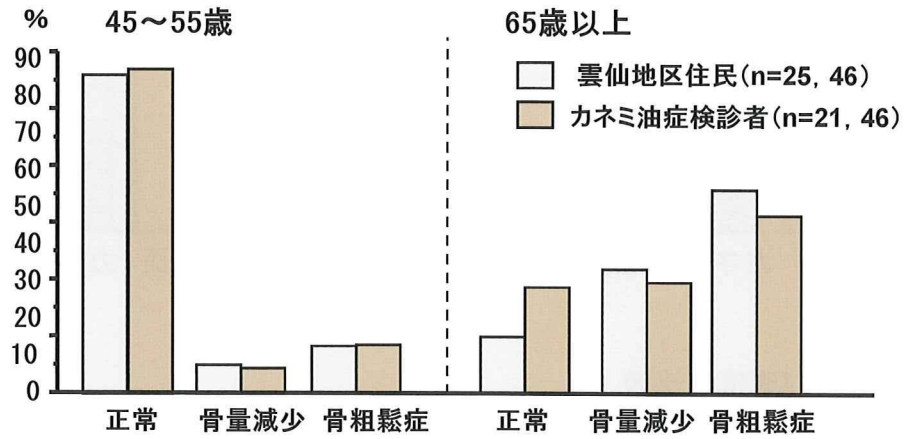


図9 骨粗鬆症の割合

(A) 男性



(B) 女性



油症患者におけるリンパ球幼若化反応の検討

研究分担者 辻 博

北九州津屋崎病院内科

研究要旨 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。

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⁾。PCDF は、狭義のダイオキシンであるポリ塩化ジベンゾ-パラ-ジオキシン (PCDD) およびコプラナー PCB とともにダイオキシン類と総称され、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²⁾。油症発生以来 40 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³⁾。2001 年度より福岡県油症一斉検診においてダイオキシン類の測定が開始され、油症患者では未だに血中 PCDF 濃度が高値であり、PCDF の体内残留が推測される⁴⁾。

最近、PCB あるいはダイオキシン類が内分泌攪乱物質として正常なホルモン作用を攪乱し、生殖機能の阻害、悪性腫瘍の発生、免疫能の低下等を引き起こす可能性が指摘されている。油症における免疫機能影響については、1996 年度福岡県油症一斉検診において血中 PCB 濃度が高値の油症患者に抗サイログロブリン抗体の出現を高頻度に認め油症患者における免疫機能の障害が推測された⁵⁾。そして、2007 年度福岡県油症一斉検診において、血中 2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofuran (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、抗核抗体を血中 2,3,4,7,8-PeCDF 低濃度群に比べ高濃度群に有意に高頻度に認め、油症における免疫グロブリン IgA およびリウマチ因子の上昇、抗核抗体の出現に PCDF が関与している可能性が考えられ、液性免疫に対する PCDF の慢性的影響が示唆された。さらに、2008 年度福岡県油症一斉検診において血中 PCB 濃度が高値の油症患者では低値の患者に比べ helper/inducer T 細胞

を示す末梢血 CD4 陽性細胞の上昇を認め、血中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度と末梢血リンパ球数、CD4 陽性細胞数の間に有意の正の相関を認め PCDF の細胞性免疫に対する慢性的影響が示唆された⁹⁾。

今回我々は、2009 年度福岡県油症一斉検診においてリンパ球機能検査として phytohemagglutinin (PHA) および concanavalin A (Con A) の mitogen 刺激によるリンパ球幼若化反応を測定し、油症原因物質である PCDF の細胞性免疫に対する慢性的影響について検討した。

B. 方法

2009 年度福岡県油症一斉検診の受診者 202 例中、PHA および Con A によるリンパ球幼若化反応の測定に同意が得られた 200 例を対象者とした。

PHA および Con A によるリンパ球幼若化反応は ³H-サイミジン取り込み能により測定した。リンパ球はヘパリン加末梢血から Ficoll-Conray 法により分離後、PBS にて洗浄し 10 % FCS 添加 RPMI 1640 培地にて 5×10^5 cells/ml に調整した。リンパ球浮遊液 0.2 ml を mitogen を添加したマイクロプレートに分注し、5 % CO₂ 培養器にて 37°C、64 時間培養後に ³H-サイミジン 0.25 μCi を加え、さらに 8 時間培養後、培養細胞をセルハーベスターにて回収、乾燥しマイクロプレートシンチレーション・ルミネッセンスカウンター (PerkinElmer, Inc., TopCount NXT) にて ³H の放射能を測定した。対照として mitogen 無添加の試料を測定した。

血中 PCB 濃度は 2009 年度福岡県油症一斉検診において測定した 200 例の測定値を用い、血中 2,3,4,7,8-pentachloro-dibenzofuran (PeCDF) 濃度は 2009 年度福岡県油症一斉検診に最も近い時期に測定した 2002 年度 2 例、2004 年度 1 例、

2005 年度 8 例、2006 年度 82 例、2007 年度 19 例、2008 年度 17 例、2009 年度 62 例の計 191 例の測定値を用い、PHA および Con A によるリンパ球幼若化反応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

2009 年度福岡県油症一斉検診を受診し、PHA および Con A によるリンパ球幼若化反応の測定に同意が得られた 200 例の内訳は女性 115 例、男性 85 例で、平均年齢は 60.8 ± 16.8 (4-92) 歳であった。血中 PCB 濃度と年齢の間に有意の正の相関 ($r=0.537$, $P<0.001$) を、血中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度と年齢の間に有意の正の相関 ($r=0.313$, $P<0.001$) を認めた。

受診者 200 例について血中 PCB 濃度とリンパ球幼若化反応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 ($r=-0.341$, $P<0.001$)、Con A によるリンパ球幼若化反応 ($r=-0.233$, $P<0.001$) の間に有意の負の相関を認めたが、対照 ($r=-0.134$) との間に相関をみなかった。血中 PCB 濃度 2.0 ppb 未満の 154 例を PCB 低濃度群、血中 PCB 濃度 2.0 ppb 以上の 46 例を PCB 高濃度群として、両群間の PHA および Con A によるリンパ球幼若化反応について検討を行なった。PCB 低濃度群の平均血中 PCB 濃度は 0.93 ± 0.52 ppb、PCB 高濃度群の平均血中 PCB 濃度は 3.10 ± 1.14 ppb であった。PHA によるリンパ球幼若化反応は PCB 高濃度群において 30907 ± 11373 cpm と PCB 低濃度群 40607 ± 15332 cpm に比べ有意の低下を認めた ($P<0.001$)。そして、Con A によるリンパ球幼若化反応も PCB 高濃

度群において 24562 ± 9765 cpm と PCB 低濃度群 30479 ± 12895 cpm に比べ有意の低下を認めた ($P < 0.005$)。対照は PCB 低濃度群 237 ± 114 cpm, PCB 高濃度群 213 ± 83 cpm と両群間に差をみななかった。

2009 年度福岡県油症一斉検診を受診し、リンパ球幼若化反応の測定に同意が得られた受診者 200 例中、血中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度が測定された 191 例について 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度とリンパ球幼若化反応の関連について検討した。2,3,4,7,8-PeCDF 濃度と PHA によるリンパ球幼若化反応 ($r = -0.130$)、Con A によるリンパ球幼若化反応 ($r = -0.107$)、対照 ($r = 0.047$) の間に相関をみななかった。次に、血中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度 50 pg/g lipids 未満の 120 例を 2,3,4,7,8-PeCDF 低濃度群、50 pg/g lipids 以上の 71 例を 2,3,4,7,8-PeCDF 高濃度群として両群の PHA および Con A によるリンパ球幼若化反応について検討した。2,3,4,7,8-PeCDF 低濃度群の平均血中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度は 14.87 ± 9.32 pg/g lipids、高濃度群の平均血中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度は 254.02 ± 213.54 pg/g lipids であった。PHA によるリンパ球幼若化反応は 2,3,4,7,8-PeCDF 高濃度群において 34093 ± 12776 cpm と低濃度群 41709 ± 15185 cpm に比べ有意の低下を認めた ($P < 0.001$)。さらに、Con A によるリンパ球幼若化反応は 2,3,4,7,8-PeCDF 高濃度群において 26570 ± 10399 cpm と低濃度群 31463 ± 12706 cpm に比べ有意の低下を認めた ($P < 0.001$)。両群の対照に差をみななかった。

D. 考察

油症における免疫機能への影響については血中 PCB 濃度が高値の油症患者に抗サイログロブリン抗体の出現を高頻度

に認めることが報告されている。油症発症 28 年後の 1996 年の甲状腺機能検査において、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を高濃度群の 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た⁵⁾。そして、1997 年度福岡県油症一斉検診において免疫機能検査として免疫グロブリンおよび自己抗体を測定し、油症患者において免疫グロブリン IgA, IgG, IgM のいずれか 1 分画以上の上昇を 40.0% に、自己抗体についてはリウマチ因子を 8.9% に、抗核抗体を 45.6% と高率に認め、油症において液性免疫を中心とする免疫機能に対する慢性的影響が示唆された⁷⁾。また、末梢血リンパ球亜集団の検討において血中 PCB 濃度が高値の油症患者では低値の患者に比べ helper/inducer T 細胞を示す CD4 陽性細胞の増加が認められ、油症患者に高頻度にみられる免疫グロブリン上昇や自己抗体出現の原因となっている可能性が示唆された。さらに、2008 年度福岡県油症一斉検診において血中 PCB 濃度が高値の油症患者では低値の患者に比べ helper/inducer T 細胞を示す末梢血 CD4 陽性細胞の上昇を認め、血中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度と末梢血リンパ球数、CD4 陽性細胞数の間に有意の正の相関を認めた⁶⁾。油症患者の末梢血リンパ球、CD4 陽性細胞の増加に 2,3,4,7,8-PeCDF の関与が示唆された。

今回の検討では、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 および Con A によるリンパ球幼若化反応の有意の低下を認めた。そして、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, 2,3,4,7,8-PeCDF 高濃度群において低濃度群に比べ PHA および Con A によるリンパ球幼若化反応の有意の低下を認めた。PHA, Con A は T 細胞の mitogen であるが, Con A は suppressor/cytotoxic T 細胞および helper/inducer T 細胞を, PHA は helper/inducer T 細胞をよく幼弱化することが知られている。血中 PCB 濃度あるいは 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度が高値の油症患者では helper/inducer T 細胞の幼若化反応が低下していると考えられる。

油症発生以来 40 年以上が経過しているが, 血中 PCB 濃度あるいは 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度が高値の油症患者においては PHA および Con A によるリンパ球幼若化反応が低下していると考えられた。

E. 参考文献

1. Masuda Y, Yoshimura H : Polychlorinated biphenyls and dibenzofurans in patients with Yusho and their toxicological significance : a review. *Amer J Ind Med* 5 : 31-44, 1984.
2. Gonzalez FJ, Liu SY, Yano M : Regulation of cytochrome P450 genes : molecular mechanism . *Pharmacogenetics* 3 : 51-57, 1993.
3. 増田義人, 山口早苗, 黒木広明, 原口浩一 : 最近の油症患者血液中のポリ塩化ビフェニール異性体. *福岡医学雑誌* 76 : 150-152, 1985.
4. 飯田隆男, 戸高尊, 平川博仙, 飛石和大, 松枝隆彦, 堀就英, 中川礼子, 古江増隆 : 油症患者血中ダイオキシン類レベルの追跡調査 (2001 年). *福岡医学雑誌* 94 : 126-135, 2003.
5. 辻 博, 佐藤薫, 下野淳哉, 東晃一, 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.
6. 辻 博 : 油症における末梢血リンパ球亜集団の検討. *福岡医学雑誌* 100 : 131-135, 2009.
7. 辻 博, 平橋高明, 緒方久修, 藤島正敏 : 油症患者における免疫機能の検討. *福岡医学雑誌* 90 : 147-149, 1999.

分担研究報告書

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

研究分担者 松本 主之 九州大学大学院病態機能内科学 講師

研究協力者 東 晃一 九州大学大学院病態機能内科学

研究要旨 油症患者における *Helicobacter pylori* 感染、および胃癌発症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。また、胃癌患者における *Helicobacter pylori* 感染と組織中ダイオキシン濃度を検討するプロトコール作成に着手した。

A. 研究目的

本研究班や欧米のデータから、ダイオキシン関連物質が胃癌のリスクであることが示されている。今回、胃癌に着目し、油症と胃癌の発症、および本症患者における胃癌管理の必要性があるか否かを明らかにするため、ダイオキシン、あるいはこれに関連した chemical modifier と胃癌、および胃癌発症の最も重要な環境要因である *Helicobacter pylori* (以下 *H. pylori*) 感染の観点から現状の文献的データについて分析した。また、ダイオキシン、*H. pylori*、胃癌の関係に関する基礎的研究をヒトの胃癌組織を用いて行うための準備を行った。

B. 研究方法

1) 医学データベース (Pub-Med、および Web of Knowledge) から PCB、PCDF、ダイオキシン、胃癌、*H. pylori* 等を検索用語として重要論文を抽出した。なお、本研究は、過去に構築された本研究班のデータベースを用いていないので、倫理面の問題はないと判断した。

2) 本年も油症患者の肝機能、代謝関係について検診を行い、一部の患者では胃 X 線検査も施行した。

3) 九州大学病院消化管内科で診断、および内視鏡治療を施行する症例を対象に、*H. pylori* と組織中ダイオキシン濃度の検

討を行うためのプロトコール作成を試みた。

C. 研究結果

1) ダイオキシン暴露により悪性腫瘍の危険率が上昇することが明らかにされている。一方、Kuznetsov らはダイオキシンが胃上皮細胞の CA-AhR 受容体を介してオステオポンチンの発現を抑制することで発症に関与することを報告している。また、Andersson らの研究では CA-AhR 受容体の gain of function トランスジェニックマウスが胃癌を発症することを明らかにしている。これに対して、ダイオキシン類が *H. pylori* の制菌、あるいは殺菌作用を有するか否かに関しては現時点では明らかにされていない。

2) 本年検診受診者のうち、胃 X 線検査で胃癌を診断されたものはなかった。

3) 臨床的に粘膜内癌と診断され、内視鏡的粘膜下剥離術で切除予定となる症例を対象とし、病変内と病変周囲正常粘膜から蛋白および mRNA を抽出し、さらにダイオキシン濃度を測定するプロトコールを立案中である。

D. 考察

H. pylori の持続感染により表層性胃炎から萎縮性胃炎を経て腸上皮化生が惹起され、その一部から高分化腺癌が発生する。

また、低分化腺癌の発生においても、*H. pylori* 感染が必須である可能性も示唆されている。このように、胃癌の発生において *H. pylori* が極めて重要な役割を担っていることは明らかな事実である。しかし、通常本菌の感染のみでは胃癌は発生しないため、他の環境要因として食塩、高血糖、高脂血症、ニトロソ化合物などが関与する可能性が示唆されている。

今回集積された文献データからは、PCB やPCDFが *H. pylori*感染を介する発癌に相加・相乗作用を有するか否かは不明である。また、油症患者の胃癌組織が現時点では検討できないので、平成 22 年度は胃癌患者を対象にこの点について検討を行う予定である。

E. 結論

H. pylori 感染と組織ダイオキシン濃度を検討することは胃癌発生のメカニズムを解明する点でも重要と思われる。

F. 健康危険情報

現時点ではない。

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
なし。
2. 実用新案登録
なし。

分担研究報告書

油症患者血液中の PCDF 類実態調査

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	梶原淳睦	福岡県保健環境研究所	生活化学課	専門研究員
	黒川陽一	福岡県保健環境研究所	生活化学課	課長
	平川博仙	福岡県保健環境研究所	生活化学課	専門研究員
	堀 就英	福岡県保健環境研究所	生活化学課	専門研究員
	中川礼子	福岡県保健環境研究所	生活化学課	研究員
	芦塚由紀	福岡県保健環境研究所	生活化学課	研究員
	新谷依子	福岡県保健環境研究所	生活化学課	技師
	飛石和大	福岡県保健環境研究所	水 質 課	研究員
	安武大輔	福岡県保健環境研究所	計測技術課	主任技師
	宮脇 崇	福岡県保健環境研究所	計測技術課	主任技師
	桜井利彦	福岡県保健環境研究所	企画情報管理課	課長
	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
	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
	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
	堀川和美	福岡県保健環境研究所	病理細菌課	課長
	千々和勝己	福岡県保健環境研究所	保健科学部	部長
	戸高 尊	九州大学医学部	学術研究員	
	飯田隆雄	(財)北九州生活科学センター	理事長	

研究要旨 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液中ダイオキシン類検査希望者（平成 14 年度(2002 年)－平成 20 年度(2008 年)：総数 2410 件）の血中ダイオキシン類濃度を明らかにした。平成 20 年度(2008 年)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 年以内に受診歴の無い認定者 105 名の血中ダイオキシン濃度を測定した。2008 年度に血液中ダイオキシン類濃度を測定した油症認定患者の平均 Total TEQ は 66.6 pg/g lipid であった。2001 年から 2008 年までの 8 年間の検査希望者中の油症認定患者の検体総数は 1606 件であるが、受診認定患者の実数は 611 名で、全認定患者（1912 名）の約 32% であった。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 140pg/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 50pg/g lipid 以下であった。

A. 研究目的

油症は昭和 43 年(1968 年)に起こったダイオキシン類による日本で唯一の食中毒事件である。事件発生当時、約 14,000

人が被害を届け出た。このうち昭和 59 年(1984 年)までに約 1,860 人が油症患者として認定され、平成 16 年(2004 年)に血液中 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF 値が新たな診断

基準に加えられ、2004-08年に新たに51名の患者が認定されている。油症認定患者のうち約1,400人が生存しており福岡、長崎両県をはじめ関東以西の各都府県に居住している。油症研究班では油症認定患者を対象に治療と追跡調査、油症未認定者を対象に油症患者診定委員会の資料作成のために毎年全国で油症一斉検診が行われている。

本研究では、当所で開発した微量高感度のダイオキシン類分析法^{1),2)}を用いて油症一斉検診受診者の内2001年は福岡県の受診者中の希望者、2002-06年度の5年間は全国の検診受診者中の全希望者、2007年度からは未認定者と油症認定者のうち初回及び過去3年以内に受診歴の無い認定者の血液中ダイオキシン濃度を測定した。未認定者の測定結果は油症診定会議の判定資料に供し、油症認定患者の血液中ダイオキシン濃度はその経年推移³⁾と油症認定患者中のダイオキシン濃度分布⁴⁾の解明を目指した。また、2006年からは漢方薬等による治療研究の血液中ダイオキシン濃度の測定に測定対象を拡大させ、2007年からコレステラミンによる治療研究の効果判定の基礎資料を作成することを目的とした。

B. 研究方法

(1) ダイオキシン類分析法及び信頼性確保

血中ダイオキシン類の測定は、平成13年度(2001年)に当所で開発した超高感度分析法^{1),2)}で行った。油症検診に対応できる分析体制を構築するため、抽出、精製、及び検出測定の実行操作全般にわたって最新の機器と技術を導入し、様々な改善を行っている。一方、試料の少量化、検査の高感度化に伴って、分析結果の信頼性を確保するため分析試料22件につき操作ブランク試験1件、内部精度管理としてコント

ロール血清1件の分析を行い分析データの信頼性を確保した。また、2007年には国内4機関に同一試料を配布しクロスチェックを実施し信頼性の確保に努めている。

(2) 血中ダイオキシン類検査試料

2008年度は油症一斉検診受診者のうち未認定者174名と油症認定者のうち初回及び過去3年以内に受診歴の無い認定患者で血中ダイオキシン類検査の希望者105名から血液を採取した。2008年度に初めて血中ダイオキシン類検査を実施した油症認定患者は91名であった。

血液はヘパリン入り真空採血管を用いて採血し、検査まで4℃以下で冷蔵保存した。平成21年度(2009年)調査(261名)については現在、分析中である。

(3) 油症患者血中ダイオキシン類濃度の解析

2001年度から2008年度までの8年間に血中ダイオキシン類濃度を分析した油症認定患者の検体総数は1606名分であるが複数回受診した油症認定患者が存在するため実数は611名であった。これら血中ダイオキシン類濃度を測定した油症認定患者の血中ダイオキシン類濃度を性別、年齢群別に集計し解析した。男女の内訳は男性300名、女性311名であった。患者の年齢は2008年時点での年齢を用い分類した。血液中ダイオキシン類濃度は、経年変化を解析したところ4年程度の短期間ではほとんど変化しなかった³⁾ので、1度しか分析していない場合はその濃度を、複数回測定している場合は最後に測定した濃度(最新の濃度)をその認定患者の血中ダイオキシン濃度として解析した。

(4) コレステラミンによる治療試験の血中ダイオキシン類濃度の分析

2008 年度はコレステラミンによる治療試験の基礎資料を得るため、4 病院から油症患者 18 名について治験中 6 ヶ月ごとに 3 回延べ 51 件(1 名は 1 回目、1 名は 2 回目の採血で脱落)の血中ダイオキシン類調査を実施した。分析結果は現在解析中である。

(倫理面への配慮)

血中ダイオキシン類の測定は、本人の同意が得られた者のみを対象とした。研究成果の発表に際しては統計的に処理された結果のみを使い、個人を特定できるような情報は存在しない。

C. 結果及び考察

(1) ダイオキシン類分析結果及び信頼性確保

(1)-1. ブランク補正

2008 年度の油症ダイオキシン類検査では 13 ロットの分析を行い、そのつどブランク試験を行った。ブランク試験結果と血液中のダイオキシン類測定暫定マニュアル⁴⁾の定量下限値と比較すると、2, 3, 7, 8-TCDD、1, 2, 3, 7, 8-PeCDD、1, 2, 3, 4, 6, 7, 8-HpCDD、OCDD、2, 3, 7, 8-TCDF、1, 2, 3, 7, 8-PeCDF、2, 3, 4, 7, 8-PeCDF、PCB#77 はブランク値が定量下限値の 40% 以上となっており、分析ロットごとにブランク補正を行った。

(1)-2. コントロール血清の分析

各分析ロットに対してコントロール血清(コンセーラ L) 5g を分析した。表 1 にコントロール血清のダイオキシン類実測値を示した。主な異性体濃度の CV 値は約 10% 以下と良好な結果であった。従って、今年度も血中ダイオキシン類濃度の各分析ロット間の分析精度のばらつきは非常に小さく抑えることができている。

(1)-3. 油症一斉検診受診者の血中ダイオキシン類分析

表 2 に 2008 年度の油症一斉検診の油症認定患者、未認定者の血中ダイオキシン類濃度の分析結果及び 2004 年度に福岡県で実施した一般住民の血中ダイオキシン類濃度を示した。2008 年度に血液中ダイオキシン類濃度を測定した油症認定患者の平均 Total TEQ は 66.6 pg/g lipid であった。2002-2006 年度は受診認定者の希望者全員を測定し、この間の平均 Total TEQ は 122.2~136.4 pg-TEQ/g lipid^{5), 6), 7), 8)}であった。2007 年度以降、油症検診受診者のうち初回及び過去 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ている。2008 年度の測定対象には Total TEQ が 500pg-TEQ/g lipid を超える血中ダイオキシン類濃度が高濃度の認定患者の数が少なかったため、2002-2006 年に比べ Total TEQ の平均値が低い値を示した。対照群の一般住民 127 名の Total TEQ は 37.4 pg/g lipid であり、2008 年度の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 1.8 倍高かった。血中のダイオキシン類の化合物の種類別の構成を比較すると受診認定者は一般住民と比べて、PCDF 類の濃度が高く、異性体別では 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF、1, 2, 3, 4, 7, 8-HxCDF、1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDF の 3 つの PCDF 同族体が特に高い油症認定患者に特徴的な異性体パターンを示している。

(2) 油症一斉検診受診者の血中ダイオキシン類濃度の解析

2001 年度から 2008 年度までの 8 年間に血中ダイオキシン類濃度を分析した油症認定患者 611 名の平均年齢は 65.3 歳(30-96 歳)であり、39 歳以下、40 歳代、50 歳代、60 歳代、70 歳代、80 歳以上の各年齢群の構成比もほぼ同様であった。男女

別各年齢群の 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF 濃度の平均値、標準偏差、レンジ、中央値を表 3 に示した。男女とも高年齢の方が 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF 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。

2001 年から 2008 年までの 8 年間に血中ダイオキシン類濃度を分析した油症認定患者 611 名は全認定患者 (1912 名) の約 32% であり、2006 年までに追跡調査で生存が確認された油症認定患者 1374 名の約 44% に相当する。従って油症認定患者の約 4 割の血中ダイオキシン濃度を明らかにしたことになる。2007 年の「油症支援法」制定以来、油症に対する関心が高まり、これまで検診に参加しなかった油症認定患者が検診に参加することが期待できる。加えて 2009 年 10 月より油症ダイオキシン研究診療センターで油症検診とは別にこれまでに血液中ダイオキシン類濃度の測定を行ったことのない油症認定患者の検診を開始した。今後も、未受診者の検診を進め、油症患者全体のダイオキシン類汚染の実態を明らかにする必要がある。

D. まとめ

血液 5 g からダイオキシン類を迅速かつ正確に測定できる分析方法を確立した^{1,2)}。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。また、国内 4 検査機関と実施したクロスチェックでも測定値はよく一致した。さらに 2004 年の血中ダイオキシン濃度を加えた改訂油症診断基準による未認定者の診断にも対応するものであり、2004 年から 2008 年に新たに 51 名の患者が認定されている。

本分析法を用いて、2001 年から 2008 年

までの 8 年間に血中ダイオキシン類濃度を分析した油症認定患者の検体総数は 1606 名分であるが複数回受診した油症認定患者が存在するため実数は 611 名であった。これら血中ダイオキシン類濃度を測定した油症認定患者の血中ダイオキシン類濃度を性別、年齢群別に集計し解析した結果、血中 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF 濃度の平均は 140pg/g lipid であり、男女とも高年齢の方が 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF 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。これまでの分析の結果、油症認定患者の約 4 割の血中ダイオキシン濃度を明らかにしたことになる。今後も、未受診者の検診を進め、油症患者全体のダイオキシン類汚染の実態を明らかにする必要がある。

E. 知的財産権の出願・登録状況 なし。

F. 参考文献

1. T. Todaka, H. Hirakawa, K. Tobiishi, T. Iida: New protocol for dioxin analysis of blood. Fukuoka Acta. Med. 2003, 94, 148-157.
2. T. Iida, T. Todaka: Measurement of dioxin in human blood: Improvement of analytical method. Industrial Health 2003, 41, 197-204.
3. J. Kajiwara, T. Todaka, H. Hirakawa, H. Hori, S. Inoue, K. Tobiishi, R. Nakagawa, D. Onozuka, Y. Takao, T. Yoshimura, and M. Furue: TIME TREND OF CONCENTRATIONS OF DIOXIN LIKE PCBs, PCDFs, AND PCDDs IN BLOOD OF YUSHO PATIENTS. 27th International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants. September 3-7, 2007, Tokyo Japan
4. 厚生省: 血液中のダイオキシン類測定

暫定マニュアル. 平成 12 年 12 月 22 日

5. 飯田隆雄, 戸高 尊, 平川博仙, 飛石
和大, 松枝隆彦, 堀 就英, 中川礼子: 油
症患者血中ダイオキシン類レベルの追跡
調査 (2001 年). 福岡医誌. 2003, 94,
148-157.

6. T. Iida, H. Hirakawa, T. Hori,
T. Matsueda, K. Tobiishi, R. Nakagawa,
T. Todaka: Follow-up survey of Dioxins
and Related Chemicals in the Blood of
Yusho Patients in 2002. 24th
International Symposium on Halogenated
Environmental Organic Pollutants and
POPs. September 6-10, 2004, Berlin
Germany

7. T. Iida, T. Todaka, H. Hirakawa, T. Hori,
T. Matsueda, K. Tobiishi, R. Nakagawa,
J. Kajiwara, D. Onozuka, D. Yasutake,

T. Yoshimura, M. Furue : Follow-up survey
of Dioxins and Related Chemicals in the
Blood of Yusho Patients in 2003. 25th
International Symposium on Halogenated
Environmental Organic Pollutants and
POPs. August 6-10, 2005, Toronto Canada

8. T. Todaka, H. Hirakawa, J. Kajiwara, K.
Tobiishi, T. Iida, T. Yoshimura,
M. Furue : Follow-up survey of Dioxins
and Related Chemicals in the Blood of
Yusho Patients in 2002-2005. 26th
International Symposium on Halogenated
Persistent Organic Pollutants. August
20-25, 2006, Oslo Norway

表1 コントロール血清中PCDDs、PCDFs及びノンオルソPCB分析値の再現性

Lot.No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	Mean	SD	Min	Max	CV
脂肪含量 (%)	0.29	0.30	0.32	0.32	0.30	0.31	0.30	0.30	0.32	0.30	0.31	0.30	0.35	0.31	0.02	0.29	0.35	4.9%
2,3,7,8-TCDD	1.7	1.5	1.4	ND	1.5	2.0	1.7	1.4	1.3	1.5	1.5	1.8	1.4	1.6	0.2	1.3	2.0	13.3%
1,2,3,7,8-PeCDD	6.6	6.7	6.4	7.4	6.4	5.6	5.8	6.3	7.1	6.9	6.6	6.1	7.2	6.5	0.5	5.6	7.4	8.3%
1,2,3,4,7,8-HxCDD	5.3	5.8	6.0	5.9	6.1	6.4	6.1	7.1	6.7	6.6	7.0	6.3	9.5	6.6	1.1	5.3	9.5	15.9%
1,2,3,6,7,8-HxCDD	42.7	47.6	46.4	41.7	45.6	45.2	47.1	46.3	49.4	51.6	52.5	51.9	55.0	47.9	3.9	41.7	55.0	8.2%
1,2,3,7,8,9-HxCDD	8.7	9.9	8.8	9.2	8.4	7.5	9.5	10.4	8.1	10.0	11.9	11.8	15.0	9.9	2.0	7.5	15.0	20.4%
1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	119.6	135.9	112.6	119.0	133.7	114.6	157.2	161.6	152.8	166.1	154.1	190.8	226.7	149.6	32.9	112.6	226.7	22.0%
OCDD	1120.5	1309.2	926.2	1175.5	1459.4	1316.7	1088.1	1239.3	1228.3	1188.4	1284.1	1521.8	1404.7	1250.9	160.3	926.2	1521.8	12.8%
2,3,7,8-TCDF	ND	ND	ND	ND	ND	ND	1.3	1.2	ND	ND	ND	ND	ND	1.3	0.0	1.2	1.3	3.6%
1,2,3,7,8-PeCDF	ND	ND	ND	ND	ND	ND	1.2	ND	ND	1.3	ND	ND	ND	1.2	0.1	1.2	1.3	7.1%
2,3,4,7,8-PeCDF	4.9	4.8	5.1	5.0	4.3	4.3	5.8	5.4	5.5	5.7	5.0	5.5	4.5	5.1	0.5	4.3	5.8	9.9%
1,2,3,4,7,8-HxCDF	5.7	6.4	6.7	5.7	6.4	4.8	6.7	5.8	5.9	6.4	7.4	6.9	6.4	6.3	0.7	4.8	7.4	10.8%
1,2,3,6,7,8-HxCDF	6.2	6.7	5.7	6.1	5.7	5.7	6.4	5.6	6.0	6.2	7.7	6.2	5.5	6.1	0.6	5.5	7.7	9.7%
2,3,4,6,7,8-HxCDF	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	-	ND	ND	-
1,2,3,7,8,9-HxCDF	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	-	ND	ND	-
1,2,3,4,6,7,8-HpCDF	12.5	16.0	14.2	12.9	14.2	12.5	12.9	12.6	11.3	13.6	ND	13.1	13.7	13.3	1.2	11.3	16.0	9.0%
1,2,3,4,7,8,9-HpCDF	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	-	ND	ND	-
OCDF	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	-	ND	ND	-
344'5-TCB(#81)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	-	ND	ND	-
33'4'4'-TCB(#77)	37.4	37.1	41.4	35.9	39.6	36.2	41.7	39.0	39.1	38.2	40.1	34.2	34.6	38.0	2.4	34.2	41.7	6.3%
33'44'5'-PecCB(#126)	21.7	22.9	21.0	21.5	22.2	20.4	22.7	22.8	21.8	21.3	ND	19.4	21.0	21.6	1.0	19.4	22.9	4.8%
33'44'55'-HxCB(169)	17.0	18.3	18.5	17.6	16.5	18.1	19.5	17.1	18.3	19.5	16.9	18.4	17.6	18.0	1.0	16.5	19.5	5.4%
Total PCDD	1305.1	1516.6	1107.8	1360.7	1661.2	1497.9	1315.4	1472.4	1453.6	1431.0	1517.8	1791.5	1719.5	1473.1	183.3	1107.8	1791.5	12.4%
Total PCDF	35.4	39.9	37.7	35.8	36.7	33.2	39.3	36.1	34.7	38.7	41.2	37.8	36.2	37.1	2.2	33.2	41.2	6.0%
Total Non-ortho PCBs	81.1	83.3	85.9	80.0	83.3	79.7	89.0	83.8	84.2	84.0	84.0	77.0	78.2	82.6	3.3	77.0	89.0	4.0%
Total	1421.6	1639.8	1231.4	1476.5	1781.1	1610.8	1443.7	1592.3	1572.5	1533.8	1643.0	1906.3	1833.8	1592.8	181.3	1231.4	1906.3	11.4%
◆【WHO-98】◆																		
T PCDDs-98TEQ	15.3	16.0	15.1	16.4	15.4	14.8	15.4	15.8	16.5	17.0	16.9	17.0	18.9	16.2	1.1	14.8	18.9	6.8%
T PCDFs-98TEQ	4.1	4.1	4.2	4.1	3.8	3.6	4.7	4.3	4.3	4.6	4.6	4.5	3.9	4.2	0.3	3.6	4.7	7.9%
T Non-ortho PCBs-98TEQ	2.3	2.5	2.3	2.3	2.4	2.2	2.5	2.5	2.4	2.3	2.4	2.1	2.3	2.3	0.1	2.1	2.5	4.2%
Total 98TEQ	21.7	22.6	21.6	22.9	21.6	20.6	22.6	22.6	23.2	23.9	23.9	23.6	25.0	22.8	1.2	20.6	25.0	5.3%
◆【WHO-05】◆																		
T PCDDs-05TEQ	15.6	16.2	15.3	16.6	15.7	15.0	15.6	16.1	16.7	17.3	17.2	17.3	19.2	16.4	1.1	15.0	19.2	6.8%
T PCDFs-05TEQ	3.1	3.2	3.2	3.1	2.9	2.7	3.6	3.2	3.2	3.4	3.5	3.4	3.0	3.2	0.2	2.7	3.6	7.6%
T Non-ortho PCBs-05TEQ	2.7	2.8	2.7	2.7	2.7	2.6	2.9	2.8	2.7	2.7	2.7	2.5	2.6	2.7	0.1	2.5	2.9	3.7%
Total-05TEQ	21.3	22.3	21.1	22.4	21.3	20.4	22.0	22.1	22.7	23.4	23.5	23.2	24.8	22.3	1.2	20.4	24.8	5.3%

CB: chlorinated biphenyl; CDD: chlorinated dibenzo-p-dioxins; CDF: chlorinated dibenzofurans; Hx: hexa; Hp: hepta; ND: less than the determination limit; OCDD: octachlorodibenzo-p-dioxin; OCDF: octachlorodibenzofurans; PCB: polychlorinated biphenyl; PCDD: polychlorinated dibenzo-p-dioxin; PCDF: polychlorinated dibenzofuran; Pe: penta; TCB: tetrachlorobiphenyl; TCDD: tetrachlorodibenzo-p-dioxin; TCDF: tetrachlorodibenzofuran; TEQ: toxic equivalent quantity.

表2 油症検診血液中のPCDDs, PCDFs, PCBs及びノンオルゴブライナーPCB濃度測定結果(2008年)

Congeners	Concentration (pg/g lipid)														
	油症認定患者(N=105)					未認定者(N=174)					一般人(N=126, 2004年)				
	Mean	SD	Min.	Max.	Mean	SD	Min.	Max.	Mean	SD	Min.	Max.			
2,3,7,8-TCDD	1.3	0.8	ND	4.5	1.3	1.0	ND	5.9	1.9	0.8	0.5	4.3			
1,2,3,7,8-PeCDD	8.8	5.0	2.3	26.7	7.2	4.7	ND	29.5	9.0	3.4	3.2	19.8			
1,2,3,4,7,8-HxCDD	2.8	1.7	ND	9.8	2.6	1.8	ND	10.3	3.6	1.9	1.0	13.4			
1,2,3,6,7,8-HxCDD	35.7	27.1	7.7	162.1	21.8	16.3	ND	99.4	27.7	11.0	7.3	70.1			
1,2,3,7,8,9-HxCDD	4.7	3.7	ND	31.1	4.0	3.1	ND	13.5	4.5	2.8	1.0	16.4			
1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	61.4	37.8	15.8	225.7	56.6	43.6	12.0	311.5	78.5	55.4	17.6	470.5			
OCDD	649.9	417.2	186.9	2735.9	698.3	498.9	118.8	3350.9	1216.6	938.3	181.2	7613.9			
Total PCDD	764.7	465.8	251.3	3075.7	791.7	551.3	136.6	3647.9	1341.7	1003.4	214.4	8170.8			
2,3,7,8-TCDF	2.5	5.3	ND	48.4	0.8	0.6	ND	4.2	1.0	0.7	ND	4.5			
1,2,3,7,8-PeCDF	1.6	3.0	ND	27.0	0.7	0.6	ND	4.9	0.7	0.5	ND	4.6			
2,3,4,7,8-PeCDF	111.7	172.4	3.4	903.4	18.0	22.5	ND	263.1	17.5	7.7	6.0	63.4			
1,2,3,4,7,8-HxCDF	27.0	47.7	ND	255.9	3.8	4.1	ND	40.3	5.0	2.7	ND	19.8			
1,2,3,6,7,8-HxCDF	12.1	14.6	ND	79.7	4.3	3.3	ND	18.9	5.7	2.6	ND	15.8			
2,3,4,6,7,8-HxCDF	1.4	1.2	ND	8.0	1.2	0.6	ND	5.2	1.2	0.8	ND	5.2			
1,2,3,7,8,9-HxCDF	ND				ND				ND						
1,2,3,4,6,7,8-HpCDF	5.4	27.1	ND	278.1	2.1	2.3	ND	16.5	2.2	2.1	ND	14.2			
1,2,3,4,7,8,9-HpCDF	1.0	0.3	ND	3.7	ND				ND						
OCDF	3.3	13.2	ND	137.1	ND				2.1	1.4	ND	17.8			
Total PCDF	167.0	234.8	12.4	1253.5	34.8	29.7	ND	332.5	37.3	14.1	15.0	85.8			
3,4,4',5'-TCB(81)	6.0	4.3	ND	29.1	5.2	1.1	ND	12.4	5.6	2.3	ND	24.0			
3,3',4,4'-TCB(77)	12.6	31.4	ND	293.4	6.3	3.2	ND	22.3	8.4	4.8	ND	31.2			
3,3',4,4',5'-PeCB(126)	88.5	90.7	11.0	534.2	97.8	99.6	ND	664.5	112.5	80.5	16.8	518.8			
3,3',4,4',5,5'-HxCB(169)	151.3	118.7	24.3	635.3	83.6	74.7	ND	416.2	63.9	27.0	16.4	191.5			
Total Non-ortho PCBs	258.4	201.8	45.4	1115.0	192.9	165.6	ND	958.9	190	106	59	744			
Total	1190.1	685.7	367.6	4016.5	1019.4	666.0	167.0	4348.7	1569	1045	293	8452			
◆【WHO-98】◆															
PCDDs-TEQ	15.1	8.4	4.3	46.0	12.0	7.4	1.8	44.9	15.3	5.7	5.0	34.5			
PCDFs-TEQ	60.4	92.1	2.2	485.9	10.2	11.9	0.7	137.9	10.2	4.3	3.5	33.5			
Non-ortho PCBs-TEQ	10.4	9.9	1.3	57.9	10.6	10.5	0.6	69.1	11.9	8.2	2.0	53.8			
Total TEQ	85.9	100.6	8.8	545.5	32.7	24.7	3.1	164.8	37.4	15.9	12.3	99.7			
Lipid (%)	0.32	0.1	0.2	0.5	0.35	0.1	0.3	0.5	0.33	0.1	0.2	0.5			
Age (years)	57.1	13.0	36	90	56.0	86	3	18.2	68.1	5.4	60	86			

CB: chlorinated biphenyl; CDD: chlorinated dibenzo-p-dioxins; CDF: chlorinated dibenzofurans; Hx: hexa; Hp: hepta; ND: less than the determination limit; OCDD: octachlorodibenzo-p-dioxin; OCDF: octachlorodibenzofurans; PCB: polychlorinated biphenyl; PCDD: polychlorinated dibenzo-p-dioxin; PCDF: polychlorinated dibenzofuran; Pe: penta; TCB: tetrachlorobiphenyl; TCDD: tetrachlorodibenzo-p-dioxin; TCDF: tetrachlorodibenzofuran; TEQ: toxic equivalent quantity.

表3 油症認定患者の性別、年代別血液中2, 3, 4, 7, 8-PeCDF濃度の分布

	全体 (n=611)					女性 (n=311)					男性 (n=300)							
	人数	Mean	Med	SD	Min	Max	人数	Mean	Med	SD	Min	Max	人数	Mean	Med	SD	Min	Max
39歳以下	19	14	11	11.9	3.0	53	7	22	14	15.9	11	53	12	8.5	8.3	3.9	3.0	14
40歳代	88	22	16	23.2	2.9	150	38	26	16	30.7	2.9	150	50	19	16	14.8	3.8	85
50歳代	98	100	47	154.5	3.4	900	49	160	97	194.8	6.1	900	49	40	28	50.1	3.4	280
60歳代	129	150	60	210.7	5.5	1400	72	220	150	250.9	10	1400	57	61	34	80.9	5.5	510
70歳代	176	200	110	223.9	6.5	1800	91	280	240	263.4	9.2	1800	85	120	69	130.7	6.5	560
80歳以上	101	180	71	247.6	7.6	1200	54	270	120	306.3	16	1200	47	83	46	76.4	7.6	290
合計	611	140	50	204.3	2.9	1800	311	210	100	252.7	2.9	1800	300	68	32	93.9	3.0	560

(pg/g lipid)