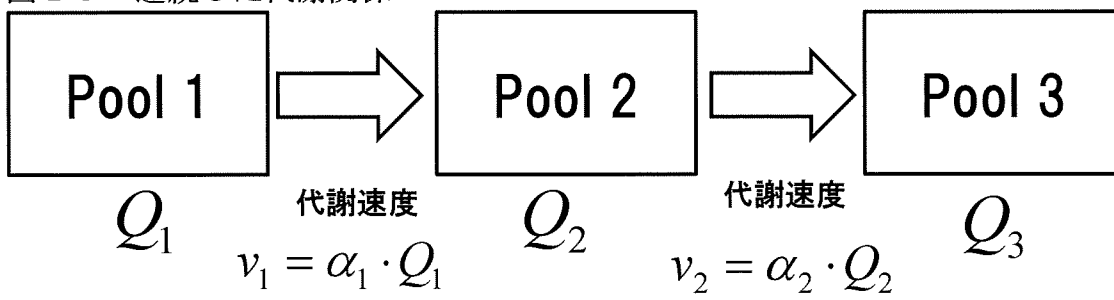


図10 連続した代謝関係

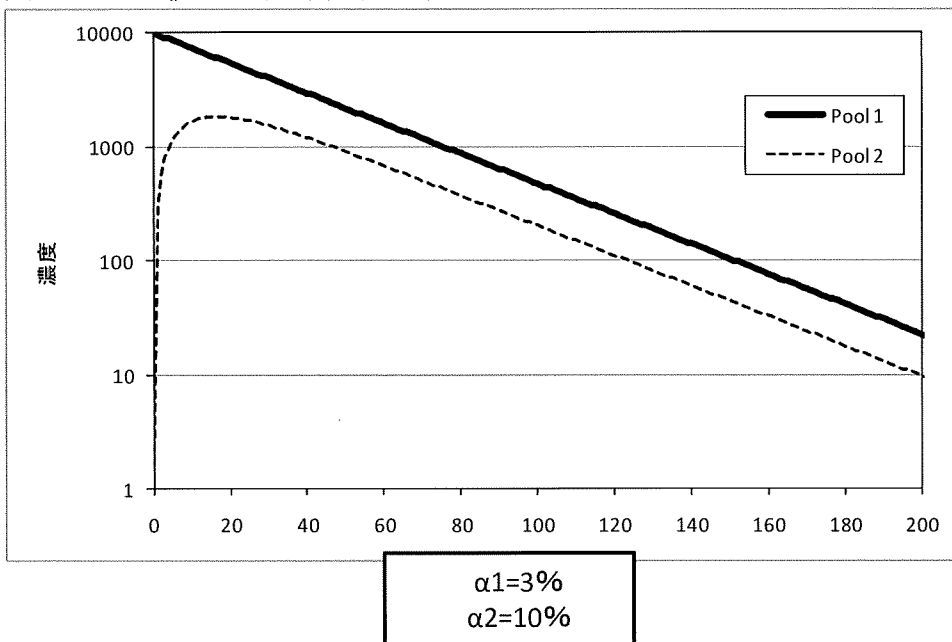


$$\frac{dQ_1}{dt} = -\alpha_1 \cdot Q_1$$

$$\frac{dQ_2}{dt} = \alpha_1 \cdot Q_1 - \alpha_2 \cdot Q_2$$

$$\frac{dQ_3}{dt} = \alpha_2 \cdot Q_2$$

図11 連続した代謝関係を経路におけるシミュレーション



## 分担研究報告書

### 油症患者の血中 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF の半減期と症状に関する研究

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  
研究協力者 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  
今村 知明 奈良県立医科大学 健康政策医学講座 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  
神奈川芳行 東京大学医学部附属病院企画情報運営部

#### 研究要旨

油症検診で希望する患者に対して、ダイオキシン類の血中濃度が測定され始めてから、8年が経過している。本研究は、油症患者の測定結果から PeCDF の半減期と症状の関係について明らかにすることを目的とする。

油症患者の各症状から半減期を求める数式を仮定し、各患者の PeCDF 濃度を 2 を底とする対数に変換した推定値を求める式を組み立て、患者ごと、測定年次ごとの方程式を作成し、連立方程式を作成し、方程式を解くことにより、半減期の推定式を求めた。

今回調査した症状・検査項目のうち関係が強いと判断されたのは、「骨密度 BMD」「赤血球」「すぎ Class」であった。また、関係が強いとされてきた、性・年齢を用いて、半減期を推定する式は、これまでの報告に近い値を示していた。PeCDF の排泄に関しては、物理的な時間経過だけでなく、各患者の状況（たとえば、代謝能力の低下等）に依存する可能性もあると考えられる。

#### A. 目的

近年、PeCDF を含むダイオキシン類の測定技術が発達したことによって、通常の血液検査に必要な血液量で、血中のダイオキシン類の定量が可能となった。油症検診におけるダイオキシン類の測定開始から 6 年が経過し、患者の測定値を用いた各患者の半減期の推定が可能になった。昨年度の研究[1]では、100 名を超える油症患者に対して測定した PeCDF 濃度の変化を元に、PeCDF の半減期を推定した。本年度は、半減期と症状の関係を明らかにすることを目的とした。

#### B. 研究方法

##### B. 1. 対象データ

2001年から2008年までの油症定期検診において、ダイオキシン類の血中濃度を 4 回以上測定された患者 267 名のうち、2004 年の 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF 推定濃度が 50 pg/g lipid 以上の患者で、骨密度測定（2007 年から実施）とアレルギー検査（2008 年から実施）を行った患者を対象とした。

対象検診項目としては、一般検診項目、皮膚科、眼科、血液検査項目を対象とした。

##### B. 2. 想定モデル

対象患者の症状から、半減期の逆数を

導く方程式を想定する。

$$a_i = \alpha_0 + \alpha_1 x_{i1} + \dots + \alpha_n x_{in}$$

$i$ : 患者番号

$x_{ij}$ : 患者  $i$  症状  $j$  に対する症状の強さ

$\alpha_j$ : 半減期を推定する係数

各患者の半減期逆数を用いて、各患者の血液脂質中の PeCDF 濃度の 2 を底とする対数を推定する式を組み立てる。

$$\log_2 y_{it} = a_i \cdot t + b_i$$

$t$ : 測定年度

半減期係数を求める係数と、各患者の濃度の半減期を未知数とする過剰な連立方程式を組み立てた。

$$\begin{pmatrix} \log_2 y_{11} \\ \vdots \\ \log_2 y_{1t} \\ \log_2 y_{21} \\ \vdots \\ \log_2 y_{m1} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 & l \cdot x_{11} & \dots & l \cdot x_{1n} & 1 \\ \vdots & \vdots & & \vdots & \vdots \\ l & l \cdot x_{11} & \dots & l \cdot x_{1n} & 1 \\ 1 & l \cdot x_{21} & \dots & l \cdot x_{2n} & 1 \\ \vdots & \vdots & & \vdots & \vdots \\ l & l \cdot x_{m1} & \dots & l \cdot x_{mn} & 1 \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} \alpha_0 \\ \alpha_1 \\ \vdots \\ \alpha_n \\ b_1 \\ b_2 \\ \vdots \\ b_m \end{pmatrix}$$

統計ツール R の `lm` 機能を用いて解くことにより、症状から半減期逆数を求める方程式を作成した。症状の項目のすべてに対して係数を求め、その統計値を比較し、もっともフィットしたと考えられる症状を確定する。順次、症状を増やしていくことで、半減期逆数を求める方程式を作成した。

## C. 結果

### C. 1. PeCDF 半減期逆数の推定式への単一症状での関連性

表 1 は、2, 3, 4, 7, 8-PeCDF 半減期逆数を単一症状で表現した際の適合度を示している。もっとも強い症状/検査値は、骨

密度 BMD であった。内科では、性別、飲酒有無の関係が強かった。皮膚科では黒色面皰の関係が強かった。眼科では、瞼板腺チズ様分泌物圧出の関係が強かった。血液検査項目では、赤血球、好塩基球、スギ Class、骨密度 BMD、骨密度 YAM の関係が強かった。

### C. 2. PeCDF 半減期逆数の推定式

表 2 は、ステップワイズ法により、変数を選択した結果の推定式を示す。ステップワイズ法により、似ている症状を排除し、なるべく似ていない症状とで、半減期逆数と関係が強い症状が選択される。

推定式で、骨密度が高い患者は半減期が長い。スギ Class が高い患者は半減期が長い。赤血球が多い患者は半減期が長いという結果になった。

### C. 3. 性と年齢による PeCDF 半減期逆数の推定式

既存の研究では、性と年齢が重要な要素であるとしており、二つの要因から半減期を推定する式を作成した。推定式を表 3 に示す。

性別・年齢ともに P 値が 5% 以下であり、推定式の一つとして成り立っている。推定式を用いて、その半減期逆数と半減期を推定したグラフを図 1 と図 2 に示す。男性より女性の方が半減期が長い傾向があり、年齢が高いと半減期が長い傾向が存在する。

## D. 考察

昨年度行った PeCDF の半減期に関する研究により、その半減期がかなり長く、中にはほとんど減少しない患者群が存在することが判明した。特に、100pg/g lipid ~ 500pg/g lipid 血中 PeCDF 濃度の患者群では、その半減期の分布に 2 つのピークが存在した。単純に年齢のように連続す

る値で、半減期を推定するには限界が存在する可能性が示された。

今回の結果は、性別と年齢による半減期の推定よりも、骨密度 BMD を含めた推定式の方がより適切に PeCDF の半減期が推定されることを示している。しかし、骨密度と半減期の間に直接的な因果関係があることを示しているとは言えない。PeCDF の排泄に関しては、物理的な時間経過だけでなく、各患者の状況（たとえば加齢による代謝能力の低下等）に依存しており、それらの関係が結果として骨密度と半減期の関係として表れている可能性が考えられる。

#### E. 参考文献

1) Shinya Matsumoto, Manabu Akahane, Yoshiyuki Kanagawa, Soichi Koike, Takesumi Yoshimura, Chikage Mitoma, Satoko Shibata, Hiroshi Uchi, Masutaka Furue, Tomoaki Imamura: Variation in half-life of penta-chlorodibenzofuran (PeCDF) blood level among Yusho patients. Chemosphere Volume 77, Issue 5, October 2009, Pages 658-662

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Shinya Matsumoto, Manabu Akahane, Yoshiyuki Kanagawa, Soichi Koike, Takesumi Yoshimura, Chikage Mitoma, Satoko Shibata, Hiroshi Uchi, Masutaka Furue and Tomoaki Imamura. Variation in Half-life of Penta-chlorodibenzofuran (PeCDF) Blood Level among Yusho Patients. Chemosphere. 2009;77(5):658-662.

2) Tomoaki Imamura, Shinya Matsumoto,

Yoshiyuki Kanagawa, Bunichi Tajima, Shiro Matsuya, Hiroshi Uchi, Satoko Shibata, Masutaka Furue, Manabu Akahane and Soichi Koike. Cutaneous symptoms such as acneform eruption and pigmentation are closely associated with blood levels of 2,3,4,7,8-penta-chlorodibenzofurans in Yusho patients, using data mining analysis. BMC Research Notes[Internet]. 2009;25:2(27).

3) 赤羽学、松本伸哉、神奈川芳行、梶原淳睦、戸高尊、平川博仙、小池創一、古江増隆、今村知明. 油症患者における PeCDF 半減期の推定および二つの再吸収機構を考慮した排泄シミュレーション Estimated Half-Life of Penta-Chlorodibenzofuran (PeCDF) and Simulation of PeCDF Excretion. 福岡医学雑誌. 2009;100(5):172-178.

4) 神奈川芳行、松本伸哉、赤羽学、小池創一、吉村健清、内博史、古江増隆、今村知明. 2001 年度～2004 年度に血中 PeCDF 値を測定したカネミ油症認定患者の血中検査等の集計結果とその関係に関する研究. 福岡医学雑誌. 2009;100(5):166-171.

5) Manabu Akahane, Shinya Matsumoto, Yoshiyuki Kanagawa, Soichi Koike, Chikage Mitoma, Satoko Shibata, Hiroshi Uchi, Takesumi Yoshimura, Masutaka Furue, Tomoaki Imamura. ESTIMATION OF PENTA-CHLORODIBENZOFURAN (PECDF) HALF LIFE IN YUSHO PATIENTS. DIOXIN 2009 Organohalogen Compounds. 2009;71:800-804.

## 2. 学会発表

1) M Akahane, S Matsumoto, Y Kanagawa,  
S Koike, C Mitoma, S Shibata, H Uchi,  
T Yoshimura, M Furue, T Imamura.  
ESTIMATION OF  
PENTA-CHLORODIBENZOFURAN (PECDF)  
HALF LIFE IN YUSHO PATIENTS. DIOXIN  
2009 29th International Symposium.  
2009 年 08 月 23 日 ~ 28 日  
(Beijing, China)

2) 赤羽学、松本伸哉、神奈川芳行、小池  
創一、吉村健清、今村知明. 油症検診  
結果にもとづく血中 PeCDF の半減期の  
推定. 第 68 回日本公衆衛生学会総会.

2009 年 10 月 21 日 ~ 23 日 (奈良県文化  
会館 / 奈良県新公会堂)

## G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案  
なし
3. その他  
なし

表1 PeCDF 半減期逆数の推定式への単一症状での関連性

| 分類        | 項目           | F 値       |
|-----------|--------------|-----------|
| PeCDF     | PCDF 推定値     | 162.1     |
|           | PCDF 推定値対数   | 162.0     |
| 内科        | 年齢           | 161.0     |
|           | 性別           | 163.9     |
|           | BMI 変化       | 160.5     |
|           | BMI          | 160.2     |
|           | 飲酒有無         | 163.4     |
|           | 喫煙有無         | 162.0     |
|           | 栄養状態         | 161.5     |
|           | 関節痛          | 160.2     |
|           | 全身倦怠感        | 161.4     |
|           | 下痢           | 160.0     |
|           | 頭痛・頭重        | 160.9     |
|           | 咳            | 160.5     |
|           | 痰            | 160.3     |
|           | 皮膚科          | かつてのざ瘡様皮疹 |
| 黒色面皰      |              | 162.5     |
| かつての色素沈着  |              | 160.9     |
| 最近の粉りゅう傾向 |              | 160.9     |
| 眼科        | 眼脂過多         | 159.9     |
|           | 瞼板腺チーズ様分泌物圧出 | 163.9     |
| 検査項目      | 白血球          | 159.9     |
|           | 赤血球          | 165.8     |
|           | 血小板          | 160.2     |
|           | 好中球          | 160.3     |
|           | 好塩基球         | 163.7     |
|           | スギ Class     | 165.0     |
|           | 骨密度 BMD      | 168.7     |
|           | 骨密度 YAM      | 164.0     |

表2 PeCDF 半減期逆数の推定式

|         | $\beta$ 係数 | 標準誤差     | t値     | P値       |
|---------|------------|----------|--------|----------|
| 定数      | 0.206935   | 0.075466 | 2.742  | 0.006479 |
| 骨密度BMD  | -0.12572   | 0.045371 | -2.771 | 0.005945 |
| スギClass | -0.01813   | 0.006601 | -2.747 | 0.006388 |
| 赤血球     | -0.00042   | 0.000179 | -2.359 | 0.018982 |

表3 性別と年齢による PeCDF 半減期逆数の推定式

|    | $\beta$ 係数 | 標準誤差    | t値     | P 値     |
|----|------------|---------|--------|---------|
| 定数 | -0.18996   | 0.05533 | -3.434 | 0.00068 |
| 年齢 | 0.00169    | 0.00079 | 2.139  | 0.03327 |
| 性別 | 0.04333    | 0.01389 | 3.121  | 0.00198 |

図1 性別・年齢による半減期逆数の推定結果

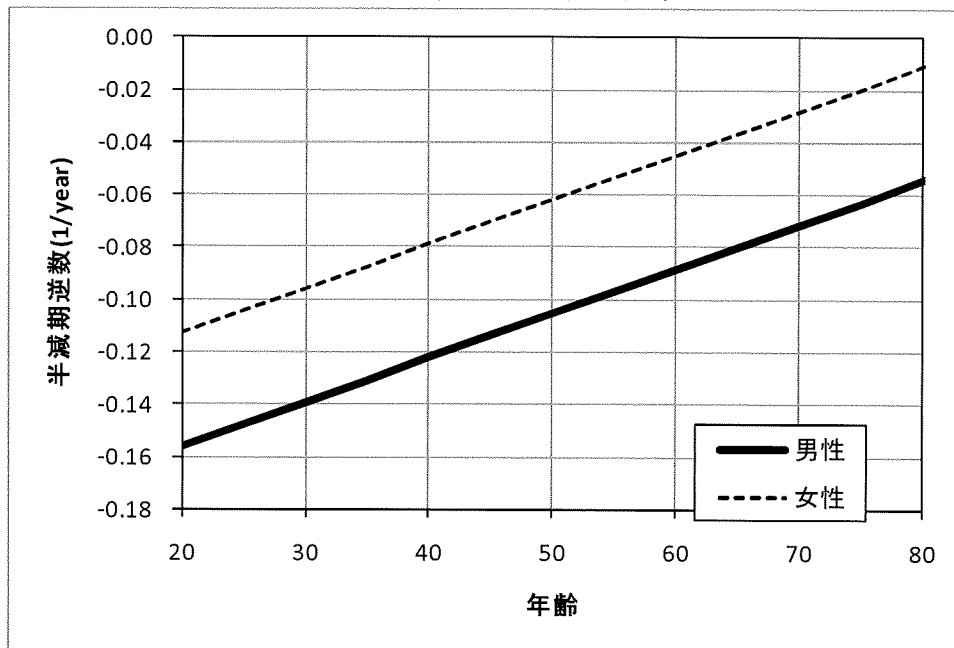
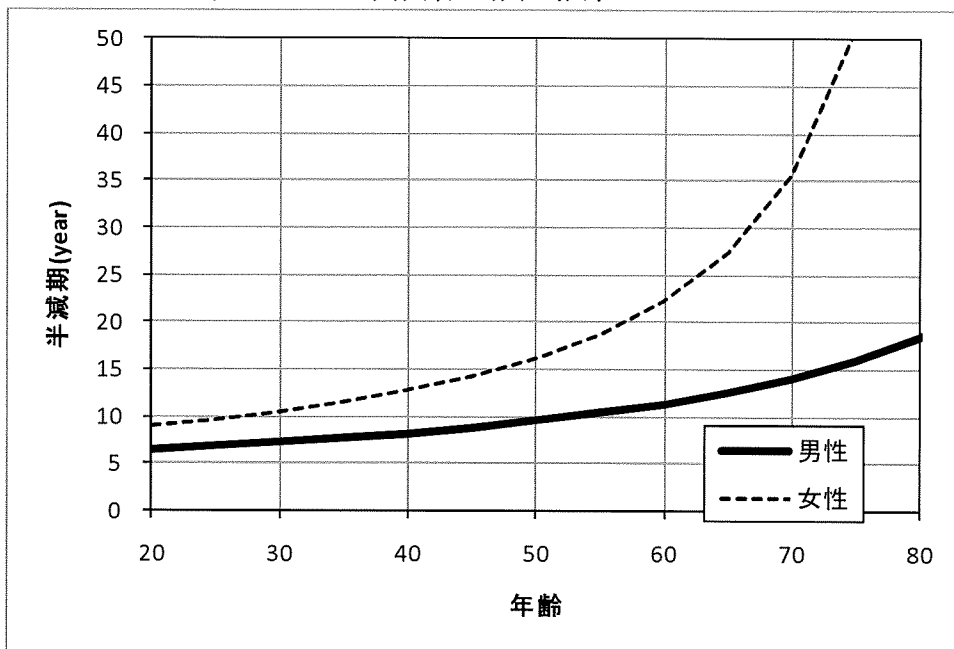


図2 性別・年齢による半減期の推定結果





## 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

研究分担者 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

**研究要旨** 厚生労働省の全国実態調査の一環として、生存する全油症認定患者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 1131 名におけるアトピー性皮膚炎の生涯有病率は平均 5.7%であった。一方、平成 21 年度福岡、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、アトピー性皮膚炎有病率は 13.6%であった。平成 19、20 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られず、また血中ダイオキシン類濃度との相関も認められなかった。さらにこれまでに福岡県油症検診を受診した認定者 133 名、未認定者 94 名での血清 TARC 値には有意差は認められず、また血中ダイオキシン類濃度との相関も認められなかった。

### A. 研究目的

近年のアレルギー性疾患の増加とダイオキシン類による環境汚染との関連が議論されることがある。本研究の目的は、現在でも高い血中ダイオキシン類濃度を有する油症患者を対象に、アトピー性皮膚炎有病率、血清 IgE および TARC 濃度について調査し、ダイオキシン類がアレルギー性疾患発症に及ぼす影響について検討することである。

### B. 研究方法

平成 20 年度に生存する全油症認定患者に対して厚生労働省による健康実態調査が行われた。調査はアンケートによって施行され、アトピー性皮膚炎についてはこれまでに診断されたことがあるか、および診断された時期を尋ねた。回答を得られた 1131 名について解析を行った。また平成 21 年度に福岡県油症検診を受診した未認定者 63 名、長崎県油症検診を受診した未認定者 84 名にもアトピー性皮膚炎の診断歴、発症時期についてアンケート調査を行った。平成 19、20 年度に油症検診受診者の中から同意を得られた認定者 448 名、未

認定患者 177 名を対象に、非特異的 IgE およびヤケヒョウヒダニ、カンジダ、スギ、ランパク特異的 IgE を測定し、血中ダイオキシン類濃度との相関を検討した。さらにこれまでに福岡県で油症検診を受診した認定者 133 名、未認定者 94 名について血清 thymus and activation-regulated chemokine (TARC) 濃度を ELISA 法で測定し、血中ダイオキシン類濃度との相関を検討した。

(倫理面への配慮)

データの解析は個人情報特定されないよう、連結不可能な匿名化データとして行った。

### C. 研究結果

アンケートに回答した認定者 1131 名 (平均年齢  $63.0 \pm 14.7$ ) のうち男性は 550 名 (平均年齢  $61.3 \pm 14.2$ )、女性は 581 名 (平均年齢  $64.6 \pm 15.1$ ) であった。1131 名のうち 64 名 (5.7%; 男性 21 名、女性 43 名) がアトピー性皮膚炎と診断されたことがあると回答した。年齢・性別による油症患者におけるアトピー性皮膚炎生涯有病率を表 1 に示す。60 代をのぞい

て女性が男性より高い有病率を示した。年齢別では 50 歳未満で 14.8%と最も高く、50代で 2.9%、60代で 4.9%、70代で 4.9%、80 歳以上で 2.6%と、概ね年齢と共に有病率が低下する傾向が見られた (表 1)。また特に 50 歳未満の女性で高い有病率がみられた。64 名のうち 60 名が診断時期についても回答し、油症発症以前にアトピー性皮膚炎を発症したものは 3 名のみであった。平成 21 年度福岡、長崎県油症検診を受診した未認定者に対するアンケート調査では 147 名 (平均年齢 55.4±18.0)、男性 65 名 (平均年齢 53.6±19.6)、女性 82 名 (平均年齢 56.9±16.6) が受診し、20 名 (13.6%; 男性 10 名 (15.4%)、女性 10 名 (12.2%)) がアトピー性皮膚炎と診断されたことがあると回答した (表 2)。

血清 IgE 値を測定した認定者 448 名 (平均年齢 66.9 ± 13.3) のうち男性は 227 名 (平均年齢 66.2 ± 14.0)、女性は 221 名 (平均年齢 67.6 ± 12.4)、未認定者 177 名 (平均年齢 56.5 ± 18.8) のうち男性 74 名 (平均年齢 50.8 ± 18.7)、女性 103 名 (平均年齢 60.0 ± 17.8) であった。認定者と未認定者の血中ダイオキシン類濃度を表 2 に示す。認定者の血中ダイオキシン類濃度は、未認定者より有意に高値であった (e. g. ; 2, 3, 4, 7, 8-penta-CDF (pg/g lipid)、135.1 ± 188.1 vs 13.9 ± 9.1)。また認定者では女性の方が男性よりも有意に血中ダイオキシン類濃度が高値であった (2, 3, 4, 7, 8-penta-CDF, 199.1 ± 232.6 vs 72.6 ± 96.9)。直接汚染油を摂取していないと考えられる 1968 年以後に出生した群では、それ以前に出生した群に比べ、認定者、未認定者とも有意に血中ダイオキシン類濃度が低値であった (2, 3, 4, 7, 8-penta-CDF, 認定 139.3 ± 190.0 vs 13.6 ± 12.0; 未認定 16.5 ± 12.0 vs 5.7 ± 4.1)。血清 IgE 値の比較では、表 3 に示すように非特異的 IgE 値の平均は認定者で 246.4 ± 635.7 IU/ml、

未認定者で 469.1 ± 1805.6 IU/ml と未認定者で高い傾向があったが有意差は認めなかった。特異的 IgE 値 (IU/ml) の比較ではスギ、カンジダ、卵白でいずれも認定者と未認定者の間に有意差を認めなかったものの、ヤケヒョウヒダニでは未認定者の方が認定者よりも有意に高値であった (7.4 ± 21.1 vs. 2.0 ± 6.9)。性別に分けた検討では、女性では非特異的、特異的 IgE とも認定者、未認定者の間に有意差を認めなかったが、男性では未認定者のヤケヒョウヒダニ特異的 IgE が認定者に比べて有意に高値であった (12.8 ± 28.4 vs 2.5 ± 8.5)。また認定者では非特異的、特異的 IgE とも男女間に有意差はなかったが、未認定者では男性のヤケヒョウヒダニ特異的 IgE が女性より有意に高値であった (12.8 ± 28.4 vs 3.6 ± 12.4)。出生時期を油症発生前後に分けた検討では、油症発生前に生まれた群では、非特異的、特異的 IgE とも認定者、未認定者の間に有意差を認めなかったが、油症発生後に生まれた群では未認定者のヤケヒョウヒダニ特異的 IgE が認定者に比べて有意に高値であった (表 4)。また検討したすべての群で血中ダイオキシン類濃度と非特異的および特異的 IgE 値の間に相関を認めなかった。認定者の非特異的、特異的 IgE 値と 2, 3, 4, 7, 8-penta-CDF の相関のみ表 5 に示す。

血清 TARC 値を測定した認定者 133 名 (平均年齢 69.6 ± 13.1)、未認定者 94 名 (平均年齢 60.6 ± 14.7)、認定者の血中ダイオキシン類濃度は、未認定者より有意に高値であった (2, 3, 4, 7, 8-penta-CDF, 194.4 ± 267.1 vs 12.2 ± 6.5)。血清 TARC 値の比較では認定者で 357.6 ± 502.8 pg/ml、未認定者で 408.2 ± 262.2 と有意差は認められず (表 6)、また血中ダイオキシン類濃度と血清 TARC 値との間に相関を認めなかった。認定者の血清 TARC 値と血中ダイオキシン類濃度との相関のみ表

6 に示す。

#### D. 考察

ダイオキシン類は生体内に長期にわたり残留するため、発癌性や次世代への影響、免疫系への影響などの慢性毒性が懸念されている。アトピー性皮膚炎の発症には、遺伝的要因と環境要因の双方が関与しているとされ、近年の発症率の増加にダイオキシン類をはじめとする環境汚染物質が関与しているとする説もあるが、未だ仮説の域を出ない。 *in vivo* あるいは *in vitro* の研究でも、ダイオキシン類のアトピー性皮膚炎発症、または IgE 産生への影響は、肯定的なもの、否定的なものともに報告されている。代表的なダイオキシン類である TCDD をアトピー性皮膚炎のモデルマウスである NC/Nga マウスに投与すると皮膚病変が増悪したとする報告<sup>1)</sup>や、TCDD が B 細胞からの IgE 産生を増強したとする報告<sup>2)</sup>がある一方、TCDD が OVA で感作された NC/Nga マウスの IgE 産生を抑制したとする報告<sup>3)</sup>や、ダイオキシン類の細胞内受容体である AhR をナイーブ T 細胞に強制発現させると Th1 細胞に分化したという報告<sup>4)</sup>がある。

今回の厚生労働省による全国調査では 1131 名の認定者が参加し 64 名 (5.7%) がアトピー性皮膚炎の診断歴があると回答した。我々は以前同様のアンケート調査を行い、638 名の認定者のうち 56 名 (8.8%) がアトピー性皮膚炎と診断されたことがあると報告した<sup>5)</sup>。今回の調査では前回の調査に参加しなかった 80 代以上の認定者が多く含まれている。この年代では一般にアトピー性皮膚炎有病者が非常に少ないため、前回調査に比べ生涯有病率が低くなったと考えられる。一方、未認定者では 147 名中 20 名 (13.6%) がアトピー性皮膚炎と診断されたことがあると回答した。参加人数が少ないが、認定者に比べて高率である可能性がある。過去に報告

された日本での健常成人におけるアトピー性皮膚炎有病率調査では、アンケート調査による生涯有病率調査で平均 2.9%<sup>6)</sup>、皮膚科医による検診によるもので平均 6.9%<sup>7)</sup>であった。調査の方法がそれぞれ異なるため直接の比較は不可能であるが、今回の調査ではダイオキシンによる生体の汚染とアトピー性皮膚炎発症との関連は否定的と考えられる。またアレルギー性疾患で高値を示すことが多い血清 IgE 値、およびアトピー性皮膚炎の重症度と関連する血清 TARC 値で、未認定者より認定者が有意に高値なものはなかった。しかしダイオキシン類の受容体である aryl hydrocarbon receptor が抑制性 T 細胞 (Treg)、Th17 細胞の分化を制御しているという最近の論文もあり<sup>8)</sup>、油症患者に何らかの免疫異常が存在する可能性は否定できないと考えられる。今後はさらに Th1、Th2、Treg、Th17 などに関連するバイオマーカーを測定し、ダイオキシン類との関連を検討する必要があると考えられる。

#### E. 結論

油症認定者でアトピー性皮膚炎有病率が増加しているというデータは得られなかった。また血中ダイオキシン類濃度とアトピー性皮膚炎に関連するバイオマーカーとの相関も認められなかった。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

内博史, 三苫千景, 古江増隆. 「油症における皮膚症状」 古江増隆, 赤峰昭文, 佐藤伸一, 山田英之, 吉村健清 編, 油症研究Ⅱ, 九州大学出版社, 2010, ページ 173-184

内博史, 古江増隆. 油症における臨床・基礎研究の成果 食品衛生研究 2009;59:33-40.

内博史. ダイオキシン類による皮膚障害 2008;453:65-71.  
日本皮膚科学会雑誌 2009;119:2807-10.

内博史, 古江増隆. 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. 福岡医学雑誌  
2009;100:127-30.

## 2. 学会発表

内博史. 塩素痤瘡と油症 第39回日本皮膚  
アレルギ-接触皮膚炎学会総会学術大  
会 2009年11月07日 京都

内博史. 油症の現況と治療 第61回日本  
皮膚科学会西部支部学術大会 2009年10  
月25日 大分

内博史. 油症患者におけるアトピー性皮膚  
炎有症率と血清 IgE 平成21年度厚生労  
働省全国油症治療研究会議 2009年06  
月19日 福岡

内博史. ダイオキシン類による皮膚障害  
第108回日本皮膚科学会総会 2009年04  
月26日 福岡

## 文献

- 1) Ito T, et al. Toxicol Lett 2008; 177:  
31-7.
- 2) Takenaka H, et al. J Allergy Clin  
Immunol. 1995; 95: 103-15.
- 3) Fujimaki H, et al. Toxicol Sci 2002;  
66: 117-24.
- 4) Negishi T, et al. J Immunol 2005; 175:  
7348-56.
- 5) 内博史, 古江増隆. 福岡医誌  
2009;100:127-30.
- 6) Muto T, et al. Br J Dermatol 2003;  
148: 117-21.
- 7) Saeki H, et al. J Dermatol 2006; 33:  
817-9.
- 8) Quintana FJ, et al. Nature

表1 油症認定者におけるアトピー性皮膚炎生涯有病率

|     | 全体  |     |      | アトピー |    |    | 有病率(%) |      |      |
|-----|-----|-----|------|------|----|----|--------|------|------|
|     | 男性  | 女性  | 計    | 男性   | 女性 | 計  | 男性     | 女性   | 計    |
| 50< | 136 | 119 | 255  | 9    | 22 | 31 | 6.6    | 18.5 | 12.2 |
| 50s | 141 | 137 | 278  | 3    | 5  | 8  | 2.1    | 3.6  | 2.9  |
| 60s | 96  | 88  | 184  | 5    | 4  | 9  | 5.2    | 4.5  | 4.9  |
| 70s | 110 | 114 | 224  | 3    | 8  | 11 | 2.7    | 7.0  | 4.9  |
| <80 | 67  | 123 | 190  | 1    | 4  | 5  | 1.5    | 3.3  | 2.6  |
| 計   | 550 | 581 | 1131 | 21   | 43 | 64 | 3.8    | 7.4  | 5.7  |

油症認定者のなかでアトピー性皮膚炎と診断されたことがある者とその割合を示す。

表2 未認定者におけるアトピー性皮膚炎生涯有病率

|       | 全体 |    |     | アトピー |    |    | 有病率(%) |      |      |
|-------|----|----|-----|------|----|----|--------|------|------|
|       | 男性 | 女性 | 計   | 男性   | 女性 | 計  | 男性     | 女性   | 計    |
| 40<   | 14 | 13 | 27  | 6    | 2  | 8  | 42.9   | 15.4 | 29.6 |
| 40-59 | 25 | 31 | 56  | 4    | 5  | 9  | 16     | 16.1 | 16.1 |
| <60   | 26 | 38 | 64  | 0    | 3  | 3  | 0      | 7.9  | 4.7  |
| 計     | 65 | 82 | 147 | 10   | 10 | 20 | 15.4   | 12.2 | 13.6 |

未認定者のなかでアトピー性皮膚炎と診断されたことがある者とその割合を示す。

表3 認定者と未認定者の血中ダイオキシン類濃度の比較

| 認定            | 全体 (n=448)    | 男性 (n=227)    | 女性 (n=221)    | p (男性 vs 女性) | 発生以前 (n=433)  | 発生以後 (n=15) | p (以前 vs 以後) |
|---------------|---------------|---------------|---------------|--------------|---------------|-------------|--------------|
| 23478PCDF     | 135.1 (188.1) | 72.6 (96.9)   | 199.1 (232.6) | 8.9E-13      | 139.3 (190.0) | 13.6 (12.0) | 2.4E-32      |
| 123478HCDF    | 35.5 (65.9)   | 16.0 (24.3)   | 55.6 (86.2)   | 2.5E-10      | 36.6 (66.8)   | 3.8 (3.4)   | 8.5E-21      |
| 123678HCDF    | 14.5 (19.5)   | 9.2 (9.5)     | 20.0 (24.9)   | 4.1E-09      | 14.9 (19.7)   | 3.4 (2.0)   | 7.6E-21      |
| 334455HCB     | 159.7 (117.6) | 144.1 (104.3) | 175.7 (128.1) | 0.005        | 163.9 (117.3) | 38.8 (15.8) | 8.5E-34      |
| 未認定           | 全体 (n=177)    | 男性 (n=74)     | 女性 (n=103)    | p (男性 vs 女性) | 発生以前 (n=135)  | 発生以後 (n=42) | p (以前 vs 以後) |
| 23478PCDF     | 13.9 (9.1)    | 13.1 (9.2)    | 14.5 (9.0)    | 0.3          | 16.5 (8.7)    | 5.7 (4.1)   | 4.3E-21      |
| 123478HCDF    | 3.2 (2.7)     | 2.8 (2.7)     | 3.6 (2.7)     | 0.06         | 3.8 (2.9)     | 1.5 (0.9)   | 2.5E-13      |
| 123678HCDF    | 3.7 (2.9)     | 3.4 (2.9)     | 4.0 (2.8)     | 0.2          | 4.4 (2.9)     | 1.7 (1.1)   | 1.0E-14      |
| 334455HCB     | 72.4 (63.1)   | 84.2 (77.7)   | 63.9 (48.9)   | 0.05         | 87.9 (64.5)   | 22.5 (13.7) | 1.8E-21      |
| P (認定 vs 未認定) |               |               |               |              |               |             |              |
| 23478PCDF     | 1.7E-35       | 3.0E-17       | 3.5E-25       |              | 1.4E-34       | 0.02        |              |
| 123478HCDF    | 1.2E-22       | 4.6E-14       | 1.3E-16       |              | 4.4E-22       | 0.02        |              |
| 123678HCDF    | 4.9E-27       | 1.6E-14       | 3.0E-18       |              | 1.8E-24       | 0.007       |              |
| 334455HCB     | 1.6E-29       | 4.2E-07       | 3.8E-25       |              | 7.3E-20       | 0.002       |              |

認定者および未認定者を男性、女性、油症発生以前に出生、以後に出生の群にそれぞれ分け、血中ダイオキシン類濃度を t 検定を用いて比較した。

表 4 認定者と未認定者の血清 IgE 値の比較

| 認定           | 全体 (n=448)     | 男性 (n=227)     | 女性 (n=221)    | p(男性 vs 女性) | 発生以前 (n=433)   | 発生以後 (n=15)    | p(以前 vs 以後) |
|--------------|----------------|----------------|---------------|-------------|----------------|----------------|-------------|
| RIST         | 246.4 (635.7)  | 278.0 (546.3)  | 214.0 (715.9) | 0.29        | 246.9 (644.0)  | 233.0 (326.8)  | 0.88        |
| ダニ           | 2.0 (6.9)      | 2.5 (8.3)      | 1.4 (4.9)     | 0.10        | 1.9 (6.9)      | 4.6 (7.1)      | 0.16        |
| スギ           | 3.5 (11.2)     | 3.7 (11.8)     | 3.3 (10.4)    | 0.72        | 3.1 (10.6)     | 14.3 (19.1)    | 0.041       |
| カンジダ         | 0.5 (1.5)      | 0.6 (2.0)      | 0.4 (0.7)     | 0.18        | 0.5 (1.5)      | 0.8 (1.4)      | 0.43        |
| ランパク         | 0.35 (0.06)    | 0.34 (0.03)    | 0.35 (0.09)   | 0.20        | 0.35 (0.06)    | 0.34 (7E-09)   | 0.02        |
| 未認定          | 全体 (n=177)     | 男性 (n=74)      | 女性 (n=103)    | p(男性 vs 女性) | 発生以前 (n=135)   | 発生以後 (n=42)    | p(以前 vs 以後) |
| RIST         | 469.1 (1805.6) | 814.3 (2646.4) | 221.1 (681.8) | 0.06        | 388.0 (1526.1) | 729.6 (2508.5) | 0.41        |
| ダニ           | 7.4 (21.1)     | 12.8 (28.4)    | 3.6 (12.4)    | 0.01        | 3.4 (12.2)     | 20.3 (34.6)    | 0.003       |
| スギ           | 4.6 (12.3)     | 3.8 (10.5)     | 5.2 (13.5)    | 0.45        | 4.6 (11.7)     | 4.8 (14.3)     | 0.92        |
| カンジダ         | 0.6 (1.3)      | 0.8 (1.9)      | 0.4 (0.7)     | 0.12        | 0.5 (1.3)      | 0.7 (1.4)      | 0.64        |
| ランパク         | 0.36 (0.15)    | 0.36 (0.1)     | 0.37 (0.2)    | 0.57        | 0.35 (0.06)    | 0.40 (0.3)     | 0.26        |
| p(認定 vs 未認定) | RIST           | 0.11           | 0.09          | 0.93        | 0.30           | 0.22           |             |
|              | ダニ             | 0.001          | 0.003         | 0.10        | 0.17           | 0.008          |             |
|              | スギ             | 0.29           | 0.91          | 0.21        | 0.20           | 0.10           |             |
|              | カンジダ           | 0.75           | 0.56          | 0.87        | 0.87           | 0.70           |             |
|              | ランパク           | 0.16           | 0.31          | 0.32        | 0.48           | 0.17           |             |

認定者および未認定者を男性、女性、油症発生以前に出生、以後に出生の群にそれぞれ分け、血清 IgE 濃度を t 検定を用いて比較した。

表 5 認定者における血中ダイオキシン類濃度と血清 IgE 値の相関

| 23478PCDF |        |       |       |       |      |
|-----------|--------|-------|-------|-------|------|
| 認定全体      | RIST   | ダニ    | スギ    | カンジダ  | ランパク |
| 重決定 R2    | 0.00   | 0.01  | 0.01  | 0.00  | 0.00 |
| 有意 F      | 0.48   | 0.02  | 0.05  | 0.79  | 0.33 |
| 切片        | 261.77 | 2.54  | 4.25  | 0.55  | 0.34 |
| X 値       | -0.11  | 0.00  | -0.01 | 0.00  | 0.00 |
| 男性        | RIST   | ダニ    | スギ    | カンジダ  | ランパク |
| 重決定 R2    | 0.00   | 0.01  | 0.01  | 0.00  | 0.00 |
| 有意 F      | 0.53   | 0.12  | 0.07  | 0.32  | 0.44 |
| 切片        | 260.64 | 3.19  | 4.73  | 0.53  | 0.34 |
| X 値       | 0.24   | -0.01 | -0.01 | 0.00  | 0.00 |
| 女性        | RIST   | ダニ    | スギ    | カンジダ  | ランパク |
| 重決定 R2    | 0.00   | 0.01  | 0.01  | 0.00  | 0.00 |
| 有意 F      | 0.57   | 0.08  | 0.14  | 0.43  | 0.58 |
| 切片        | 237.40 | 1.94  | 4.19  | 0.47  | 0.35 |
| X 値       | -0.12  | 0.00  | 0.00  | 0.00  | 0.00 |
| 発生前       | RIST   | ダニ    | スギ    | カンジダ  | ランパク |
| 重決定 R2    | 0.48   | 0.01  | 0.01  | 0.00  | 0.00 |
| 有意 F      | 0.00   | 0.03  | 0.10  | 0.87  | 0.36 |
| 切片        | 263.08 | 2.43  | 3.75  | 0.53  | 0.34 |
| X 値       | -0.12  | 0.00  | 0.00  | 0.00  | 0.00 |
| 発生後       | RIST   | ダニ    | スギ    | カンジダ  | ランパク |
| 重決定 R2    | 0.03   | 0.05  | 0.17  | 0.03  | 1.00 |
| 有意 F      | 0.51   | 0.43  | 0.12  | 0.57  | 1.00 |
| 切片        | 301.00 | 6.39  | 5.32  | 1.09  | 0.34 |
| X 値       | -5.01  | -0.13 | 0.66  | -0.02 | 0.00 |

認定者について男性，女性，油症発生以前に出生，以後に出生の群に分け，血清 IgE 濃度と血中ダイオキシン濃度との相関を回帰分析により検討した。



表 6 血清 TARC 値の認定者と未認定者の比較および血中ダイオキシン類濃度との相関

|            |               |
|------------|---------------|
| 認定 (n=133) | 357.6 (502.8) |
| 未認定 (n=94) | 408.2 (262.2) |
| P          | 0.3           |

|        | PCDF   | 123478HCDF | 123678HCDF | 334455HCB |
|--------|--------|------------|------------|-----------|
| 重決定 R2 | 0.00   | 0.00       | 0.00       | 0.00      |
| 有意 F   | 0.45   | 0.43       | 0.48       | 0.59      |
| 切片     | 381.50 | 377.78     | 380.95     | 383.44    |
| X 値    | -0.12  | -0.36      | -1.14      | -0.16     |

認定, 未認定者の血清 TARC 値を t 検定により比較した。また認定者の血清 TARC 値と血中ダイオキシン類濃度との相関を回帰分析により検討した。

## 分担研究報告書

### 油症認定患者における IL-22 の検討

研究分担者 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 准教授  
研究協力者 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  
佐藤伸一 東京大学大学院医学系研究科皮膚科学 教授

**研究要旨** ヘルパーT17 細胞が新規のヘルパーT 細胞サブセットのひとつとして報告され、さらにこの細胞分化にダイオキシン類の受容体として働く Aryl hydrocarbon receptor が関与していることが報告されている。そこで今回我々はヘルパーT17 細胞の産生するサイトカインである IL-22 が油症患者血清においてどういう動きを示すか、油症認定患者と健常人の血清を用い検討を行った。油症認定患者 42 名、健常人 38 名において IL-22 はそれぞれ  $29.68 \pm 23.04$  pg/ml、 $140.59 \pm 120.49$  pg/ml であり有意差をもって油症認定患者血清において IL-22 値の低下を認めた。

#### A. 研究目的

1968 年カネミ油症事件発生後 40 年以上経過し、初期に認められた激しい症状は消退傾向にあるが、今でもご瘡様の皮膚症状、咳や痰などの呼吸器症状、しびれや頭重などの神経症状、全身倦怠感などの全身症状など多彩な症状で悩まされている。油症の原因であるカネミオイルには Polychlorinated biphenyls (PCB), Polychlorinated quarterphenyls (PCQ) 及び Polychlorinated dibenzofurans (PCDF) を含むダイオキシン類の混在している事がわかっている<sup>1)</sup>。しかし、これらのダイオキシン類は自己代謝が進まず、また代謝経路が不明であることより治療薬の開発が遅れ、油症患者では依然として高濃度のダイオキシン類が検出されている。Aryl hydrocarbon receptor (AhR) は 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) や PCB などのダイオキシン類のレセプターとして、肺や肝臓をはじ

めとして幅広く発現が報告され<sup>2)</sup>、ダイオキシン類の代謝経路を知る上で重要視されている。最近の研究により、自己免疫の制御を行う新しいヘルパーT (Th) 細胞のサブセットとして、Th17 細胞が発見され、また AhR が Th17 細胞の分化に関与していることが動物実験において報告されている<sup>3)</sup>。そこで今回我々は、油症患者における Th17 細胞の働きを解明すべく、Th17 細胞から産生されるサイトカインである IL-22 に関し、油症認定患者血清を用いて検討を行った。

#### B. 研究方法

①対象：2005 年から 2008 年に施行された長崎県玉之浦地区油症検診受診者のうち、同意を得られかつ PCB, PCQ, PCDF の測定を行った油症認定患者 42 名および年齢をあわせた健常人 38 名を対象とした。検診時に採血を行い凍結保存し IL-22 測定用サンプルとした。

②IL-22 の測定；ヒト IL-22 測定キッ

ト (Quantikine 社製) を用いて測定を行った。

③統計的処理：測定した IL-22 値を Mann-Whitney の U 検定、Spearman の順位相関係数の検定にて検討した。

### C. 研究結果

玉之浦の油症患者 42 名、および健康人 38 名の平均年齢は各々  $73.6 \pm 8.3$  歳および  $69.8 \pm 9.5$  歳。油症患者におけるダイオキシン濃度は PCB  $3.21 \pm 1.45$  ppb、PCQ  $0.33 \pm 0.33$  ppb、PCDF  $183.49 \pm 145.43$  pg/g lipids であった。IL-22 値は油症患者  $29.68 \pm 23.04$  pg/ml および健康人  $140.59 \pm 120.49$  pg/ml であり、油症認定患者血清において有意な低下が認められた (図 1)。また、油症認定患者血清中の IL-22 値と PCB, PCQ, PCDF 値に関し検討を行ったが相関は認められなかった (図 2)。

### D. 考察

Th17 細胞は近年発見された新しい Th 細胞サブセットの 1 つであり、IL-17、IL-22 といったサイトカインを産生することが知られている。Th17 細胞は関節リウマチなどの自己免疫疾患において病変の主因となっていることなどが報告されており、注目を集めている<sup>4)</sup>。また、ダイオキシン類である TCDD と Th17 細胞、regulatory T (T reg) 細胞に関して検討された Quintana らの報告によると、マウスを用いた動物実験においてナイーブ T 細胞の分化段階に、TCDD は Th17 細胞への分化を抑制し、T reg 細胞への分化を誘導に働くとされている<sup>5)</sup>。

このことより、ダイオキシン類の血中濃度が高値である油症患者においては IL-22 産生が抑制されていることが予想

された。実際に今回の研究において、健康人と比較し油症患者において IL-22 値が有意差をもって低下していることが確認された。しかし、PCB, PCQ, PCDF 値との相関は得られなかった。

Th 17 細胞には AhR が多く発現しており、一方、Th 1 細胞、Th 2 細胞では発現を認めず、T reg 細胞においては少数の AhR 発現が確認されている<sup>6)</sup>。Th17 細胞に AhR の発現が多いため、ダイオキシンの毒性が強く働き、細胞死を引き起こすのではないかと考えられている。

油症患者は現在でもダイオキシン類の血中濃度が高く、様々な症状で苦しんでおられる方が多く存在しているのが現状である。TCDD が T 細胞の分化に関係することが分かっているため、油症患者におけるサイトカインの動きを解明し、Th17 細胞に関する更なる検討が、油症患者の QOL 向上、病態解明に繋がるよう役立てていきたい。

### 謝辞

PCB, PCQ, PCDF のデータを提供して頂いた長崎県環境保健研究センターならびに福岡県保健環境研究所の方々はこの場をかりて御礼申し上げます。

### 参考文献

1. Aoki Y: Polychlorinated biphenyls, polychlorinated dibenzo-p-dioxins, and polychlorinated dibenzofurans as endocrine disrupters--what we have learned from Yusho disease. Environ Res. 86(1):2-11, 2001
2. Dolwick KM, Schmidt JV, Carver LA, Swanson HI, Bradfield CA:

Cloning and expression of a human Ah receptor cDNA. *Mol Pharmacol.* 44(5):911-917, 1993

3. Kimura A, Naka T, Nohara K, Fujii-Kuriyama Y, Kishimoto T: Aryl hydrocarbon receptor regulates Stat1 activation and participates in the development of Th17 cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 105(28):9721-9726, 2008

4. Kramer JM, Gaffen SL: Interleukin-17: a new paradigm in inflammation, autoimmunity, and therapy. *J Periodontol.* 78(6):1083-1093, 2007

5. Quintana FJ, Basso AS, Iglesias AH, Korn T, Farez MF, Bettelli E, et al.: Control of T(reg) and T(H)17 cell differentiation by the aryl hydrocarbon receptor. *Nature.* 453(7191):65-71, 2008

6. Veldhoen M, Hirota K, Westendorf AM, Buer J, Dumoutier L, Renauld JC, et al.: The aryl hydrocarbon receptor links TH17-cell-mediated autoimmunity to environmental toxins. *Nature.* 453(7191):106-109, 2008