

表 1 : Demographic characteristics

	Woman with osteoporosis medication						Woman without osteoporosis medication						All women						Men					
	n	median	min	max	mean	SD	n	median	min	max	mean	SD	n	median	min	max	mean	SD	n	median	min	max	mean	SD
Age (years)	40	73.5	49	85	73.1	7.5	222	64.0	42	96	65.1	11.9	262	66.0	42	96	66.3	11.7	227	68.0	42	93	66.9	11.8
BMI (kg/m ²)	40	23.5	16.7	30.1	23.0	3.3	214	22.7	15.5	34.7	23.1	3.7	254	22.8	15.5	34.7	23.1	3.7	221	23.7	13.8	34.4	23.8	3.1
BMD (g/cm ²)	38	0.34	0.19	0.50	0.35	0.08	186	0.45	0.21	0.93	0.47	0.14	224	0.44	0.19	0.93	0.45	0.14	172	0.64	0.34	1.09	0.64	0.13
Z-score (SD)	38	0.01	-2.56	6.10	0.19	1.54	186	0.60	-3.18	7.00	0.60	1.58	224	0.51	-3.18	7.00	0.53	1.57	172	0.70	-3.80	7.40	0.68	1.77
T score (%)	38	65.0	39.0	99.0	65.7	12.9	186	80.0	44.0	128.0	81.2	18.5	224	77.0	39.0	128.0	78.5	18.6	172	95.5	58.0	139.0	94.2	13.3
Lipid (%)	34	0.31	0.24	0.48	0.33	0.07	179	0.31	0.21	0.49	0.33	0.06	213	0.31	0.21	0.49	0.33	0.06	170	0.30	0.20	0.49	0.30	0.05
Congeners (pg/g lipid)																								
2,3,7,8-TCDD	34	1.79	0.25	4.01	1.95	0.78	179	1.66	0.25	6.30	1.67	1.00	213	1.71	0.25	6.30	1.71	0.97	170	1.62	0.25	4.22	1.60	1.00
1,2,3,7,8-PeCDD	34	10.39	4.69	31.92	10.97	5.06	179	8.38	1.61	47.61	9.87	6.24	213	8.76	1.61	47.61	10.05	6.07	170	7.47	1.49	23.85	8.29	4.31
1,2,3,4,7,8-HxCDD	34	2.71	0.50	6.57	3.08	1.68	179	2.76	0.50	10.00	2.88	1.96	213	2.76	0.50	10.00	2.91	1.92	170	2.43	0.50	14.05	2.36	1.92
1,2,3,6,7,8-HxCDD	34	26.93	10.82	176.21	41.11	37.17	179	29.69	7.02	266.59	41.76	38.62	213	29.28	7.02	266.59	41.66	38.31	170	22.23	2.46	173.20	30.19	27.42
1,2,3,7,8,9-HxCDD	34	4.05	0.50	25.84	4.95	4.90	179	3.50	0.50	18.95	4.35	3.34	213	3.51	0.50	25.84	4.45	3.63	170	2.87	0.50	23.80	3.15	2.74
1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	34	37.76	12.45	171.13	47.70	35.09	179	34.03	13.29	624.05	44.12	53.58	213	34.63	12.45	624.05	44.69	51.02	170	27.75	9.01	268.54	34.92	25.63
OCDD	34	660.24	232.47	4078.94	846.89	716.60	179	598.79	197.90	4926.46	716.24	532.67	213	600.45	197.90	4926.46	737.09	566.10	170	516.73	151.75	2881.27	639.50	402.00
2,3,7,8-TCDF	34	1.37	0.25	4.91	1.68	1.38	179	1.11	0.25	9.48	1.56	1.74	213	1.16	0.25	9.48	1.58	1.69	170	1.27	0.25	12.64	1.70	2.08
1,2,3,7,8-PeCDF	34	1.19	0.25	2.77	1.16	0.83	179	0.25	0.25	6.44	0.81	0.97	213	0.25	0.25	6.44	0.87	0.96	170	0.25	0.25	10.86	1.01	1.23
2,3,4,7,8-PeCDF	34	51.73	9.29	969.49	142.61	220.15	179	33.29	4.56	1494.28	126.97	216.55	213	35.63	4.56	1494.28	129.47	216.68	170	23.27	2.80	673.25	57.77	91.30
1,2,3,4,7,8-HxCDF	34	9.08	0.50	324.52	33.25	63.90	179	7.05	0.50	487.60	27.22	55.15	213	7.49	0.50	487.60	28.19	56.52	170	4.24	0.50	186.79	10.69	22.60
1,2,3,6,7,8-HxCDF	34	9.02	2.72	136.10	16.14	24.50	179	6.25	0.50	198.56	12.48	19.36	213	6.45	0.50	198.56	13.06	20.25	170	5.02	0.50	77.30	7.33	9.03
2,3,4,6,7,8-HxCDF	34	0.50	0.50	4.15	1.00	1.05	179	0.50	0.50	9.62	0.77	0.99	213	0.50	0.50	9.62	0.81	1.00	170	0.50	0.50	7.03	0.89	1.03
1,2,3,7,8,9-HxCDF	34	0.50	0.50	0.50	0.50	0.00	179	0.50	0.50	0.50	0.50	0.00	213	0.50	0.50	0.50	0.50	0.00	170	0.50	0.50	0.50	0.50	0.00
1,2,3,4,6,7,8-HpCDF	34	1.25	0.50	12.59	2.44	3.07	179	0.50	0.50	39.13	2.11	3.88	213	0.50	0.50	39.13	2.16	3.76	170	0.50	0.50	24.61	1.87	2.72
1,2,3,4,7,8,9-HpCDF	34	0.50	0.50	0.50	0.50	0.00	179	0.50	0.50	3.32	0.52	0.21	213	0.50	0.50	3.32	0.51	0.19	170	0.50	0.50	0.50	0.50	0.00
OCDF	34	1.00	1.00	1.00	1.00	0.00	179	1.00	1.00	5.11	1.02	0.31	213	1.00	1.00	5.11	1.02	0.28	170	1.00	1.00	1.00	1.00	0.00
3,4,4',5'-TCB(#81)	34	2.50	2.50	16.67	3.64	3.30	179	2.50	2.50	15.09	2.83	1.80	213	2.50	2.50	16.67	2.96	2.12	170	2.50	2.50	30.80	3.70	4.14
3,3',4,4'-ICB(#77)	34	2.50	2.50	31.85	7.06	7.15	179	2.50	2.50	25.27	4.71	4.84	213	2.50	2.50	31.85	5.09	5.33	170	2.50	2.50	38.29	6.39	6.39
3,3',4,4',5'-PeCB(#126)	34	123.59	34.17	520.99	145.92	109.52	179	82.59	2.50	491.57	101.95	74.20	213	85.95	2.50	520.99	108.96	82.16	170	98.91	2.50	684.12	124.33	110.48

表 2: Z スコアと BMI の関連 (居住地で調整)

	Regression Coefficient (b)				P
	b	SE of b	lower 95%	upper 95%	
Women without osteoporosis medication	0.139	0.029	0.081	0.197	<0.0001
All women	0.151	0.027	0.098	0.204	<0.0001
Men	0.132	0.041	0.051	0.213	0.001

表 3: Z スコアとダイオキシン類濃度の関連 (BMI と居住地で調整)

log10 congeners (pg/g lipid)	Regression Coefficient (b)				
	b	SE of b	lower 95%	upper 95%	P
Women without osteoporosis medication					
2,3,7,8-TCDD	0.247	0.336	-0.418	0.911	0.46
1,2,3,7,8-PeCDD	0.022	0.538	-1.041	1.085	0.97
1,2,3,4,7,8-HxCDD	-0.587	0.310	-1.199	0.025	0.06
1,2,3,6,7,8-HxCDD	-0.560	0.434	-1.418	0.297	0.20
1,2,3,7,8,9-HxCDD	-0.549	0.341	-1.223	0.125	0.11
1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	-1.129	0.478	-2.074	-0.184	0.020
OCDD	-0.799	0.537	-1.861	0.263	0.14
2,3,7,8-TCDF	0.116	0.246	-0.371	0.602	0.64
2,3,4,7,8-PeCDF	0.094	0.212	-0.324	0.513	0.66
1,2,3,4,7,8-HxCDF	0.111	0.198	-0.280	0.503	0.57
1,2,3,6,7,8-HxCDF	0.015	0.301	-0.580	0.609	0.96
3,3',4,4',5-PeCB(#126)	0.387	0.419	-0.441	1.215	0.36
3,3',4,4',5,5'-HxCB(#169)	0.450	0.361	-0.264	1.164	0.21
All women	b	SE of b	lower 95%	upper 95%	P
2,3,7,8-TCDD	0.223	0.319	-0.407	0.852	0.49
1,2,3,7,8-PeCDD	0.075	0.493	-0.898	1.049	0.88
1,2,3,4,7,8-HxCDD	-0.535	0.285	-1.098	0.028	0.06
1,2,3,6,7,8-HxCDD	-0.377	0.387	-1.141	0.386	0.33
1,2,3,7,8,9-HxCDD	-0.407	0.299	-0.996	0.183	0.18
1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	-1.123	0.431	-1.974	-0.272	0.010
OCDD	-0.841	0.472	-1.772	0.089	0.08
2,3,7,8-TCDF	0.258	0.222	-0.181	0.696	0.25
2,3,4,7,8-PeCDF	0.141	0.191	-0.235	0.517	0.46
1,2,3,4,7,8-HxCDF	0.178	0.176	-0.169	0.524	0.31
1,2,3,6,7,8-HxCDF	0.109	0.269	-0.421	0.639	0.69
3,3',4,4',5-PeCB(#126)	0.281	0.382	-0.473	1.035	0.46
3,3',4,4',5,5'-HxCB(#169)	0.427	0.328	-0.220	1.074	0.19
Men	b	SE of b	lower 95%	upper 95%	P
2,3,7,8-TCDD	0.471	0.361	-0.244	1.185	0.19
1,2,3,7,8-PeCDD	0.537	0.601	-0.653	1.726	0.37
1,2,3,4,7,8-HxCDD	0.525	0.355	-0.178	1.228	0.14
1,2,3,6,7,8-HxCDD	-0.157	0.529	-1.205	0.890	0.77
1,2,3,7,8,9-HxCDD	0.438	0.371	-0.295	1.172	0.24
1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	0.852	0.608	-0.351	2.055	0.16
OCDD	0.723	0.590	-0.446	1.892	0.22
2,3,7,8-TCDF	0.522	0.283	-0.038	1.082	0.07
2,3,4,7,8-PeCDF	0.047	0.301	-0.549	0.642	0.88
1,2,3,4,7,8-HxCDF	0.047	0.259	-0.466	0.559	0.86
1,2,3,6,7,8-HxCDF	0.142	0.332	-0.515	0.800	0.67
3,3',4,4',5-PeCB(#126)	0.665	0.383	-0.092	1.423	0.08
3,3',4,4',5,5'-HxCB(#169)	0.367	0.451	-0.525	1.259	0.42

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
	高橋浩司	福岡県保健環境研究所	生活化学課 研究員
	安武大輔	福岡県保健環境研究所	生活化学課 主任技師
	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 主任技師
	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 研究員
	櫻井利彦	福岡県保健環境研究所	企画情報管理課 課長
	新谷俊二	福岡県保健環境研究所	企画情報管理課 専門研究員
	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 25 年度（2013 年）の血液中ダイオキシン類濃度測定対象は、未認定者 165 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 219 名であった。平成 25 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 53 pg TEQ/g lipid、2, 3, 4, 7, 8-PeCDF 濃度の平均は 83 pg/g lipid であった。今回から同居家族認定者 51 名が検診を受診したが、同居家族認定者の血液中 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF 濃度の平均値は 31 pg/g lipid で認定患者全体の平均値より低く、一般人とほぼ同じ値であった。平成 13 年から 25 年の 13 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 854 名で前年度と比べ 103 名増加し、油症認定患者 2, 251 名（平成 25 年 12 月末現在）の約 37.9%の血液中ダイオキシン類濃度を測定した。内訳は男性 403 名、女性 451 名、平均年齢は 65.1 歳、血液中 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF 濃度の平均は 124 pg/g lipid であった。検診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, 792 pg/g lipid と広範囲であるが、約 55%の患者は 50 pg/g lipid 以下であった。

A. 研究目的

油症は昭和 43 年（1968 年）に起こったダイオキシン類による日本で唯一の食中毒事件である。事件発生当時、約 14,000 人が被害を届け出た。このうち昭和 59 年（1984 年）までに汚染油の摂食歴、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、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）が加わったことから、平成 25 年（2013 年）12 月末の認定患者の総数は 2,251 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（2001 年）度は福岡県の受診者中の希望者、14-18 年（2002-2006 年）度の 5 年間は全国の検診受診者中の全希望者、19 年（2007 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 年度からは漢方薬等による治療研究等、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 25 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 25 年度までの 13 年間に測定した 854 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。さらに今年度から同居家族認定者が検診に参加したため、同居家族認定者の血液中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度等を集計し解析した。

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実験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 25 年度は、油症一斉検診受診者のうち未認定者 165 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

219 名から血液を採取した。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 103 名で、同居家族認定者は 51 名であった。

平成 26 年度 (2014 年) 調査 (400 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 25 年度までの 13 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 2,343 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 854 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。患者の年齢は採血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 25 年度の油症ダイオキシン類検査では 18 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~SC18) 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。1,2,3,4,7,8-HxCDD、1,2,3,7,8,9-HxCDD、1,2,3,4,6,7,8-HpCDD、OCDD、1,2,3,4,7,8-HxCDF 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。油症診断基準に採用されている 2,3,4,7,8-PeCDF の CV 値も 7.7%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 25 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 25 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ン類濃度を測定している。平成 25 年度の油症認定患者の血液中ダイオキシン類測定対象者は 219 名であり、103 名が新たに検診を受診した。この中で 51 名が同居家族による認定者であった。また、未認定者は 165 名で前年と比べ 84 名減少し、2009 年以来 4 年ぶりに 200 名を下回った。平成 24 年 12 月に油症認定基準に同居家族条項が追加され、多くの患者同居家族が患者に認定されたため、未認定者の検診受診が減少し、新たに検診を受診した認定者が増加したと思われる。

油症認定患者、未認定者の血液中ダイオキシン類濃度の総 2, 3, 7, 8-TCDD 毒性等価量 (TEQ) (WHO2005) の平均はそれぞれ 53、25 pg 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 25 年度の受診認定患者の血液中ダイオキシン類濃度は一般住民より約 1.4 倍高く、未認定者は低い値であった。今回の認定患者には 51 名の同居家族認定者が含まれているが、同居家族認定者の Total TEQ (WHO2005) は 33 pg TEQ/g lipid であり、同居家族認定者を除いた油症認定患者 (168 名) の Total TEQ (WHO2005) は 59 pg TEQ/g lipid であった。従って、同居家族認定者の血液中ダイオキシン類濃度は、一般住民の濃度と同レベルでこれまでの認定患者の Total TEQ (WHO2005) より低いと考えられる。しかし、同居家族認定者の内 7 名は 50 pg TEQ/g lipid 以上であり、従来の認定基準でも患者認定されると考えられた。

次に、未認定者の Total TEQ (WHO2005) の平均値は 25 pg TEQ/g lipid であり、対照群の一般住民 37 pg TEQ/g lipid より低い。平成 25 年に受診した未認定者は平均年齢が 56 才で 10 代の 7 名を含め 165 名中 45 名が油症事件以後に生まれたいわゆる油症 2 世の世代であった。油症 2 世世代の血液中ダイオキシン類濃度が同世代の一般人と比較して異なるか、今後調査する必要がある。また、未認定者の中に 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF 濃度が 50 pg/g lipid を超える受診者が 2 名存在した。

3. 油症一斉検診受診者の血液中ダイオキシン類濃度の解析

平成 13 年度から 25 年度までの 13 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 854 名の平成 25 年末現在の平均年齢は 65.2 歳 (31-97 歳) で、内訳は男性 403 名、女性 451 名であり、これは平成 25 年 12 月末現在全認定患者 (2, 251 名) の約 37.9% に相当する。

表 3 に油症認定患者 854 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 48、89 pg-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 1.4 倍高く、女性では約 2.5 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 濃度は油症診断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 2.7~1,792 pg/g lipid と広範囲であるが約 55% の認定患者は 50 pg/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 2.9、3.6、2.3 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た。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。

平成 25 年度 (2013 年) の血液中ダイオキシン類濃度測定対象は、未認定者 165 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 219 名であった。平成 25 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 53 pg TEQ/g lipid、2, 3, 4, 7, 8-PeCDF 濃度の平均は 83 pg/g lipid であった。今回から同居家族認定者 51 名が検診を受診したが、同居家族認定者の血液中 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF 濃度の平均値は 31 pg/g lipid で認定患者全体の平均値より低く、一般人とほぼ同じ値であった。

平成 13 年度から 25 年度までの 13 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 854 名に達した。この 854 名の油症認定患者の血液中 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF 濃度は 2.7~1,792 pg/g lipid と広範囲であるが約 55% 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・解析す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4化合物は女性の方が男性より高い血液中濃度を示した。

新たに始まった油症認定患者の同居家族認定患者や未認定の油症2世代の受診者が増加しており、今後これら受診者の血液中ダイオキシン類濃度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) Miyawaki T, Todaka T, Hirakawa H, Hori T, Kajiwara J, Hirata T, Uchi H, Furue M. Polychlorinated biphenyls concentrations in blood of Yusho patients during medical check-ups performed in 2012. *Organohalogen Compounds*. 76. 1457-1459. 2014.

2) Jumboku Kajiwara, Takashi Todaka, Hironori Hirakawa, Takashi Miyawaki, Tamiko Ikeno, Cihiro Miyasita, Sachiko Itoh, Seiko Sasaki, Reiko KIshi, Masutaka Furue. Dioxins and PCBs concentrations in umbilical cord blood collected in Hokkaidou, Japan. *Organohalogen Compounds*. 76. 1481-1484. 2014.

3) Hori Tsuguhide, Takashi Miyawaki, Koji Takahashi, Daisuke Yasutake, Takamitsu Yamamoto, Jumboku Kajiwara, Takahiro Watanabe. Concentration of Dechlorane Plus in fish samples collected in Kyushu district, western Japan. *Organohalogen*

Compounds. 76. 900-903. 2014.

4) Koji Takahashi, Tsuguhide Hori, Jumboku Kajiwara, Takahiro Watanabe. Determination of hexabromocyclododecane in fish samples collected from Japanese markets. *Organohalogen Compounds*. 76. 930-933. 2014.

5) Onozuka D, Hirata T, Furue M. Net survival after exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins: the Yusho study. *Environ Int*. 73. 28-32. 2014.

2. 学会発表

1) Miyawaki T, Todaka T, Hirakawa H, Hori T, Kajiwara J, Hirata T, Uchi H, Furue M. Polychlorinated biphenyls concentrations in blood of Yusho patients during medical check-ups performed in 2012 34TH INTERNATIONAL SYMPOSIUM HALOGENATED PERSISTENT ORGANIC POLLUTANTS, Madrid, Spain, (2014, September)

2) Jumboku Kajiwara, Takashi Todaka, Hironori Hirakawa, Takashi Miyawaki, Tamiko Ikeno, Cihiro Miyasita, Sachiko Itoh, Seiko Sasaki, Reiko KIshi, Masutaka Furue. Dioxins and PCBs concentrations in umbilical cord blood collected in Hokkaidou, Japan 34TH INTERNATIONAL SYMPOSIUM HALOGENATED PERSISTENT ORGANIC POLLUTANTS, Madrid, Spain, (2014, September)

3) Hori Tsuguhide, Takashi Miyawaki, Koji

Takahashi, Daisuke Yasutake, Takamitsu Yamamoto, Jumboku Kajiwara, Takahiro Watanabe Concentration of Dechlorane Plus in fish samples collected in Kyushu district, western Japan 34TH INTERNATIONAL SYMPOSIUM HALOGENATED PERSISTENT ORGANIC POLLUTANTS, Madrid, Spain, (2014, September)

POLLUTANTS, Madrid, Spain, (2014, September)

5) 梶原 淳睦, 戸高 尊, 平川博仙, 堀 就英, 小木曾 俊孝, 宮脇 崇, 飛石 和大, 高尾 佳子, 平田 輝昭, 岸 玲子, 古江 増隆, 血液中 PCB 濃度のクロスチェック 第 23 回環境化学討論会(京都市)、2014 年 5 月 14-16 日

4) Koji Takahashi, Tsuguhide Hori, Jumboku Kajiwara, Takahiro Watanabe Determination of hexabromocyclododecane in fish samples collected from Japanese markets 34TH INTERNATIONAL SYMPOSIUM HALOGENATED PERSISTENT ORGANIC

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
(2013年、SC1～SC18)

	Mean	Median	SD	Min	Max	CV(%)
2,3,7,8-TCDD	1.46	1.48	0.39	ND	2.21	
1,2,3,7,8-PeCDD	6.15	6.30	0.60	4.97	7.23	9.8%
1,2,3,4,7,8-HxCDD	5.79	5.93	0.87	4.12	7.39	15.0%
1,2,3,6,7,8-HxCDD	45.39	44.60	3.81	38.75	52.82	8.4%
1,2,3,7,8,9-HxCDD	8.75	8.71	1.18	7.03	12.29	13.5%
1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	131.18	128.49	15.70	101.96	155.83	12.0%
OCDD	859.16	764.54	264.87	622.98	1579.04	30.8%
Total PCDDs	1057.88	967.78	270.88	809.76	1786.79	25.6%
2,3,7,8-TCDF	0.53	ND	0.14	ND	1.08	
1,2,3,7,8-PeCDF	0.56	ND	0.19	ND	1.09	
2,3,4,7,8-PeCDF	5.71	5.70	0.44	5.10	6.42	7.7%
1,2,3,4,7,8-HxCDF	6.18	6.20	0.75	4.71	7.59	12.1%
1,2,3,6,7,8-HxCDF	6.04	6.06	0.47	5.28	6.97	7.7%
2,3,4,6,7,8-HxCDF	1.07	ND	0.30	ND	2.28	
1,2,3,7,8,9-HxCDF	ND					
1,2,3,4,6,7,8-HpCDF	14.31	14.17	1.21	11.94	17.09	8.4%
1,2,3,4,7,8,9-HpCDF	ND					
OCDF	ND					
Total PCDFs	38.41	38.01	2.12	34.32	42.82	5.5%
344'5-TCB(#81)	ND					
33'44'-TCB(#77)	38.06	37.89	2.29	34.05	43.27	6.0%
33'44'5-PenCB(#126)	22.17	22.07	1.49	20.00	24.83	6.7%
33'44'55'-HxCB(#169)	18.00	18.00	1.29	15.54	20.53	7.1%
Total Non-ortho PCBs	83.23	83.00	4.21	75.67	91.40	5.1%
Total	1179.52	1088.49	270.84	927.73	1906.77	23.0%
◆【WHO-98】◆						
T PCDDs-TEQ	15.00	14.92	0.41	14.47	16.00	2.8%
T PCDFs-TEQ	4.52	4.54	0.29	4.07	5.00	6.4%
T Non-ortho PCBs-TEQ	2.40	2.39	0.16	2.17	2.67	6.6%
Total TEQ	21.92	21.92	0.43	21.08	22.76	1.9%
◆【WHO-05】◆						
T PCDDs-TEQ	15.17	15.06	0.43	14.60	16.23	2.8%
T PCDFs-TEQ	3.36	3.38	0.21	3.04	3.74	6.2%
T Non-ortho PCBs-TEQ	2.76	2.75	0.18	2.50	3.05	6.4%
Total TEQ	21.30	21.31	0.41	20.53	22.10	1.9%
Lipid(%)	0.30	0.30	0.020	0.27	0.33	6.7%

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(2013年)

Congeners	2013年検診結果								(pg/g lipid)			
	油症認定患者(N=219)				未認定者(N=165)				一般の人(2004年)			
	Mean	SD	Min	Max	Mean	SD	Min	Max	Mean	SD	Min	Max
2,3,7,8-TCDD	1.4	1.05	ND	7.4	1.2	0.92	ND	4.9	1.9	0.84	ND	4.3
1,2,3,7,8-PeCDD	8	4.7	1.6	28	6.1	4.0	ND	23	9.0	3.4	3.2	20
1,2,3,4,7,8-HxCDD	1.9	1.5	ND	13	1.8	1.2	ND	7.6	3.6	1.9	ND	13
1,2,3,6,7,8-HxCDD	29	27	5.3	169	18	15	2.1	78	28	11	7.3	70
1,2,3,7,8,9-HxCDD	3.0	2.6	ND	26	2.6	2.8	ND	28	4.5	2.8	ND	16
1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	44	85	6.7	1224	36	30	5.1	251	78	55	18	470
OCDD	392	556	72	7881	337	281	65	1942	1200	640	180	7600
Total PCDDs	479	647	102	9221	402	316	88	2144	1300	1000	210	8200
2,3,7,8-TCDF	1.1	0.9	ND	7	0.7	0.5	ND	3	1.0	0.72	ND	4.5
1,2,3,7,8-PeCDF	0.9	0.77	ND	8.3	0.70	0.4	ND	3	0.67	0.55	ND	4.6
2,3,4,7,8-PeCDF	83	142	3.5	1113	15	12	1.5	79	17	7.7	6.0	63
1,2,3,4,7,8-HxCDF	18	38	ND	343	3.0	2.1	ND	14	5.0	2.7	ND	20
1,2,3,6,7,8-HxCDF	9	14	ND	107	3.4	2.2	ND	13	5.7	2.6	ND	16
2,3,4,6,7,8-HxCDF	1.2	0.7	ND	7.0	1.0	0.08	ND	2.0	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	2.3	5.4	ND	74	1.5	1.1	ND	9	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	119	192	12	1578	29	16	11	105	37	14	15	86
344'5'-TCB(#81)	5.3	1.8	ND	25	5.2	1.0	ND	14	5.6	2.3	ND	24
33'44'-TCB(#77)	5.7	2.6	ND	20	5.1	0.8	ND	12	8.4	4.8	ND	31
33'44'5'-PenCB(#126)	83	74	ND	591	78	80	ND	455	110	80	17	520
33'44'55'-HxCB(#169)	141	120	13	630	67	56	ND	308	64	27	16	190
Total Non-ortho PCBs	234	173	37	1125	155	129	ND	703	190	110	59	740
Total	832	778	167	9683	587	403	138	2841	1600	1000	290	8500
◆【WHO-98】◆												
T PCDDs-TEQ	13	8	3.2	48	10	6.1	1.6	34	15	5.7	5.0	34
T PCDFs-TEQ	44	76	2.2	602	8	6	1.3	42	10	4.3	3.5	33
T Non-ortho PCBs-TEQ	10	8.1	0.8	64	8	8	0.6	47	12	8.2	2.0	54
Total-TEQ	67	85	7.5	659	27	19	3.5	92	37	16	12	100
◆【WHO-05】◆												
T PCDDs-TEQ	13	8	3.3	48	10	6.2	1.6	34	16	5.9	5.1	35
T PCDFs-TEQ	28	47	1.5	380	5.4	4	0.9	26	6.6	2.5	2.3	14
T Non-ortho PCBs-TEQ	12	10	1.3	74	10	9	0.7	51	13	8.6	2.6	58
Total-TEQ	53	59	7.2	446	25	18	3.3	89	37	16	12	100
Lipid(%)	0.26	0.05	0.17	0.43	0.28	0.05	0.15	0.41	0.33	0.05	0.2	0.5
Age(years)	61.6	12.1	40	91	56.2	19.3	10	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.

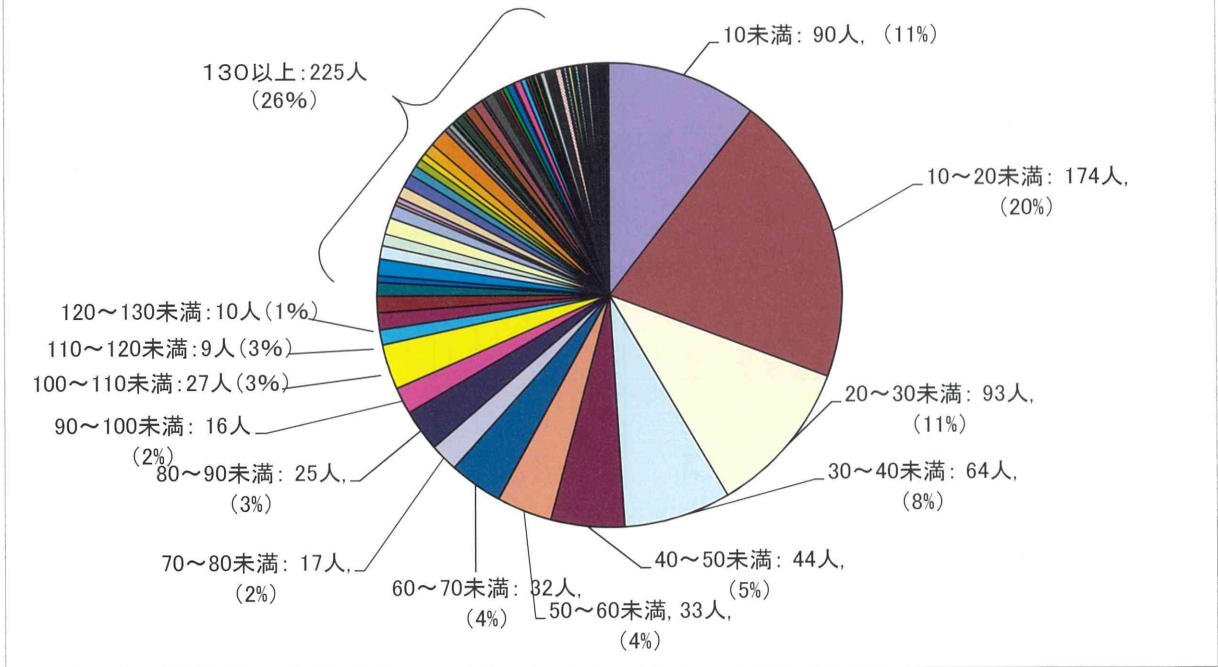
表3 油症認定患者及び一般住民の男女別血液中ダイオキシン類濃度

Congeners	油症認定患者 (2001-2013年)								一般住民 (2004年)							
	男性 (N=403)				女性 (N=451)				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	1.0	ND	4.9	1.7	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	7.9	4.4	1.2	28	11	6.4	1.4	48	8.4	3.4	3.2	19	9.3	3.3	3.3	20
1,2,3,4,7,8-HxCDD	2.2	1.7	ND	14	2.7	2.0	ND	15	3.3	1.7	ND	7.6	3.7	2.1	ND	13
1,2,3,6,7,8-HxCDD	29	24.3	2.5	173	47	42	4.7	314	26	10.1	7.3	47	29	11.4	13	70
1,2,3,7,8,9-HxCDD	3.1	2.6	ND	24	4.4	3.8	ND	36	3.7	2.0	ND	9.1	5.1	3.1	ND	16
1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	37	24.4	6.7	269	47	69	ND	1224	65	35.9	17.6	170	88	63.8	22	470
OCDD	591	440.3	72	5245	660	664.9	79.2	7905	1100	676.1	181.2	3300	1300	1066.8	370	7600
Total PCDD	671	476	102	5607	773	733.9	106.8	9221	1200	724.3	214.4	3600	1500	1139.4	430	8200
2,3,7,8-TCDF	1.5	1.7	ND	14	1.8	1.9	ND	14	1.1	0.9	ND	4.5	0.8	0.6	ND	2.9
1,2,3,7,8-PeCDF	1.0	1.0	ND	8	1.1	1.0	ND	8.3	0.8	0.7	ND	4.6	0.6	0.4	ND	2.7
2,3,4,7,8-PeCDF	62	91.8	2.7	673	179	239.2	3.5	1792	16	6.5	6.0	36	18	6.5	7.5	37
1,2,3,4,7,8-HxCDF	12	20.9	ND	187	44	75.6	ND	600	4.7	2.3	ND	13	5.2	3.0	ND	20
1,2,3,6,7,8-HxCDF	7.7	8.6	ND	77	18	24.7	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	8.7	1.2	0.8	ND	9.6	1.4	0.9	ND	5.2	1.2	0.6	ND	4.9
1,2,3,7,8,9-HxCDF	ND	0.0	1.0	1.0	ND				ND				ND			
1,2,3,4,6,7,8-HpCDF	2.2				2.6	4.5	ND	74	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	0.1	ND	3.3	ND				ND			
OCDF	ND				2.1	1.7	ND	38	ND				2.2	1.8	ND	18
Total PCDF	91	119.6	12	854	252	334.9	12	2558	36	13.8	15	86	38	13.3	18	82
3,4,4',5'-TCB(#81)	6.0	4.0	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)	7.5	7.2	ND	81	7.2	8.8	ND	150	8.6	5.4	ND	31	8.3	4.4	ND	21
3,3',4,4',5'-PeCB(#126)	106	101.2	ND	684	93	66.7	ND	428	120	83.6	17	360	110	78.9	26	520
3,3',4,4',5',5'-HxCB(#169)	156	116.6	ND	839	186	164.1	13	1281	69	27.4	32	160	60	26.3	16	190
Total Non-ortho PCBs	275	203.4	30	1542	291	195.3	37	1524	200	108.4	59	520	190	104.5	64	740
Total	1038	634.1	167	5933	1316	929.0	222	9683	1400	796.1	290	3900	1700	1175.6	550	8500
◆【WHO-98】◆																
T PCDDs-TEQ	13	7.4	2.7	48	18	11.3	2.8	79	14	5.6	5.0	29	16	5.7	6.0	34
T PCDFs-TEQ	33	48.6	1.9	354	96	128.8	2.2	971	9.5	3.8	3.5	22	10	3.7	4.7	21
T Non-ortho PCBs-TEQ	12	10.9	0.7	77	11	7.3	0.8	44	12	8.5	2.0	38	12	8.1	2.9	54
Total TEQ(WHO-98)	59	57.4	6.3	411	126	140.5	7.2	1068	36	16.5	12	83	38	15.5	15	100
◆【WHO-05】◆																
T PCDDs-05-TEQ	13	7.6	2.8	49	18	11.1	2.9	79	14	5.7	5.1	30	16	5.8	6.2	35
T PCDFs-05-TEQ	20	30.1	1.3	219	56	75.2	1.5	519	6.2	2.5	2.3	14	6.8	2.4	3.1	14
T Non-ortho PCBs-05-TEQ	15	13.1	1.0	94	15	9.4	1.5	61	14	8.9	2.6	40	13	8.5	3.5	58
Total -TEQ(WHO-05)	48	42.1	6.3	285	89	90.0	7	634	34	15.9	11	80	36	15.0	14	98
Lipid(%)	0.30	0.06	0.16	0.53	0.31	0.07	0.16	0.64	0.32	0.05	0.22	0.49	0.33	0.05	0.24	0.47
Age(years)	64.9	13.3	31	94	65.5	13.6	32	97	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.

図1 油症認定患者の血液中2,3,4,7,8-PeCDF濃度分布 (n=854)
(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
	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

血液中ダイオキシン、PCB 類濃度分析において採血から分析までの血液保存期間の影響を確認するため、コレステラミンやクロレラを用いた治療研究時の脂肪やダイオキシン類濃度の測定値を用いて解析した。その結果、16 カ月程度の 4℃以下の冷蔵保存では血液中脂肪やダイオキシン類濃度は変化せずに測定できていると考えられた。

A. 研究目的

油症検診の血液中ダイオキシン PCB 分析では血液を分析開始まで数ヶ月間 4℃以下で冷蔵保存している。また、コレステラミン等を用いた治療研究では薬剤投与前後の血液を同時に分析し、ダイオキシン PCB 測定誤差を最小にするように努めている。このため検査まで最長で 16 カ月程度 4℃以下で冷蔵保存している。凍結融解を行うと油脂分と水分が分離してしまい分取の際に不均一になったことがあるため、冷蔵の方が精度良く測定できると考えられている。また、血液中ではダイオキシンや PCB 等の疎水性有機化合物は脂肪中に溶解していると考えられるため、ダイオキシン類濃度は血液から有機溶媒で抽出された脂肪重量あたりの濃度 (pg / g lipid) で表示している。血液保存期間中の血液中ダイオキシン濃度の安定性については精度管理用の血液を用いて確認しているが、検体数が少なく十分ではなかった。また、ダイオキシン類に比べ脂肪は不安定とされており酸化や分解等による濃度の変動が懸念される。そこで保存期間中の血液中の脂肪やダイオキシン類

の安定性について、コレステラミンやクロレラを用いた治療研究時の脂肪やダイオキシン類濃度の測定値を用いて解析した。

B. 研究方法

平成 22 年 6 月から平成 23 年 12 月にかけて行われたクロレラ投与実験で測定した 44 名 123 検体の血液中ダイオキシン濃度と脂肪重量の測定値と平成 19 年 4 月から平成 21 年 10 月に行われたコレステラミン治療実験で測定した 51 名、91 検体の血液の中性脂肪・コレステロール濃度、ダイオキシン濃度及び脂肪重量の測定値を用いて解析した。

(倫理面への配慮)

研究結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

クロレラ投与実験では被験者を 2 群に分けて 8 ヶ月間クロレラ投与と非投与を交互に行い、試験開始時と 8 ヶ月後、試験終了の 16 ヶ月後に採血を行っている。各被験者の血液中ダイオキシン類濃度を脂肪重量あたりで比較すると、クロレラ投与の前後を含め開始時、8 ヶ月後、16 ヶ月後でほとんど血液中ダイオキシン類濃度に変動が見られなかった (図 1)。血液中脂肪濃度や血液重量あたりのダイオキシン類濃度は採血毎に変動しているが、クロレラ投与の有無や保存期間との関連は見られなかった。しかし、保存期間中の脂肪濃度の変動と 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF 濃度の変動との間にはきわめて強い正の相関が見られた (図 2)。従って、保存期間中のダイオキシン類と脂肪濃度はどちらか片方が著しく変動することはなく測定されたと考えられる。

コレステラミン治療実験では被験者を 2 群に分けて 6 ヶ月間コレステラミン投与と非投与を交互に行い、試験開始時と 6 ヶ月後、試験終了の 12 ヶ月後に採血を行っている。各被験者の血液中ダイオキシン類濃度を脂肪重量あたりで比較すると、コレステラミン投与の前後では 2%程度血液中ダイオキシン類濃度が低下したが便秘などの副作用もあり、治療薬としての使用は控えられている。コレステラミンは高コレステロール血症の治療薬として使用されており、実験では採血時に血液の生化学検査が行われ、中性脂肪や総コレステロール濃度が測

定されていた。各被験者の採血時に測定された中性脂肪+総コレステロール濃度と保存後に有機溶媒で抽出された脂肪濃度を表 1 に示した。(中性脂肪+総コレステロール濃度)と(有機溶媒で抽出された脂肪濃度)の比の平均値は開始時が 0.968、6 ヶ月後 0.968、終了時 0.987 で保存期間の影響はほとんど見られないため保存期間中の脂肪濃度の低下は無く測定されたと推察された。

D. 結論

血液中ダイオキシン、PCB 類検査において 1 カ月から 16 カ月程度の血液保存期間において測定しているが、この間の血液中の脂肪やダイオキシン類濃度の変化について、コレステラミンやクロレラを用いた治療研究時の脂肪やダイオキシン類濃度の測定値を用いて解析した。その結果、16 カ月程度の 4℃以下の冷蔵保存では血液中脂肪やダイオキシン類濃度は変化せずに測定できていると考えられた。

E. 知的財産権の出願・登録状況
なし。

F. 研究発表
なし。

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

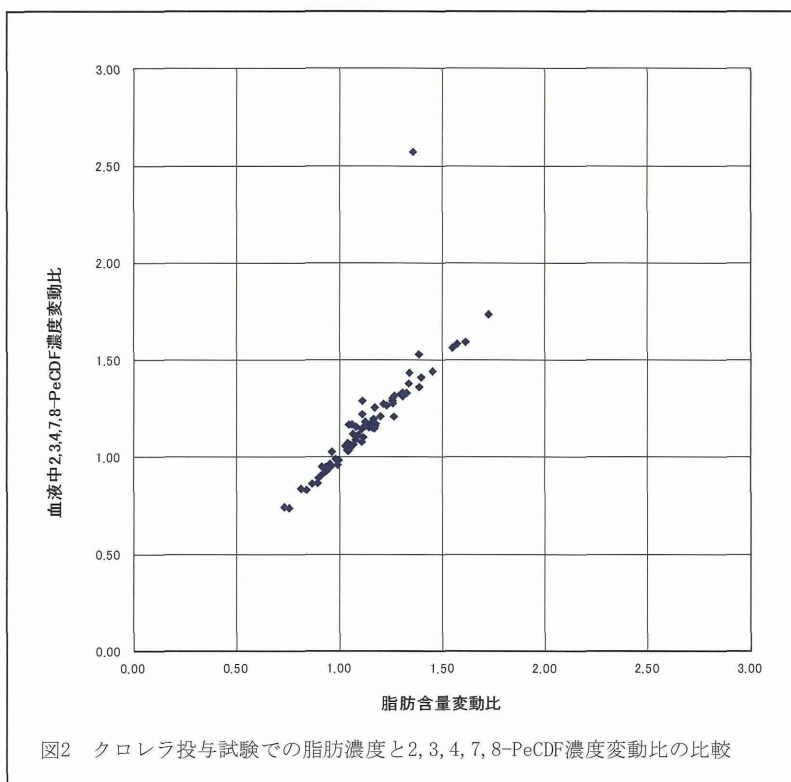
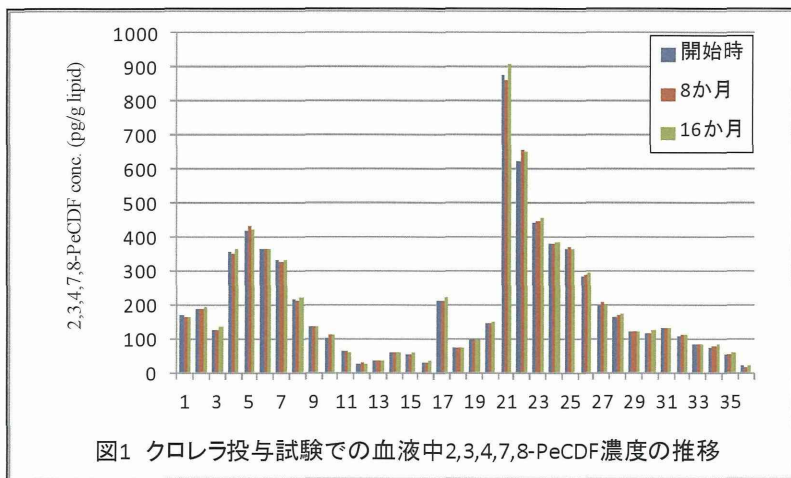


表1 コレスチラミン投与試験での血液中脂肪濃度の比較

	開始時			6ヶ月後			終了時		
	A	B	B/A	A	B	B/A	A	B	B/A
Mean	354	331	0.968	372	341	0.968	360	331	0.987
SD	79.3	61.9	0.230	105.6	60.2	0.265	101.2	48.1	0.241
Min	241	227	0.528	224	241	0.552	234	257	0.585
Max	515	492	1.604	711	470	1.645	717	430	1.652

A : 採血時、生化学検査により求めた中性脂肪+コレステロール濃度

B : 保存後、溶媒抽出により求めた脂肪濃度

分担研究報告書

油症における免疫機能に関する研究

研究分担者 辻 博 北九州津屋崎病院内科 部長

研究要旨 2014 年度福岡県油症一斉検診を受診し、免疫機能検査に同意が得られた 252 例について抗 Sc1-70 抗体および抗 RNA ポリメラーゼⅢ抗体を測定し、血中 PCB 濃度との関連について検討した。抗 Sc1-70 抗体は同居家族を含む油症患者 194 例中 5 例 (2.6%)、未認定患者 46 例中 3 例 (6.5%) に、抗 RNA ポリメラーゼⅢ抗体は同居家族を含む油症患者 4 例 (2.1%)、未認定患者 1 例 (2.2%) に認め、ともに出現率に差をみなかった。抗 Sc1-70 抗体および抗 RNA ポリメラーゼⅢ抗体は血中 PCB 高濃度油症患者と血中 PCB 低濃度患者において出現率に差をみなかった。

A. 研究目的

1968 年 4 月頃よりポリ塩化ビフェニル (PCB) 混入ライスオイル摂取により北部九州を中心に発生した油症では、原因油の分析から油症の原因物質としてポリ塩化ジベンゾフラン (PCDF) の毒性影響が大きいと考えられる¹⁾。PCDF は、狭義のダイオキシンであるポリ塩化ジベンゾ-パラジオキシン (PCDD) およびコプラナー-PCB とともにダイオキシン類と総称され、これらの物質の毒性は細胞質に存在する芳香族炭化水素受容体 (Ah 受容体) を介すると考えられているが、その機構の詳細は未だ不明である²⁾。油症発生以来 40 年以上が経過し種々の症状は軽快しているが、重症例においては体内の PCB 濃度が今なお高く血中 PCB の組成には未だに特徴的なパターンが認められ、慢性中毒に移行していると推定される³⁾。2001 年度より福岡県油症一斉検診においてダイオキシン類の測定が開始され、油症患者では未だに血中 PCDF 濃度が高値であり、PCDF の体内残留が推測される⁴⁾。

近年、PCB、ダイオキシン類が内分泌攪乱物質として正常なホルモン作用を攪乱し、生殖機能の阻害、悪性腫瘍の発生、免疫機能の低下等を引き起こす可能性が指

摘されている。油症における免疫機能影響については 2007 年度福岡県油症一斉検診において血中 PCB 濃度と免疫グロブリン immunoglobulin (Ig) A およびリウマチ因子との間に有意の相関を認め、血中 PCB 高濃度群において低濃度群に比べ抗核抗体を有意に高頻度に認めた。そして、抗核抗体は血中 2, 3, 4, 7, 8-pentachloro-dibenzofuran (PeCDF) 低濃度群に比べ高濃度群に有意に高頻度に認め、油症における抗核抗体の出現に PCB および PeCDF の関与が示唆される。抗核抗体は細胞の核に対する自己抗体であり、抗核抗体を構成する特異自己抗体である抗 Sc1-70 抗体は I 型トポイソメラーゼを対応抗原とする自己抗体であり、抗 RNA ポリメラーゼⅢ抗体は RNA ポリメラーゼⅢを対応抗原とする自己抗体である。今回は、油症に認められる抗核抗体の性状を明らかにするため抗 Sc1-70 抗体および抗 RNA ポリメラーゼⅢ抗体を測定し、油症原因物質である PCB の慢性的影響について検討した。

B. 研究方法

2014 年度福岡県油症一斉検診の受診者 255 例中、免疫機能検査に同意が得られた 252 例を対象者とした。抗 Sc1-70 抗体お

よび抗 RNA ポリメラーゼⅢ抗体は enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) 法 (抗 Sc1-70 抗体(E) [S]、富士レビオおよび MESACUP anti-RNA ポリメラーゼⅢテスト、医学生物学研究所) で測定した。

PCB の測定は福岡県保健環境研究所、福岡市保健環境研究所、北九州市環境科学研究所および北九州生活科学センターで行なった。血中 PCB 濃度は 2014 年度福岡県油症一斉検診において測定した 252 例の測定値を用い、抗 Sc1-70 抗体および抗 RNA ポリメラーゼⅢ抗体との関連について検討した。

結果は平均±標準偏差 (mean±S. D.) で表し、異常値の出現頻度の比較は χ^2 検定で行なった。

C. 研究結果

2014 年度福岡県油症一斉検診を受診し、免疫機能検査に同意が得られた 252 例の内訳は女性 148 例、男性 104 例で、平均年齢は 62.8 ± 16.1 (11-97) 歳であり、油症患者 171 例、油症患者 (同居家族) 23 例、未認定患者 46 例、観察者 1 例、初回受診者 11 例であった。血中 PCB 濃度と年齢の間に有意の正の相関 ($r=0.5753$, $P < 0.001$) を認めた。

2014 年度福岡県油症一斉検診の受診者 252 例中、抗 Sc1-70 抗体が測定下限値 7.0 U/ml を超える上昇を認めたものは 14 例 (5.6%) であった。その内訳は女性 10 例、男性 4 例で、油症患者 5 例、油症患者 (同居家族) 3 例、未認定患者 5 例、初回受診者 1 例であった。そして、抗 Sc1-70 抗体が基準値 10.0 U/ml を超える上昇を認めるものは 9 例 (3.6%) であり、その内訳は女性 7 例、男性 2 例で、油症患者 2 例、油症患者 (同居家族) 3 例、未認定患者 3 例、初回受診者 1 例であった。また、抗 RNA ポリメラーゼⅢ抗体が測定下限値 5 Index 以上の上昇を認めたものは 39 例 (15.5%) であった。その内訳は女性 24

例、男性 15 例で、油症患者 24 例、油症患者 (同居家族) 6 例、未認定患者 8 例、初回受診者 1 例であった。そして、基準値 28 Index 以上の上昇を認めるものは 6 例 (2.4%) であり、その内訳は女性 2 例、男性 4 例で、油症患者 3 例、油症患者 (同居家族) 1 例、未認定患者 1 例、初回受診者 1 例であった。

同居家族を含む油症患者 194 例について未認定患者 46 例を対照者として抗 Sc1-70 抗体および抗 RNA ポリメラーゼⅢ抗体が上昇を認めるものの出現頻度について検討した (表 1)。抗 Sc1-70 抗体の測定下限値 7.0 U/ml を超える上昇を対照者 5 例 (10.9%) に比べ油症患者において 8 例 (4.1%) と少ない傾向を認めたが、出現率に差をみなかった。そして、基準値 10.0 U/ml を超える抗 Sc1-70 抗体の出現を油症患者 5 例 (2.6%)、対照者 3 例 (6.5%) に認め、差をみなかった。また、抗 RNA ポリメラーゼⅢ抗体が測定下限値 5 Index 以上の上昇を認めるものは油症患者 30 例 (15.5%)、対照者 8 例 (17.4%) と出現率に差をみなかった。そして、抗 RNA ポリメラーゼⅢ抗体が基準値 28 Index 以上の上昇は油症患者 4 例 (2.1%)、対照者 1 例 (2.2%) に認め、出現率に差をみなかった。

同居家族を含む油症患者 194 例について血中 PCB 濃度 1.0 ppb 未満の 92 例を血中 PCB 低濃度油症患者、血中 PCB 濃度 1.0 ppb 以上の 102 例を血中 PCB 高濃度油症患者として、両群間の抗 Sc1-70 抗体および抗 RNA ポリメラーゼⅢ抗体の出現頻度について検討を行なった (表 2)。血中 PCB 低濃度油症患者の平均血中 PCB 濃度は 0.56 ± 0.23 ppb、血中 PCB 高濃度油症患者の平均血中 PCB 濃度は 1.77 ± 0.90 ppb であった。抗 Sc1-70 抗体の測定下限値 7.0 U/ml を超える上昇を血中 PCB 低濃度患者 3 例 (3.3%) に、血中 PCB 高濃度患者 5 例 (4.9%) に認め、両群間に差をみなかつ

た。そして、抗 Sc1-70 抗体が基準値 10.0 U/ml を超える上昇を血中 PCB 低濃度患者 2 例 (2.2%) に、血中 PCB 高濃度患者 3 例 (2.9%) に認め、出現率に差をみなかった。また、抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体は測定下限値 5 Index 以上の上昇を血中 PCB 低濃度患者 14 例 (15.2%) に、血中 PCB 高濃度患者 16 例 (15.7%) に認め、出現率に差をみなかった。そして、抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体が基準値 28 Index 以上の上昇を血中 PCB 低濃度患者 2 例 (2.2%) に、血中 PCB 高濃度患者 2 例 (2.9%) に認め、出現率に差をみなかった。

D. 考察

油症における免疫機能への影響については血中 PCB 濃度が高値の油症患者に抗サイログロブリン抗体の出現を高頻度に認めることが報告されている。油症発症 28 年後の 1996 年の甲状腺機能検査において、甲状腺ホルモンは血中 PCB 濃度 3.0 ppb 以上の PCB 高濃度群と 3.0 ppb 未満の PCB 低濃度群の間に差がみられなかったが、抗サイログロブリン抗体が高濃度群に 19.5% と低濃度群の 2.5% に比べ高頻度に認められた⁵⁾。1997 年度福岡県油症一斉検診において免疫機能検査として免疫グロブリンおよび自己抗体を測定し、油症患者において免疫グロブリン IgA、IgG、IgM のいずれか 1 分画以上の上昇を 40.0% に、自己抗体についてはリウマチ因子を 8.9%、抗核抗体を 45.6% と高率に認め、液性免疫を中心とする免疫機能に対する慢性的影響が示唆された⁶⁾。2007 年度福岡県油症一斉検診において血中 PCB 濃度と免疫グロブリン IgA あるいはリウマチ因子との間に有意の相関を認め、抗核抗体が血中 PCB 高濃度群において低濃度群に比べ有意に高頻度に認められた。そして、抗核抗体は血中 2, 3, 4, 7, 8- PeCDF 低濃度群に比べ高濃度群に有意に高頻度に認められ、油症における抗核抗体の出現に PCB

および PeCDF の関与が示唆された。2012 年度福岡県油症一斉検診において、油症患者に抗 Sm 抗体を 0.6% に、抗セントロメア抗体を 2.4% に、抗 dsDNA 抗体を 6.5% に認めたが、いずれの抗体も未認定患者にはみられなかった⁷⁾。そして、抗セントロメア抗体の出現頻度は血中 PCB 低濃度群に比べ血中 PCB 高濃度群において有意に高頻度であり、油症において抗セントロメア抗体の出現に PCB が関与している可能性が考えられた。さらに、2013 年度福岡県油症一斉検診において、抗 SS-A/Ro 抗体は血中 PCB 高濃度油症患者および血中 PCB 低濃度患者において出現頻度に差をみなかったが、抗 SS-B/La 抗体は血中 PCB 濃度が高い油症患者のみに認められることより、油症において抗 SS-B/La 抗体の出現に PCB が関与している可能性が考えられた。

抗核抗体は細胞の核に対する自己抗体であり、抗 Sc1-70 抗体は核内において DNA 複製等の過程で 2 本鎖 DNA の立体構造を変化させる酵素である I 型トポイソメラーゼを対応抗原とする自己抗体である⁸⁾。また、抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体は遺伝子発現に関わる転移 RNA やリボソーム RNA を合成する RNA ポリメラーゼ III を対応抗原とする自己抗体である。抗 Sc1-70 抗体および抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体は、ともに染色型が斑紋型あるいは核小体型を示し、全身性強皮症に特異性が高いことが知られている。油症に認められる抗核抗体の性状を明らかにするために抗核抗体を構成する特異自己抗体である抗 Sc1-70 抗体および抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体を測定した。2014 年度福岡県油症一斉検診の受診者 252 例中、抗 Sc1-70 抗体が基準値を超える上昇を認めるものは 9 例 (3.6%) であり、その内訳は油症患者 2 例、油症患者 (同居家族) 3 例、未認定患者 3 例、初回受診者 1 例であった。また、抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体の基準値以上の上昇を認めるものは 6 例 (2.4%) であり、その内訳は油