

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	香月 進	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	保健科学部長
	堀 就英	福岡県保健環境研究所	生活化学課 生活化学課長
	平川 博仙	福岡県保健環境研究所	生活化学課 専門研究員
	安武 大輔	福岡県保健環境研究所	生活化学課 研究員
	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
	中西 加奈子	福岡県保健環境研究所	生活化学課 主任技師
	佐藤 環	福岡県保健環境研究所	生活化学課 主任技師
	高橋 浩司	福岡県保健環境研究所	計測技術課 課長
	塚谷 裕子	福岡県保健環境研究所	計測技術課 専門研究員
	酒谷 圭一	福岡県保健環境研究所	計測技術課 主任技師
	片宗 千春	福岡県保健環境研究所	計測技術課 技師
	田中 義人	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
	高尾 佳子	福岡県保健環境研究所	企画情報管理課 研究員
	宮脇 崇	福岡県保健環境研究所	水質課 研究員
	平川 周作	福岡県保健環境研究所	廃棄物課 主任技師

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 28 年度（2016 年）の血液中ダイオキシン類濃度測定対象は、未認定者 138 名と油症認定患者 147 名であった。平成 28 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 44pg TEQ/g lipid、2,3,4,7,8-PeCDF 濃度の平均は 49pg/g lipid であった。平成 13～28 年の 16 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 1,023 名で油症認定患者 2,295 名（平成 28 年 12 月 31 日現在）の約 45%の血液中ダイオキシン類濃度を測定し、その血液中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度の平均は 110pg/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 2.8 - 1,800pg/g lipid と広範囲であるが、約 60%の患者は 50pg/g lipid 未満であった。平成 25～28 年に同居家族認定者 139 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 28pg/g lipid で一般人に近い値であった。平成 13～28 年に血液中ダイオキシン類濃度を分析した未認定者 792 名の血液中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度の平均値は 25pg/g lipid であり、一般住民とほぼ同じ値であったが、50pg/g lipid を超えた 95 名は速やかに患者認定が行われた。

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た。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）が加わったことから、平成 28 年（2016 年）12 月 31 日現在の認定患者の総数は 2,295 名になった。

全国油症治療研究班では、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類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類濃度分布の解明を目指した。

本年度は、平成 28 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。次に、平成 13 年度から 28 年度までの 16 年間に測定した 1,023 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解析した。また、平成 25 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。さらに、平成 13 年度から 28 年度までの 16 年間に油症検診を受診した 792 名の未認定者について受診回数や血液中ダイオキシン類濃度の特徴を解析した。

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 28 年度は、油症一斉検診受診者のうち未認定者 138 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 147 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 29 年度(2017 年)調査(286 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 28 年度までの 16 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 2,839 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 1,023 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類濃度として解析した。

4. 油症検診を受診した未認定者の血液中ダイオキシン類濃度の解析

平成 13 年度から 28 年度までの 16 年間に油症検診を受診し、血液中ダイオキシン類濃度を測定した未認定者は 2,261 名であるが、複数回受診した未認定者が存在するため、実数は 792 名であった。未認定者について受診回数や血液中ダイオキシン類濃度の特徴を解析した。

(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 28-1 号平成 28 年 6 月 16 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 28 年度の油症ダイオキシン類検査では 15 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~SC15)を分析した。コントロール血清のダイオキシン類の測定値は、1,2,3,7,8-PeDD、1,2,3,7,8,9-HxCDD、1,2,3,4,6,7,8-HpCDD、OCDD 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 値も同様で、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 28 年度油症一斉検診受診者の血液中ダイオキシン類濃度分析

表 1 に平成 28 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平成 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 28 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 147 名であり、81 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 138 名で前年と比べ 21 名増加した。平成 24 年 12 月に油症診断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、過去 3 年は未認定者の受診者が減少していたが、新たに検診を受診する未認定者が増加した。

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 44、28pg 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 28 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 1.2 倍高く、未認定者は低い値であった。今回の認定患者には新たに 51 名の同居家族認定患者が含まれているが、同居家族認定患者の Total TEQ(WHO2005)は 33pg TEQ/g lipid であり、一般住民の濃度と同レベルであった。しかし、同居家族認定患者の内 3 名は血液中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度が 50pg/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 28pg TEQ/g lipid であり、対照群の一般住民 37pg TEQ/g lipid より低い。平成 28 年に受診した未認定者は平均年齢が 59.8 歳で 10 代の 3 名を含め 138 名中 50 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 4 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 28 年度までの 16 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 1,023 名の平成 27 年末現在の平均年齢は 65.9 歳(31-98 歳)で、内訳は男性 477 名、女性 546 名であり、これは平成 28 年 12 月 31 日現在の全認定患者(2,295 名)の約 45%に相当する。

表 2 に油症認定患者 1,023 名及び平成 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。油症認定患者の平均総 TEQ(WHO2005)は 62pg TEQ/g lipid、対照群の一般住民の総 TEQ(WHO2005)は 37pg TEQ/g lipid であり、油症認定患者の総 TEQ(WHO2005)は一般住民より約 1.7 倍高かった。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 ~ 1,800pg/g lipid と広範囲であるが約 60%の認定患者は 50pg/g lipid 未満であった。

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、これまでに 250 名以上が同居家族による油症患者と認定されている。このうち平成 25 年度に 51 名、平成 26 年度に 24 名、平成 27 年度に 13 名、平成 28 年度に 51 名の同居家族認定患者が油症検診を受診した。表 3 に油症認定患者 1,023 名のうち同居家族認定患者 139 名とその他の油症患者 884 名及び平成 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。同居家族認定患者を除く油症認定患者の平均総 TEQ (WHO2005) は 68pg TEQ/g lipid、同居家族認定患者および対照群の一般住民の平均総 TEQ (WHO2005) はそれぞれ 33、37pg TEQ/g lipid であった。同居家族認定患者と一般住民の平均総 TEQ (WHO2005) はほぼ同じ値であった。同居家族認定患者を除く油症認定患者、同居家族認定患者および対照群の一般住民の血液中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度の平均値はそれぞれ 120、28 および 17pg /g lipid であった。同居家族認定患者の血液中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度の平均値は認定患者全体の平均値より低く、一般人に近い値であった。一方、同居家族認定患者の血液中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度の分布は 2.8 ~ 440 pg /g lipid であり、50pg/g lipid を超える受診者が 15 名存在した。これらの方々は従来

の認定基準でも患者認定されると考えられた。

4 . 油症検診を受診した未認定者の血液中ダイオキシン類濃度の解析

平成 13 年度から 28 年度までの 16 年間に血液中ダイオキシン類濃度を分析した未認定者 796 名の平成 28 年末現在の平均年齢は 57.1 歳 (5-90 歳) で、内訳は男性 342 名、女性 454 名であった。

表 4 に未認定者 796 名、油症認定患者 1,023 名及び平成 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。未認定者の平均総 TEQ (WHO2005) は 30pg TEQ/g lipid であり、一般住民の平均総 TEQ (WHO2005) とほぼ同じ値であった。血液中ダイオキシン類化合物の種類別に見ると、2,3,4,7,8-PeCDF の平均値は 25pg/g lipid (1.4-410pg/g lipid) で 75 名が 50pg/g lipid を超えていた。血液中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度が 50pg/g lipid を超えた未認定者は速やかに油症患者に認定されている。図 2 に未認定者の血液中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度の濃度分布を示した。

約半数の未認定受診者の受診回数は 1 回であるが、油症の診定には油症検診を受診することが必要であるため、最大で 15 回受診した未認定者が 2 名いた (図 3)。複数回受診した未認定者の血液中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度の変動は僅かであった。

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類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類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28年度(2016年)の血液中ダイオキシン類濃度測定対象は、未認定者138名と油症認定患者147名であった。平成28年度に測定した油症認定患者と未認定者の平均総TEQ(WHO2005)はそれぞれ44、28pg TEQ/g lipid、2,3,4,7,8-PeCDF濃度の平均はそれぞれ49、18pg/g lipidであった。平成28年度の同居家族認定者の検診受診者は51名で、血液中2,3,4,7,8-PeCDF濃度の平均値は27pg/g lipidで認定患者全体の平均値より低く、一般人とほぼ同じレベルであった。また、平成28年度油症検診を受診した未認定者(138名)の中に2,3,4,7,8-PeCDF濃度が50pg/g lipidを超える受診者が3名存在した。

平成13年度から28年度までの16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1023名に達した。この1023名の油症認定患者の血液中2,3,4,7,8-PeCDF濃度は2.8~1,800pg/g lipidと広範囲であるが約60%の患者は50pg/g lipid以下であった。平成25-28年度に139名の同居家族認定患者が油症検診を受診した。油症認定患者1023名のうち同居家族認定患者139名とその他の油症患者884名及び一般住民の血液中ダイオキシン類濃度を比較すると、同居家族認定者の平均総TEQ(WHO2005)は

一般住民の平均総TEQ(WHO2005)とほぼ同じ値であった。血液中2,3,4,7,8-PeCDF濃度の平均値も一般人に近い値であった。一方、同居家族認定患者の中に血液中2,3,4,7,8-PeCDF濃度が50pg/g lipidを超える受診者が15名存在した。これらの方々は従来の認定基準でも患者認定されると考えられた。

平成13年度から28年度までの16年間に血液中ダイオキシン類濃度を分析した未認定者792名の血液中ダイオキシン類濃度の平均総TEQ(WHO2005)は30pg TEQ/g lipidであり、一般住民平均総TEQ(WHO2005)とほぼ同じ値であった。血液中ダイオキシン類化合物の種類別に見ると、2,3,4,7,8-PeCDFの平均値は25pg/g lipid(1.3-410pg/g lipid)で75名が50pg/g lipidを超えていた。血液中2,3,4,7,8-PeCDF濃度が50pg/g lipidを超えた未認定者は速やかに油症患者に認定されている。約半数の未認定者の受診回数は1回であるが、最大で15回受診者が2名いた。複数回受診した未認定者の血液中2,3,4,7,8-PeCDF濃度の変動は僅かであった。

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) 新谷依子、堀就英、安武大輔、平川博仙、小木曾俊孝、宮脇崇、飛石和大、戸高尊、梶原淳睦、香月進、岸玲子、三苫千景、古江増隆、血液中ダイオキシン類およびPCB類濃度測定のカロスチェック(第2報)、福岡医学雑誌、

2017. 108(3). 83-93.
- 2) 小木曾俊孝、安武大輔、佐藤環、高橋浩司、堀就英、梶原淳睦、香月進、三苫千景、古江増隆, 2014-2016 年度油症検診における血液中ポリ塩化クアテルフェニルの分析, 福岡医学雑誌, 2017. 108(3). 94-101
- 3) 安武大輔、飛石和大、平川博仙、新谷依子、小木曾俊孝、堀就英、梶原淳睦、香月進、三苫千景、古江増隆, Deans switch 型 SiFlow を用いた血中ダイオキシン類測定におけるソルベントカット大量注入法の開発, 福岡医学雑誌, 2017. 108(3). 102-110.
- 4) Yasutake, D., Tobiishi, K., Hirakawa, H., Shintani, Y., Kogiso, T., Hori, T., Kajiwara, J., Katsuki, S., Mitoma, C., Furue, M. Application of a solvent-cut large-volume injection system using Deans switch-type SiFlow in a dioxin analysis of human blood. *Organohalogen Compounds*. 2017. 79. In press.
- 5) Hirakawa, S., Miyawaki, T., Hori, T., Kajiwara, J., Katsuki, S., Hirano, M., Yoshinouchi, Y., Iwata, H., Mitoma, C., Furue, M. Characteristics of PCB congeners accumulated in Yusho patients and estimation of their cytochrome P450-dependent metabolism by in silico docking simulation. *Organohalogen Compounds*. 2017. 79. In press.
- 6) Miyawaki, T., Sugihara, M., Hirakawa, S., Hori, T., Kajiwara, J., Katsuki, S., Mitoma, C., Furue, M. Compound-specific isotopic and congener-specific analyses of polychlorinated biphenyl in the heat medium and rice oil of the Yusho incident. *Environmental Science and Pollution Research*, In press.
- 7) Hirakawa, S., Miyawaki, T., Hori, T., Kajiwara, J., Katsuki, S., Hirano, M., Yoshinouchi, Y., Iwata, H., Mitoma, C., Furue, M. Accumulation properties of polychlorinated biphenyl congeners in Yusho patients and prediction of their cytochrome P450-dependent metabolism by in silico analysis. *Environmental Science and Pollution Research*, In press.
- ## 2 . 学会発表
- 1) Hirakawa, S., Miyawaki, T., Hori, T., Kajiwara, J., Katsuki, S., Hirano, M., Yoshinouchi, Y., Iwata, H., Mitoma, C., Furue, M. Characteristics of PCB congeners accumulated in Yusho patients and estimation of their cytochrome P450-dependent metabolism by in silico docking simulation. 37TH INTERNATIONAL SYMPOSIUM HALOGENATED PERSISTENT ORGANIC POLLUTANTS, Vancouver, Canada , 2017, August. 20-26
- 2) Yasutake, D., Tobiishi, K., Hirakawa, H., Shintani, Y., Kogiso, T., Hori, T., Kajiwara, J., Katsuki, S., Mitoma, C., Furue, M. Application

of a solvent-cut large-volume injection system using Deans switch-type SiIFlow in a dioxin analysis of human blood. 37TH INTERNATIONAL SYMPOSIUM HALOGENATED PERSISTENT ORGANIC POLLUTANTS, Vancouver, Canada, 2017, August. 20-26

- 3) 堀 就英、平川博仙、安武大輔、新谷依子、梶原淳睦、香月 進、岸 玲子、古江増隆，血液中ダイオキシン類分析のクロスチェック(2016年度)，第26回環境化学討論会(静岡市)、2017年6月7-9日

- 4) 安武大輔、飛石和大、平川博仙、新谷依子、小木曾俊孝、堀 就英、梶原淳睦、香月 進、三苫千景、古江増隆，Deans Switch型SiIFlowのソルベントカット大量注入法への応用，第26回環境化学討論会(静岡市)、2017年6月7-9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 |