

発生したので、事件後に生まれた子供は平成 23 年(2011 年)末に 43 歳以下であるため、43 歳以下と 44~49 歳、50~59 歳、60~69 歳、70~79 歳、80 歳以上の 6 区分とした。4 化合物とも 49 歳以下の血液中濃度の平均値は一般人とほぼ同程度であるが、50 歳以上の年齢群の血液中濃度の平均値は年齢群が高いほど濃度も高い値を示している。50 歳以上の年齢群は昭和 43 年の油症事件発生時に 8 歳以上で汚染食用油を多く摂取したと推定される。4 化合物とも男女別では女性の方が各年齢群とも血液中濃度の平均値、中央値及び最大値が高い。しかし、49 歳未満では男女間の濃度差は比較的小さく、50 歳以上の年齢群で血液中濃度が高くなると共に男女間の濃度差が大きく広がっている。従って、油症事件で汚染食用油を多く摂取したことで血液中ダイオキシン類濃度が高くなると共に、男女間の濃度差も広がったことが推察される。

油症認定患者の血液中ダイオキシン類の測定は平成 12 年以降であり、油症事件の発生から 32 年以上経過していた。事件発生時のダイオキシン類摂取量とその後の血液中ダイオキシン類濃度の推移が不明であるため、男女間の濃度差が大きい原因は不明である。汚染食用油の摂取状況や食品から人体への汚染物質の移行、さらに、人体内でのダイオキシン類の代謝や排泄に関し今後解析する必要がある。

D. 結論

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、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。また、国内の分析機関とクロスチェックを実施し分析

データの信頼性を確保した。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、平成 16 年度の血液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し、平成 16 年度から 23 年度に新たに 99 名の患者が認定されている。

本分析法を用いて、平成 13 年度から 23 年度までの 11 年間に血液中ダイオキシン類濃度を分析した油症認定患者は 703 名に達した。この 703 名の油症認定患者の血液中 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF 濃度は 2.7 ~ 1800pg/g lipid と広範囲であるが約 50% の患者は 50pg/g lipid 以下であった。油症認定患者の血液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。一般住民と比べ油症認定患者の血液中濃度が 2 倍以上高い化合物は、2, 3, 4, 7, 8-PeCDF、1, 2, 3, 4, 7, 8-HxCDF、1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDF、3, 3', 4, 4', 5, 5' -HxCB(#169) の 4 化合物であった。この 4 化合物は男女とも高年齢者の方が血液中濃度が高い傾向を示し、女性の方が男性より高い血液中濃度を示した。

これまでの分析の結果、生存している油症認定患者の 5 割超の血液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、油症認定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. 研究発表

1. 論文発表

1. Tobiishi K, Todaka T, Hirakawa H, Hori T, kajiwara J, Hirata T, Sasaki

- S, Miyashita C, Yoshioka E, Yuasa M, Kishi R, Iida T, Uchi H, Furue M. Determination of hydroxylated polychlorinated biphenyls (OH-PCBs) in the blood of pregnant women by LC/MS/MS. *Organohalogen Compounds*. 74. 43-45. 2012.
2. Hori T, Takahashi K, Kajiwara J, Morokuma S, Otera Y, Yamamoto T, Kawamoto T, Hirata T, Furue M, Tsukimori K, et al. CHARACTERIZATION OF DIOXINS IN SETS OF PLACENTAL TISSUE, MATERNAL BLOOD AND UMBILICAL CORD BLOOD SAMPLES COLLECTED FROM JAPANESE PREGNANT WOMEN. *Organohalogen Compounds*. 74. 763-766. 2012.
3. Miyawaki T, Hori T, Todaka T, Hirakawa H, Kajiwara J, Hirata T, Uchi H, Furue M. CONCENTRATIONS OF POLYCHLORINATED BIPHENYLS IN BLOOD OF YUSHO PATIENTS COLLECTED FROM MEDICAL CHECK-UPS IN 2010. *Organohalogen Compounds*. 74. 885-887. 2012.
2. 学会発表
1. Tobiishi K, Todaka T, Hirakawa H, Hori T, kajiwara J, Hirata T, Sasaki S, Miyashita C, Yoshioka E, Yuasa M, Kishi R, Iida T, Uchi H, Furue M. Determination of hydroxylated polychlorinated biphenyls (OH-PCBs) in the blood of pregnant women by LC/MS/MS. 32TH INTERNATIONAL SYMPOSIUM HALOGENATED PERSISTENT ORGANIC POLLUTANTS, Cairns, Australia, (2012, August)
2. Hori T, Takahashi K, Kajiwara J, Morokuma S, Otera Y, Yamamoto T, Kawamoto T, Hirata T, Furue M, Tsukimori K, et al. CHARACTERIZATION OF DIOXINS IN SETS OF PLACENTAL TISSUE, MATERNAL BLOOD AND UMBILICAL CORD BLOOD SAMPLES COLLECTED FROM JAPANESE PREGNANT WOMEN. 32TH INTERNATIONAL SYMPOSIUM HALOGENATED PERSISTENT ORGANIC POLLUTANTS, Cairns, Australia, (2012, August)
3. Miyawaki T, Hori T, Todaka T, Hirakawa H, Kajiwara J, Hirata T, Uchi H, Furue M. CONCENTRATIONS OF POLYCHLORINATED BIPHENYLS IN BLOOD OF YUSHO PATIENTS COLLECTED FROM MEDICAL CHECK-UPS IN 2010. 32TH INTERNATIONAL SYMPOSIUM HALOGENATED PERSISTENT ORGANIC POLLUTANTS, Cairns, Australia, (2012, August)
4. 梶原淳睦、戸高尊、平川博仙、堀就英、宮脇崇、飛石和大、高尾佳子、平田輝明、岸玲子、古江増隆：血液中 PCB 類濃度のクロスチェック，第 21 回環境化学討論会（松山市）、2012 年 7 月 11-13 日
- G. 知的所有権取得
1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

表1 コントロール血清中PCDD、PCDF及びノンオルソPCB分析値の再現性
(2011年、SC1～SC14)

	Mean	Median	SD	Min	Max	CV(%)
2,3,7,8-TCDD	1.58	1.63	0.19	1.22	1.83	11.8%
1,2,3,7,8-PeCDD	6.61	6.43	0.67	5.52	8.08	10.2%
1,2,3,4,7,8-HxCDD	5.38	5.29	0.64	4.11	6.90	11.9%
1,2,3,6,7,8-HxCDD	43.01	43.06	2.51	38.54	48.55	5.8%
1,2,3,7,8,9-HxCDD	8.31	8.46	0.62	6.98	9.26	7.5%
1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	102.51	101.55	6.50	94.76	116.86	6.3%
OCDD	1264.21	1254.94	110.02	1124.62	1491.93	8.7%
Total PCDDs	1431.61	1423.05	111.11	1282.21	1664.21	7.8%
2,3,7,8-TCDF	0.80	ND	0.53	ND	1.99	67.0%
1,2,3,7,8-PeCDF	0.54	ND	0.15	ND	1.07	28.3%
2,3,4,7,8-PeCDF	5.06	5.05	0.48	4.29	5.92	9.4%
1,2,3,4,7,8-HxCDF	5.62	5.67	0.57	4.55	6.49	10.2%
1,2,3,6,7,8-HxCDF	5.71	5.74	0.55	4.29	6.49	9.5%
2,3,4,6,7,8-HxCDF	ND	ND	-	-	-	-
1,2,3,7,8,9-HxCDF	ND	ND	-	-	-	-
1,2,3,4,6,7,8-HpCDF	13.26	13.45	1.03	11.38	14.56	7.8%
1,2,3,4,7,8,9-HpCDF	ND	ND	-	-	-	-
OCDF	ND	ND	-	-	-	-
Total PCDFs	35.98	36.36	1.72	33.38	38.23	4.8%
344'5-TCB(#81)	ND	-	-	-	-	-
33'44'-TCB(#77)	37.50	37.77	1.86	33.05	39.72	5.0%
33'44'5-PenCB(#126)	21.32	21.24	1.23	19.04	23.45	5.8%
33'44'55'-HxCB(169)	17.56	17.67	1.25	14.94	19.38	7.1%
Total Non-ortho PCBs	81.38	80.76	3.59	75.19	86.94	4.4%
Total	1548.97	1541.52	113.12	1399.90	1787.21	7.3%
◆【WHO-98】◆						
T PCDDs-TEQ	15.00	14.89	0.47	14.50	16.17	3.1%
T PCDFs-TEQ	4.11	4.06	0.24	3.74	4.49	5.8%
T Non-ortho PCBs-TEQ	2.31	2.30	0.13	2.06	2.53	5.7%
Total TEQ	21.43	21.42	0.30	20.93	21.96	1.4%
◆【WHO-05】◆						
T PCDDs-TEQ	15.26	15.16	0.46	14.74	16.40	3.0%
T PCDFs-TEQ	3.09	3.07	0.15	2.83	3.31	4.9%
T Non-ortho PCBs-TEQ	2.66	2.65	0.15	2.36	2.90	5.6%
Total TEQ	21.01	20.96	0.32	20.49	21.59	1.5%
脂肪含量 (%)	0.30	0.30	0.010	0.29	0.32	3.2%

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 油症認定患者及び未認定者血液中PCDDs、PCDFs及びノンオルソPCB濃度測定結果(2011年)

(pg/g lipid)

Congeners	2011年検診結果								一般の人(2004年)			
	油症認定患者(N=76)				未認定者(N=202)				(N=127)			
	Mean	SD	Min	Max	Mean	SD	Min	Max	Mean	SD	Min	Max
2,3,7,8-TCDD	1.7	1.04	ND	4.9	1.5	0.99	ND	4.9	1.9	0.84	ND	4.3
1,2,3,7,8-PeCDD	9	5.4	1.7	29	6.9	4.2	ND	24	9.0	3.4	3.2	20
1,2,3,4,7,8-HxCDD	2.2	1.5	ND	6	2.2	1.5	ND	8.1	3.6	1.9	ND	13
1,2,3,6,7,8-HxCDD	37	41	5.6	237	20	14	2.3	76	28	11	7.3	70
1,2,3,7,8,9-HxCDD	3.7	2.6	ND	15	3.3	2.4	ND	13	4.5	2.8	ND	16
1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	44	68	8.8	595	36	24	9.1	152	78	55	18	470
OCDD	780	502	186	3348	645	496	129	3735	1200	640	180	7600
Total PCDDs	878	566	206	4005	714	529	149	3954	1300	1000	210	8200
2,3,7,8-TCDF	1.9	1.9	ND	9	1.3	1.3	ND	11	1.0	0.72	ND	4.5
1,2,3,7,8-PeCDF	1.3	1.31	ND	6.1	0.91	1.1	ND	10	0.67	0.55	ND	4.6
2,3,4,7,8-PeCDF	114	170	2.7	792	21	35	1.6	406	17	7.7	6.0	63
1,2,3,4,7,8-HxCDF	29	76	ND	600	4.2	5.3	ND	48	5.0	2.7	ND	20
1,2,3,6,7,8-HxCDF	15	27	ND	202	4.6	3.6	ND	21	5.7	2.6	ND	16
2,3,4,6,7,8-HxCDF	1.2	0.86	ND	6.9	1.2	0.71	ND	5.7	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	2.4	2.3	ND	16	2.0	1.9	ND	13	2.2	2.1	ND	14
1,2,3,4,7,8,9-HpCDF	ND				ND				ND			
OCDF	ND				ND				2.1	1.4	ND	18
Total PCDFs	168	262	12	1621	39	44	11	485	37	14	15	86
344'5-TCB(81)	6.0	4.1	ND	28	5.4	1.7	ND	18	5.6	2.3	ND	24
33'44'-TCB(77)	6.9	4.8	ND	31	7.3	4.9	ND	27	8.4	4.8	ND	31
33'44'5-PenCB(126)	116	106	11.5	578	92	95	ND	672	110	80	17	520
33'44'55'-HxCB(169)	207	190	16	947	87	73	ND	445	64	27	16	190
Total Non-ortho PCBs	336	257	39	1178	192	162	20	922	190	110	59	740
Total	1382	805	282	4155	945	618	218	4230	1600	1000	290	8500
◆【WHO-98】◆												
T PCDDs-TEQ	16	10	3.6	56	11	6.4	1.7	33	15	5.7	5.0	34
T PCDFs-TEQ	62	94	1.9	478	12	18	1.3	211	10	4.3	3.5	33
T Non-ortho PCBs-TEQ	14	11.5	1.4	61	10	10	0.6	69	12	8.2	2.0	54
Total-TEQ	91	106	6.9	556	33	27	3.6	239	37	16	12	100
◆【WHO-05】◆												
T PCDDs-TEQ	16	10	3.6	56	11	6.5	1.8	33	16	5.9	5.1	35
T PCDFs-TEQ	39	60	1.3	319	7.7	11	1.0	129	6.6	2.5	2.3	14
T Non-ortho PCBs-TEQ	18	14	1.8	72	12	11	0.7	73	13	8.6	2.6	58
Total-TEQ	73	76	6.7	413	31	23	3.4	160	37	16	12	100
Lipid(%)	0.28	0.05	0.17	0.39	0.29	0.05	0.18	0.51	0.33	0.05	0.2	0.5
Age(years)	63.3	13.9	35	89	57.8	17.8	6	89	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 油症認定患者及び一般住民の男女別血液中ダイオキシン類濃度

Congeners	油症認定患者 (2001-2011年)								一般住民 (2004年)							
	男性 (N=337)				女性 (N=366)				男性 (N=51)				女性 (N=76)			
	Mean	SD	Min	Max	Mean	SD	Min	Max	Mean	SD	Min	Max	Mean	SD	Min	Max
2,3,7,8-TCDD	1.5	0.9	ND	4.9	1.8	1.1	ND	8.6	1.8	0.9	ND	4.0	2.0	0.8	ND	4.3
1,2,3,7,8-PeCDD	8.2	4.4	ND	28	11	6.6	1.2	48	8.4	3.4	3.2	19	9.3	3.3	3.3	20
1,2,3,4,7,8-HxCDD	2.5	1.8	ND	14	2.9	1.9	ND	15	3.3	1.7	ND	7.6	3.7	2.1	ND	13
1,2,3,6,7,8-HxCDD	32	25.7	2.5	173	53	45	6.5	314	26	10.1	7.3	47	29	11.4	13	70
1,2,3,7,8,9-HxCDD	3.7	2.7	ND	24	4.8	3.7	ND	31	3.7	2.0	ND	9.1	5.1	3.1	ND	16
1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	43	31.1	8.8	269	46	42	ND	595	65	35.9	17.6	170	88	63.8	22	470
OCDD	666	420.2	148	3903	735	591.4	180.9	7905	1100	676.1	181.2	3300	1300	1066.8	370	7600
Total PCDD	757	463	167	4271	856	636.6	244.0	8319	1200	724.3	214.4	3600	1500	1139.4	430	8200
2,3,7,8-TCDF	1.9	3.3	ND	48	2.1	2.1	ND	14	1.1	0.9	ND	4.5	0.8	0.6	ND	2.9
1,2,3,7,8-PeCDF	1.2	1.9	ND	27	1.2	1.0	ND	6.4	0.8	0.7	ND	4.6	0.6	0.4	ND	2.7
2,3,4,7,8-PeCDF	69	99.2	2.7	673	201	254.9	2.9	1792	16	6.5	6.0	36	18	6.5	7.5	37
1,2,3,4,7,8-HxCDF	14	23.2	ND	187	52	83.9	ND	600	4.7	2.3	ND	13	5.2	3.0	ND	20
1,2,3,6,7,8-HxCDF	8.7	9.3	ND	77	20	26.5	ND	202	5.6	2.6	ND	14	5.7	2.6	ND	16
2,3,4,6,7,8-HxCDF	1.3	0.9	ND	8.0	1.2	0.9	ND	9.8	1.4	0.9	ND	5.2	1.2	0.6	ND	4.9
1,2,3,7,8,9-HxCDF	ND				ND				ND				ND			
1,2,3,4,6,7,8-HpCDF	2.5	3.3	ND	36	3.5	14.8	ND	278	2.4	2.4	ND	13	2.0	1.8	ND	14
1,2,3,4,7,8,9-HpCDF	1.0	0.1	ND	2.7	1.0	0.2	ND	3.7	ND				ND			
OCDF	ND				2.5	7.3	ND	137	ND				2.2	1.8	ND	18
Total PCDF	102	130.0	12	854	286	360.4	13	2558	36	13.8	15	86	38	13.3	18	82
3,4,4',5'-TCB(#81)	6.1	4.4	ND	37	5.3	1.6	ND	22	5.8	3.0	ND	24	5.4	1.7	ND	14
3,3',4,4'-TCB(#77)	9.0	18.0	ND	293	7.9	9.9	ND	150	8.6	5.4	ND	31	8.3	4.4	ND	21
3,3',4,4',5'-PeCB(#126)	109	104.0	ND	684	95	64.8	ND	428	120	83.6	17	360	110	78.9	26	520
3,3',4,4',5,5'-HxCB(#169)	161	119.1	10	839	196	167.5	12	1281	69	27.4	32	160	60	26.3	16	190
Total Non-ortho PCBs	284	208.8	27	1542	304	193.9	36	1524	200	108.4	59	520	190	104.5	64	740
Total	1144	634.5	261	4528	1445	852.1	318	8631	1400	796.1	290	3900	1700	1175.6	550	8500
◆【WHO-98】◆																
T PCDDs-TEQ	14	7.6	2.7	48	20	11.7	3.0	79	14	5.6	5.0	29	16	5.7	6.0	34
T PCDFs-TEQ	37	52.6	1.9	354	108	137.6	1.9	971	9.5	3.8	3.5	22	10	3.7	4.7	21
T Non-ortho PCBs-TEQ	12	11.2	0.6	77	11	7.0	1.0	44	12	8.5	2.0	38	12	8.1	2.9	54
Total TEQ(WHO-98)	64	61.5	5.8	411	140	149.3	6.4	1068	36	16.5	12	83	38	15.5	15	100
◆【WHO-05】◆																
T PCDDs-05-TEQ	14	8.0	2.8	49	20	11.8	4.4	79	14	5.7	5.1	30	16	5.8	6.2	35
T PCDFs-05-TEQ	24	33.5	1.3	219	66	81.6	2.7	519	6.2	2.5	2.3	14	6.8	2.4	3.1	14
T Non-ortho PCBs-05-TEQ	16	14.0	1.8	94	15	9.2	1.9	61	14	8.9	2.6	40	13	8.5	3.5	58
Total -TEQ(WHO-05)	55	46.0	6.7	285	101	96.8	11	634	34	15.9	11	80	36	15.0	14	98
Lipid(%)	0.31	0.06	0.17	0.53	0.33	0.06	0.19	0.64	0.32	0.05	0.22	0.49	0.33	0.05	0.24	0.47
Age(years)	67.0	14.6	33	97	69.0	13.9	39	99	68.1	5.0	60	79	68.0	5.7	60	86

(pg/g lipid)

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4 油症認定患者の性別、年代別血液中2, 3, 4, 7, 8-PeCDF、1, 2, 3, 4, 7, 8-HxCDF、1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDF、3, 3', 4, 4', 5, 5'-HxCB(#169)濃度の分布

2, 3, 4, 7, 8-PeCDF

	男性 (n=337)						女性 (n=366)					
	人数	Mean	Med	SD	Min	Max	人数	Mean	Med	SD	Min	Max
43歳以下	15	7.6	7.7	3.5	3.0	13.6	10	19	13	14.1	7.3	53
44～49歳	40	15	11	13.8	2.7	85	28	20	16	20.6	2.9	108
50歳代	61	35	24	44.6	3.4	283	71	85	54	103.3	6.1	707
60歳代	62	59	35	78.2	3.5	511	57	220	145	278.8	9.7	1494
70歳代	80	112	63	135.1	4.0	673	102	270	220	258.7	12.8	1792
80歳代	79	98	51	107.4	7.6	522	98	280	174	301.2	9.2	1260
全体	337	68.83	31.12	99.161	2.7	673.3	366	200.7	95	254.91	2.85	1792

(pg/g lipid)

1,2,3,4,7,8-HxCDF

	男性 (n=337)						女性 (n=366)					
	人数	Mean	Med	SD	Min	Max	人数	Mean	Med	SD	Min	Max
43歳以下	15	1.9	1.0	1.1	1.0	4.3	10	5.2	3.9	3.7	2.0	14
44～49歳	40	3.8	2.6	4.2	1.0	20	28	4.7	3.6	4.6	1.0	25
50歳代	61	7.8	4.2	12.9	1.0	93	71	18	10	26.6	1.0	173
60歳代	62	12.6	6.0	19.1	1.0	101	57	55	24	92.8	1.0	488
70歳代	80	21	10	29.0	1.0	157	102	71	37	95.5	2.5	600
80歳代	79	21	10	28.9	1.0	187	98	75	33	96.3	1.0	483
全体	337	14.23	5.833	23.229	1.0	186.8	366	51.94	17	83.909	1.0	600

(pg/g lipid)

2,3,6,7,8-HxCDF

	男性 (n=337)						女性 (n=366)					
	人数	Mean	Med	SD	Min	Max	人数	Mean	Med	SD	Min	Max
43歳以下	15	2.6	2.6	1.3	1.0	4.9	10	4.8	4.1	3.1	1.0	12
44～49歳	40	3.3	3.1	1.8	1.0	10	28	3.9	3.5	2.5	1.0	13
50歳代	61	6.2	4.6	6.6	1.0	48	71	9.2	6.7	9.0	1.0	59
60歳代	62	8.2	5.5	8.1	1.0	39	57	22.6	11.8	31.4	3.0	199
70歳代	80	11.8	8.1	10.8	1.0	58	102	26.6	16.1	29.9	2.7	202
80歳代	79	11.7	7.9	11.2	2.0	77	98	27.1	14.5	29.0	2.3	136
全体	337	8.667	5.539	9.3317	1.0	77.3	366	20.27	11	26.543	1.0	202

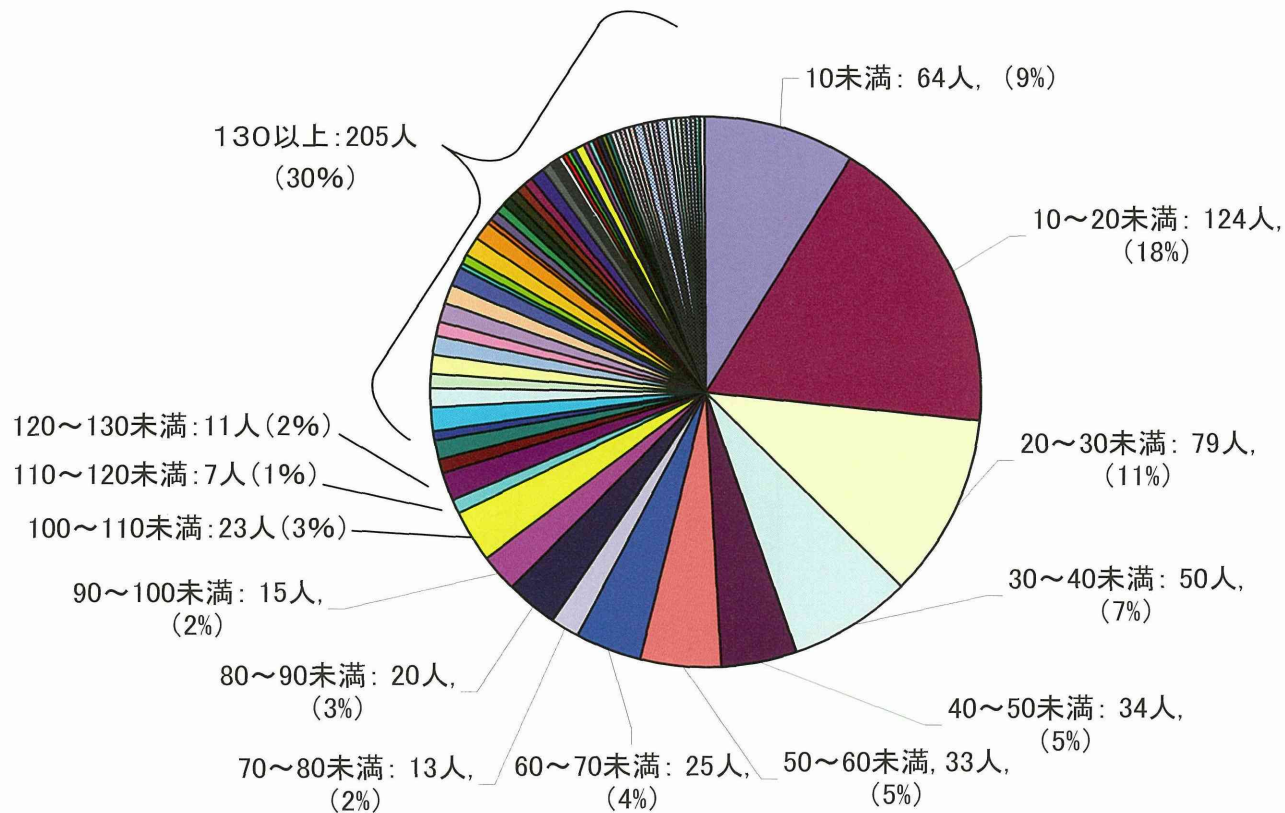
(pg/g lipid)

3,3',4,4',5,5'-HxCB(#169)

	男性 (n=337)						女性 (n=366)					
	人数	Mean	Med	SD	Min	Max	人数	Mean	Med	SD	Min	Max
43歳以下	15	31	28	12.9	10.4	54	10	44	37	16.9	23	73
44～49歳	40	57	52	27.3	16.2	127	28	48	38	25.5	12.1	116
50歳代	61	134	110	84.9	24.7	443	71	130	98	113.7	21	713
60歳代	62	172	135	131.2	37.9	839	57	202	144	141.3	36.2	636
70歳代	80	215	176	122.8	36.3	578	102	262	232	184.0	41.8	1149
80歳代	79	194	171	113.2	35.6	635	98	237	201	180.5	33	1281
全体	337	160.7	132.1	119.15	10.4	838.8	366	195.5	146	167.45	12.11	1281

(pg/g lipid)

図1 油症認定患者の血液中2.3.4.7.8.-PeCDF濃度分布 (n=703)
(pg/g lipid)



分担研究報告書

カネミ油症患者のダイオキシン類の体内負荷量変化率の変化に関する研究

研究分担者 赤羽 学 奈良県立医科大学 健康政策医学講座 准教授
 研究協力者 松本 伸哉 東京大学大学院医学系研究科社会医学専攻 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
 神奈川芳行 東京大学大学院医学系研究科社会医学専攻 客員研究員

研究要旨 平成 23 年度の研究において、油症患者の症状と血中ダイオキシン類の半減期の関係とともに、体重および血中脂質濃度の即時的な影響を明らかにした。即時的な影響を取り除かれた半減期は、濃度に対する半減期ではなく、体内負荷量に対する半減期であった。本年度は、高濃度患者の一方的な減少だけでなく、低濃度患者の増加を含め、体内負荷量の変化量の変化を調査することとした。2, 3, 4, 7, 8-PeCDF が 50pg/g lipid 以上の患者では、平衡状態に高濃度側から接近していると考えられた。50pg/g lipid 未満の患者では、どちら側から接近しているのか判別がつかなかった。OCDD の変化量の変化に関しては、すべての濃度において、平衡状態に低濃度側から接近していると考えられた。そして、その平衡状態そのものが低下し続けていると考えられた。

A. 研究目的

これまで、平成 14 年度以降の油症検診の際にダイオキシン類濃度を計測している。測定されたダイオキシン類濃度データを用いて、ダイオキシン類の半減期に関する研究を行ってきた。平成 20 年度の研究により、各患者の半減期が異なることを示した[1]。平成 21 年度の研究により、半減期と症状の関係を明らかにした[2]。平成 23 年度の研究では、即時的な影響と体内負荷量の変動を分離した[3]。

本年度の研究では、患者の測定値から 2 階微分の状況を確認し、平衡状態とその状況を確認することを目的とした。

B. 研究方法

B. 1. 分析の考え方

ダイオキシン類の排泄量は、体内負荷量に比例していると考えられる。摂取がなく、体内負荷量に比例して変動しているならば、体内負荷量の対数をとって、時間変化を示すグラフを作成すると直線となる。ダイオキシン類の体内負荷量は、排泄の影響とともに、摂取の影響を受けており、直線とはならず曲線となる。グラフ上で曲線を

示す関数は、2 階微分を用いて、特徴づけることができる。図 1-(a)に、1 階微分が正で、2 階微分が 0 の場合のグラフを示す。直線的に増加を示す。図 1-(b)に、1 階微分が負で、2 階微分が 0 場合のグラフを示す。直線的に減少を示す。図 1-(c)に、2 階微分が正の場合のグラフを示す。曲線は減少率が徐々に低下し増加へと転じており、曲線の形状は下に凸な形状となる。図 1-(d)に 2 階微分が負の場合のグラフを示す。曲線は増加率が徐々に減少し、その後減少へと転じており、グラフの形状は上に凸になっている。このように、2 階微分を求めることにより、変化率の変化がどのようなになっているかを推測することができる。そして、体内負荷量の変化をモデル化し関数の 2 階微分と、測定値から得られた 2 階微分の状況を比較することにより、モデルと測定結果の状況を確認することができ、モデルの整合性を検証できる。

大量の暴露を受けた患者の体内負荷量は、摂取と排泄が均衡する平衡状態よりも多く、平衡状態に向かって高負荷量の側から接近していく。逆に、大量暴露を受けていない患者は、平衡状態に低負荷量側から

接近する。どちらであっても、理論的には平衡状態とはならない。つまり、体内負荷量の対数の時間変化を示すグラフで直線とはならない。グラフが直線とはならないということは、2階微分が何らかの値を持つ。

2階微分を有する単純な式である放物線をあてはめ、各患者の濃度の対数に対して個々人の濃度ベースと測定時の体重の血中脂質濃度の影響を含んだ2次の回帰式を作成する。

B. 2. 対象および検討項目

対象は、平成 14 年から平成 22 年までに油症一斉検診を受け、ダイオキシン類の測定を行った患者を対象とした。これらの患者のうち、測定回数 3 回以上で、最初の計測から最後の計測まで 4 年以上の患者を対象とした。平均の 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF 濃度が、10 pg/g lipid 未満、10 以上 20pg/g lipid 未満、20 以上 50pg/g lipid 未満、50 以上 100pg/g lipid 未満、100pg/g lipid 以上の患者のグループに分け分析を実施した。表 1 に対象人数の分布を示す。

これまでの研究から、即時的影響を及ぼすと考えられる測定時の体重と血中脂質濃度を含めて分析を実施した。

B. 3. 分析手法

各患者 i の測定時 t における、体内量負荷量を推定する式を次のように想定する。

$$\log Q_{it} = a_2 t^2 + a_1 t + b_i$$

i : 患者番号

b_i : 患者 i の基準負荷量

t : 測定時刻

測定時における濃度を体内負荷量から推定する式を次のように想定する。

$$\log C_{it} = \log Q_{it} + \sum_{j=1}^2 \gamma_{jt} \cdot \log S_{jit}$$

測定時の濃度に影響を与える測定項目として、これまでの研究より、体重と血中脂質濃度を用いた。これらの数式を用いて、回帰式を作成する。

C. 研究結果

表 2 に、2, 3, 4, 7, 8-PeCDF の体内負荷量の変化の 1 次の係数と 2 次の係数を示す。2 次の係数は、50 pg/g lipid 以上の患者では、正の値となっており、下に凸な形状となっていた。50 pg/g lipid 未満では P 値が高く、上に凸でも、下に凸であるともいえないという結果となった。1 次の係数は、50 pg/g lipid 以上の患者では負となり、減少傾向を示していたが、50 pg/g lipid 未満の患者では P 値が大きく、どちらともいえないという結果であった。

表 3 に、OCDD の 1 次の係数と 2 次の係数を示す。2 次の係数は、すべて負となっており、上に凸の形状となっていることを示している。1 次の係数は、すべて負であり、減少傾向を示していた。

D. 考察

体内負荷量の変化を、体内負荷量に比例した排泄と、一定量の摂取を前提としたモデル (図 2) の数式は、排泄と摂取による体内負荷量の時間変化であらわされる。つまり、微分方程式として表される。

$$\frac{dQ}{dt} = -\lambda \cdot Q + I$$

この式を時間で積分し、体内負荷量を表す関数を求める。

$$Q(t) = \left(\frac{e^{\lambda t} \cdot I}{\lambda} + Q_0 \right) \cdot e^{-\lambda t}$$

体内負荷量を表す関数の対数の 1 階微分を求めると、

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} \log Q(t) &= \frac{1}{Q(t)} \frac{d}{dt} Q(t) \\ &= -\frac{1}{Q(t)} (\lambda \cdot Q - I) \end{aligned}$$

となる。さらに、微分し 2 階微分を求めると、

$$\begin{aligned} \frac{d^2}{dt^2} \log Q(t) &= -\frac{1}{Q^2} \cdot \left(\frac{dQ}{dt} \right)^2 + \frac{1}{Q} \cdot \frac{d^2 Q}{dt^2} \\ &= \frac{1}{Q^2} \cdot (\lambda \cdot Q - I) \end{aligned}$$

1 階微分と 2 階微分の関係を示すと、

$$\frac{d^2}{dt^2} \log Q(t) = -\frac{1}{Q} \cdot \frac{d}{dt} \log Q(t)$$

体内負荷量 Q は正なので、1 階微分と 2

階微分の正負は逆である。

図 3 に、平衡状態・低濃度・高濃度の患者の濃度の変化をグラフとして示す。平衡状態の患者は一定値を示す。つまり、直線であり 1 階微分も 2 階微分も 0 である。高濃度の患者は、平衡状態に高濃度から近づいていく。つまり、濃度は減少していく。言い換えると 1 階微分は負となる。また、平衡状態に近づいていくため、2 階微分は正となり、下に凸な形状となる。逆に低濃度の患者は、低濃度から平衡状態に近づく。言い換えると、1 階微分は正である。2 階微分は負となり、上に凸な形状となる。

研究結果の 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF (表 2) では、濃度 50pg/g lipid 以上のグループは、2 階微分は正となり、1 階微分は負となっており、正負の関係は想定したモデルと一致する。50 pg/g lipid 未満のグループでは P 値は大きく、その正負を判定できなかった。これは、濃度が低く、摂取と排泄が拮抗しており、患者ごとの差異があるため、正負が判定できなかったものと考えられる。OCDD では、2 階微分、1 階微分ともに、負であった。これは、想定したモデルから導かれる 1 階微分と 2 階微分の関係と矛盾しており、一定量の摂取というモデル以外のモデルを想定する必要がある。

1970 年代に、ダイオキシン類の規制が始まり、環境中の濃度は、減少している。また、1990 年代には、規制が強化され、さらに減少している。このため、摂取量が一定ではなく、減少していることが想定される。摂取量が減少している前提で、モデルを組み立てる。次の式で摂取が減少していると仮定する。

$$I(t) = I_0 \cdot e^{-\lambda_0 \cdot t}$$

この式を、摂取と排泄のモデル式に組み込む。

$$\frac{dQ}{dt} = -\lambda \cdot Q + I_0 \cdot e^{-\lambda_0 \cdot t}$$

この式を時間で積分し、体内負荷量を表す関数を求める。

$$Q(t) = \left(\frac{I_0}{\lambda - \lambda_0} \cdot e^{(\lambda - \lambda_0) \cdot t} + Q_0 \right) \cdot e^{-\lambda \cdot t}$$

図 4 に、この式で示す低濃度・平衡・高

濃度の状態の患者が時間とともに体内負荷量がどのように変化するかを示す。平衡状態の患者は、一定の割合で減少している。高濃度の患者では、平衡状態に近づくため、体内負荷量は減少し続けるとともに、減少速度は平衡状態の患者に一致しようとするため、少しずつ減少速度は低下する。つまり、2 階微分は正となっており、下に凸な形状である。低濃度の患者は、平衡状態に近づいていくために、いったん上昇し、そのあと、平衡状態と同様に減少しつつ、平衡状態に近づいていく。言い換えると、1 階微分は、正から負に転じるのに対して、2 階微分は、負のままである。研究結果の OCDD (表 3) では、1 階微分、2 階微分ともに、負となっていた。OCDD は大量暴露を受けていないので、低濃度側から平衡状態に接近していると考えられる。そして、体内負荷量と平衡状態の差が縮まり、平衡状態の減少の影響が強くなり、すでに減少に転じている状態ならば、1 階微分、2 階微分ともに、負になると考えられる。

本研究で仮定した摂取量が減少するモデルでは、大量暴露をした場合には、2 階微分は正となり、大量暴露をしておらず、継続的な暴露だけの場合では、2 階微分は負となる。今回確認した 2 異性体において、想定したモデルの通りの状況であった。環境中の濃度は減少していることがすでに報告されている [4]。摂取量が一定であるモデルでは、不十分であり、摂取量が減少しているモデルが必要である。また、OCDD は、1 次の係数が負であり、摂取により増加している状態ではなく、すでに平衡状態へかなり近づいており、摂取量の減少の影響が強いことが示された。

E. 参考文献

- 1) 今村知明、小池創一、松本伸哉、神奈川芳行、赤羽学：油症の各患者の血中 PeCDF 濃度の半減期のバリエーションに関する研究：食品を介したダイオキシン類等の人体への影響の把握とその治療法の開発等に関する研究：平成 20 年度総括・分担研究報告書：2009

年 3 月

- 2) 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: 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
- 3) カネミ油症患者の症状と 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF の半減期の関係に関する研究: 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 23 年度総括・分担研究報告書
- 4) ダイオキシン類関係省庁共通パンフレット 2012 版: 環境省水・大気環境局総務課ダイオキシン対策室

表 1 対象患者人数

範囲	人数
10 pg/g lipid 未満	43
10 pg/g lipid - 20 pg/g lipid	78
20 pg/g lipid - 50 pg/g lipid	77
50 pg/g lipid - 100 pg/g lipid	34
100 pg/g lipid 以上	122

表 2 2,3,4,7,8-PeCDF 体内負荷量対数の変化の係数

濃度範囲	2 次		1 次	
	係数	P値	係数	P値
000-010	-0.000596	0.599665	-0.004032	0.165814
010-020	0.000464	0.463854	-0.000462	0.786707
020-050	0.000643	0.182574	0.001669	0.229181
050-100	0.002124	7.99E-05	-0.005452	0.000216
100-	0.001436	9.68E-07	-0.008294	<2e-16

表 3 OCDD 体内負荷量対数の変化の係数

濃度範囲	2 次		1 次	
	係数	P値	係数	P値
000-010	-0.006366	4.80E-07	-0.014329	7.87E-06
010-020	-0.003289	5.81E-05	-0.019541	< 2e-16
020-050	-0.001897	0.006100	-0.020541	< 2e-16
050-100	-0.002991	0.003593	-0.012243	2.04E-05
100-	-0.004341	< 2e-16	-0.009034	2.94E-09

図 1-a 1 階微分が正で、2 階微分が 0 の場合の変化

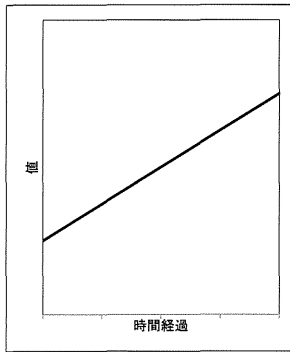


図 1-b 1 階微分が負で、2 階微分が 0 の場合の変化

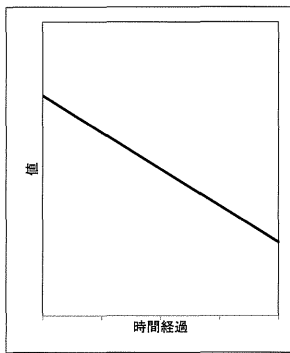


図 1-c 2 階微分が正の場合の変化

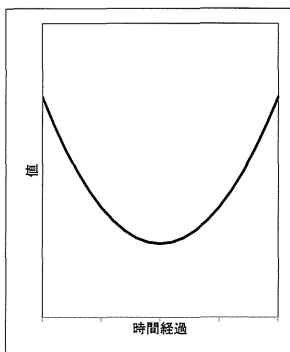


図 1-d 2 階微分が負の場合の変化

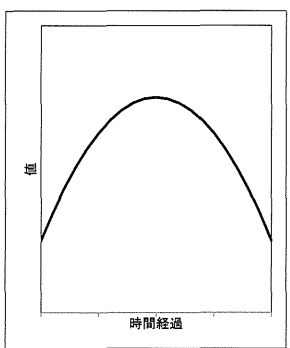


図 2

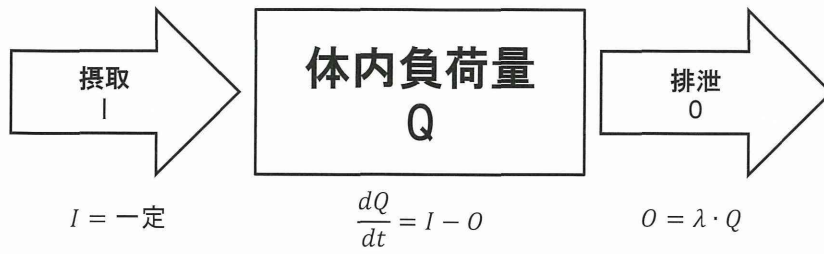


図 3 一定量摂取モデルでの患者の体内負荷量の時間変化例

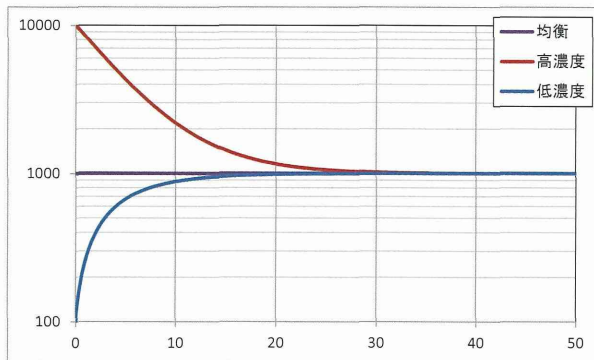
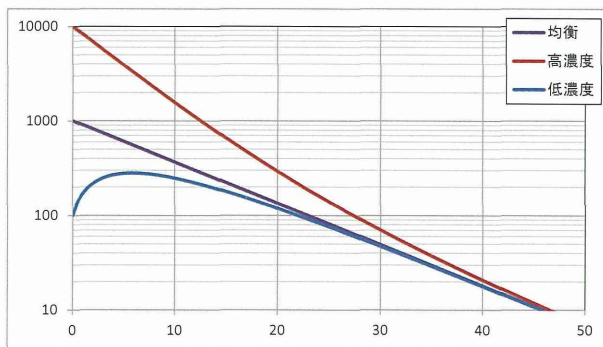


図 4 摂取減少モデルでの患者の体内負荷量の時間変化例



分担研究報告書

油症についての疫学・統計学的研究

-ロジスティック回帰による一般成人を対象とした健康実態調査とカネミ油症患者実態調査との比較、その1-

研究分担者 徳永章二 九州大学病院メディカル・インフォメーションセンター 講師
研究協力者 赤羽 学 奈良県立医科大学 健康政策医学講座 准教授
今村知明 奈良県立医科大学 健康政策医学講座 教授

研究要旨 カネミ油症患者健康実態調査と一般成人を対象とした健康実態調査が平成 20 年度に実施され、これらの結果をもとに油症由来の疾病や症状の特性が赤羽ら (2011) により解析された。本研究ではロジスティック回帰を適用し、赤羽らの解析を発展させた統計解析を行った。ロジスティック回帰による解析ではオッズ比とその信頼区間という値で、関連の程度を定量的に評価する事ができる。さらに、年齢やライフスタイルといった交絡要因である可能性を持つ因子について統計学的に調整する事も可能である。男女別に解析したところ、一部の疾病において男女間で関連の程度と強さ (統計学的有意性) に異なった結果が得られた。今回解析の対象とした対照の集団は油症患者集団と年齢分布が全体としてはほぼ一致しているが、粗オッズ比と調整オッズ比を比較したところ、一部の疾病では交絡要因を統計学的に調整する事の重要性が示唆された。今後、さらに詳細な解析を行う。

A. 研究目的

赤羽ら (2011) は平成 20 年度に実施されたカネミ油症患者健康実態調査の調査結果と、一般成人 (対照群) を対象とした健康実態調査の結果を比較することにより、油症由来の健康状態及び症状の特性を解析した。この研究は、それぞれ 1000 人以上の油症患者群と対照群を比較した大規模なものであった。

赤羽らの解析では疾病や症状の全項目について性、年齢別に集計し、男女合計の人数について油症と疾病/症状の関連について検定したものであった。彼らの解析は膨大で様々な新しい知見も得られたが、男女別の解析、オッズ比の推定、年齢やライフスタイルの統計学的調整など、詳しい解

析は後の課題となっていた。そこで、本研究においては赤羽らの解析を補完するものとしてロジスティック回帰による解析を行った。

B. 研究方法

対象者

対象者については赤羽ら (2011) によりその詳細が述べられているので、以下に要約を記す。

患者群は、患者実態調査 (平成 19 年 4 月 24 日時点で生存している認定患者および平成 20 年度に新たに認定された患者への調査) に回答した 1131 名 (男 550 人、女 581 人) であった。

対照群は、油症患者が多い福岡県・長崎

県・大阪府などから患者群と同様の年齢分布となるよう抽出し、健康実態に関するアンケート調査に回答した1212人（男572人、女640人）であった。

統計学的方法

本解析で用いたロジスティック回帰モデルの従属変数は疾病（症状）の有無である。以下に示す説明変数の組み合わせにより、3種類のモデルを用いてオッズ比を推定した。第一のモデルは説明変数を患者/対照のダミー変数のみとした。これにより crude odds ratio（粗オッズ比）を推定した。第二のモデルではモデル1に説明変数として年齢（連続変量）とその2乗を加えた。2乗項は関連に曲線性があり得ることを想定したためである。これにより、年齢調整オッズ比を推定した。第三のモデルでは、第二の年齢調整のモデルに説明変数として、BMI、喫煙本数、飲酒量、歩行時間と、それぞれの2乗項を加えた。これにより、年齢・ライフスタイル調整オッズ比を推定した。

第一のモデルでは患者・対照×有病の状態の組み合わせによっては該当者がいない場合があった。その場合は Fisher の正確検定により検定した。

第二、第三のモデルについて有病者の人数が少ない場合や説明変数の分布の範囲が限られた場合に調整オッズ比の推定が出来ない場合があった。なお、最終解析の後でデータに問題が見つかった。このため、一部の疾病については年齢/ライフスタイルによる調整ができず、粗オッズ比のみを示した。

（倫理面への配慮）

本研究においては匿名情報のみを取り扱った。解析用コンピュータ、及び、バックアップ用機器内のデータは暗号化された。機器のアクセスにはパスワードを不可

欠とするなど、個人情報保護に厳重な配慮がなされた。本試験計画は倫理委員会の承認を得た。

C. 結果

解析結果を表1から表2-1に示す。性に特有の疾病・症状を除き、男女別の表となっている。

脳精神・神経の病気についての解析結果を表1-1, 1-2に示す。男女ともに頭痛、頭重、神経痛、もの忘れ、かっとなりやすい、の5疾病でオッズ比は1.87から5.06と推定され、統計学的に有意な関連が見られた。女性ではこれらに加えて、躁鬱病、統合失調症、認知症について有意な関連を示した。ただし、統合失調症については対照群で1人のみ見られただけであった。このため、大きなオッズ比が得られたものの評価は慎重にすべきであろう。また、脳梗塞については粗オッズ比の有意性は境界域で、年齢調整を行った場合のみ統計学的に有意であった。今後の検討が必要である。

表2-1, 2-2に自律神経系の病気に関する解析結果を示す。男女ともに全項目で統計学的に有意な関連が見られた。特に、起立性低血圧の男女のオッズ比は、それぞれ、12.5, 5.92と大きかった。また、多汗症のオッズ比は、男性、女性、それぞれ、9.88, 8.07と大きかった。いずれも、年齢やライフスタイルにより調整してもオッズ比はほとんど変わらなかった。

眼の病気（表3-1, 3-2）については、男女共に眼脂過多、眼瞼腺からのチーズ状の分泌物、結膜の色素沈着、3項目はいずれもオッズ比10以上と高く、統計学的に有意であった。オッズ比はより低いものの、男女ともに弱視も統計学的に有意であった。白内障、近視については男性では粗オッズ比は統計学的に有意ではなかつ

たが、年齢、年齢＋ライフスタイルで調整すると有意になった。女性では、粗オッズ比、調整オッズ比ともに有意であった。また、男女ともに近視のオッズ比は1より小さかった。遠視は男性では有意でなかったが、女性では粗オッズ比、調整オッズ比ともに有意であった。男性の乱視は粗オッズ比、年齢＋ライフスタイルによる調整オッズ比は有意であったものの、年齢のみで調整すると有意性は無くなった。

口の中の病気についての解析結果を表 4-1, 4-2 に示す。受領したデータに問題点が見つかり、年齢、ライフスタイルで統計学的調整はできなかった。男女共に、歯牙形成不全、歯周病、味覚異常、歯肉の色素沈着、口内炎になりやすい、虫歯になりやすい、歯の知覚過敏で統計学的に有意であったが、歯肉炎は女性のみ、顎関節症は男性のみで有意であった。特に歯牙形成不全は男女ともにオッズ比が 10 以上と関連の強さは顕著であった。

耳・鼻の病気(表 5-1, 5-2)では、男女ともに、めまい、鼻炎を起こしやすい、難聴、鼻血がよく出る、鼻血が止まりにくい、の 5 項目が統計学的に有意であった。蓄膿症は男性のみ有意であった。これらの関連は年齢やライフスタイルで調整しても有意であった。

甲状腺の病気についての解析結果を表 6-1, 6-2 に示す。男性ではどの病気も罹患人数が少なく、統計学的に有意な項目は無かった。女性ではバセドウ病、甲状腺機能低下が統計学的に有意な関連(両者とも $P < 0.01$)を示し、性差が際立っていた。

のど・気管支・肺の病気(表 7-1, 7-2)では、男女共に、慢性気管支炎、嘔声、呼吸困難、息切れ、風邪を引きやすい、風邪が治りにくい、せき、たんが統計学的に有意であった。

心臓の病気についての解析結果を表 8-1, 8-2 に示す。男性では心肥大、不整脈、動悸の 3 項目が統計学的に有意であったが、女性ではそれらに加えて、心筋梗塞、狭心症、心不全、頻脈の 4 項目も有意な関連が示された。油症と心臓の病気との関連に性差が大きい事が示唆された。

高血圧や血管の病気に関する解析結果を表 9-1, 9-2 に示す。男性の粗オッズ比が統計学的に有意であったのは低血圧のみであった。高血圧は粗オッズ比は有意でなかったが、年齢、年齢＋ライフスタイルで調整すると統計学的に有意となった。年齢が交絡要因となって油症と高血圧の関連が覆い隠された可能性がある。粗および調整オッズ比そのものは 1.18 から 1.43 と小さかったが、今後の詳細な調査が期待される。

女性の高血圧や血管の病気では、高血圧、低血圧、動脈硬化、静脈瘤の 4 項目で統計学的に有意であり、男性での解析結果との違いが著しかった(表 9-2)。これらの疾病と油症との関連は年齢やライフスタイルで調整してもオッズ比はほとんど変化しなかった。

肝臓・胆嚢・脾臓の病気と油症の関連について表 10-1, 10-2 に示す。男性では肝機能障害と油症の間に統計学的に有意な関連が見られたが、B型肝炎との関連の統計学的有意性は境界領域にとどまった。女性ではB型肝炎、肝機能障害、胆石症と油症の間の関連が有意であった。

膵臓の病気と油症の関連を表 11-1, 11-2 に示す。男性ではいずれの疾病も統計学的に有意な関連を示さなかったが、女性では膵炎、糖尿病が有意な関連を示しており、男女で油症との関連が異なる事が示唆された。

腎臓・膀胱の病気と油症との関連は、男性では腎結石と血尿で統計学的に有意で

あった（表 1 2 - 1）。膀胱炎は粗オッズ比は有意でなかったが、調整オッズ比は有意であった。一方、女性では腎炎、血尿、蛋白尿で有意であり、血尿以外は男性と異なっていた（表 1 2 - 2）。

食道・胃・腸・肛門の病気と油症の関連について表 1 3 - 1, 1 3 - 2 に示す。男性では大腸ポリープ、慢性胃炎、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、便秘、腹部膨満感で統計学的に有意な関連が見られたが、女性では、大腸ポリープ、慢性胃炎、腸閉塞、便秘、腹部膨満感、痔疾で有意であった。男女で重複する疾病もあるが、一部の疾病では性差があった。

血液・リンパの病気についての解析結果を表 1 4 - 1, 1 4 - 2 に示す。男女ともに貧血は油症と統計学的に有意な関連を示した。男性のリンパ節の腫大は有意であった。高脂血症の粗オッズ比は有意でなかったが、性とライフスタイルで調整したオッズ比は有意であった。女性では前述の貧血に加え、高脂血症で有意な関連が見られた。

子宮・卵巣・婦人科系の病気と油症の関連を表 1 5 に示す。月経困難症、過多月経、過少月経と月経に関する項目が統計学的に有意であった。

前立腺・男性機能に関する病気はいずれも油症との関連は統計学的に有意でなかった（表 1 6）。インポテンツのみ年齢とライフスタイルで調整した場合のみ関連は有意となった。

骨・関節の病気では多くの項目で油症と統計学的に有意な正の関連が示された（表 1 7 - 1, 1 7 - 2）。男性では、椎間板ヘルニア、骨の変形、痛風、関節痛、骨痛、肩こり、腰痛で有意な関連が見られた。女性ではこれらに加え骨粗鬆症と痛風で有意であった。

皮膚・爪の病気についての油症との関連

を表 1 8 - 1, 1 8 - 2 に示す。受領したデータに問題点があり、粗オッズ比のみの解析となったが、調査したほとんどの項目で有意となった。男性では、ざ瘡、毛孔の開大・面皰、色素沈着、爪の変形、粉瘤、粘液嚢腫、湿疹がしやすい、皮膚の掻痒、乾燥肌、脱毛について油症と統計学的に有意な関連が見られた。特に、毛孔の開大・面皰、色素沈着、粉瘤、粘液嚢腫はオッズ比が 10 より大きかった（粘液嚢腫は対照集団で回答者は皆無）。

女性（表 1 8 - 2）では男性と同じく、ざ瘡、毛孔の開大・面皰、色素沈着、爪の変形、粉瘤、粘液嚢腫、湿疹がしやすい、皮膚の掻痒、乾燥肌、脱毛で有意であったが、以上に加えて、白斑、紫斑でも有意であった。

アレルギー疾患については男性では喘息と薬物アレルギーが有意であったが、女性ではそれらに加えて、アレルギー性鼻炎と食物アレルギーについて有意であった（表 1 9 - 1, 1 9 - 2）。

膠原病と油症との関連はほとんどの項目で統計学的に有意でなかったが、女性のみ関節リウマチで統計学的に有意であった点は注目される（表 2 0 - 1, 2 0 - 2）。なお、膠原病についてはデータセットの問題により、年齢などの調整ができなかった。

その他の病気と油症との関連を表 2 1 - 1, 2 1 - 2 に示す。男女ともに調査した全ての項目（全身倦怠感、手足のしびれ、体がつる、のどがつる、筋肉の痛み、体がむくむ）で統計学的に有意であった（ほとんどの場合、 $P < 0.0001$ ）。特に、男性の全身倦怠感、体がむくむ、女性の全身倦怠感ではオッズ比が 10 以上となり関連の大きさも顕著であった。

D. 考察

今回の解析で油症との関連が統計学的

に有意となった項目のほとんどは赤羽らの解析で有意となった項目と重複する。しかし、男女別に解析したところ、一部の項目において男女間で関連の程度と強さ（統計学的有意性）に異なった結果が得られた。

また、一部の疾病では多重ロジスティック回帰により年齢やライフスタイルを統計学的に調整することで、関連の有意性が見られるようになったり、失われたりした。このような交絡要因の調整は、油症と疾病の関連を詳細に調べる上で必要となると思われる。

今回のライフスタイルの統計学的調整に用いたモデルは非常に単純であり、ダミー変数を使わず、連続変数とその2乗項を説明変数に採用した。これは、ダミー変数を採用すると症例数が少ない疾病や症状にはロジスティックモデルが適用できないという現実的な問題があったからである。また、年齢やライフスタイルと疾病の関連が解析の目的ではないため、関連に直線的が期待できなくても十分に交絡要因を調整した疾病・症状のオッズ比が推定できると考えた。

ライフスタイルについては食事について全く情報が得られなかったように、統計学的調整が行えたのは一部の因子のみであった。従って、今回の多重ロジスティック回帰ではライフスタイルについて十分な統計学的調整が出来なかった可能性がある。

今回の調査で採用された症状については、油症の症状として知られた項目が多く、これらについては情報バイアスや報告バイアスにより過大評価されている可能性もある。

以上の限界はあるものの、油症の典型的な疾病・症状として文献上で報告されていなかった項目でも統計学的に有意な関連が見られたものがあつた。また、油症と疾

病・症状の関連の男女差についても知見が得られた。これらの結果は大きな対象者数により統計学的検出力が高まったために得られた可能性が高く、大規模全国調査が有効であった事を示唆するものである。

E. 結論

赤羽ら(2011)による統計解析を発展させカネミ油症患者健康実態調査と一般成人を対象とした健康実態調査の結果をもとに油症由来の疾病や症状の特性が男女別にロジスティック回帰により解析された。多くの疾病・症状において男女間で関連の程度と強さに異なった結果が得られた。一部の疾病では粗オッズ比と調整オッズ比で統計学的有意性に異なった結果が得られた。オッズ比とその信頼区間を推定でき、交絡要因の調整も可能であるロジスティック回帰の有効性が示された。今後、さらに詳細な解析を行う。

F. 研究発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

H. 参考文献

赤羽 学, 松本 伸哉, 今村 知明, 神奈川 芳行, 吉村 健清, 古江 増隆, 内 博史, 安川 史子. 一般成人を対象とした健康実態調査とカネミ油症患者実態調査との比較に関する研究. 平成23 年度厚生労働科学研究費補助金分担報告書. 2011.

表 1 - 1. 脳・精神・神経の病気 (男性)

疾病等	油症患者 罹患人数 (%)	対照集団 罹患人数 (%)	OR (crude)	P*	OR (adjusted for age †)	P	OR (adjusted for age and life style ‡)	P
脳腫瘍	2 (0.4)	1 (0.2)	2.08 (0.19 to 23.05)	0.55	- (-)		- (-)	
脳卒中	6 (1.1)	12 (2.1)	0.51 (0.19 to 1.38)	0.19	0.61 (0.23 to 1.66)	0.33	0.67 (0.24 to 1.86)	0.44
脳梗塞	30 (5.5)	32 (5.6)	0.97 (0.58 to 1.63)	0.92	1.18 (0.69 to 2.01)	0.54	1.24 (0.69 to 2.21)	0.47
頭痛	159 (28.9)	102 (17.8)	1.87 (1.41 to 2.49)	<0.0001	1.84 (1.38 to 2.44)	<0.0001	1.94 (1.42 to 2.64)	<0.0001
頭重	66 (12.0)	15 (2.6)	5.06 (2.85 to 8.99)	<0.0001	5.04 (2.83 to 8.98)	<0.0001	5.75 (3.12 to 10.60)	<0.0001
神経痛	81 (14.7)	31 (5.4)	3.01 (1.96 to 4.64)	<0.0001	3.26 (2.10 to 5.05)	<0.0001	3.27 (2.06 to 5.20)	<0.0001
知的障害	2 (0.4)	2 (0.3)	1.04 (0.15 to 7.41)	0.97	- (-)		- (-)	
躁鬱病	26 (4.7)	16 (2.8)	1.72 (0.91 to 3.25)	0.09	1.62 (0.86 to 3.07)	0.14	1.57 (0.77 to 3.21)	0.21
総合失調症	7 (1.3)	4 (0.7)	1.83 (0.53 to 6.29)	0.34	1.77 (0.51 to 6.11)	0.37	1.17 (0.27 to 5.11)	0.83
幻覚	11 (2.0)	4 (0.7)	2.90 (0.92 to 9.16)	0.07	3.36 (1.05 to 10.72)	0.04	1.81 (0.49 to 6.73)	0.37
認知症	12 (2.2)	8 (1.4)	1.57 (0.64 to 3.88)	0.33	2.13 (0.84 to 5.39)	0.11	1.21 (0.40 to 3.63)	0.74
もの忘れ	129 (23.5)	65 (11.4)	2.39 (1.73 to 3.31)	<0.0001	2.95 (2.09 to 4.18)	<0.0001	3.24 (2.23 to 4.71)	<0.0001
かっとなりやすい・短 気	96 (17.5)	66 (11.5)	1.62 (1.16 to 2.27)	<0.01	1.70 (1.21 to 2.39)	<0.01	2.04 (1.41 to 2.93)	<0.001

* ロジスティック回帰が適用できない場合は Fisher 正確検定により検定。† 年齢、年齢の 2 乗項により調整。‡ 年齢、BMI、喫煙本数、飲酒量、歩行時間とそれらの 2 乗項により調整。