

Notes 2010;3(1):129.

## 2. 学会発表

内博史, 三苦千景, 古江増隆. 油症患者における血中ダイオキシン類濃度と血清 IgE 値の相関およびアトピー性皮膚炎有病率について 第 22 回日本アレルギー学会春期臨床大会 2010 年 05 月 08 日 京都

内博史. 油症認定者における血清ケモカイン濃度の検討 第 60 回日本アレルギー学会秋期学術大会 2010 年 11 月 25 日 東京

内博史, 安川史子, 古江増隆. 油症患者におけるアトピー性皮膚炎有病率および血清 IgE 値について 第 40 回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会 2010 年 12 月 12 日 広島

内博史, 安川史子, 古江増隆, 桐生美麿, 橋本健. 油症患者に生じた特異な囊腫 第 134 回徳島地方会 2011 年 01 月 29 日 徳島

## 文献

- 1) Hijnen D, et al. J Allergy Clin Immunol 2004;113:334-40.
- 2) Kaburagi Y, et al. Arch Dermatol Res 2001;293:350-5.
- 3) Narbutt J, et al. Mediators Inflamm 2009;2009:269541.
- 4) Vogel CFA, et al. Arch Biochem Biophys 2007;461:169-75.
- 5) Rebourcet D, et al. Int J Androl 2010;33:413-24

図 1 認定者と未認定者の血中ダイオキシン類濃度の比較  
 認定者および未認定者を性別に分け、血中ダイオキシン類濃度を t 検定で比較した。\* p<0.05

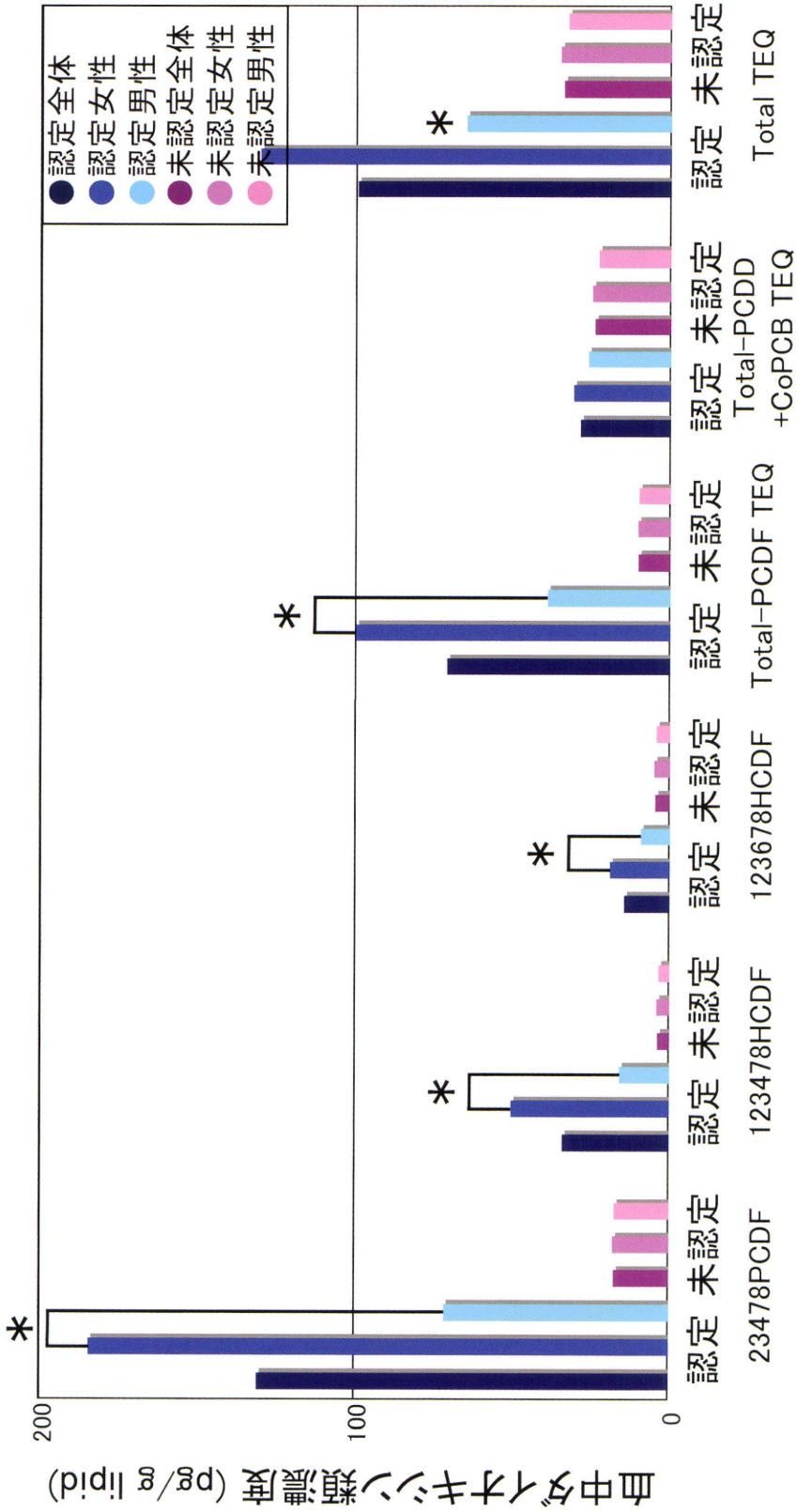


表 1 認定者と未認定者の血清ケモカイン濃度の比較

各群の血清ケモカイン濃度 (pg/ml) を平均値±標準偏差で示し, t 検定で比較した。\* p<0.05

ケモカイン	CCL2	CCL5	CCL17	CCL22	CCL27	CXCL8	CXCL9	CXCL10
認定	405.4±493.5	40803±22090	304.5±205.7	685.1±309.6	387.9±122.6	1027.3±3324.0	152.3±131.9	124.6±91.2
未認定	364.5±275.2	59283±31314	384.9±228.0	705.9±282.3	443.1±155.0	554.8±1111.0	159.5±139.0	121.5±124.1
p	0.34	<0.001	0.012	0.55	0.002	0.054	0.67	0.83
認定女性	379.9±402.7	44880±24294	302.2±211.5	698.6±342.2	380.6±123.8	1190.7±4028.4	155.8±117.9	133.4±96.9
認定男性	438.8±592.2	35475±17558	309.3±199.4	667.4±261.5	397.3±120.9	805.4±2010.5	147.7±148.6	113.1±82.3
p	0.73	0.001	0.85	0.63	0.13	0.34	0.72	0.12
未認定女性	357.7±298.4	59470±32484	352.5±264.0	702.7±306.2	419.3±129.7	460.3±914.5	149.2±134.2	118.1±113.0
未認定男性	378.3±224.6	58902±29289	450.5±297.9	712.4±230.6	491.3±189.9	746.7±230.6	180.3±148.4	128.5±145.9
p	0.06	0.12	0.93	0.32	0.86	0.31	0.32	0.73

表 2 認定者および未認定者におけるケモカイン濃度とダイオキシン類濃度との相関  
相関係数の絶対値が 0.2 以上あるものを抽出した。

認定	Mig	相関係数	IP10	相関係数	未認定	TARC	相関係数	RANTES	相関係数	Mig	相関係数	MDC	相関係数	IP10	相関係数	MCP-1	相関係数
	123678HCDF	0.22	33445PCB	0.21		33445PCB	-0.33	Total TEQ	-0.37	Total TEQ	0.22	33445PCB	-0.21	123789HCDD	0.22	334455HCB	0.23
	T PCDDs-TEQ	0.25				T Coplanar PCBs-TEQ	-0.33	123678HCDF	-0.36	12378PCDD	0.25	T Coplanar PCBs-TEQ	-0.21	123678HCDD	0.26		
	T PCDFs-TEQ	0.25				Total TEQ	-0.32	T PCDDs-TEQ	-0.35	T PCDDs-TEQ	0.25			OCDD	0.26		
	33445PCB	0.26				23478PCDF	-0.32	12378PCDD	-0.34	123678HCDD	0.26						
	12378PCDD	0.26				T PCDFs-TEQ	-0.32	123789HCDD	-0.33	334455HCB	0.32						
	23478PCDF	0.26				T Coplanar PCBs-TEQ	-0.26	T Coplanar PCBs-TEQ	-0.32								
	Total TEQ	0.26				334455HCB	-0.25	33445PCB	-0.32								
	T Coplanar PCBs-TEQ	0.27				T PCDDs-TEQ	-0.23	T PCDFs-TEQ	-0.31								
						123478HCDF	-0.22	123678HCDD	-0.31								
						123678HCDF	-0.20	23478PCDF	-0.30								
								334455HCB	-0.29								
								123478HCDF	-0.28								
								OCDD	-0.23								

## 分担研究報告書

### 油症認定患者における炎症性サイトカイン TNF- $\alpha$ の検討

研究分担者 宇谷厚志  
研究協力者 鍛塚 大

長崎大学医学部皮膚科 教授  
九州大学病院油症ダイオキシン  
研究診療センター 助教

**研究要旨** ヘルパーT 17 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、さらにこの細胞の分化にダイオキシン類の受容体である Aryl hydrocarbon receptor が関与していることが報告されている。さらに、長崎県玉之浦地区油症認定患者において IL-17 値の上昇が確認されているため、今回我々は IL-17 によって誘導されると考えられる TNF- $\alpha$  に関して検討を行った。その結果、油症認定患者 40 名、健常人 39 名において TNF- $\alpha$  はそれぞれ  $10.89 \pm 6.98$  pg/ml、 $7.39 \pm 3.77$  pg/ml であり有意差をもって油症認定患者血清において TNF- $\alpha$  値の上昇を認めた。

#### 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、今でもぎ瘡様の皮膚症状、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が残存している。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 dioxin 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

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>。以前我々は油症認定患者において IL-17 値が上昇していることを確認しており、今回我々は、IL-17 によって誘導されると考えられる TNF- $\alpha$  に関して検討を行った。また、動物実験ではダイオキシンの一種である TCDD が TNF- $\alpha$  を介して塩素性ぎ瘡症状を引き起こすと報告がある<sup>4)</sup>。そこで、油症患者における臨床症状と TNF- $\alpha$  値との相関を検討した。

#### B. 研究方法

①対象：2005 年から 2008 年に施行された長崎県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 40 名および年齢をあわせた健常人 39 名を対象とした。検診時に採血を行い凍結保存し TNF- $\alpha$  測定用サンプルとした

②TNF- $\alpha$ の測定;ヒト TNF- $\alpha$ 測定キット (Quantikine 社製) を用いて測定を行った。

③臨床症状、検査値との相関;油症患者データベースを元に血清採取時の症状を数値化した。

④統計的処理:測定した TNF- $\alpha$ 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

長崎県の油症患者 40 名、および健常人 39 名の平均年齢は各々  $72.1 \pm 7.1$  歳および  $70.3 \pm 9.7$  歳で有意差はなかった。検討した油症患者におけるダイオキシン濃度は PCB  $3.03 \pm 1.26$  ppb、PCQ  $0.33 \pm 0.39$  ppb、PCDF  $228.1 \pm 154.4$  pg/g lipids であった。TNF- $\alpha$ 値は油症患者  $10.89 \pm 6.98$  pg/ml および健常人  $7.39 \pm 3.77$  pg/ml であり、油症認定患者血清において有意な上昇が認められた (図 1)。つづいて、油症認定患者血清中の TNF- $\alpha$  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)。また、ざ瘡症状を含め臨床症状との相関もみられなかった。

### 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、などの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>5)</sup>。最近の研究により、T 細胞には AhR が存在し AhR を介した刺激は IL-17 産生を抑制する STAT 1 の機能を阻害することで、IL-17 の産生を亢進させることが報告されている<sup>3)</sup>。

以前我々は油症認定患者において IL-17 値が上昇していることを確認しており、TNF- $\alpha$  の誘導には IL-17 を介した系が存在することから、油症認定患者で TNF- $\alpha$  値が増加していることを予想した。今回の研究において、健常人と比較し油症患者において TNF- $\alpha$  値が有意差をもって上昇していることが確認された。しかし、PCQ, PCDF, PCB いずれとも相関はみられなかった。

近年報告された、動物実験における検討ではナイーブ T 細胞の分化段階において、TCDD は Th17 細胞への分化を抑制していると報告され<sup>6)</sup>、また、Th17 細胞に多くの AhR が存在するがゆえにダイオキシンの毒性が働き Th17 細胞を死に至らしているのではないかと<sup>7)</sup>とする考えもある。PCB、PCQ、PCDF といったダイオキシン類の複合中毒である油症患者では TCDD と異なり Th17 細胞への分化促進に働くとも考えられる。また、Th17 細胞の細胞死で誘導されるネガティブフィードバックを起こし、IL17 産生が増したのではないかと考えられる。今後も Th17 細胞の分化メカニズムに関してさらなる検討が必要と考えられる。

一方、動物実験ではダイオキシンの一種である TCDD が TNF- $\alpha$  を介して塩素性ざ瘡症状を引き起こすと報告されている<sup>4)</sup>。今回、油症患者においても同様のメカニズムが働いている可能性があり、血清採取時期の塩素性ざ瘡症状と TNF-

$\alpha$  値との臨床相関を検討したが、相関はみられなかった。しかし、患者の多くは発症当時塩素性ざ瘡の症状を呈していたことから、発症初期には TNF- $\alpha$  と塩素性ざ瘡に何らかの相関があったことが十分考慮されるため、今後検討が必要と思われる。

油症患者は現在でもダイオキシン類の血中濃度が高く、様々な症状で苦しむ方が多いのが現状である。マウスでは 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) Connor MJ, Nanthur J, Puhvel SM: Influence of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) on TNF- $\alpha$  levels in the skin of congenic haired and hairless mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 129(1):12-15,
- 5) Kramer JM, Gaffen SL: Interleukin-17: a new paradigm in inflammation, autoimmunity, and therapy. *J Periodontol.* 78(6):1083-1093, 2007
- 6) 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
- 7) Stockinger B: Beyond toxicity: aryl hydrocarbon receptor-mediated functions in the immune system. *J Biol.* 8(7):61, 2009

図 1 油症認定患者、健康人血清における TNF- $\alpha$  値の比較

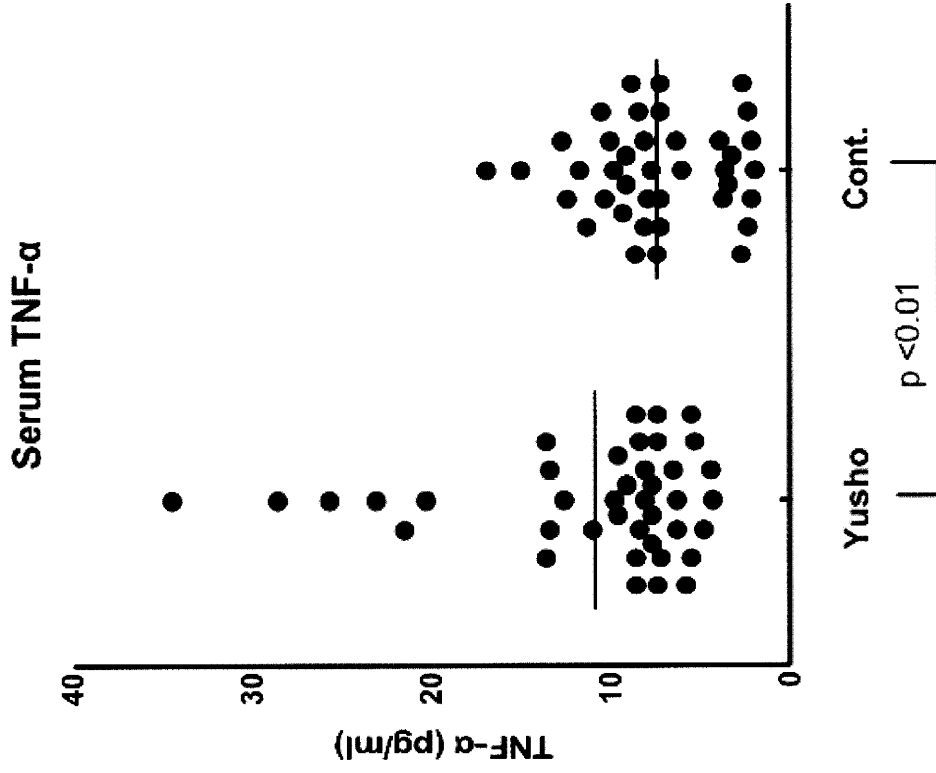
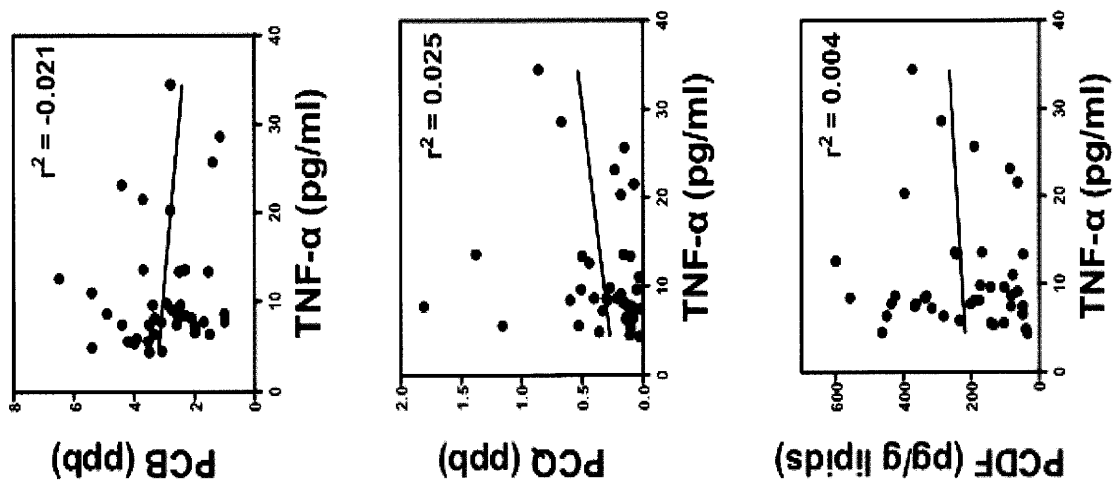


図 2 油症患者血清における TNF- $\alpha$  値と PCB, PCQ, PCDF 値の比較





## 分担研究報告書

油症患者血中 Heat shock protein 90  $\alpha$  の検討

研究分担者	宇谷厚志	長崎大学医学部皮膚科 教授
研究協力者	清水和宏	長崎大学医学部皮膚科 准教授
	樺山雄一郎	九州大学病院油症ダイオキシン 研究診療センター 助教

**研究要旨** カネミ油症患者は PCB による酸化ストレスの影響を受けているが、酸化ストレスは Heat shock protein (Hsp) にも誘導をかける。今回、Hsp の中でも Hsp90、特に誘導型と考えられている isoform の Hsp90  $\alpha$  に注目し、認定油症患者と正常健康人血清を用いて Hsp90  $\alpha$  を測定した。油症認定患者 21 名、健康人 31 名の血清値は油症患者血中で  $21.87 \pm 1.55 \text{ ng/ml}$ 、対照群では  $26.24 \pm 1.74 \text{ ng/ml}$  で有意差を認めなかった。

## 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現在ほとんど認められなくなっている。以前より油症の原因であるカネミオイルには Polychlorinated biphenyls (PCB)、Polychlorinated quaterphenyls (PCQ) 及び Polychlorinated dibenzofurans (PCDF) を含む dioxin 類の混在している事がわかっていた。近年、血中 dioxin 類の微量濃度測定が可能になった事により油症患者認定の新たな認定基準として血中 PCDF 値が追加されている。<sup>1)</sup> PCB はその代謝過程において superoxide を産生する事が報告されており<sup>2)</sup>、血中の PCB 高値を示す油症患者は酸化ストレスを長期間受け続けていることになる。我々はすでに脂質酸化ストレスのマーカーである 8-Isoprostane が油症患者尿中において有意に高値を示している事を報告している。<sup>3)</sup>

一方温熱刺激によって誘導がかかる Heat shock protein (Hsp) は蛋白質動態を速やかに進行させる介添えの蛋白質 (分子シャペロン) のほとんどを占めるストレス蛋白質であることがわかってきた。即ち、Hsp は温熱ストレスだけでなく、酸化ストレスなど種々のストレスにより誘導がかかる。<sup>4)</sup> Hsp の中で Hsp70、Hsp90、small Hsp は大量に合成されており、特に Hsp90 は平時総

蛋白質の 1% 程を占め、ストレスにより 4% ほどに増加する。Hsp90 は homodimer として存在し、90  $\alpha$  と 90  $\beta$  の isoform が確認され、細胞増殖、分化における key regulator として注目されている。90  $\alpha$  と 90  $\beta$  は 85% の相同性を有し、90  $\alpha$  が誘導型で細胞質に、90  $\beta$  が恒常型で小胞体に存在している。またストレスがかかると Hsp90  $\alpha$  は細胞外環境へと分泌され、ストレスに対応した働きをするものと考えられている。<sup>5)</sup> 今回我々は Hsp90 の中で誘導型とされている Hsp90  $\alpha$  をマーカーとして選択し、油症患者における酸化ストレスの影響を検討した。

## B. 研究方法

①対象：2010 年 7 月の長崎、玉之浦、奈留地区油症検診受診者のうち同意を得られた認定患者 21 名を対象とし、検診時に採血を行い、凍結保存し Hsp90  $\alpha$  測定用サンプルとした。また、年齢を合致させた健康人 31 名を対照とした。

②血中 Hsp90  $\alpha$  値測定：血中 Hsp90  $\alpha$  値は StressMarq Biosciences Inc. の Hsp90  $\alpha$  ELISA kit を用いて測定した。

③統計的処理：測定した Hsp90  $\alpha$  値は Mann-Whitney's U test にて検討した。

### C. 研究結果

長崎、玉之浦より油症患者 21 名、健常人 31 名を選択し、その平均年齢は各々  $74.33 \pm 2.03$  及び  $72.48 \pm 1.32$  才で有意差を認めなかった。血中 Hsp90 $\alpha$  の平均値は各々  $21.87 \pm 1.55$  ng/ml 及び  $26.24 \pm 1.74$  ng/ml で有意差を認めなかった。(図)

### D. 考察

我々はすでに脂質酸化のマーカーである 8-Isoprostane の油症患者尿中における有意な高値を確認し、油症が酸化ストレスであることを報告している。<sup>3)</sup>更に新しい酸化ストレスのマーカーである Hexanoyl Lysine が油症患者血中で高値を示している事も報告しており油症自体が酸化ストレスである事に疑問はない。

Hsp の誘導は熱ストレスだけでなく種々のストレスにより生ずる蛋白質の変性が生じて引き起こされる。その誘導の特徴はストレスによってもたらされる変性蛋白質の蓄積する部位に応じて Hsp の中で特異的誘導がもたらされる。<sup>4)</sup>

今回 Hsp family の中で誘導型の Hsp90 $\alpha$  を選択し血中濃度を測定したが、年齢をあわせた油症患者と健常人との間に有意差を認めなかった。その理由として、変性蛋白質と Hsp90 $\alpha$  の局在が異なる、もしくは Hsp90 $\alpha$  の細胞外環境への分泌において有意差を認めなかった等の可能性があがってくる。<sup>5)</sup>正確な機序を解明するに更なる検索が必要と考えられる。

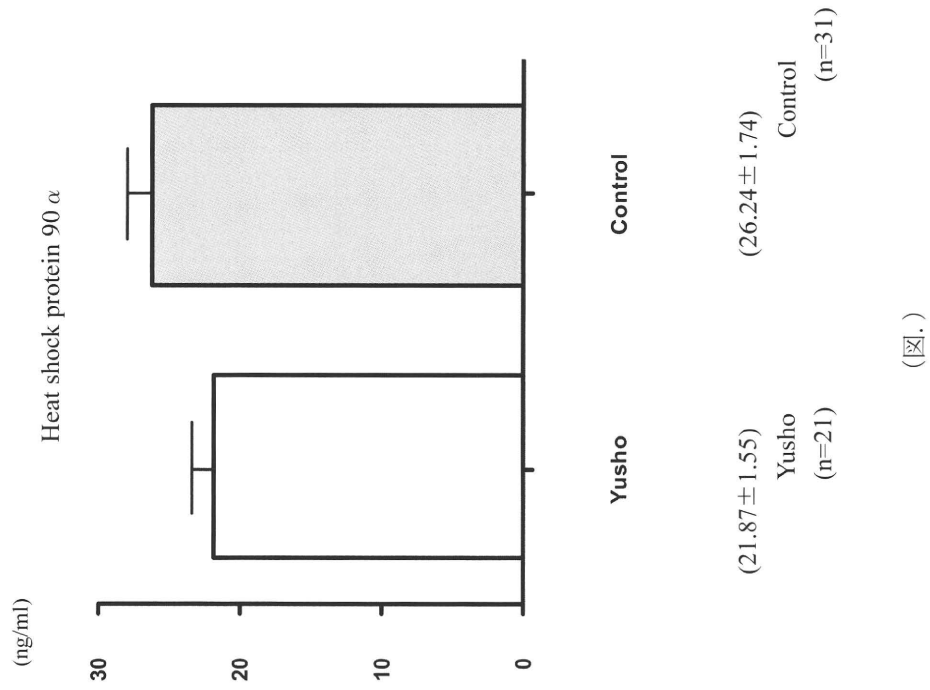
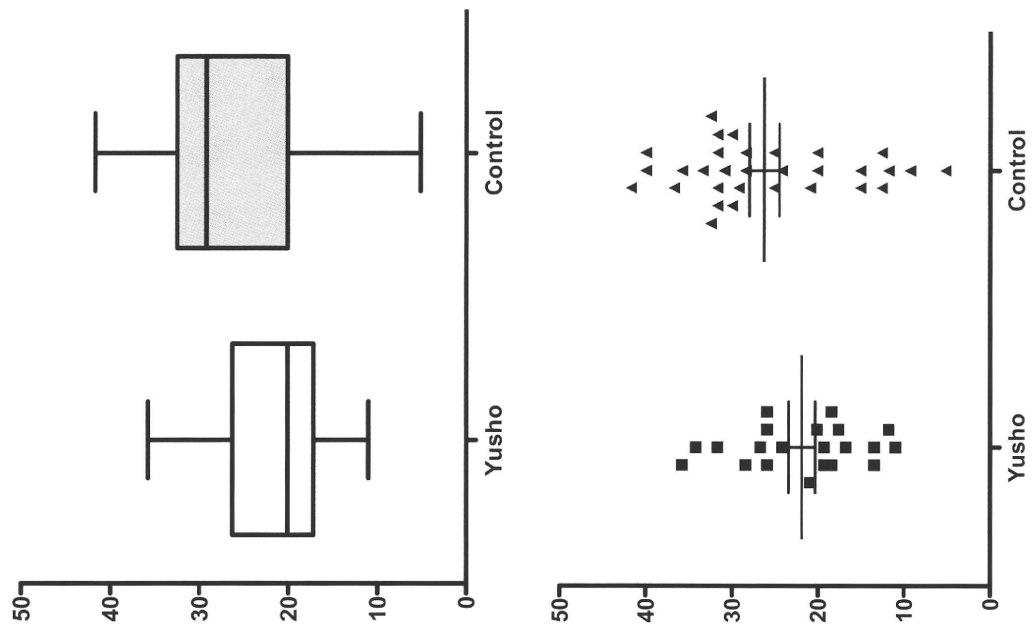
事件発症より 40 年以上油症患者は酸化ストレスにさらされてきた事になり、今後も血中 PCB の高値が続くならば酸化ストレスにさらされ続ける事になる。体内蓄積 dioxin 類の排泄促進治療法の速やかな開発が望まれる事は言うまでもないが、今後とも厳重なフォローアップが必要と考えられる。その一つのチェック項目としての酸化ストレスをキーワードとして今後とも検討を加えていきたいと考えている。

### E. 文献

1) 油症の健診と治療の手引き 2004

全国油症治療研究班・追跡調査班

- 2) Oakley G et al, Oxidative DNA Damage Induced by Activation of Polychlorinated Biphenyls (PCBs): Implications for PCB-Induced Oxidative Stress in Breast Cancer. Chem. Res. Toxicol., 9, 1285-1292 (1996)
- 3) Shimizu K et al, Lipid peroxidation is enhanced in Yusho victims 35 years after accidental poisoning of polychlorinated biphenyls in Nagasaki, Japan. J Appl. Toxicol. 27, 195-197 (2007)
- 4) 岩坂日出男 ストレス蛋白研究の現状と展望 ICU と CCU 30(5), 327-335 (2006)
- 5) Li W et al, Extracellular heat shock protein-90 $\alpha$ : linking hypoxia to skin cell motility and wound healing. EMBO Journal 26, 1221-1233 (2007)



## 分担研究報告書

## 油症患者における婦人科疾患に関する研究

研究分担者 月森 清巳 福岡市立こども病院 産科科長

**研究要旨** 油症患者より出生した児を栄養方法により人工栄養群と母乳栄養群の 2 群に分け、母児双方のダイオキシン類血中濃度について比較検討した。対象は人工栄養群 11 例(母親 9 例)、母乳栄養群 15 例(母親 10 例)とした。血中ダイオキシン類検査は、7 種類の PCDDs、10 種類の PCDFs、4 種類の coplanar PCBs を測定した。児の血中 total PCDDs、total PCDFs、total coplanar PCBs の TEQ 濃度は両群ともに母親の値に比して有意に低値を示し、母親の血中レベルの各々 36~44%、4~10%、30~31%であった。油症母児と健常者における血中ダイオキシン類濃度を比較すると、母親の血中 total PCDDs および total PCDFs の TEQ 濃度は両群ともに健常者の値と比して有意に高値を示したが、児の血中 total PCDDs および total PCDFs の TEQ 濃度は健常者の値と比して有意な差はなかった。母乳栄養群における児の血中 2,3,4,7,8-PentaCDF TEQ 濃度は健常者の値と比して有意に高値を示したが、人工栄養群の児の値は有意な差はなかった。また、母乳栄養群における児の血中 total TEQ、total PCDFs TEQ、2,3,4,7,8-PentaCDF TEQ 濃度は人工栄養群の値と比して有意に高値を示した。これらの成績から、油症患者より出生した児のなかには出生後 30 数年経過した時点でも 2,3,4,7,8-PentaCDF が血中に高濃度に存在するものがあり、その主要な曝露源は母乳を介する母児間移行であることが示唆された。

## A. 研究目的

体内に取り込まれた PCB やダイオキシン類は胎盤や母乳を介して胎児、新生児へ移行することから<sup>1,2)</sup>、これら化学物質の出生前あるいは出生後曝露による次世代への健康影響が懸念されている。われわれは油症曝露では、流産、早産、死産の発症頻度が高くなること、母体ダイオキシン類濃度が高いほどこれらの異常の発症率が有意に高くなることを報告した<sup>3)</sup>。また、油症患者では母乳中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度が健常者の値に比べ 36~88 倍高い値を示すことが報告されている<sup>4)</sup>。しかしながら、油症患者より出生した児にどの程度のダイオキシン類が胎盤あるいは母乳を介して移行しているのかは明らかとなっていない。

本研究では、油症患者より出生した児を栄養方法により母乳栄養群と人工栄養群

の 2 群に分類し、母児双方のダイオキシン類血中濃度を比較検討することにより、油症患者におけるダイオキシン類の胎盤および母乳を介する母児間移行を明らかにすることを目的とした。

## B. 研究方法

油症患者より出生した児のなかで母児双方の血中ダイオキシン類検査を実施した 26 例(母親 19 例)を対象とした。その内訳は、人工栄養群 11 例(母親 9 例)、母乳栄養群 15 例(母親 10 例)であった。油症一斉検診受診時に母児双方から血液を採取した。血中ダイオキシン類検査は、7 種類のポリ塩化ジベンゾ - パラ - ジオキシン(PCDDs)、10 種類のポリ塩化ジベンゾフラン(PCDFs)、4 種類のコプラナー PCB(coplanar PCBs)を測定した。各群における母児間の血中ダイオキシン類濃度差

について解析した。また、母児それぞれの血中ダイオキシン類濃度について健常者の値( $n=152$ )<sup>5)</sup>と比較検討した。さらに、両群間における母児それぞれの血中ダイオキシン類濃度について比較検討した。

統計学的解析には、母児間の差異には paired t-検定を、健常者との比較および両群間の比較には Student's t-検定を用いた。

(倫理面への配慮)

データ解析にあたっては、連結不可能な匿名化データとして処理するなど、研究対象者へ倫理的な問題が生じないように配慮した。

### C. 研究結果

母親および児の血中ダイオキシン類検査時の年齢(mean  $\pm$  SD)は、人工栄養群で各々  $64.3 \pm 4.1$ 、 $35.5 \pm 2.3$  歳、母乳栄養群で各々  $58.5 \pm 3.2$ 、 $32.6 \pm 4.7$  歳であった。児の出生年[中央値(範囲)]は人工栄養群で 1971 年(1968-1976 年)、母乳栄養群で 1972 年(1968-1983 年)であった。

人工栄養群における母親の血中 total PCDDs、total PCDFs、total coplanar PCBs の TEQ 濃度(平均値)は各々 22.74、90.05、12.98 TEQ pg/g lipid であった(表 1)。児における血中 total PCDDs、total PCDFs、total coplanar PCBs の TEQ 濃度(平均値)は各々 8.15、4.04、3.90 TEQ pg/g lipid で、母親の血中レベルの 36%、4%、30%であった。これら児の血中ダイオキシン類濃度は母親の値と比して有意に低値を示した。

母乳栄養群における児の血中 total PCDDs、total PCDFs、total coplanar PCBs の TEQ 濃度(平均値)は各々 7.68、4.68、3.28 TEQ pg/g lipid で、母親の濃度レベル(各々 17.52、49.20、10.55 TEQ pg/g lipid)の 44%、10%、31%であった(表 1)。これら児の血中ダイオキシン類濃度は母親の値と比して有意に低値を示した。

異性体毎にみると、両群ともに測定感度

以上であった 14 異性体のうち 11 異性体において児の値は母親の値と比して有意に低値を示した。

油症母児と健常者における血中ダイオキシン類濃度を比較すると、両群ともに母親の血中 total TEQ 濃度、total PCDDs および total PCDFs の TEQ 濃度は健常者の値と比して有意に高値を示した(表 2)。異性体毎にみると、両群ともに母親の血中 1,2,3,7,8-PentaCDD、1,2,3,6,7,8-HexaCDD、1,2,3,4,6,7,8-HeptaCDD、OctaCDD、2,3,4,7,8-PentaCDF、1,2,3,4,7,8-HexaCDF、1,2,3,6,7,8-HexaCDF および 3,3',4,4',5,5'-HxCB(#169)の TEQ 濃度は、健常者の値と比して有意に高値を示した。一方、児の血中 total TEQ および total PCDF TEQ 濃度は、両群ともに健常者の値と比して有意な差はなかった。児の血中 1,2,3,4,6,7,8-HeptaCDD および OctaCDD TEQ 濃度は、両群ともに健常者の値と比して有意に高値を示した。血中 2,3,4,7,8-PentaCDF 濃度については母乳栄養群の児の値は健常者の値と比して有意に高値を示したが、人工栄養群の児の値は有意な差はなかった。

母親の血中 2,3,4,7,8-PentaCDF TEQ 濃度をマッチさせた人工栄養群(8 例)と母乳栄養群(6 例)における児の血中ダイオキシン類濃度を比較すると、母乳栄養群における児の血中 total TEQ、total PCDFs TEQ および 2,3,4,7,8-PentaCDF TEQ 濃度は人工栄養群の値と比して有意に高値を示した(図 1)。

### D. 考察

油症患者より出生した児を栄養方法により母乳栄養群と人工栄養群の 2 群に分け、母児双方のダイオキシン類血中濃度について比較検討した。油症患者より児へのダイオキシン類の移行経路としては、人工栄養群では胎盤を介する移行、母乳栄養群では胎盤+母乳を介する移行が考えられる。

ダイオキシン類の胎盤を介する母児間

移行については、正常妊娠を対象とした出生直後の母体血および臍帯血(胎児血)のダイオキシン類濃度の解析から、臍帯血の血中濃度は母体血の濃度レベルと比べ total PCDDs は 50~54%、total PCDFs は 40~54%、total coplanar PCBs は 25~48% であると報告されている<sup>6,7)</sup>。今回の検討では、人工栄養群における児の血中ダイオキシン類濃度は母親の値と比して有意に低値を示し、total PCDDs、total PCDFs、total coplanar PCBs 濃度は母親の血中レベルの各々36%、4%、30%であった。また、児の血中 total PCDDs、total PCDFs、2,3,4,7,8-PentaCDF 濃度は健常者と比して有意な差はなかった。これらの成績から、油症曝露においては原因物質であると考えられている 2,3,4,7,8-PentaCDF の胎盤を介する母児間移行は少ないことが示唆された。

一方、母乳栄養群における児の血中 2,3,4,7,8-PentaCDF TEQ 濃度は人工栄養群の児ならびに健常者の値と比して有意に高値を示した。松枝ら<sup>4)</sup>は 2 名の油症患者(1988 年 4 月と 1990 年 5 月に検体採取)および 9 名の健常者の母乳中の PCDDs、PCDFs、Coplanar PCBs 濃度を比較検討した。その結果、油症患者の母乳は健常者の母乳と比較して PCDDs レベルは 2.2~3.5 倍、Coplanar PCBs レベルは 1.1~2.5 倍であるが、PCDFs レベルは 33~82 倍、2,3,4,7,8-Penta CDF レベルは 36~88 倍と顕著に高い値を示すことを報告している。これらの成績から、油症患者より出生した児のなかで母乳栄養を行った児は出生後 30 数年経過した時点でも 2,3,4,7,8-PentaCDF は血中に高濃度に存在し、その曝露源としては母乳を介する母児間移行であることが示唆された。

今後、油症患者より出生した児についても追跡調査を継続して行い、健康状態を注意深くモニターしていくことが必要であると考える。

## E. 結論

油症患者より出生した児のなかには出生後 30 数年経過した時点でも 2,3,4,7,8-PentaCDF が血中に高濃度に存在するものがあり、その主要な曝露源は母乳を介する母児間移行であることが示唆された。

## F. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

## G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## 参考文献

- 1) Ando M, Saito H, Wakisaka I. Transfer of polychlorinated biphenyls (PCBs) to newborn infants through the placenta and mothers' milk. Arch Environ Contam Toxicol 14(1):51-57,1985.
- 2) Pöpke O. PCDD/PCDF: human background data for Germany, a 10-year experience. Environ Health Perspect 106 Suppl 2:723-731,1998.
- 3) Tsukimori K, Tokunaga S, Shibata S, Uchi H, Nakayama D, Ishimaru T, Nakano H, Wake N, Yoshimura T, Furue M. Long-term effects of polychlorinated biphenyls and dioxins on pregnancy outcomes in women affected by the Yusho incident. Environ Health Perspect. 116(5): 626-630,2008.
- 4) 松枝隆彦, 飯田隆雄, 平川博仙, 深町和美, 常盤博, 長山淳哉. 油症患者及び対照者の母乳中の PCDDs, PCDFs 及び Coplanar PCBs 濃度の比較. 福岡医誌 84(5):263-272,1993.

- 5) Masuda Y, Haraguchi K, Kono S, Tsuji H, Päpke O. Concentrations of dioxins and related compounds in the blood of Fukuoka residents. *Chemosphere* 58(3):329-344,2005.
- 6) Schecter A, Kassis I, Päpke O. Partitioning of dioxins, dibenzofurans, and coplanar PCBs in blood, milk, adipose tissue, placenta and cord blood from five American women. *Chemosphere* 37(9-12):1817-1823, 1998.
- 7) Suzuki G, Nakano M, Nakano S. Distribution of PCDDs/ PCDFs and Co-PCBs in human maternal blood, cord blood, placenta, milk, and adipose tissue: dioxins showing high toxic equivalency factor accumulate in the placenta. *Biosci Biotechnol Biochem* 69(10):1836- 1847,2005.

表 1 母児の血中 PCDDs、PCDFs、Coplanar-PCBs 濃度

Congeners	Mother					Child					Ratio (Child/ Mother)	p-value <sup>a</sup>
	Numbers detected	TEQ concentration (TEQ pg/g lipid)				Numbers detected	TEQ concentration (TEQ pg/g lipid)					
		Mean	SD	Min	Max		Mean	SD	Min	Max		
Formula feeding	9					11						
2,3,7,8-TCDD	8	1.84	0.76	0.50	3.18	1	0.55	0.16	0.50	1.04	0.30	<0.001
1,2,3,7,8-PeCDD	9	13.15	5.98	5.51	24.16	11	4.60	1.77	1.40	7.11	0.35	<0.001
1,2,3,4,7,8-HxCDD	9	0.36	0.14	0.21	0.62	5	0.10	0.08	0.10	0.30	0.46	0.003
1,2,3,6,7,8-HxCDD	9	6.21	4.18	1.79	16.46	11	1.93	1.03	0.78	3.87	0.31	0.006
1,2,3,7,8,9-HxCDD	9	0.44	0.16	0.20	0.76	9	0.30	0.15	0.10	0.57	0.69	0.042
1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	9	0.51	0.14	0.37	0.84	11	0.42	0.14	0.24	0.67	0.81	0.189
OCDD	9	0.22	0.07	0.12	0.33	11	0.17	0.05	0.09	0.26	0.77	0.147
2,3,7,8-TCDF	9	0.29	0.14	0.05	0.46	2	0.06	0.03	0.05	0.12	0.22	<0.001
1,2,3,7,8-PeCDF	7	0.04	0.02	0.02	0.06	0	0.02	0.00	0.02	0.02	NA	NA
2,3,4,7,8-PeCDF	9	81.05	65.55	5.53	209.13	11	3.14	1.48	1.08	6.38	0.04	0.002
1,2,3,4,7,8-HxCDF	9	6.15	5.89	0.33	18.10	8	0.29	0.15	0.10	0.54	0.05	0.007
1,2,3,6,7,8-HxCDF	9	2.27	1.79	0.22	5.91	8	0.30	0.16	0.10	0.55	0.13	0.005
1,2,3,7,8,9-HxCDF	0	0.10	0.00	0.10	0.10	0	0.10	0.00	0.10	0.10	NA	NA
2,3,4,6,7,8-HxCDF	1	0.11	0.04	0.10	0.23	0	0.10	0.00	0.10	0.10	NA	NA
1,2,3,4,6,7,8-HpCDF	7	0.04	0.03	0.01	0.08	6	0.02	0.01	0.01	0.05	0.62	0.081
1,2,3,4,7,8,9-HpCDF	0	0.01	0.00	0.01	0.01	0	0.01	0.00	0.01	0.01	NA	NA
OCDF	0	0.001	0.00	0.001	0.001	0	0.001	0.00	0.001	0.001	NA	NA
3,3',4,4'-TCB(#77)	2	0.001	0.00	0.001	0.002	2	0.001	0.00	0.001	0.002	NA	NA
3,4,4',5-TCB(#81)	0	0.002	0.00	0.002	0.002	0	0.002	0.00	0.002	0.002	NA	NA
3,3',4,4',5-PeCB(#126)	9	6.71	3.39	2.84	13.59	10	2.87	1.58	0.50	5.35	0.43	0.007
3,3',4,4',5,5'-HxCB(#169)	9	6.26	2.88	2.42	11.24	11	1.02	0.38	0.51	1.94	0.16	<0.001
Total PCDDs TEQ		22.74	9.86	8.71	41.22		8.15	3.08	3.38	12.88	0.36	<0.001
Total PCDFs TEQ		90.05	72.86	7.43	233.90		4.04	1.72	1.57	7.57	0.04	0.002
Total coplanar PCBs TEQ		12.98	5.32	7.45	22.95		3.90	1.79	1.01	6.32	0.30	<0.001
Total TEQ		125.77	83.28	32.39	291.81		16.08	5.55	5.97	26.16	0.13	<0.001
Breast feeding	10					15						
2,3,7,8-TCDD	8	1.55	0.71	0.50	2.78	3	0.65	0.32	0.50	1.45	0.42	<0.001
1,2,3,7,8-PeCDD	10	8.95	3.10	4.79	15.35	15	4.09	1.49	1.93	5.94	0.46	<0.001
1,2,3,4,7,8-HxCDD	8	0.31	0.14	0.10	0.48	8	0.19	0.10	0.10	0.40	0.60	0.064
1,2,3,6,7,8-HxCDD	10	5.39	3.43	2.44	12.30	15	1.91	0.87	0.78	3.75	0.36	0.003
1,2,3,7,8,9-HxCDD	10	0.53	0.16	0.38	0.91	13	0.29	0.10	0.10	0.48	0.54	<0.001
1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	10	0.54	0.16	0.19	0.73	15	0.40	0.11	0.25	0.62	0.74	0.045
OCDD	10	0.25	0.10	0.09	0.45	15	0.15	0.03	0.11	0.21	0.62	0.016
2,3,7,8-TCDF	7	0.16	0.10	0.05	0.29	3	0.07	0.04	0.05	0.17	0.41	0.023
1,2,3,7,8-PeCDF	3	0.02	0.01	0.02	0.04	1	0.02	0.01	0.02	0.04	NA	NA
2,3,4,7,8-PeCDF	10	44.14	49.90	2.28	143.96	15	3.69	4.01	0.97	16.04	0.08	0.031
1,2,3,4,7,8-HxCDF	10	3.18	4.13	0.21	11.22	10	0.32	0.34	0.10	1.43	0.10	0.050
1,2,3,6,7,8-HxCDF	10	1.41	1.42	0.37	4.35	15	0.35	0.16	0.10	0.70	0.25	0.031
1,2,3,7,8,9-HxCDF	0	0.10	0.00	0.10	0.10	0	0.10	0.00	0.10	0.10	NA	NA
2,3,4,6,7,8-HxCDF	1	0.14	0.12	0.10	0.49	0	0.10	0.00	0.10	0.10	NA	NA
1,2,3,4,6,7,8-HpCDF	8	0.03	0.02	0.01	0.07	9	0.02	0.01	0.01	0.04	0.72	0.099
1,2,3,4,7,8,9-HpCDF	0	0.01	0.00	0.01	0.01	0	0.01	0.00	0.01	0.01	NA	NA
OCDF	0	0.001	0.00	0.001	0.001	0	0.001	0.00	0.001	0.001	NA	NA
3,3',4,4'-TCB(#77)	2	0.001	0.00	0.001	0.002	1	0.001	0.00	0.001	0.001	NA	NA
3,4,4',5-TCB(#81)	0	0.002	0.00	0.002	0.002	0	0.002	0.00	0.002	0.002	NA	NA
3,3',4,4',5-PeCB(#126)	10	6.40	2.71	3.18	11.51	11	2.28	1.54	0.50	5.50	0.36	<0.001
3,3',4,4',5,5'-HxCB(#169)	10	4.15	3.73	0.97	11.19	14	0.99	0.55	0.15	2.18	0.24	0.177
Total PCDDs TEQ		17.52	6.75	9.11	30.74		7.68	2.47	4.49	11.20	0.44	<0.001
Total PCDFs TEQ		49.20	55.33	3.16	160.52		4.68	4.44	1.68	18.46	0.10	0.031
Total coplanar PCBs TEQ		10.55	4.70	5.20	19.35		3.28	1.74	1.02	6.92	0.31	<0.001
Total TEQ		77.26	65.33	17.47	210.61		15.64	7.10	7.68	30.86	0.20	0.009

<sup>a</sup> paired Student's t-test

NA, not applicable because many values were under the detection limit.



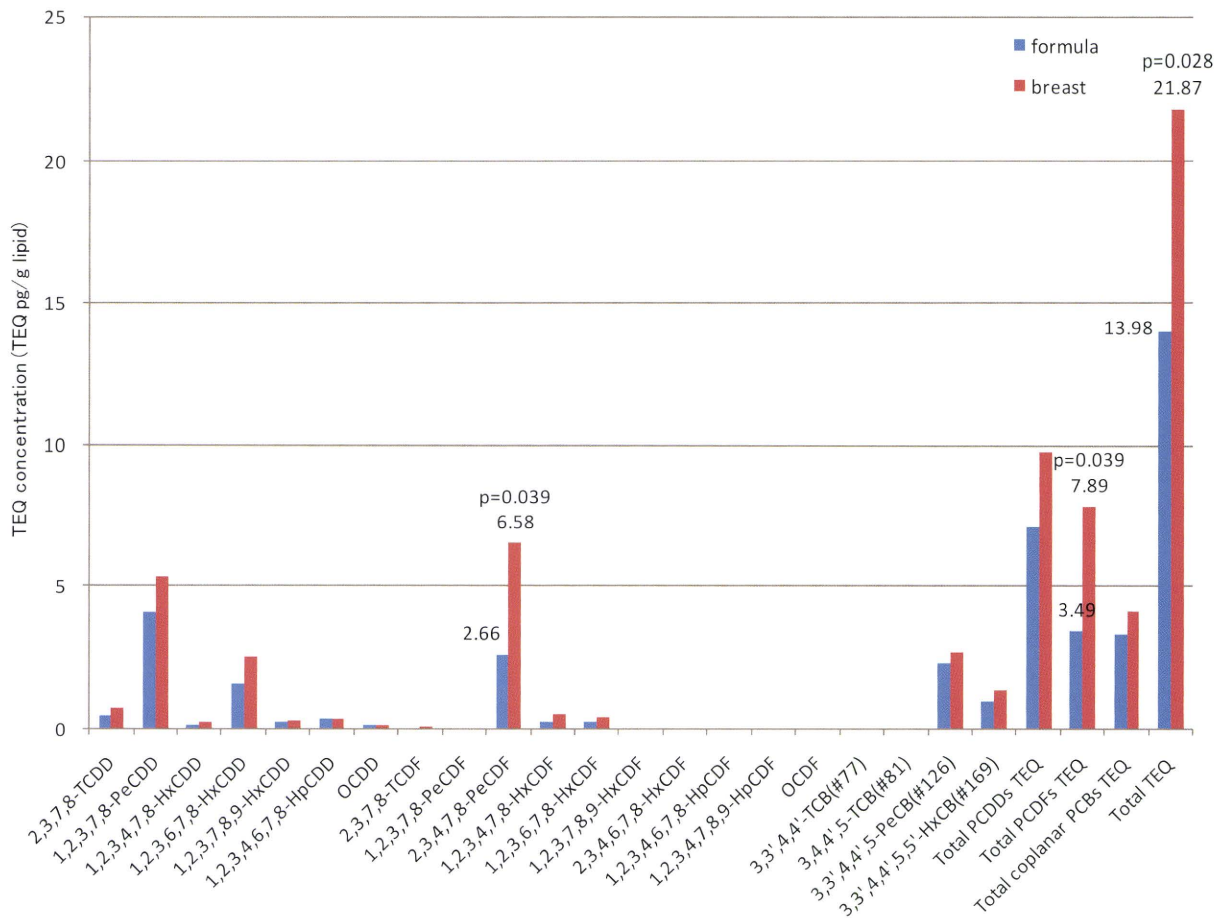
表 2 油症母児と健常者における血中ダイオキシン類濃度の比較

Congeners	Formula feeding		Breast feeding	
	Mother p-value <sup>a</sup>	Child p-value <sup>a</sup>	Mother p-value <sup>a</sup>	Child p-value <sup>a</sup>
2,3,7,8-TetraCDD	0.609	NA	0.722	0.056
1,2,3,7,8-PentaCDD	<b>&lt;0.001</b>	0.128	<b>&lt;0.001</b>	0.009 <sup>b</sup>
1,2,3,4,7,8-HexaCDD	0.274	0.088	0.810	0.069
1,2,3,6,7,8-HexaCDD	<b>&lt;0.001</b>	0.694	<b>&lt;0.001</b>	0.595
1,2,3,7,8,9-HexaCDD	0.114	0.615	0.003	0.309
1,2,3,4,6,7,8-HeptaCDD	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>
OctaCDD	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>
2,3,7,8-TetraCDF	<b>&lt;0.001</b>	0.520	0.106	0.493
1,2,3,7,8-PentaCDF	NA	NA	NA	NA
2,3,4,7,8-PentaCDF	<b>&lt;0.001</b>	0.119	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.011</b>
1,2,3,4,7,8-HexaCDF	<b>&lt;0.001</b>	0.040 <sup>b</sup>	<b>&lt;0.001</b>	0.056
1,2,3,6,7,8-HexaCDF	<b>&lt;0.001</b>	0.079	<b>&lt;0.001</b>	0.120
1,2,3,7,8,9-HexaCDF	NA	NA	NA	NA
2,3,4,6,7,8-HexaCDF	NA	NA	NA	NA
1,2,3,4,6,7,8-HeptaCDF	0.666	0.671	0.999	0.719
1,2,3,4,7,8,9-HeptaCDF	NA	NA	NA	NA
OctaCDF	NA	NA	NA	NA
3,3',4,4'-TetraCB(#77)	NA	NA	NA	NA
3,4,4',5'-TetraCB(#81)	NA	NA	NA	NA
3,3',4,4',5'-PentaCB(#126)	0.764	0.061	0.657	0.027 <sup>b</sup>
3,3',4,4',5,5'-HexaCB(#169)	<b>&lt;0.001</b>	0.233	<b>&lt;0.001</b>	0.147
Total PCDDs TEQ	<b>&lt;0.001</b>	0.085	<b>&lt;0.001</b>	0.016 <sup>b</sup>
Total PCDFs TEQ	<b>&lt;0.001</b>	0.505	<b>&lt;0.001</b>	0.082
Total coplanar PCBs TEQ	0.695	0.061	0.990	0.014 <sup>b</sup>
Total TEQ	<b>&lt;0.001</b>	0.231	<b>&lt;0.001</b>	0.163

<sup>a</sup> paired Student's t-test, <sup>b</sup> significantly lower TEQ concentrations

NA, not applicable because many values were under the detection limit. Bold fonts show  $p < 0.05$ .  
CDD, chlorinated dibenzo-*p*-dioxins; CDF, chlorinated dibenzofurans; CB, chlorinated biphenyls

図 1 人工栄養群と母乳栄養群における児の血中ダイオキシン類濃度の比較



## 分担研究報告書

## 胎児性油症の原因物質に関する研究

研究分担者 長山 淳哉 九州大学大学院医学研究院保健学部門 准教授

**研究要旨** 油症の母親から 1995 年～2002 年に出生した未認定者（男性 4 名）（油症関連群）と 1993 年と 1996 年に健常な母親から誕生した健常者（男性 2 名）（健常群）の保存臍帯に残存するダイオキシン類の濃度を測定し、比較した。その結果、PCDFs はいずれの検体からも検出されなかったが、PCDDs とダイオキシン様 PCBs のある同族体は検出された。しかし、いずれの化学物質でも健常群のほうが高濃度であり、胎児性油症患者で特に高濃度であった三種のダイオキシン様 PCBs（#156、#157、#189）についても、油症関連群のほうが 25%～40%低濃度であった。このように 1995 年～2002 年に誕生した未認定者の保存臍帯では、最早、油症に特徴的な同族体パターンは観察されなかった。そこで、上記三種のダイオキシン様 PCBs と、胎児性油症患者でそれほど高濃度ではなかった三種のダイオキシン様 PCBs（#118、#123、#167）の時系列的濃度変化を比較・検討した。結果はいずれのダイオキシン様 PCBs についても、油症関連群での濃度低下が顕著であり、体外への排泄がより促進されたことが示された。この原因の一つとして、母体や胎児の薬物代謝酵素等の誘導が考えられる。いずれにしても、検体数をさらに増やすこと等により、上記の点について詳細に研究する必要がある。

**A. 研究目的**

1968 年に発生した油症中毒事件では、発生当初は化学分析上の技術的問題から、原因物質の分析が不可能であり、そのために油症患者はその認定や治療に際し、多大の不利益を被ってきた。この研究では、少しでもそのような認定・治療上の欠陥・不備の穴を埋めるために、油症患者の母親から 1970 年～1973 年に生まれた胎児性油症患者および 1981 年～1992 年と 1995 年～2002 年に生まれた未認定者の保存臍帯中に存在する油症原因物質濃度をそれぞれ同じ時期に健康な母親から誕生した健常者の保存臍帯中の濃度と比較・検討することにより、油症原因物質の特性を究明する。

今年度の研究では、1995 年～2002 年に誕生した未認定者と 1993 年と 1996 年に誕生した健常者の保存臍帯に残存する油症原因物質濃度を比較するとともに、これまでに分析した各年代の保存臍帯に存在する油症原因物質の濃度の変遷を時系列的に健常者

のものと比較・検討することにより、油症原因物質の臍帯残留特性についても考察した。

**B. 研究方法**

油症の母親から 1995 年～2002 年に生まれた未認定者（男性 4 名）（油症関連群）および 1993 年と 1996 年に健常な母親から誕生した健常者（男性 2 名）（健常群）の保存臍帯を化学分析用検体とした。これらの保存臍帯中のダイオキシン類（PCDDs、PCDFs、ダイオキシン様 PCBs）および PCBs の濃度を HRGC-HRMS を用いて分析・定量し、両グループの分析結果を Student の *t* 検定により統計的に比較した。

また、油症の母親から 1970 年～1973 年に生まれた胎児性油症患者（男性 4 名、女性 2 名）、1981 年～1992 年に生まれた未認定者（男性 4 名、女性 3 名）および今回の未認定者（男性 4 名）と、それぞれ同時期に健康な母親から誕生した健常者（1966 年

～1975 年；男性 2 名、女性 3 名、1980 年～1989 年；男性 6 名、女性 2 名）および今回の健常者（男性 2 名）の保存臍帯に存在する油症原因物質濃度の時系列的変化についても Student の *t* 検定により比較・検討し、それらの残留特性を評価した。

#### （倫理面への配慮）

長崎地区および福岡地区の研究協力者に対して、両地区の油症相談員により、この調査の目的と方法、調査への参加とその撤回、調査による利益・不利益、プライバシーや個人情報の保護、調査費用および調査に関する連絡先について、九州大学大学院医学研究院等倫理委員会に提出し、許可された内容に従って十分に説明し、了解されている。

### C. 研究結果および考察

Table 1 に油症関連群と健常群の保存臍帯に存在するダイオキシン類同族体と PCBs の化学分析結果を示す。PCDDs については未認定者と健常者のそれぞれ 1 人で 33pg/g、25 pg/g 検出されたが、これらの検体以外では、いずれも検出限界 (0.02pg/g) 以下であった。未認定者で検出された同族体は OCDD であり、健常者では 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8-HpCDD と OCDD が検出された。PCDFs については、両群ともいずれの同族体も検出限界 (0.02pg/g) 以下であった。ダイオキシン様 PCBs で検出されなかったのは健常群では #77、#81、#126 と #169 であり、油症関連群では #81、#126 と #169 であった。健常群の平均総濃度は 335pg/g であり、油症関連群の 184pg/g よりも 1.8 倍高かった。これまでの研究で #156、#157 および #189 は胎児性油症患者や 1981 年～1992 年に誕生した未認定者で、それぞれの健常者よりも高濃度であった。しかし、1995 年～2002 年に誕生した未認定者では、いずれの同族体も健常者よりも 25%～40% 低濃度であり、その特徴は最早認められなかった。今後さらに検体数を増やすこと等により、より正確な評価が必要

である。PCBs については油症関連群は 22904pg/g であり、健常者の 9691pg/g よりも 2.4 倍高濃度であったが、これは 80882pg/g という極めて高濃度の未認定者が 1 人いたためである。

これまでの研究結果より、胎児性油症等で特徴的に高濃度であったダイオキシン様 PCBs (#156、#157、#189) と、そうではなかったダイオキシン様 PCBs (#118、#123、#167) について、それらの濃度の変遷を時系列的に調べた。まず、前者の例として #156 の結果を Fig. 1 に示す。今回の一連の研究で胎児性油症として誕生したのは 1972 年前後であり、未認定者が出生したのは 1986 年前後と 1998 年前後であるので、それらの時系列における油症関連群と健常群での濃度が示されている。まず、油症関連群の場合、1972 年の濃度は 642pg/g であるが、これが 1986 年には 158pg/g、そして 1998 年には 34pg/g と減少している。つまり、14 年後には 4 分の 1 に、そして 26 年後には 19 分の 1 に低下している。一方、健常群では 1972 年の濃度は 101pg/g と、油症関連群の 6 分の 1 以下の濃度であるが、14 年後には 3 分の 1 に低下しているのに、23 年後には逆に上昇して、2 分の 1 になっている。これにより、1995 年から 1998 年には油症関連群よりも健常群のほうが高濃度となったのである。

次に後者の例として、#118 の結果を Fig. 2 に示す。1972 年当時の濃度は油症関連群 1949 pg/g、健常群 1032pg/g で、油症関連群のほうが、約 2 倍高かった。それが 1986 年にはそれぞれ 301pg/g と 234pg/g になり、1998 年と 1995 年には 74pg/g と 170pg/g に低下した。つまり、油症関連群では 14 年後 6.5 分の 1、26 年後には 26 分の 1 と極めて減少している。それに対して、健常群では 14 年後 4.4 分の 1、23 年後には 6 分の 1 になっただけである。このような傾向は他のそれぞれの同族体についてもほぼ同様であった。以上のように油症に特徴的なダイオキシン様 PCBs にしても、そうではないダイ