

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 専門研究員
	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
	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 主任技師
	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	水質課 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継続的に測定している。平成 29 年度(2017 年)に血液中ダイオキシン類濃度を測定した油症認定患者 148 名と未認定者 135 名についてデータ解析を行った。

平成 29 年度に血液中ダイオキシン類を測定した油症認定患者の 2,3,4,7,8-PeCDF の平均濃度は 67 pg/g lipid であった。また 2,3,7,8-TeCDD 毒性等価係数 (WHO-2005) を用いて毒性等量 (TEQ) に換算した総ダイオキシン類 (Total TEQ) の平均濃度は 45 pg TEQ/g lipid であった。一方、未認定者の 2,3,4,7,8-PeCDF 平均濃度は 14 pg/g lipid、Total TEQ の平均濃度は 25 pg TEQ/g lipid であった。

平成 13~29 年の 17 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数は累計で 1,043 名となり、これは油症認定患者全体 (総数 2,327 名、平成 29 年度時点) の約 45% にあたる。血中ダイオキシン類の測定歴がある認定患者の 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度の平均値は 100 pg/g lipid であり、濃度分布は 2.6~1,800 pg/g lipid と広範囲であるが、約 60% の患者は 50 pg/g lipid 未満であった。

平成 25~29 年に同居家族認定者 149 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 27 pg/g lipid で一般人に近い値であった。

油症患者におけるチトクローム P450 (CYP) 依存的な PCB 異性体の代謝能を調査するため、*in silico* 解析による PCB と CYP のドッキングシミュレーションを実施した。この結果、ダイオキシン類や PCB に誘導される CYP 分子種は、多くの低塩素化 PCB 異性体に対して、塩素未置換炭素原子がヘム鉄から 6Å 以内に配置される基質結合ポケットを有することが示された。油症患者における PCB 異性体の特徴的な代謝蓄積に關与している CYP 分子種を推定した。このほか、油症患者血液中 PCB の鏡像異性体 (キラル体) 分離定量法を検討した。

A . 研究目的

平成 16 年 (2004 年) に血液中 2,3,4,7,8-PeCDF 値が新たな油症診断基準に加えられた。また平成 24 年 (2012 年) 12 月には油症診断基準追補 (同居家族の条件追補) が加わり、平成 29 年度現在の認定患者の総数は 2,327 名である。

全国油症治療研究班では、油症認定患者の治療と追跡、ならびに未認定者の患者診定に資することを目的として、毎年全国で油症一斉検診を行っている。本分担研究では、福岡県保健環境研究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うち、平成 13 年 (2001 年) 度は福岡県の受診者中の希望者、平成 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、平成 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に供するとともに、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や油症認定患者中のダイオキシン類濃度分布の解析を行っている。

本年度は、平成 29 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とりまとめた。

次に、平成 13 年度から 29 年度までの 17 年間に測定した 1,043 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 29 年度までの 17 年間に未認定者として油症検診を受診した 674 名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。また、患者体内における PCB 蓄積の特徴を調べることを目的として、*in silico* 解析手法による油症患者体内の PCB 代謝特性に関する検討ならびに血液中 PCB の鏡像異性体 (キラル体) 分離定量法について技術検討を行った。

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維持するため、抽出や定量分析の工程に先進技術を導入して運用している。一方、試料の少量化、検査の高感度化に伴い、定量結果の

信頼性を確保するため、血液試料 22 件につき操作ブランク試験 1 件、内部精度管理のコントロール試料としてヒト血清 1 件の計 24 件を「1 ロット」として前処理を並行して行い、操作ブランクや回収率等を解析し、各ロットの操作工程が適切であったか確認した。また、国内分析機関に同一試料を配布して測定結果を比較するクロスチェックを実施し、分析値の信頼性を確認した。

定量値の 2,3,7,8-TCDD 毒性等量 (TEQ) への換算には、2005 年に WHO が策定した毒性換算係数 (WHO-2005) を用いた。

2 . ダイオキシン類測定対象試料

平成 29 年度の油症一斉検診受診者のうち、初回及び過去 3 年以内に血液中ダイオキシン類測定歴が無い認定患者 148 名及び未認定者 135 名から血液を採取し、測定を実施した。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 30 年度 (2018 年) 調査 (296 名) については現在分析中である。

3 . 油症検診を受診した認定患者の血液中ダイオキシン類濃度の解析

平成 13 年度から 29 年度までの 17 年間に、血液中ダイオキシン類濃度を解析した油症認定患者の検体総数は 2,987 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 1,043 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 29 年度までの 17 年間に未認定者として油症検診を受診し、血液中ダイオキシン類濃度を測定したのは 2,375 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 674 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。

5 . 油症患者における PCB の蓄積特性の解析及び血液中 PCB の鏡像異性体 (キラル体) 分離定量法の検討

愛媛大学沿岸環境科学研究センターの協力を得て、分子シミュレーションソフトウェア Molecular Operating Environment (MOE) プログラム を利用し、PCB 異性体 69 種類と薬物代謝酵素チトクローム P450 (CYP) 分子種 7 種についてドッキングシミュレーションを行い、体内での PCB 代謝に関与する CYP 分子種の予測を行った。

また、高分解能 GC/MS を用いて血液中の 2,2',3,4,4',5',6-heptachlorobiphenyl (PCB183) の鏡像異性体 (キラル体) の分離定量法について測定条件の検討を行った。

(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 29 年度の油症ダイオキシン類検査では計 8 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し、ブランク値が定量下限値の 40%以上となっている異性体は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

各分析ロットで市販ヒト血清試料（コンセーラ L）5 g を血液試料と同じ方法を用いて分析した。コントロール血清の 5 回分の測定値を解析したところ、1,2,3,7,8-PeCDD の CV 値は 22% となり比較的大きかったが、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、各分析ロット間の分析値のバラツキは小さく精度は維持されていた。

2 . 平成 29 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 29 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 29 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 148 名であった。また、未認定者は 135 名で前年と比べ 3 名減少した。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、未認定者の受診者は僅かながら減少した。

油症認定患者の血液中ダイオキシン類濃度 (Total TEQ) は平均で 45 pg TEQ/g lipid であり、対照群の一般住民の平均 Total TEQ (37 pg TEQ/g lipid) に比べて約 1.2 倍高い濃度であった。次に、未認定者の Total TEQ 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) より低い値となったが、2,3,4,7,8-PeCDF 濃度が 50 pg/g lipid を超える受診者が 2 名認められた。

3 . 油症検診を受診した認定患者の血液中ダイオキシン類濃度の解析

平成 13 年度から 29 年度までの 17 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 1,043 名の平成 28 年末現在の平均年齢は 70.4 歳 (38 ~ 105 歳) で、これは平成 29 年度時点の全認定患者 (2,327 名) の約 45% に相当した。

表 2 に油症認定患者 1,043 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 Total TEQ 濃度は平均 60 pg TEQ/g lipid で、対照群の一般住民の平均 (37pg TEQ/g lipid) に対して約 1.7 倍高い値であった。ダイオキシン類の同族体別に見ると、油症認定患者の血液中濃度が一般住民と比べて 2 倍以上高い化合物は、2,3,7,8-TeCDF、2,3,4,7,8-PeCDF、1,2,3,4,7,8-HxCDF、

3,3',4,4',5,5'-HxCB (PCB169)の4化合物であった。一般住民と比較して最も血中濃度比が高い2,3,4,7,8-PeCDF濃度は油症診断基準に採用されている。油症患者の血液中2,3,4,7,8-PeCDF濃度の分布は2.6~1,800 pg/g lipidと広範囲であるが約60%の認定患者は50 pg/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295名が同居家族の条件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、平成29年度に10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1,043名のうち同居家族認定患者149名とその他の油症患者894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Total TEQは67 pg 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Total TEQはそれぞれ32、37 pg TEQ/g lipidであった。同居家族認定患者と一般住民の平均Total TEQはほぼ同様の値であった。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、27および17 pg /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、油症診断基準で「高い濃度」に区分される50 pg/g lipidを超える受診者が15名存在した。

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29年度までの17年間に血液中ダイオキシン類濃度を分析した未認定者数はのべ2,396名であり、実数は674名であった。平成29年末現在の平均年齢は57.5歳(5~90歳)で、内訳は男性305名、女性369名であった。

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須であり、最大で16回受診した未認定者が2名認められた(図1)。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。

17年間の油症検診で、その時点で未認定者として受診した674名のうち、75名は2,3,4,7,8-PeCDF濃度が50 pg/g lipid以上となり、油症診断基準の「高い濃度」に区分された。一方、未認定者674名全体の2,3,4,7,8-PeCDF平均濃度は14 pg/g lipidであり、多くは一般人と同等のレベルであった。

5．油症患者におけるPCBの蓄積特性及び血液中PCBの鏡像異性体(キラル体)分離定量法

CYPの活性中心にあるヘム鉄と基質の標的部位の距離について5(または6)以内が効率的に代謝される目安とされている。*In silico*解析の結果、ダイオキシン類やPCB誘導されるCYP分子種は、多くの低塩素化PCB異性体に対して、塩素未置換炭素原子がヘム鉄から6Å以内に配置される基質結合ポケットを有することが示された。また、7つの分子種のうちCYP2A6とCYP2B6においては、条件を5Å未満に設定

した場合でも、解析した8割以上のPCB異性体が条件に合致し、PCB代謝に特に大きな役割を担っている分子種と考えられた(表4)。

高分解能GC/MSを用いて血液中の2,2',3,4,4',5',6-heptachlorobiphenyl(PCB183)の鏡像異性体(キラル体)について測定条件の検討を行った。種々のキャピラリーカラムを用いてGC昇温条件等を検討した。この結果、表5に示す測定条件で血液中PCB183の鏡像異性体(+)及び(-)を保持時間55分付近で分離定量する方法を確立した。

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29年度(2017年)の血液中ダイオキシン類濃度測定対象は、油症認定患者135名と未認定者148名であった。平成29年度に測定した油症認定患者と未認定者の平均Total TEQ(WHO-2005)はそれぞれ45、25pg TEQ/g lipid、2,3,4,7,8-PeCDF濃度の平均はそれぞれ67、14 pg/g lipidであった。平成29年度の同居家族認定者の検診受診

者は10名で、血液中2,3,4,7,8-PeCDF濃度の平均値は14 pg/g lipidで認定患者全体の平均値より低く、一般人とほぼ同じレベルであった。また、平成29年度油症検診を受診した未認定者(135名)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名認められた。

平成13年度から29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1043名に達した。この1043名の油症認定患者の血液中2,3,4,7,8-PeCDF濃度は2.6~1,800 pg/g lipidと広範囲であるが約60%の患者は50 pg/g lipid以下であった。平成25~29年度に149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1043名のうち、同居家族認定患者149名とその他の油症患者894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2,3,4,7,8-PeCDF濃度及びTotal TEQは一般住民とほぼ同様の値であった。同居家族認定患者の中に血液中2,3,4,7,8-PeCDF濃度が50 pg/g lipidを超える受診者が15名認められた。

平成13年度から29年度までの17年間に血液中ダイオキシン類濃度を分析した未認定者674名の血液中ダイオキシン類濃度の平均Total TEQは14 pg TEQ/g lipidであり、一般住民の平均Total TEQとほぼ同じ値であった。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。

患者体内における油症原因物質の動態を解明するアプローチとして、PCB異性体の特徴的な代謝に関与しているCYP分子種を推定した。油症患者血液中PCBの鏡像異性体(キラル体)分離定量法を確立した。今後

も検討を継続する計画である。

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) Sakatani, K., Takahashi, K., Takenaka, S., Kajiwara, J., Katsuki, S., Mitoma, C., Furu,e M. Ionic liquid extraction for the determination of polychlorinated dibenzo-p-dioxins, polychlorinated dibenzofurans, and dioxin-like polychlorinated biphenyls in soil and sediment. Organohalogen Compounds. 2018. 80. In press.

2 . 学会発表

1)新谷依子、堀 就英、平川博仙、安武大輔、梶原淳睦、香月 進、岸 玲子、古江増隆、血液中 PCB 濃度分析のクロスチェック (2017 年度), 第 27 回環境化学討論会(那覇市)、2018 年 5 月 22-

25 日

2) Sakatani, K., Takahashi, K., Takenaka, S., Kajiwara, J., Katsuki, S., Mitoma, C., Furu,e M. Ionic liquid extraction for the determination of polychlorinated dibenzo-p-dioxins, polychlorinated dibenzofurans, and dioxin-like polychlorinated biphenyls in soil and sediment. Organohalogen Compounds. 38TH INTERNATIONAL SYMPOSIUM HALOGENATED PERSISTENT ORGANIC POLLUTANTS, Krakow, Poland, 2018, August. 26-31

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 油症検診受診者の血液中ダイオキシン類濃度調査結果 (2017年)

(pg/g lipid)

Congeners	2017年検診結果								一般の人 (2004年, N=127)			
	認定(N=148)				未認定(N=135)				Mean	SD	Min	Max
	Mean	SD	Min	Max	Mean	SD	Min	Max	Mean	SD	Min	Max
2,3,7,8-TCDD	1.2	0.83	ND	4.1	1.2	0.91	ND	4.4	1.9	0.84	ND	4.3
1,2,3,7,8-PeCDD	6.1	4.0	ND	19	5.5	3.7	ND	19	9.0	3.4	3.2	20
1,2,3,4,7,8-HxCDD	5.1	39.1	ND	48	2.1	1.7	ND	11	3.6	1.9	ND	13
1,2,3,6,7,8-HxCDD	30	28	ND	160	16	14	ND	96	28	11	7.3	70
1,2,3,7,8,9-HxCDD	2.5	1.8	ND	9.4	2.9	2.4	ND	15	4.5	2.8	ND	16
1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	32	43	6.1	500	37	42	5.8	380	78	55	18	470
OCDD	420	281	76	2200	500	550	80	4200	1200	640	180	7600
Total PCDDs	500	322	99	2700	570	600	100	4600	1300	1000	210	8200
2,3,7,8-TCDF	2.5	1.7	ND	8.0	2.2	2.6	ND	14	1.0	0.72	ND	4.5
1,2,3,7,8-PeCDF	1.0	0.9	ND	8.7	1.1	1.1	ND	5.4	0.67	0.55	ND	4.6
2,3,4,7,8-PeCDF	67	111	2.6	560	14	12	1.4	79	17	7.7	6.0	63
1,2,3,4,7,8-HxCDF	14	29	ND	260	3.7	3.2	ND	25	5.0	2.7	ND	20
1,2,3,6,7,8-HxCDF	7.1	10	ND	84	3.8	3.5	ND	28	5.7	2.6	ND	16
2,3,4,6,7,8-HxCDF	1.2	0.66	ND	5.6	1.2	0.61	ND	5.4	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	3.5	ND	34	1.7	1.3	ND	9.5	2.2	2.1	ND	14
1,2,3,4,7,8,9-HpCDF	ND				ND				ND			
OCDF	2.1	0.9	ND	13	ND				2.1	1.4	ND	18
Total PCDFs	99	148	13	910	32	20	10	140	37	14	15	86
344'-TCB(81)	5.4	2.3	ND	22	5.3	1.6	5.0	16	5.6	2.3	ND	24
33'44'-TCB(77)	9.5	6.4	ND	39	11	6.8	5.0	36	8.4	4.8	ND	31
33'44'5'-PenCB(126)	69	52	ND	260	77	84	5.0	510	110	80	17	520
33'44'55'-HxCB(169)	130	120	11	650	73	65	5.0	300	64	27	16	190
Total Non-ortho PCBs	220	151	36	770	170	147	20	830	190	110	59	740
Total	810	480	160	2900	770	707	140	5200	1600	1000	290	8500
PCDDs-TEQ	12	8.2	1.8	58	9	6.3	1.5	36	16	5.9	5.1	35
PCDFs-TEQ	23	37	1.4	200	5.5	4.2	0.9	25	6.6	2.5	2.3	14
Non-ortho PCBs-TEQ	11	7.4	1.7	33	10	10	0.65	59	13	8.6	2.6	58
Total TEQ	45	47	5.2	250	25	19	3.1	94	37	16	12	100

表2 油症患者及び一般人の血液中ダイオキシン類濃度比較 (2001-2017年)

(pg/g lipid)

Congeners	油症患者(N=1043)					一般人(N=127、2004年)				
	Mean	SD	Min	Max	Median	Mean	SD	Min	Max	Median
2,3,7,8-TCDD	1.6	1.1	ND	8.6	1.4	1.9	0.84	ND	4.3	1.8
1,2,3,7,8-PeCDD	8.7	5.6	ND	48	7.5	9.0	3.4	3.2	20	8.7
1,2,3,4,7,8-HxCDD	2.9	15	ND	480	2.2	3.6	1.9	ND	13	3.2
1,2,3,6,7,8-HxCDD	36	36	ND	320	24	28	11	7.3	70	25
1,2,3,7,8,9-HxCDD	3.8	3.1	ND	26	3.0	4.5	2.8	ND	16	3.9
1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	42	48	5.5	1200	33	78	55	18	470	62
OCDD	580	524	72	7900	470	1200	640	180	7600	940
Total PCDDs	680	575	99	9200	560	1300	1000	210	8200	1000
2,3,7,8-TCDF	2.4	4.7	ND	83	1.4	1.0	0.72	ND	4.5	ND
1,2,3,7,8-PeCDF	1.2	1.3	ND	13	ND	0.67	0.55	ND	4.6	ND
2,3,4,7,8-PeCDF	100	178	2.6	1800	33	17	7.7	6.0	63	16
1,2,3,4,7,8-HxCDF	24	54	ND	580	5.9	5.0	2.7	ND	20	4.4
1,2,3,6,7,8-HxCDF	11	18	ND	170	5.4	5.7	2.6	ND	16	5.2
2,3,4,6,7,8-HxCDF	1.2	0.77	ND	8.7	ND	1.2	0.8	ND	5.2	ND
1,2,3,7,8,9-HxCDF	1.0	0.38	ND	13	ND	ND				
1,2,3,4,6,7,8-HpCDF	2.3	2.8	ND	36	ND	2.2	2.1	ND	14	ND
1,2,3,4,7,8,9-HpCDF	1.0	0.72	ND	24	ND	ND				
OCDF	2.1	1.6	ND	38	ND	2.1	1.4	ND	18	ND
Total PCDFs	152	247	12	2600	57	37	14	15	86	35
344'5'-TCB(#81)	5.6	3.4	ND	49	ND	5.6	2.3	ND	24	ND
33'44'-TCB(#77)	8.6	9.7	ND	150	ND	8.4	4.8	ND	31	ND
33'44'5'-PenCB(#126)	95	82	ND	680	74	110	80	17	520	90
33'44'55'-HxCB(#169)	160	140	10	1300	120	64	27	16	190	58
Total Non-ortho PCBs	270	200	25	1500	220	190	110	59	740	160
Total	1100	770	161	9700	930	1600	1000	290	8500	1300
PCDDs-TEQ	14	9.6	1.8	76	12	16	5.9	5.1	35	11
PCDFs-TEQ	32	54	1.3	440	11	6.6	2.5	2.3	14	10
Non-ortho PCBs-TEQ	14	11	0.82	94	11	13	8.6	2.6	58	9.5
Total-TEQ	60	67	5.2	560	39	37	16	12	100	31
Lipid(%)	0.30	0.07	0.13	0.80	0.29	0.33	0.05	0.22	0.49	0.31
Age(years)	66.4	13	31	98	67	68.1	5.4	60	86	67

表3 油症患者と同居家族認定患者の血液中ダイオキシン類濃度比較 (2001-2017年)

Congeners	油症患者(同居家族認定を除く、N=894)					同居家族認定者 (N=149)					(pg/g lipid)
	Mean	SD	Min	Max	Median	Mean	SD	Min	Max	Median	一般 Mean
2,3,7,8-TCDD	1.6	1.1	ND	8.6	1.5	1.4	1.1	ND	7.4	1.3	1.9
1,2,3,7,8-PeCDD	9.4	5.8	ND	48	8.1	6.7	3.8	ND	28	6.3	9.0
1,2,3,4,7,8-HxCDD	2.5	1.9	ND	15	2.2	2.1	1.6	ND	10	ND	3.6
1,2,3,6,7,8-HxCDD	38	37	ND	320	25	22	16	2.9	91	18	28
1,2,3,7,8,9-HxCDD	3.8	3.3	ND	36	3.0	3.6	3.2	ND	17	2.7	4.5
1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	44	55	ND	1200	35	37	25	7.2	170	31	78
OCDD	610	566	72	7900	490	480	390	77	2900	380	1200
Total PCDDs	710	622	100	9200	590	550	420	100	3200	430	1300
2,3,7,8-TCDF	2.3	5.1	ND	83	1.2	1.5	1.5	ND	7.5	1.0	1.0
1,2,3,7,8-PeCDF	1.2	1.3	ND	13	ND	1.1	1.0	ND	8.3	ND	0.67
2,3,4,7,8-PeCDF	120	191	2.8	1800	41	27	48	2.8	440	15	17
1,2,3,4,7,8-HxCDF	28	59	ND	580	7.5	5.8	11	ND	89	3.2	5.0
1,2,3,6,7,8-HxCDF	13	19	ND	170	6.1	4.7	5.2	ND	35	3.6	5.7
2,3,4,6,7,8-HxCDF	1.2	0.79	ND	8.7	ND	1.1	0.59	ND	5.6	ND	1.2
1,2,3,7,8,9-HxCDF	1.0	0.11	ND	3.3	ND	1.1	1.0	ND	13	ND	ND
1,2,3,4,6,7,8-HpCDF	2.3	3.6	ND	74	ND	1.8	1.8	ND	12	ND	2.2
1,2,3,4,7,8,9-HpCDF	1.0	0.06	ND	2.7	ND	1.2	1.9	ND	24	ND	ND
OCDF	2.0	1.2	ND	38	ND	2.2	2.9	ND	38	ND	2.1
Total PCDFs	170	265	12	2600	67	48	65	12	570	31	37
344'5'-TCB(#81)	5.6	3.4	ND	49	ND	5.3	1.8	5.0	18	5	5.6
33'44'-TCB(#77)	8.2	10	ND	150	ND	7.0	4.4	5.0	23	5	8.4
33'44'5'-PenCB(#126)	98	84	ND	680	76	84	72	5	520	68	110
33'44'55'-HxCB(#169)	170	149	10	1300	130	92	68	12	390	69	64
Total Non-ortho PCBs	280	206	25	1500	240	190	130	32	840	160	190
Total	1200	810	170	9700	990	780	520	180	3500	660	1600
PCDDs-TEQ	15	10	1.8	76	13	11	6.4	2.6	48	10	16
PCDFs-TEQ	37	59	1.4	437	14	10	16	1.3	140	5.7	6.6
Non-ortho PCBs-TEQ	15	11	0.82	94	12	11	8.7	1.0	60	9.3	13
Total-TEQ	67	73	6.3	564	43	32	27	5.7	210	26	37
Lipid(%)	0.29	0.07	0.13	0.80	0.29	0.30	0.06	0.20	0.59	0.30	0.33
Age(years)	66.3	13.6	31	98	67	62.0	10.7	45	90	60	68.1

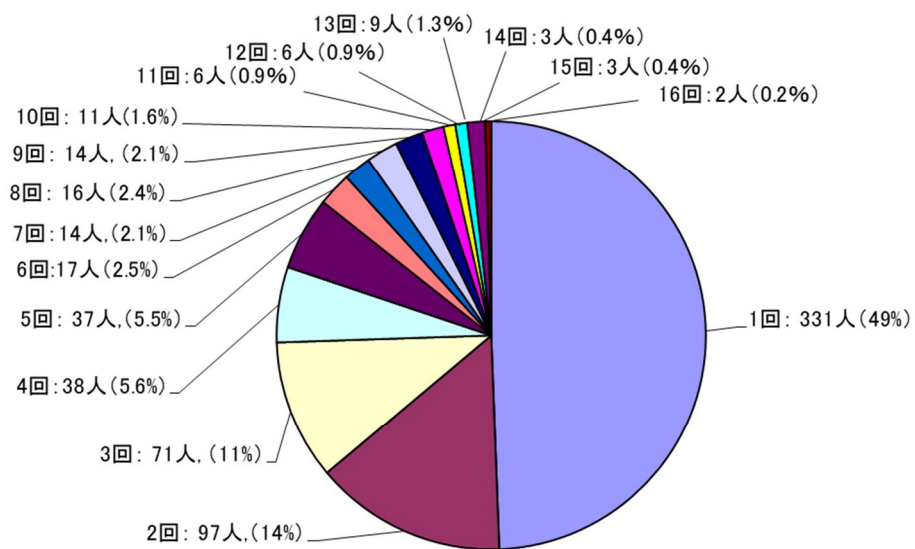


図1 未認定者の検診受診回数 (2001-2017年)

表4 CYP7 種分子種と PCB69 異性体のドッキングシミュレーション結果

酵素標的部 位への距離	PCB異性体数						
	CYP1A1	CYP1A2	CYP1B1	CYP2A6	CYP2B6	CYP2C9	CYP3A4
<5	46	23	37	59	60	5	1
<6	60	64	63	65	65	13	3

表5 血液中 PCB183 の鏡像異性体（キラル体）分離定量条件

GC(7890A, Agilent)	
Column	BGB172, 30 m × 0.25 mm i.d. Film thickness: 0.18 μm
Oven temp.	Initial temperature at 120 °C hold for 2 min heat up to 250 °C at 2 °C/min hold at 250 °C for 23 min
Injection port temp.	230 °C
Injection mode and volume	Splitless (Purge time is 1 min), 1 μL
Carrier gas	Helium gas with a purity of greater than 99.999% 1.0 mL/min constant flow
MS(JMS-800D UltraFOCUS, JEOL)	
Resolution	Equal to or greater than > 10000 (10% valley)
Ionization voltage	38 eV
Ionization current	500 μA
Temperature of ion source	260 °C
Accelerating voltage	10kV