

分担研究報告書

油症患者血液中の PCDF 類実態調査

分担研究者	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 53pg TEQ/g lipid、2,3,4,7,8-PeCDF 濃度の平均は 83pg/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 31pg/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 124pg/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 2.7～1,792pg/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。

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）までに汚染油の摂取歴、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 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(コンセーラル)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ものと思われる。

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、25pg 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 50pg/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、89pg-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2.7~1,792pg/g lipidと広範囲であるが約55%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5g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53pg TEQ/g lipid、2,3,4,7,8-PeCDF濃度の平均は83pg/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31pg/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2.7~1,792pg/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 和太 , 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