

- 1083-1093, 2007
- 5) Liew FY, Pitman NI, McInnes IB  
Disease-associated functions of  
IL-33: the new kid in the IL-1 family.  
Nature 10(2):103-110, 2010
  - 6) Moffatt MF, et al. A large-scale,  
consortium-based genomewide  
association study of asthma. N Engl  
J Med 363(12):1211-1221, 2010
  - 7) Oboki K, et al. IL-33 is a crucial  
amplifier of innate rather than  
acquired immunity. Proc Natl Acad  
Sci 107(43): 18581-18586, 2010
  - 8) Kim DJ, et al: Serum level of  
interleukin-33 and soluble ST2 and  
their association with disease  
activity in patients with Behcet's  
disease. J Korean Med Sci.  
28(8):1145-1153, 2013
  - 9) Tan S, et al: Increased IL-33 in  
synovial fluid and paired serum is  
associated with disease activity  
and autoantibodies in rheumatoid  
arthritis. Clin Dev Immunol. Epub  
2013 Sep 9.

F. 研究発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

図1 油症患者、健常人血清におけるIL-33の比較

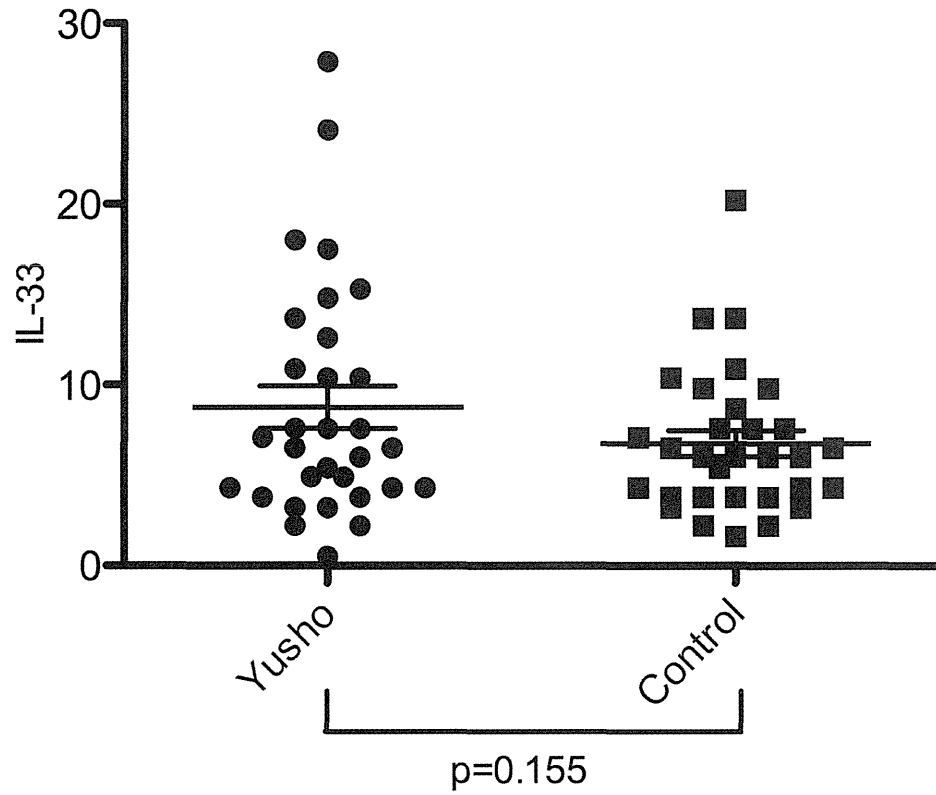
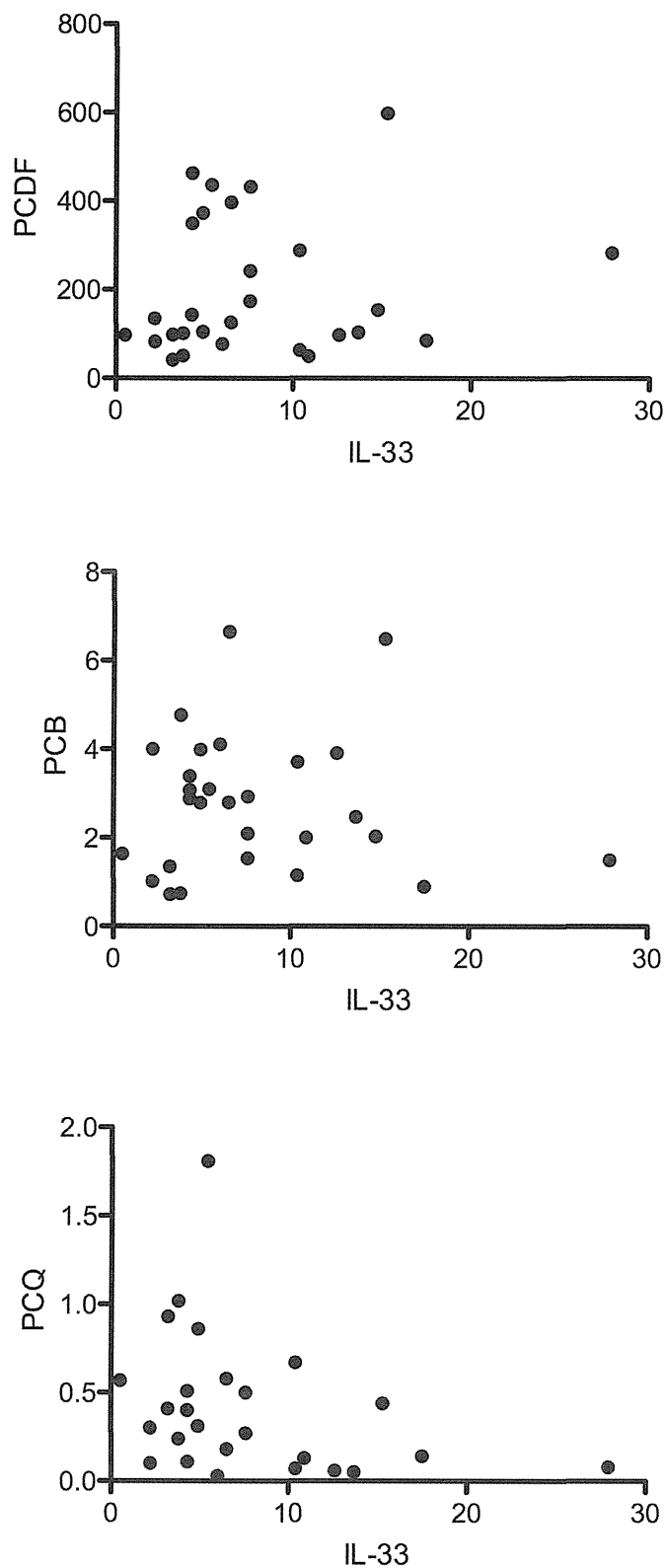


図2 油症患者血清におけるIL-33値とPCDF,PCB,PCQの比較



## 分担研究報告書

## アダパレン臨床試験の概要

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
	今福信一	福岡大学医学部皮膚科	准教授
研究協力者	里村暁子	九州大学病院油症ダイオキシン研究診療センター	助教
	古賀沙緒里	九州大学大学院医学研究院皮膚科学分野	学術研究員

**研究要旨** 油症患者 15 名を対象に、尋常性痤瘡に有効であるアダパレン（ディフェリンゲル®）外用の効果を検討した。

## A. 研究目的

ダイオキシン類は毛包脂腺系の正常な分化を阻害し、塩素痤瘡と呼ばれる特有な臨床像の原因となる。毛包一致性の丘疹、嚢胞を形成し、臨床的に尋常性痤瘡・集簇性痤瘡に類似するが、抗生物質や副腎皮質ステロイドなど一般的な治療には反応せず、現在まで有効な治療法は存在しない。アダパレンはレチノイド活性を持ち、レチノイン酸受容体に結合することで毛包漏斗部の過角化を抑制し、面疱の形成を減少させる。本研究では、慢性ダイオキシン中毒患者である油症認定患者に認められる塩素痤瘡に対するアダパレン外用の効果を検討した。

## B. 研究方法

試験デザインは観察期間 12 週間の単腕オープン試験とし、20 歳以上の油症認定患者で、体表のいずれかの部位に痤瘡様発疹あるいは面疱が残存する患者を対象とした。主要評価項目は他覚的皮膚症状重症度および自覚的皮膚症状重症度、副次評価項目は有害事象、満足度、写真、血液生化学検査値、尿検査値とした。自他覚的重症

度はなし、軽度、中等度、重度、最重度の 5 段階で評価し、さらに全般改善度を悪化、不変、軽快、かなり軽快、著明改善の 5 段階で評価した。評価は開始時、4 週後、8 週後、終了時に行った。また、満足度については開始時および終了時に、「治療効果はありましたか」、「この治療薬に満足しましたか」、「この治療薬をまた使いたいですか」、「治療によって生活しやすくなりましたか」、「他の油症の方にもこの治療薬を勧めたいと思いましたか」という 5 項目の質問に 4 段階で回答してもらった。2009 年 8 月 19 日から 2010 年 1 月 6 日までに、福岡県および長崎県在住の油症認定患者 15 名（男性 10 名、女性 5 名、年齢 54 から 79 歳）が試験に参加し、全員が 12 週間の外用試験を終了した。

（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

15 名全員が 12 週間の外用を終了し、重大な有害事象は発生しなかった。他覚的皮

膚症状重症度では、面疱は重症例ではほとんど改善を認めなかったが、中等症、軽症では 1 段階程度の改善が認められた。痤瘡様皮疹は 3 例では開始時から症状を認めなかったが、多くの症例で 1 段階から 2 段階の改善を認めた。いずれも増悪した例はなかった (図 1)。全般改善度では悪化した例はなく、6 例で不変、その他は軽快あるいはかなり軽快と判断された。満足度はすべての質問項目で比較的高く、一定の効果を実感したことが推察された (図 2)。

#### D. 考察

塩素痤瘡はダイオキシン類中毒患者に認められる特徴的な症状で、丘疹、面疱、嚢腫を眼囲、頬部、耳後部、耳介、項部、腋窩、鼠径などに好発する。個疹は深い陥凹性瘢痕を残して治癒するが、年余に渡り新生を繰り返すため患者の QOL を大きく障害する。塩素痤瘡は極めて難治であり、一般的に尋常性痤瘡に有効である抗生物質、漢方薬、副腎皮質ステロイドは無効である。これまでに軽症例にレチノイドが有効とする報告があるが、重症例には無効とされている。油症では発生以来 40 年以上が経過し、典型的な皮膚症状を持つ患者は減少傾向にある。近年の検診で何らかの皮膚症状を持つ患者は約 30%であったが、患者の高齢化とともに老人性面疱との混在が疑われる症例も増加している。特に頬部に認められる場合、臨床的、組織学的に塩素痤瘡と老人性面疱との鑑別はほとんど不可能であり、現時点での油症患者における塩素痤瘡の有病率はさらに低い可能性がある。今回の試験では比較的軽症の患者で一定の効果があつたと考えられるが、写真での比較では試験前後の差は明確でなかった。また重症例の殆どの臨床は多発

する皮下腫瘍であり、このような症例にはアダパレン外用は無効であった。

#### E. 結論

比較的軽症の塩素痤瘡患者ではアダパレン外用による治療を考慮してもよい。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

Morino-Koga S, Uchi H, Tsuji G, Takahara M, Kajiwara J, Hirata T, Furue M. (2013) Reduction of CC-chemokine ligand 5 by aryl hydrocarbon receptor ligands. *J. Dermatol. Sci.* 72:9-15.

Matsumoto S, Akahane M, Kanagawa Y, Kajiwara J, Todaka T, Yasukawa F, Uchi H, Furue M. (2013) Individuals' half-lives for 2, 3, 4, 7, 8-penta-chlorodibenzofuran (PeCDF) in blood: Correlation with clinical manifestations and laboratory results in subjects with Yusho. *Chemosphere.* 92:772-777.

Tobiishi K, Suzuki S, Todaka T, Hirakawa H, Hori T, Kajiwara J, Hirata T, Iida T, Uchi H, Furue M. (2013) Concentration of hydroxylated polychlorinated biphenyls (OH-PCBs) in the blood of Yusho. *Fukuoka. Igaku. Zasshi.* 104:136-142.

Todaka T, Uchi H, Hirakawa H, Takao Y, Kajiwara J, Furue M. (2013) The changes in dioxin concentrations in the blood of Yusho patients from 2004 to 2010. *Fukuoka. Igaku. Zasshi.* 104:118-127.

Todaka T, Uchi H, Hirakawa H, Takao Y, Kajiwara J, Furue M. (2013) Development of a newly large-volume injection system for dioxin determinations in blood of Yusho patients. *Fukuoka. Igaku. Zasshi.*

104:110-117.

Tsujimoto S, Ishida T, Takeda T, Ishii Y, Onomura Y, Tsukimori K, Takechi S, Yamaguchi T, Uchi H, Suzuki SO, Yamamoto M, Himeno M, Furue M, Yamada H. (2013) Selenium-binding protein 1: Its physiological function, dependence on aryl hydro-carbon receptors, and role in wasting syndrome by 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Biochim. Biophys. Acta.* 1830:3616-3624.

Tsukimori K, Uchi H, Tokunaga S, Yasukawa F, Chiba T, Kajiwara J, Hirata T, Furue M. (2013) Blood levels of PCDDs, PCDFs, and coplanar PCBs in Yusho mothers and their descendants: association with fetal Yusho disease. *Chemosphere.* 90:1581-1588.

Tsukimori K, Yasukawa F, Uchi H, Furue M, Morokuma S. (2013) Sex ratio in two generations of the Yusho cohort. *Epidemiology.* 23:349-350.

Tsuji G, Takahara M, Uchi H, Matsuda T, Chiba T, Takeuchi S, Yasukawa F, Moroi Y, Furue M. (2013) Identification of ketoconazole as an AhR-Nrf2 activator in cultured human keratinocytes: the basis of its anti-inflammatory effect. *J. Invest. Dermatol.* 132:59-68.

## G. 知的財産権の出願・登録状況

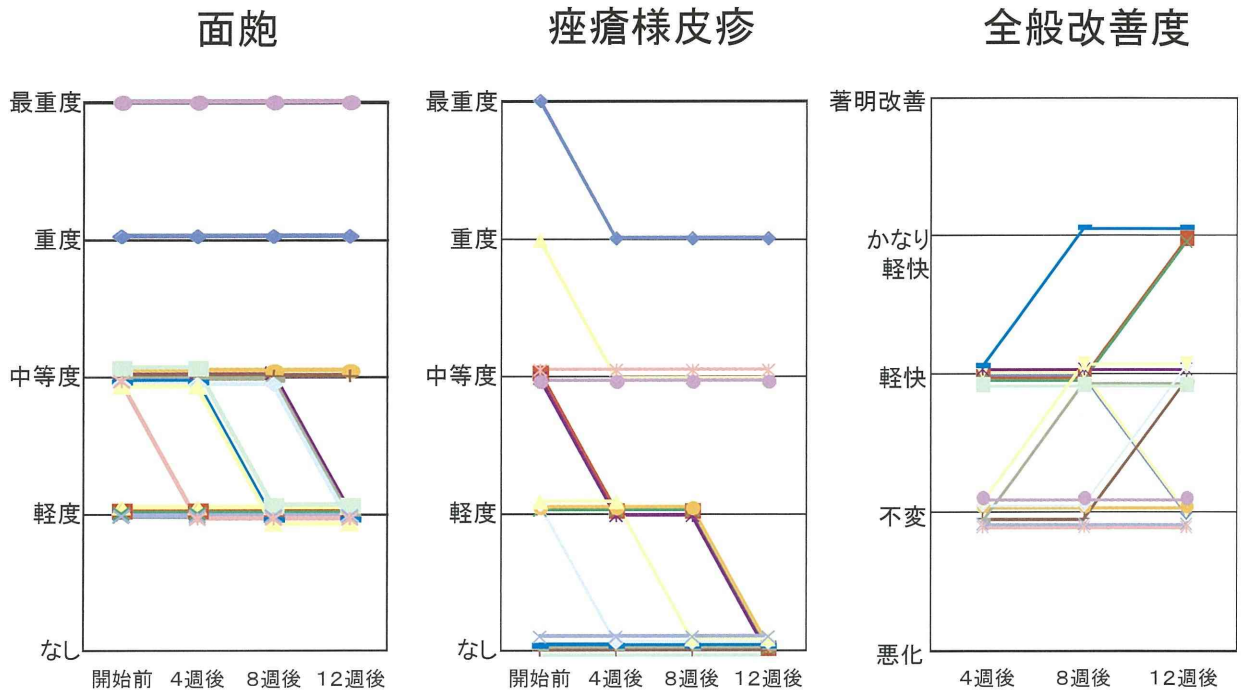
(予定を含む。)

### 1. 特許申請

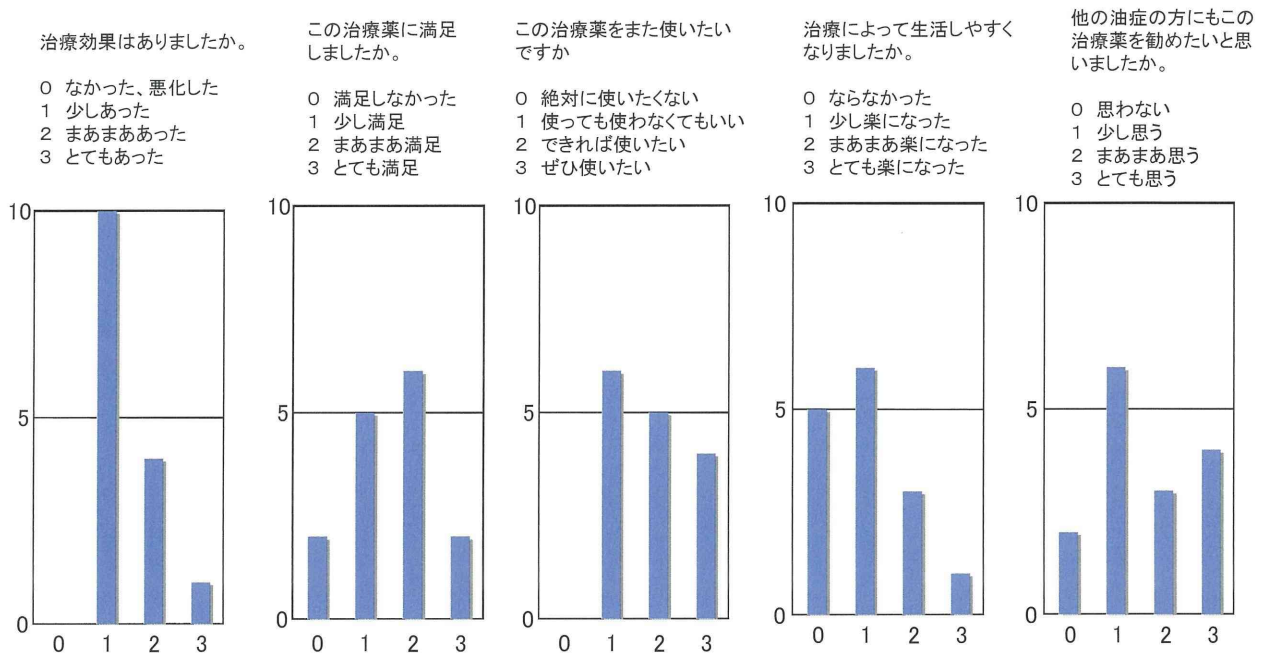
届出受付番号 K2013-0021

発明の名称 FICZ の創傷治癒促進効果

(図1)他覚的皮膚症状重症度



(図2)満足度調査



## 分担研究報告書

油症曝露による継世代健康影響に関する研究  
- 油症患者から出生した児のアレルギー性疾患発症に関する検討 -

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** カネミ油症発生後に油症患者（母体）から出生した児のアレルギー性疾患（気管支喘息、アトピー性皮膚炎、アトピー性鼻炎）の発症と母体血中ダイオキシソ類濃度との関連について検討した。油症発生後に油症患者 64 例より出生した児 117 例のなかで、気管支喘息は 11 例(9.4%)、アトピー性皮膚炎は 16 例(13.7%)、アレルギー性鼻炎は 11 例(9.4%)に認められた。母体の血中ダイオキシソ類濃度と児の気管支喘息およびアトピー性皮膚炎の発症との関連はなかったが、母体の血中ダイオキシソ類濃度が 10 倍増加すると児のアレルギー性鼻炎の発症リスクは 0.37 倍に低下する傾向(p=0.080)を示した。これらの成績から、カネミ油症患者から出生した児では一般健常人と比較して気管支喘息有病率が高く、逆にアレルギー性鼻炎有病率は低い傾向にあることが示された。また、高濃度の母体ダイオキシソ類曝露では児のアレルギー性鼻炎の発症リスクは低下する可能性があることが示された。今後、油症患者から出生した児のアレルギー性疾患の発症状況を正確に、かつ、より多くの症例で把握することによって、油症曝露と次世代のアレルギー性疾患発症との関連を明らかにすることが重要であると考えられた。

#### A. 研究目的

ダイオキシソ類曝露がアレルギー性疾患発症に関与するか否かについては動物実験では一定の見解が得られていない。

2,3,4,8-tetraCDD (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すること<sup>1)</sup>、また TCDD が B 細胞からの IgE 産生を増強すること<sup>2)</sup>が報告されている。一方、TCDD が ovalbumin で感作された NC/Nga マウスの IgE 産生を抑制すること<sup>3)</sup>や、ラットで TCDD 投与後にダニ抗原に感作させるとダニ抗原曝露時の気道攣縮やダニ特異的 IgE の産生が抑制されること<sup>4)</sup>が報告されている。

これまで、カネミ油症患者においても、アレルギー性疾患(気管支喘息、アトピー性皮膚炎、アトピー性鼻炎)の発症と血中ダイ

オキシソ類濃度の関連は認められていない<sup>5)</sup>。

一方、ダイオキシソ類はアレルギー性疾患の発症に関与する制御性 T 細胞の発達に影響を与えることが報告<sup>6)</sup>されていることから、胎児期および幼少期におけるダイオキシソ類曝露がその後のアレルギー性疾患に関与するか否か検討することは重要である。

本研究では、カネミ油症発生後に油症患者から出生した児のアレルギー性疾患(気管支喘息、アトピー性皮膚炎、アトピー性鼻炎)の発症と母体血中ダイオキシソ類濃度との関連について検討することによって、油症曝露が次世代のアレルギー性疾患発症に関与するか否かを明らかにすることを目的とした。



## B. 研究方法

○調査対象：平成 20 年度油症一斉検診受診者のうち、カネミ油症発生後に妊娠・分娩となった油症患者 64 例(117 出生児)。

○調査方法：

①アンケート調査：油症患者 64 例の妊娠・分娩情報(経妊経産回数、分娩時年齢、分娩日、分娩時妊娠週数、魚介類摂取回数)と児のアレルギー性疾患(気管支喘息、アトピー性皮膚炎、アトピー性鼻炎)罹患情報。

②ダイオキシン類の血液検査：油症患者 64 例とその児 24 例より血液を採取し、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 coplanar ポリ塩化ビフェニル(coplanar PCBs)を測定した。

○解析方法：

①、②の調査結果をもとにカネミ油症患者から出生した児のアレルギー性疾患発症と母体分娩時の血中ダイオキシン類推定濃度との関連について解析した。油症患者のなかで母児双方の血液を採取できた 24 例においては、児のアレルギー性疾患発症と児の現在の血中ダイオキシン類濃度との関連についても解析した。

分娩時の血中ダイオキシン類濃度は、検査時血中濃度×2[分娩から血液検体採取までの期間(年)/ダイオキシン類の半減期(年)]の式を用いて推定した。児のアレルギー性疾患発症の有無による 2 群間の血中ダイオキシン類濃度の差の解析には Mann-Whitney U-検定を用いた。また、母体分娩時血中ダイオキシン類推定濃度が 10 倍上昇した場合の児アレルギー性疾患発症リスク(オッズ比)を変量効果ロジスティックモデル(Random effects logistic model)を用いて解析した。解析にあたり母体分娩時血中ダイオキシン類推定濃度を常用対数で示し、交絡因子としては分娩時年齢、分娩時妊娠週数、出生体重、児性別、

魚介類摂取回数を調整した。

(倫理面への配慮)

本研究については、福岡市立こども病院倫理委員会(承認番号 62)および九州大学医系地区部局臨床研究倫理審査委員会(承認番号 20-58)の承認を得た後、実施した。本研究を開始する前に対象者全員よりインフォームドコンセントを得た。

## C. 研究結果

カネミ油症発生後に油症患者 64 例より出生した児 117 例のなかで、気管支喘息は 11 例(9.4%)、アトピー性皮膚炎は 16 例(13.7%)、アレルギー性鼻炎は 11 例(9.4%)に認められた。

児のアレルギー性疾患(気管支喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎)発症の有無と母体の分娩時血中ダイオキシン類推定濃度との関連を表 1 に示す。気管支喘息およびアトピー性皮膚炎を発症した群における母体分娩時の total dioxins、total PCDDs、total PCDFs および total coplanar PCBs の血中濃度は非発症群の値と比較して低い値を示すが、両群間に有意な差はなかった。一方、アレルギー性鼻炎を発症した群における母体分娩時の total PCDFs および total coplanar PCBs の血中濃度は非発症群の値と比較して低い傾向(各々  $p=0.063$ 、 $p=0.089$ )を示した。

母体分娩時血中推定濃度が 10 倍上昇した場合の児にアレルギー性疾患が発症するオッズ比を表 2 に示す。母体分娩時の total dioxins、total PCDDs、total PCDFs および total coplanar PCBs の血中濃度が 10 倍上昇した場合の気管支喘息およびアトピー性皮膚炎が発症するオッズ比は、すべて 1 未満であったが統計学的に有意差はなかった。一方、アレルギー性鼻炎が発症するオッズ比は、total dioxins では 0.37、total PCDFs では 0.43、total coplanar PCBs では 0.20 と低い傾向(各々  $p=0.080$ 、 $p=0.075$ 、 $p=0.073$ )を示した。

一方、児の現在の血中ダイオキシン類濃度(total PCDDs、total PCDFs、total coplanar PCBs および total dioxins) は全てアレルギー性疾患発症群と非発症群の両群間に有意な差はなかった(表 3)。

#### D. 考察

油症患者から出生した児には、気管支喘息は 9.4%、アトピー性皮膚炎は 13.7%、アレルギー性鼻炎は 9.4%が認められた。アレルギー疾患診断・治療ガイドライン 2010 によれば<sup>7)</sup>、小児の気管支喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎の有病率は各々5~7%、10~20%、約 20%であると報告されている。診断名とアンケート調査の比較には課題があるが、油症患者から出生した児は、一般小児より、気管支喘息の頻度は多く、逆にアレルギー性鼻炎の頻度は少ない傾向が認められた。

また油症患者から出生した児のアレルギー性疾患の有無と母体血中ダイオキシン類濃度との関連の観察から、母体の血中ダイオキシン類濃度は児の気管支喘息およびアトピー性皮膚炎の発症と明らかな関連はなかったが、母体の血中ダイオキシン類濃度が高いと児のアレルギー性鼻炎の発症リスクは低下する傾向があることが分かった。一方、児のアレルギー性疾患発症群における児血中ダイオキシン類濃度は非発症群の値と比して有意な差はなかった。

これらの成績から母体の高濃度のダイオキシン類曝露では児のアレルギー性鼻炎の発症を抑制する可能性があると考えられた。一方、母体の血中ダイオキシン類濃度は児の気管支喘息の発症と明らかな関連は認めないが、油症患者から出生した児の気管支喘息の頻度は一般頻度よりも高い傾向にあると考えられた。今後、油症患者から出生した児のアレルギー性疾患の発症状況を正確に、かつ、より多くの症例で把握することによって、油症曝露と次世代のアレルギー性疾患発症との関連を

明らかにすることが重要であると考えられた。

#### E. 結論

カネミ油症発生後に油症患者から出生した児では気管支喘息有病率が高く、逆にアレルギー性鼻炎有病率は低い傾向にあることが示された。

#### 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

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

#### H. 参考文献

- 1) Ito T, et al. TCDD exposure exacerbates atopic dermatitis-related inflammation in NC/Nga mice. *Toxicol Lett* 177: 31-37, 2008.
- 2) Takenaka H, et al. Enhanced human IgE production results from exposure to the aromatic hydrocarbons from diesel exhaust : direct effects on B-cell IgE production. *J Allergy Clin Immunol* 95: 103-115, 1995.
- 3) Fujimaki H, et al. Effect of a single oral dose of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on immune function in male NC/Nga mice. *Toxicol Sci* 66: 117-124, 2002.
- 4) Luebke RW, et al. Suppression of allergic immune responses to house dust mite (HDM) in rats exposed to

- 2,3,7,8-TCDD. *Toxicol Sci* 62: 71-79, 2001.
- 5) 内博史ら. 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 値に関する研究第 2 報. *福岡医学雑誌* 102: 100-104, 2011.
  - 6) Quintana FJ, et al. Control of T(reg) and T(H)17 cell differentiation by the aryl hydrocarbon receptor. *Nature* 453: 65-71, 2008.
  - 7) アレルギー疾患診断・治療ガイドライン 2010 日本アレルギー学会

表 1 児アレルギー疾患発症と母体分娩時血中ダイオキシン類推定濃度との関連

アレルギー性疾患	発症	症例数	有病率 (%)	母体血中濃度(TEQ pg/g-lipid)							
				Total TEQ		Total PCDDs		Total PCDFs		Total coplanar PCBs	
				Median (Range)	p	Median (Range)	p	Median (Range)	p	Median (Range)	p
気管支喘息	あり	11	9.4%	254.1 (13.9-1367.4)	0.544	151.1 (7.4-556.6)	0.852	46.0 (3.0-1050.4)	0.262	23.2 (2.7-105.6)	0.563
	なし	106		466.0 (10.6-8926.9)		162.2 (5.5-1775.5)		181.5 (2.3-7155.5)		29.1 (2.4-184.2)	
アトピー性皮膚炎	あり	16	13.7%	331.1 (13.9-2886.0)	0.152	110.2 (7.4-494.5)	0.161	74.9 (3.0-2356.2)	0.152	24.2 (2.7-40.4)	0.179
	なし	101		482.2 (10.6-8926.9)		169.9 (5.5-1775.5)		178.3 (2.3-7155.5)		29.8 (2.4-184.2)	
アレルギー性鼻炎	あり	11	9.4%	68.4 (13.9-1293.5)	0.130	32.5 (7.4-797.0)	0.218	28.9 (3.0-1050.4)	0.063	11.2 (2.7-74.2)	0.089
	なし	106		475.5 (10.6-8926.9)		162.2 (5.5-1775.5)		196.2 (2.3-7155.5)		30.1 (2.4-184.2)	

Statistical comparisons of dioxin concentrations between the two groups were made with the Mann-Whitney U-test.

表 2 母体分娩時血中ダイオキシン類推定濃度が 10 倍上昇した場合の児アレルギー性疾患の発症リスク

アレルギー性疾患	発症リスク							
	Total TEQ		Total PCDDs		Total PCDFs		Total coplanar PCBs	
	OR (95%CI)	p	Median (Range)	p	Median (Range)	p	Median (Range)	p
気管支喘息	0.76 (0.28-2.11)	0.599	0.98 (0.32-3.05)	0.977	0.65 (0.28-1.52)	0.321	0.85 (0.17-4.14)	0.840
アトピー性皮膚炎	0.59 (0.24-1.48)	0.261	0.54 (0.19-1.49)	0.232	0.63 (0.30-1.34)	0.234	0.49 (0.12-2.00)	0.318
アレルギー性鼻炎	0.37 (0.12-1.13)	0.080	0.37 (0.11-1.27)	0.114	0.43 (0.17-1.09)	0.075	0.20 (0.04-1.16)	0.073

OR for 10-fold increase in lipid blood level (95% CI) adjusted for gestational age, maternal age at delivery, parity, smoking status during pregnancy, gender, birth weight and infant.

表 3 児アレルギー疾患発症と児血中ダイオキシン類濃度との関連

アレルギー性疾患	発症	症例数	児血中濃度(TEQ pg/g-lipid)							
			Total TEQ		Total PCDDs		Total PCDFs		Total coplanar PCBs	
			Median (Range)	p	Median (Range)	p	Median (Range)	p	Median (Range)	p
気管支喘息	あり	6	12.3 (7.0-18.4)	0.600	5.3 (3.2-9.0)	0.382	4.2 (1.3-5.0)	0.816	2.6 (2.2-5.6)	0.861
	なし	21	15.0 (2.6-30.4)		6.7 (1.5-14.3)		3.3 (0.7-18.3)		3.1 (0.4-6.9)	
アトピー性皮膚炎	あり	6	11.2 (7.0-20.3)	0.448	5.1 (3.2-13.0)	0.382	3.2 (1.3-5.0)	0.414	2.6 (2.2-5.6)	0.600
	なし	21	15.0 (2.6-30.4)		6.7 (1.5-14.3)		3.8 (0.7-18.3)		3.1 (0.4-6.9)	
アレルギー性鼻炎	あり	5	12.2 (6.7-20.3)	0.417	5.5 (3.6-13.0)	0.618	3.9 (1.4-5.0)	0.901	2.4 (0.7-3.4)	0.151
	なし	22	15.1 (2.6-30.4)		6.8 (1.5-14.3)		3.5 (0.7-18.3)		3.2 (0.4-6.9)	

Statistical comparisons of dioxin concentrations between the two groups were made with the Mann-Whitney U-test.

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	平田輝昭	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 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
	高橋浩司	福岡県保健環境研究所	生活化学課 研究員
	村田さつき	福岡県保健環境研究所	生活化学課 主任技師
	新谷依子	福岡県保健環境研究所	生活化学課 主任技師
	小木曾俊孝	福岡県保健環境研究所	生活化学課 技師
	竹中重幸	福岡県保健環境研究所	計測技術課 課長
	飛石和大	福岡県保健環境研究所	計測技術課 専門研究員
	塚谷裕子	福岡県保健環境研究所	計測技術課 研究員
	宮脇 崇	福岡県保健環境研究所	計測技術課 主任技師
	櫻井利彦	福岡県保健環境研究所	企画情報管理課 課長
	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
	世良暢之	福岡県保健環境研究所	病理細菌課 課長
	堀川和美	福岡県保健環境研究所	保健科学部 部長心得
	戸高 尊	九州大学医学部	学術研究員

研究要旨 油症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の血液中ダイオキシン類濃度を測定した。平成 24 年度 (2012 年) の血液中ダイオキシン類濃度測定対象は、未認定者 249 名と油症認定患者のうち初回及び過去 3 年以内に測定歴の無い認定患者 139 名であった。平成 24 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総 TEQ (WHO2005) は 68pg TEQ/g lipid、2, 3, 4, 7, 8-PeCDF 濃度の平均は 110pg/g lipid であった。平成 13 年から 24 年の 12 年間に血液中ダイオキシン類検査を実施した油症認定患者の実数は 752 名で前年度と比べ 49 名増加し、油症認定患者 2, 184 名 (平成 24 年度末現在) の約 34. 4% の血液中ダイオキシン類濃度を測定した。内訳は男性 364 名、女性 388 名、平均年齢は 68. 4 歳、血液中 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF 濃度の平均は 134pg/g lipid であった。受診認定患者の血液中 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF 濃度の分布は 2. 7~1, 792pg/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。また、男性より女性の方が血液中 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF 濃度が高い傾向にあった。

## 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) までに汚染油の摂食歴、臨床症状および血液中に残留する PCB 濃度の特徴、PCQ 濃度を基準に約 1,860 人が油症患者として認定された。その後、分析技術の進歩に伴い、油症原因物質がダイオキシン類であることが明らかになり、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、事件発生から 38 年以上経過した平成 16-24 年に新たに 140 名の患者が認定されている。さらに平成 24 年 (2012 年) 12 月に油症診断基準追補 (同居家族の条件追補) により、171 名の患者が認定され平成 24 年度末の認定患者の総数は 2,184 名になった。

全国油症追跡研究班では、油症認定患者には治療と追跡調査のために、また油症未認定者には、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を行っている。我々も当所で開発した微量高感度のダイオキシン類分析法を用いて、油症一斉検診受診者の内、平成 13 年度は福岡県の受診者中の希望者、14-18 年度の 5 年間は全国の検診受診者中の全希望者、19 年度からは未認定者と油症認定患者のうち初回及び過去 3 年以内に測定歴の無い認定患者の血液中ダイオキシン濃度を測定してきた。未認定者の測定結果は油症診定委員会の判定資料に供し、油症認定患者に対しては血液中ダイオキシン類濃度の経年推移の解析と油症認定患者中のダイオキシン濃度分布の解明を目指した。また、平成 18 年度は漢方薬等による治療研究、平成 19 年度はコレスチラミンによる治療研究、平成 22 年度はクロレラによるダイ

オキシン類排泄の効果判定のため血液中ダイオキシン類濃度の測定も対象に加え、油症治療のための基礎資料作成を行っている。

本年度は、平成 24 年度油症一斉検診を受診した未認定者と検査対象の認定患者の血液中ダイオキシン類濃度を測定し、油症診定会議の判定資料の作成及び油症認定患者の血液中ダイオキシン類濃度の解析を行った。また、平成 13 年度から 24 年度までの 12 年間に測定した 752 名の油症認定患者の血液中ダイオキシン類濃度を、対照群 (福岡県内の 60 歳以上の 127 名の一般人、平成 16 年度に採取) と比較し、油症認定患者の血液中ダイオキシン類濃度の特徴を性別、年齢群別に解析した。

## B. 研究方法

### 1. ダイオキシン類分析法及び信頼性確保

血液中ダイオキシン類の測定は、平成 13 年度 (2001 年) に開発した超高感度分析法で行った。油症一斉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分析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、平成 19 年以降は国内分析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. 血液中ダイオキシン類検査試料

平成 24 年度は、油症一斉検診受診者のうち未認定者 249 名と油症認定患者のうち初回及び過去 3 年以内に測定歴の無い

認定患者で血液中ダイオキシン類検査の希望者 139 名から血液を採取した。平成 24 年度に初めて血液中ダイオキシン類検査を実施した油症認定患者は 49 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 25 年度 (2013 年) 調査 (383 名) については現在、分析中である。

### 3. 油症認定患者血液中ダイオキシン類濃度の解析

平成 13 年度から 24 年度までの 12 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の検体総数は 2,134 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 752 名であった。これら血液中ダイオキシン類濃度を測定し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。患者の年齢は平成 24 年末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短期間ではほとんど変化しなかったため、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、その認定患者の血液中ダイオキシン濃度として解析した。

#### (倫理面への配慮)

血液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。また、本研究は「福岡県保健環境研究所疫学研究倫理審査委員会要綱」に基づき、審査を受け承認されたものである(受付番号第 21-3 号(1)平成 22 年 5 月 10 日承認)。

## C. 研究結果・考察

### 1. ダイオキシン類分析の信頼性確保

#### 1-1. ブランク補正

平成 24 年度の油症ダイオキシン類検査では 19 ロットの分析を行い、その度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、3,3',4,4'-TCB(#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(SC1~SC19)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。2,3,7,8-TCDD、1,2,3,4,7,8-HxCDD、1,2,3,4,6,7,8-HpCDD 等では CV 値が比較的大きいが、その他の異性体濃度の CV 値は 10%程度と良好な結果であった。油症診定基準に採用されている 2,3,4,7,8-PeCDF の CV 値も 9.7%で、今年度も血液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小さく抑えることができている。

### 2. 平成 24 年度油症一斉検診受診者の血液中ダイオキシン濃度分析

表 2 に平成 24 年度の油症一斉検診の油症認定患者及び未認定者の血液中ダイオキシン類濃度の分析結果及び 16 年度に福岡県で実施した一般住民の血液中ダイオキシン類濃度を示した。平成 19 年度以降、油症検診受診者のうち初回及び過去 3 年以内に測定歴の無い認定患者の血液中ダ

イオキシシン類濃度を測定している。平成 24 年度の油症認定患者の血液中ダイオキシシン類測定対象者は 139 名であり、49 名が新たに検診を受診した。また、未認定者は 249 名と過去最多であった。油症事件に関する報道の影響で検診に対する関心も高まっているものと思われる。平成 24 年 12 月、油症認定基準に同居家族条項が追加され、今後も検診受信者の増加が予想される。油症認定患者、未認定者の血液中ダイオキシシン類濃度の平均である総 2, 3, 7, 8-TCDD 毒性等価量 (TEQ) (WHO2005) はそれぞれ 68、30pg TEQ/g lipid であった。対照群の一般住民 127 名の Total TEQ (WHO2005) は 37 pg TEQ/g lipid であり、平成 24 年度の受診認定患者の血液中ダイオキシシン類濃度は一般住民より約 1.8 倍高く、未認定者はほぼ同等であった。血液中ダイオキシシン類化合物の種類別の構成を比較すると受診認定患者は一般住民と比べて、PCDF 類の濃度が高い。同属体別では 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 同属体が特に高く、油症認定患者に特徴的な同属体パターンを示している。また、未認定者の中に 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF 濃度が 50pg/g lipid を超える受診者が 8 名存在した。

### 3. 油症一斉検診受診者の血液中ダイオキシシン類濃度の解析

平成 13 年度から 24 年度までの 12 年間に血液中ダイオキシシン類濃度を分析した油症認定患者 752 名の平成 24 年末現在の平均年齢は 68.4 歳 (34-100 歳) で、内訳は男性 364 名、女性 388 名であり、これは平成 24 年度末現在全認定患者 (2, 184 名) の約 34.4% に相当する。

表 3 に油症認定患者 752 名及び平成 16 年度に福岡県で実施した一般住民の男女

別血液中ダイオキシシン類濃度を示した。油症認定患者 (男性, 女性) の平均 Total TEQ (WHO2005) はそれぞれ 51、99pg-TEQ/g lipid であった。対照群の一般住民 (男性, 女性) の総 TEQ (WHO2005) はそれぞれ 34、36 pg TEQ/g lipid であり、油症認定患者の総 TEQ (WHO2005) は一般住民より男性で約 1.5 倍高く、女性では約 2.8 倍高かった。また、油症認定患者の男女間で比較すると女性は男性の 2 倍以上高濃度であった。血液中ダイオキシシン類化合物の種類別に見ると、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。この内、一般住民と比較して最も濃度が高い血液中 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF 濃度は油症認定基準に採用されている。図 1 に血液中 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF 濃度の濃度分布を示した。血液中 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF 濃度の分布は 2.7 ~ 1, 792pg/g lipid と広範囲であるが約 50% の認定患者は 50pg/g lipid 以下であった。

油症患者の血液中濃度が高かった 4 化合物 (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)) の男女間の血液中濃度を比較すると、女性は男性のそれぞれ 3.0、3.8、2.4 及び 1.2 倍高い濃度であった。一方、一般住民では男女間の血液中ダイオキシシン類濃度の差は小さく、油症認定患者でも一般住民との濃度差の小さい化合物では男女間の濃度差も小さかった。従って、油症認定患者の血液中特徴的に高濃度の 4 化合物は油症認定患者の男性より女性の血液中濃度が高い傾向にあることが分かった。

油症認定患者の血液中濃度が高かった 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 化合物について、表 4 に男女別各年齢群の血液中濃度を示した。油症認定患者の年齢は 34 歳から 100 歳であったこと、40 歳未満の認定患者は男女合わせて 4 名と少数であったため、年齢区分は 34～49 歳、50～59 歳、60～69 歳、70～79 歳、80～89 歳、90 歳以上の 6 区分とした。4 化合物はいずれも 34～49 歳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。油症事件の発生した昭和 43 年(1968 年)に生まれた子供は平成 24 年(2012 年)末で 44 歳であり、50 歳以上の油症認定患者は事件発生時に汚染食用油を比較的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 歳以下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る傾向にあった。従って、油症認定患者の血液中に特徴的に高濃度に含まれるダイオキシン類は年齢が高くなるほど濃度が高くなり、男女間の濃度差も大きくなる傾向にあることが分かった。

油症認定患者の血液中ダイオキシン類の測定は平成 13 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、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 24 年度に新たに 140 名の患者が認定されている。また、多数の信頼性の高い油症認定患者の血液中ダイオキシン濃度のデータベースを構築することができ、臨床症状、半減期や遺伝子型との関係の解析に利用されている。

本分析法を用いて、平成 13 年度から 24 年度までの 12 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 752 名に達した。この 752 名の油症認定患者の血液中 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF 濃度は 2.7 ～ 1,792pg/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・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 化合物は男女とも年齢が高くなるほど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。

今後、新たに油症認定患者の同居家族の認定が始まるため、油症認定患者の血液中ダイオキシン濃度の分布の推移を注意深く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) 梶原淳睦, 戸高 尊, 平川博仙, 堀 就英, 安武大輔, 宮脇 崇, 飛石和夫, 高尾佳子, 平田輝昭, 内 博史, 古江増隆. 血液中ダイオキシン、PCB 濃度測定のカロスチェック. 福岡医学雑誌. 104(4). 104-109. 2013.
- 2) Todaka T, Uchi H, Hirakawa H, Kajiwara J, Furue M. Development of a newly large-volume injection system for dioxin determinations in blood of Yusho patients. Fukuoka Igaku Zasshi. 104(4). 110-117. 2013.
- 3) Todaka T, Uchi H, Hirakawa H, Takao Y, Kajiwara J, Furue M. The changes in dioxin concentration in blood of Yusho patients from 2003 to 2010. Fukuoka Igaku Zasshi. Apr. 104(4). 118-127. 2013.
- 4) Tobiishi K, Suzuki S, Todaka T, Hirakawa H, Hori T, Kajiwara J, Hirata T, Iida T, Uchi H, Furue M. Improvement of measurement method for hydroxylated polychlorinated biphenyls (OH-PCBs) in blood samples using LC/MS/MS. Fukuoka Igaku Zasshi. 104(4). 128-135. 2013.
- 5) Tobiishi K, Suzuki S, Todaka T, Hirakawa H, Hori T, Kajiwara J, Hirata T, Iida T, Uchi H, Furue M. Concentration of hydroxylated polychlorinated biphenyls (OH-PCBs) in the blood of Yusho patients in 2010. Fukuoka Igaku Zasshi. 104(4). 136-142. 2013.

- 6) 堀 就英, 山本貴光, 石黒靖尚, 飯田隆雄, 梶原淳睦, 平田輝昭, 内 博史, 古江増隆. 血液中 PCB 異性体分離分析におけるアルカリ分解温度の検討. 福岡医学雑誌. 104(4). 152-160. 2013.

## 2. 学会発表

- 1) Kajiwara J, Todaka T, Hirakawa H, Hori T, Yasutake D, Miyawaki T, Tobiishi K, Takao Y, Hirata T, Uchi H, Kishi R, Furue M. Inter-laboratory cross-check study of dioxins and PCBs in human blood samples. 33th International Symposium Halogenated Persistent Organic Pollutants, Daegu, Korea, (2013, August).
- 2) Tobiishi K, Suzuki S, Todaka T, Hirakawa H, Hori T, kajiwara J, Hirata T, Sasaki S, Miyashita C, Ikeno T, Ito S, Araki A, Kishi R, Uchi H, Furue M. Concentration of hydroxylated polychlorinated biphenyls (OH-PCBs) in the blood of pregnant women in Japan. 33th International Symposium Halogenated Persistent Organic Pollutants, Daegu, Korea, (2013, August).

- 3) 梶原淳睦、戸高尊、平川博仙、堀就英、宮脇崇、飛石和夫、高尾佳子、平田輝昭、岸玲子、古江増隆. 血液中ダイオキシン濃度のカロスチェック、第 22 回環境化学討論会 (府中市)、2013 年 7 月 31-8 月 2 日.

## H. 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

	全体 (n=752)						男性 (n=364)						女性 (n=388)					
	人数	Mean	Med	SD	Min	Max	人数	Mean	Med	SD	Min	Max	人数	Mean	Med	SD	Min	Max
34～49歳	91	15	10	15.9	2.7	108	55	13	9	12.4	2.7	85	36	19	12	19.6	3.7	108
50歳代	145	56	29	86.0	3.4	708	71	30	24	36.0	3.4	283	74	81	42	109.8	6.1	708
60歳代	136	108	49	182.6	3.5	1494	69	47	31	48.5	3.5	251	67	172	94	240.3	9.7	1494
70歳代	177	207	122	227.8	6.5	1792	74	117	65	139.5	6.5	673	103	271	226	256.1	13	1792
80歳代	164	191	80	246.3	4.0	1260	79	96	47	113.4	4.0	522	85	279	174	299.0	9	1260
90歳以上	39	218	103	255.0	18.8	1047	16	104	69	85.2	18.8	287	23	296	187	302.6	27.7	1047
全体	752	134	48	203.4	2.7	1792	364	66	29	96.0	2.7	673	388	198	92	251.4	3.7	1792

(pg/g lipid)

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

	全体 (n=752)						男性 (n=364)						女性 (n=388)					
	人数	Mean	Med	SD	Min	Max	人数	Mean	Med	SD	Min	Max	人数	Mean	Med	SD	Min	Max
34～49歳	91	3.7	2.5	4.1	1.0	25	55	2.9	2.3	3.3	1.0	20	36	4.9	3.4	4.8	1.0	25
50歳代	145	12	5.4	19.6	1.0	144	71	6.6	3.7	11.6	1.0	93	74	17	9.2	24.1	1.0	144
60歳代	136	25	7.3	53.8	1.0	488	69	10	4.7	15.1	1.0	87	67	40	17	72.5	1.0	488
70歳代	177	50	20	80.9	1.0	600	74	20	10	25.2	1.0	130	103	71	36	98.7	2.5	600
80歳代	164	48	13	73.1	1.0	414	79	21	8	32.3	1.0	187	85	73	35	90.0	1.0	414
90歳以上	39	57	23	79.1	2.3	338	16	23	16	22.5	2.3	73	23	80	30	95.3	2.4	338
全体	752	32	9.0	62.9	1.0	600	364	13	5.3	22.3	1.0	187	388	50	17	80.9	1.0	600

(pg/g lipid)

1,2,3,6,7,8-HxCDF

	全体 (n=752)						男性 (n=364)						女性 (n=388)					
	人数	Mean	Med	SD	Min	Max	人数	Mean	Med	SD	Min	Max	人数	Mean	Med	SD	Min	Max
34～49歳	91	3.5	3.1	2.6	1.0	15	55	3.1	2.9	2.3	1.0	15	36	4.2	3.5	2.9	1.0	13
50歳代	145	7.3	4.9	7.7	1.0	55	71	5.7	4.2	6.1	1.0	48	74	8.8	6.4	8.8	1.0	55
60歳代	136	12	6.4	20.1	1.0	199	69	7.3	5.5	6.9	1.0	39	67	18	10	26.9	3.0	199
70歳代	177	21	13	25.3	1.0	202	74	11	8.1	9.6	1.0	48	103	27	16	30.6	2.7	202
80歳代	164	20	10	24.3	1.0	141	79	12	7.3	12.5	1.0	77	85	27	14	29.8	2.3	141
90歳以上	39	22	14	22.1	2.8	99	16	12	12.2	8	2.8	26	23	29	18	26.0	3.0	99
全体	752	14	7.0	20.8	1.0	202	364	8.3	5.2	9.1	1.0	77	388	20	10	26.3	1.0	202

(pg/g lipid)

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

	全体 (n=752)						男性 (n=364)						女性 (n=388)					
	人数	Mean	Med	SD	Min	Max	人数	Mean	Med	SD	Min	Max	人数	Mean	Med	SD	Min	Max
34～49歳	91	49	40	26.7	10	137	55	52	45	30.1	10	137	36	44	38	20.0	13	95
50歳代	145	124	95	97.2	21	713	71	128	104	78.5	29	443	74	121	92	112.7	21	713
60歳代	136	170	140	125.6	25	839	69	164	140	122.5	25	839	67	176	140	129.4	35	636
70歳代	177	251	224	160.1	36	1149	74	226	200	122.7	36	578	103	268	239	180.9	42	1149
80歳代	164	206	172	149.1	33	1281	79	188	162	116.3	36	635	85	224	200	173.0	33	1281
90歳以上	39	251	218	163.8	50	768	16	204	215	85.3	93	352	23	283	257	196.7	50	768
全体	752	178	138	145.7	10	1281	364	160	133	116.2	10	839	388	195	147	167.1	13	1281

(pg/g lipid)

## 分担研究報告書

## 油症患者血液中 PCB 等追跡調査における分析法の改良およびその評価に関する研究

研究分担者	平田輝昭	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 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
	小木曾俊孝	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	計測技術課 専門研究員
	宮脇 崇	福岡県保健環境研究所	計測技術課 主任技師
	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

研究要旨 油症認定患者の血液中水酸化 PCB (OH-PCB) 濃度を測定するため血液中ダイオキシン及び PCB 類一斉分析法を再検討し、OH-PCB 類を同時に測定できる分析法を開発した。本分析法を用い平成 22 年度油症一斉検診の油症認定患者（総数 230 名）の一部(183 名)の血液中 OH-PCB 濃度を測定した結果、油症認定患者の血液中総 OH-PCB 濃度は一般人の 3.4~19 倍であることが明らかになった。油症認定患者の血液中 OH-PCB とダイオキシン、PCB 類濃度との関連を解析したところ、OH-PCB と PCB 濃度には正の関係が認められたが、OH-PCB と PCDD/DF の濃度には有意な関係は認められなかった。

## A. 研究目的

「血中 PCB 濃度及び性状の異常」は油症診断基準の所見のひとつである。「血中 PCB 濃度」は一般人でも高い場合があるため「血中 PCB の性状」の異常が油症診断に採用されている。「血中 PCB の性状」とは、PCB のパックドカラムガスクロマトグラムピークパターン (GC パターン) のことであり、その異常とは油症認定患者の PCB GC パターンが一般人とは異なる特有の GC パターンを示すことを指している。具体的には油症認定患者では血液中 PCB GC パターンの PCB#118 を主成分とするピーク 1 が相対的に低く、PCB#156 を主成分とするピーク 5 が相対的に高いことに基づいてお

り、最も濃度の高い PCB#153 を主成分とするピーク 2 を基準として、これに対する比を取ることで、油症認定患者と一般人の違いを明確にすることができる。

生体内に取り込まれた PCB 類は、チトクローム P450 等の酵素により OH-PCB に代謝され排泄されると考えられており、PCB#118 が相対的に低い原因は、油症認定患者は体内のダイオキシン、PCB 濃度が高いため代謝酵素が誘導されていると推察されている。一方、一部の OH-PCB 異性体は甲状腺ホルモンと類似した構造を持つため、レセプターと結合し生体内に残留することが報告され、PCB よりも強い内分泌かく乱作用があるのではないかと懸念さ