

分担研究報告書

ダイオキシン類により高濃度暴露された油症患者における不眠： 全国横断調査結果報告

研究分担者 近藤 英明 九州大学病院油症ダイオキシン研究診療センター 助教

研究要旨

【研究背景】ダイオキシン類による健康被害である油症患者 140 人を対象としたパイロット研究では、不眠は高率に認められ、ダイオキシン類の血中濃度が高いことは睡眠の質の低下に影響を及ぼしていた。本研究は油症患者全体を対象として不眠とダイオキシン類の毒性との関連性を明らかにするために実施した。

【方法】対象は日本在住の油症認定患者で、これまでダイオキシン血中濃度測定が行われた 899 人（男性 46.3%、年齢の中央値（IQR）：66（58-78）歳）を解析対象とした。不眠に関する症状とダイオキシン類 21 異性体の血中濃度から算出した毒性等量（toxic equivalent quantity：TEQ）の総和との関連性を検討した。

【結果】入眠困難もしくは睡眠維持困難を有する者（difficulty initiating and/or maintaining sleep：DIMS）は 753 人（53.4%）であった。レストレスレッグス症候群/Willis-Ekbom 病が疑われる者（RLS/WED 群）と RLS/WED とは判定されないものの下肢を動かしたい衝動感を訴える者（LMR 群）はそれぞれ 76 人（9.1%）と 299 人（36.0%）であった。総 TEQ を四分位で 4 群にカテゴリー化（Q1-Q4：< 20（reference）、20 - 35、35 - 62、62 pg-TEQ/g lipid）すると、DIMS 群に対する Q2-4 の調整済みオッズ比（95%CI）は、それぞれ 1.89（1.23 - 2.89）、1.62（1.02 - 2.57）、及び 2.09（1.24 - 3.53）で、RLS/WED 群と LMR 群の調整済みオッズ比は、それぞれ 1.74（1.04-2.91）、2.35（1.71-3.24）であった。

【結語】油症患者における不眠の有症状率は高率であり、総 TEQ が最も高いダイオキシン類の毒性が高度な群だけでなく、一般住民でも確認される総 TEQ レベルにおいても不眠と関連していた。生活環境から生体に取り込まれるダイオキシン類は、油症患者だけでなく一般住民の不眠を含めた睡眠・覚醒障害の病態生理に関係する環境因子の一つとして基礎・臨床の両面での研究が必要とされている。

A．研究目的

2017年に我々が行った油症患者 140 人を対象とした睡眠障害の調査では、不眠症状とレストレスレッグス症候群/Willis-Ekbom 病（restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease：RLS/WED）は高率であった。また、高いダイオキシン類血中濃度と RLS/WED の症状とは、睡眠の質の低下に影響を及ぼして

いた¹。この研究は、ダイオキシン類が睡眠の質の低下に関わりうることを示した世界で初めての報告であったが、油症の主要原因物質の 2,3,4,7,8- PeCDF のみとの関連性を検討しており、その他の異性体を含めた毒性との関連は評価していなかった。また、対象者は一部の地域の 140 人のみであった。

そこで、今回、ダイオキシンの毒性と

不眠, RLS/WED との関連性をより多数例で明らかにするために本研究を計画した。毎年行われている全国の油症認定患者を対象とする実態調査に不眠と RLS/WED に関連する症状を質問する項目を追加して, 1,410 人から回答・同意を得た。ダイオキシン類の血中濃度はこれまで測定されている 21 異性体の測定結果を今回のデータと突合した。その結果, ダイオキシン類の毒性は油症患者で認められる明らかに高い範囲だけでなく, 一般住人でも観察されるより低いレベルにおいても, 入眠困難や睡眠維持困難と関連していることが明らかとなった。また, RLS/WED 関連症状も入眠困難や睡眠維持困難と関連していた。

B. 研究方法

対象および倫理面への配慮

各都道府県が把握している 2018 年 3 月時点の油症認定患者 1,588 を対象に郵送で調査協力を依頼し, 研究参加の同意と質問票の回答が得られた 1410 人 (男性 665 人, 女性 745 人) のなかで, これまでダイオキシン類血中濃度測定が行われていた 899 人を解析対象とした。解析対象は男性 416 人, 女性 483 人であった。本研究は九州大学医系地区部局臨床研究倫理審査委員会の承認を得て行った (許可番号 30 - 384)。

評価項目

質問票の回答から得られた, 年齢, 性別, body mass index (BMI), 飲酒習慣, 喫煙習慣, 1 日の歩行時間, 運動習慣, 1 日の野菜摂取量, 1 日の果物摂取量, 睡眠時間, 不眠症状, 日中の眠気, 及び RLS/WED 関連症状を解析に使用した。習慣性飲酒者は週 3 回以上, 1 回に純エタノール換算で 20g 以上の飲酒者とした。

不眠症状は入眠困難 (difficulty

initiating sleep : DIS), 睡眠維持困難 (difficulty maintaining sleep : DMS), 及び早朝覚醒 (wake up too early : WE) の有無について尋ねた。DIS, DMS, 及び WE のいずれかの症状を訴える者を不眠症状ありとした。また, DIS もしくは DMS のいずれかの症状を有する者を difficulty initiating and/or maintaining sleep (DIMS) 群とした。

RLS/WED の症状に関しては, 下肢を主体とする動かしたい衝動感がある者で, 症状は安静時に出現し動かすことで軽減し, 症状は朝以外の時間帯に多い者を RLS/WED が疑われる者 (RLS/WED 群) とした²。下肢を主体とする動かしたい衝動感のみで, その他の症状をすべて含まない者を leg motor restlessness (LMR) 群とした³。それ以外の者は non-LMR 群とした。

ダイオキシン類の血中濃度測定は高分解能ガスクロマトグラフィ/高分解能質量分析 (high-resolution gas chromatography/high-resolution mass spectrometry : HRGC/HRMS) を用いて行った⁴。WHO は polychlorinated dibenzo-p-dioxin (PCDD), polychlorinated dibenzofuran (PCDF), 及び polychlorinated biphenyl (PCB) のうちダイオキシン類特有の毒性を有するものをダイオキシン類と定めている。ダイオキシン類の各異性体の毒性 (毒性等量 (toxic equivalent quantity : TEQ)) は最も毒性が強いダイオキシンである 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin に対する毒性相対値を示す毒性等価係数 (toxic equivalency factors : TEFs) に基づき計算される (Van den Berg et al. 2006)。今回の検討では 2005 年に WHO が発表した TEFs を用いた。各異性体の TEQ は脂肪重量当たりの定量結果に TEF

を乗じて算出し，ダイオキシン類の総合的な毒性評価は，その総和（総 TEQ）が用いられる．今回は 21 の異性体の TEQ から総 TEQ を計算した．油症患者におけるダイオキシン類血中濃度は 3 年に 1 回測定されているが，その排出半減期は予想以上に長く，最近の研究では特に血中濃度が高値であるもので半減期が延長している例も確認されている⁵⁻⁷．そのため，本研究では間近の調査で得られたダイオキシン類血中濃度⁸と突合して検討した．

統計処理

データ解析は R ver. 3.4.1 と EZR ver. 1.36⁹ を用いて行った．正規性の検定は Shapiro-Wilk 検定を行った．連続変数である年齢，BMI，ダイオキシン類血中濃度及び TEQ は正規性を認めなかったため，代表値とそのばらつきは median（interquartile range: IQR）で示した．2 群間の比較は Mann-Whitney の U 検定を行った．3 群間の比較は Kruskal-Wallis の検定を行い，post-hoc test は Steel-Dwass の多重比較を用いた．名義変数間の独立性の検定は Fisher の正確確率検定を行った．3 群以上を有する名義変数間の独立性の検定は Fisher の正確確率検定では計算が困難であり，2 検定を用いた．その際に数が 10 未満と少ないセルが存在する場合には 2 つの群を加算処理して検定を行った．有意水準は 0.05 とした．

DIMS に対するダイオキシン類毒性と RLS/WED 関連症状の影響はロジスティック回帰分析を用いて解析した．総 TEQ は四分位数毎（< 20 (reference: ref), 20-35, 35-62, 62 pg-TEQ/g lipid）にカテゴリー化した．単変量解析を行った後に，性別，年齢，BMI，習慣性飲酒，及び喫煙状況で調整したオッズ比（95%

confidence interval: CI）を算出した．年齢は 4 分位数毎（< 57 (ref), 57-64, 64-76, 76）にカテゴリー化し，BMI は BMI < 25 kg/m² (ref), BMI 25 kg/m² に 2 分割した．習慣性飲酒は非習慣性飲酒を，喫煙習慣は喫煙習慣がなかった者を，さらに RLS/WED 関連症状では non-LMR 群を reference とした．

C．研究結果

不眠及び RLS 関連症状の有症状率 (Table 1)

DIS, DMS, 及び WE はそれぞれ 273 人 (30.4%), 402 人 (44.7%), 及び 283 人 (31.5%) に認められた．いずれかの不眠症状を有する者は 584 人 (65.0%) と高率で，508 人 (56.5%) は DIS もしくは DMS を有していた．日中の眠気を自覚している者は 387 人 (43.0%) であった．RLS/WED に対する質問は回答が不十分であった 68 人を除いた 831 人を対象に検討した．RLS/WED が疑われる者は 76 人 (9.1%) で，LMR を判定された者は 299 人 (36.0%) であった．

性差 (Table 1, 2)

男性と女性の年齢の中央値（interquartile range: IQR）はそれぞれ 65 (58-77), 67 (59-78) で有意な男女差は認めなかった ($p = 0.15$)．男女の BMI の中央値 (IQR) はそれぞれ 23.0 (21.5-25.4), 22.2 (20.1-24.6) kg/m² と男性が高値であった ($p < 0.001$)．男性では習慣性飲酒者，飲酒者が多く ($p < 0.001$)，女性では野菜や果物摂取量が多かった ($p < 0.001$)．1 日に 90 分以上歩行している者や，運動習慣は有意な性差を認めなかった（それぞれ $p = 0.05$, $p = 0.21$)．

睡眠時間は女性が男性と比較して短時間睡眠者が多い傾向であったが統計

学的に有意ではなかった ($p = 0.06$). DIS と DMS を訴える者は女性で有意に多いものの(それぞれ $p < 0.001$, $p = 0.01$), WE は有意な性差を認めなかった ($p = 0.67$). RLS/WED 関連症状に関しては有意な性差を認めなかった ($p = 0.38$). 女性のダイオキシン類血中濃度は男性と比較して有意に高値であった. 油症の主たる原因物質である 2,3,4,7,8-PeCDF の中央値 (IQR) は男性と女性でそれぞれ 20.5 (11.0-44.0), 38.3 (15.4-115.7) pg/g lipid であった ($p < 0.001$). 総 TEQ の中央値 (IQR) は男性と女性でそれぞれ 30 (18-51), 40 (23-76) pg-TEQ/g lipid であった ($p < 0.001$).

ダイオキシン類血中濃度 (Table 2, 3)

PCDDs, PCDFs, 及び PCBs のそれぞれの TEQ の中央値は総 TEQ の中央値の概ね 1/3 を占めていた. 総 TEQ は四分位数毎 (Q1-Q4: < 20 , 20-35, 35-62, 62 pg-TEQ/g lipid) にカテゴリー化した .Q4 では男性が少なくなり ($p < 0.001$), 習慣性飲酒者と喫煙者が少なかった (それぞれ $p = 0.001$, $p < 0.001$). 年齢は総 TEQ が高値となるほど高値となっていた ($p < 0.001$). 1 日の野菜摂取量と果物摂取量は総 TEQ が高値の群で多くなる傾向が認められた ($p < 0.001$).

睡眠時間は総 TEQ が高値となると長くなる傾向が認められた ($p < 0.001$). DIS と DMS を訴える者は Q4 で有意に多いものの ($p < 0.001$), WE は有意差を認めなかった ($p = 0.79$). また, 一般住民でも認められる Q2 においても DIS や DMS は Q3 と同程度に高率であった. RLS/WED 関連症状に関しては RLS/WED 群は有意な傾向を認めないものの, LMR 群は総 TEQ が高値をなるほど多くなる傾向が認められた ($p = 0.01$).

不眠症状 (Table 4-7)

DIS, DMS, 及び WE のいずれの不眠症状の有無 (Table 4, 5) よりも, DIMS の有無 (Table 6, 7) で 2 群にカテゴリー化することで 2 群間の差異が明瞭であった. DIMS 群では男性が少なく ($p < 0.001$), 年齢は高値であった ($p < 0.001$). 身体活動性や野菜摂取量との関連は認めなかったが, 非 DIMS 群では果物摂取量が少ない傾向が認められた ($p = 0.002$). DIMS 群では短時間睡眠傾向が認められた ($p < 0.001$), 日中の眠気を自覚している者が多かった ($p < 0.001$). また, RLS/WED 関連症状では DIMS 群で LMR 群が多い傾向が認められた ($p < 0.001$). ダイオキシン類の血中濃度は 2,3,4,7,8-PeCDF をはじめとてほとんどの異性体で DIMS 群が有意に高値であった. 総 TEQ の中央値 (IQR) は DIMS 群と Non-DIMS 群でそれぞれ 39 (23-71), 30 (17-51) pg-TEQ/g lipid と DIMS 群で有意に高値であった ($p < 0.001$).

RLS/WED 関連症状 (Table 8, 9)

Non-LMR 群と比較すると RLS/WED 群以上に LMR 群において短時間睡眠傾向で ($p < 0.001$), 不眠症状を有する者が多く ($p < 0.001$), 日中の眠気を自覚している者が多かった ($p < 0.001$).

2,3,4,7,8-PeCDF の中央値 (IQR) は non-LMR 群, LMR 群, 及び RLS/WED 群でそれぞれ 22.5 (12.1-59.6), 29.0 (15.0-85.2), 及び 29.3 (10.6-82.2) pg/g lipid と LMR 群で non-LMR 群と比較して有意に高値であった ($p = 0.01$) が, RLS/WED は他の 2 群と統計学的に有意差を認めなかった (vs. non-LMR 群 $p = 0.81$, vs. LMR 群 $p = 0.58$). 総 TEQ の中央値 (IQR) は non-LMR 群, LMR 群, 及び RLS/WED 群でそれぞれ 31 (18-54), 39 (23-69), 及び 32 (19-59) pg-TEQ/g lipid と LMR 群で non-LMR 群と比較して

有意に高値であった ($p = 0.002$) が、RLS/WED は他の 2 群と統計学的に有意差を認めなかった (vs. non-LMR 群 $p = 0.88$, vs. LMR 群 $p = 0.30$) .

不眠症状に対するロジスティック回帰分析 (Table 10)

DIMS に対するダイオキシン類の総 TEQ と RLS/WED 関連症状の影響を明らかにするために、年齢、性別、BMI、習慣性飲酒、及び喫煙状況で調整したロジスティック回帰分析を行った。総 TEQ の first quartile の < 20 pg-TEQ/g lipid を reference とするといずれの四分位も DIMS に対するオッズ比 (odds ratio: OR) は有意に高値であった。総 TEQ の fourth quartile の 62 pg-TEQ/g lipid の DIMS に対する OR (95% CI) が 2.09 (1.24-3.53) と高いだけでなく、一般住民でも認められることがある second quartile の $20-35$ pg-TEQ/g lipid においても DIMS の OR は 1.89 (1.23-2.89) と関連性が認められた。RLS/WED 関連症状では non-LMR 群を reference とすると LMR 群、RLS/WED 群いずれも OR (95% CI) は 2.35 (1.71-3.24), 1.74 (1.04-2.91) と DIMS との関連していた。

D. 考察

本研究はダイオキシンの被害者である油症患者における全国規模で行った初めての不眠に関する調査である。ダイオキシン類の毒性が高いことは入眠困難や睡眠維持困難といった不眠のリスクを高めるだけでなく、一般住民でも観察される範囲の血液中のダイオキシン類レベルにおいても不眠のリスクを高めていることは注目すべきである。さらに RLS/WED とは質問票で判断されないものの、下肢を動かしたい衝動感を有する LMR 群は不眠症状と関わっていた。今後、

LMR 群のより詳細な検討が必要とされている。

ダイオキシンと不眠

油症患者における不眠の有症状率は日本人成人と比較すると明らかに高率である。今回の対象者と同年齢層である 50 歳以上の日本人成人の DIS と DMS はそれぞれ男性では $6.4-16.1\%$, $13.5-29.0\%$, 女性では $13.5-31.5\%$, $16.2-32.3\%$ と報告されている^{10,11}。140 人の油症患者に直接聞き取り調査を行った結果では中等症以上の重度の DIS と DMS の有症状率が今回の結果とほぼ同じであった。軽症例まで含めると DIS と DMS はそれぞれ 54.0% と 65.0% とさらに高率であった¹。今回は不眠症状の重症度までは質問していないが、不眠の重症度まで確認すると有症状率は今回の調査でもさらに高率となるかもしれない。

ダイオキシン類血中濃度が高まり、その毒性の指標である TEQ が高値となると不眠症状が顕在化していることは注目に値する。ダイオキシン類が直接中枢神経における睡眠・覚醒に影響を及ぼしているかどうかについての基礎的な研究は行われていない。しかしながら、複数の研究成果がダイオキシン類の睡眠・覚醒系へ影響する可能性を示している。ダイオキシン類の核内受容体である aryl hydrocarbon receptor (AHR) は視床下部から脳幹の神経系に発現している¹²。ダイオキシン類は AHR を介して異物代謝に関わる遺伝子を含む様々な遺伝子発現を調節している¹³。モノアミン系ではダイオキシン投与でチロシン合成酵素発現が高まり^{14,15}、脳内のドパミン、ノルアドレナリン、セロトニンの増加が実験的に確認されている¹⁶。モノアミン系は覚醒時に活動し、睡眠時には活動が低下する¹⁷。ダイオキシン暴露はモ

ノアミン系の活性化を介して不眠症における過覚醒状態¹⁸⁻²⁰をもたらすことが懸念される。

時計遺伝子とAHRとのクロストークも不眠の病態に影響する可能性がある。AHR系の活性化は視交叉上核(suprachiasmatic nucleus: SCN)における時計遺伝子発現の振幅を減少させる。逆に、AHR系の抑制はSCNにおける発振機構の振幅を増加させる²¹。睡眠・覚醒リズムは時計遺伝子群の発現の発震機構による概日リズムプロセスにより調整されている²²。ダイオキシン類はこの概日リズム形成の発震機構を減弱させることで不眠に影響することが推察される。

今回の検討において一般住民、健常者でも確認されるダイオキシン類血中濃度範囲内^{8,23}でも、総TEQが高まると不眠のリスクを高めていた。平均年齢(±SD)68.1±5.4歳の一般住民127人の総TEQの中央値(最小値-最大値)は31(12-100)pg-TEQ/g lipidと報告されている⁸。今回の油症認定患者における総TEQの中央値(最小値-最大値)は35(5-564)pg-TEQ/g lipidであった。健常者と比較すると油症患者の総TEQは著しく高値の者が認められる一方で、一般住民と同程度の結果の者も認められた。総TEQ値がsecond quartileの範囲でも不眠のリスクが高まっていることは、一般住民の不眠の病態にダイオキシンの影響が無視できない。

ダイオキシンとRLS/WED

今回の検討ではRLS/WED群以上にLMR群が不眠と関わっていた。LMR群と判定された者の中に相当数のRLS/WED患者が混在する可能性には配慮が必要である。先のパイロット研究において質問票のみではRLS/WEDの主要症状を満たす者は

12.9%であったが、医師の問診で病状を確認したところ、30.7%がRLS/WEDの診断基準を満たしていた¹。LMR群に分類されていたものに、重症患者でRLS/WEDの典型的な日内変動を認めない者や、動きで容易には症状軽減が得られない者が含まれていた。この点はRLS/WEDの診断において注意すべき点であり²、今後、LMR群のより詳細な評価が望まれる。筋肉痛、攣縮、及び四肢のしびれは油症患者で高頻度であり、これらの症状の一部はRLS/WEDと関連していることが推察される。

日本人のRLS/WEDの有病率は1.8%と報告されており²⁴、油症患者では日本人成人よりもRLS/WEDの有病率が高いものと考えられる。油症におけるRLS/WEDの病態生理においてダイオキシン類のドパミン神経系への影響が想定される。ダイオキシン投与により培養細胞や動物実験で中枢神経系でドパミン合成が高まるものの、長期にわたるダイオキシン暴露は神経系の酸化的ストレスを高めることが報告されている¹⁴⁻¹⁶。ダイオキシン類によるドパミン神経系への慢性的な酸化ストレスはドパミン神経系の機能異常や細胞死をもたらすことが懸念される。

本研究の限界

本研究は限界として、まず、油症患者における生活状況については回答されていたが、併存する精神・身体疾患についての情報は不十分な状態で、今回の解析に利用できなかった。当然ながら不眠の問題は併存疾患により影響をうけることが予想される。多変量解析において主要な併存疾患の影響も考慮される必要がある。また、服用している薬剤についても確認されていない。睡眠薬だけでなく、多数の薬剤が不眠には影響する。

ドパミン系に影響する薬剤であれば RLS/WED とも関連する。服用中の薬剤情報も考慮される必要がある。さらに、今回は油症患者対象に行われた調査であり、健常者との比較は行われていない。一般住民においてもダイオキシン類血中濃度や TEQ が不眠を含む睡眠・覚醒障害と関わるのかについても検討される必要がある。

E . 結論

油症患者における不眠の有症状率は高率であり、ダイオキシン類血中濃度から算出した毒性が最も高い群でそのリスクは最大であった。さらに、一般住民でも確認されるダイオキシン類血中濃度範囲内でも、総 TEQ が高まると不眠のリスクを高めていた。ダイオキシン類は、人工的に合成されるのみならず、住宅火災、森林火災、火山噴火により生成されている^{25,26}。ダイオキシン類は古来より自然界にも存在し、生体内には異物代謝システムを構築して対応している。ダイオキシンと多くの疾患との関連が精力的に検討されてきたが、睡眠・覚醒を含めた中枢神経系に対するダイオキシン類の影響についてはほとんど検討されていない。ダイオキシン類と睡眠・覚醒との諸問題は、油症患者だけでなく一般住民の不眠を含めた睡眠・覚醒障害の病態生理の一部として基礎と臨床の両面での研究が必要とされている。

F . 研究発表

1 . 論文発表

Kondo H, Tanio K, Nagaura Y, Nagayoshi M, Mitoma C, Furue M, Maeda T. Sleep disorders among Yusho patients highly intoxicated with dioxin-related compounds: A 140-case series.

Environmental Research. 2018 Oct; 166: 261-68.

2 . 学会発表

- 1 近藤英明, 谷尾恵子, 長浦由紀, 永吉真子, 三苫千景, 古江増隆, 前田隆浩: ダイオキシンによる健康被害としての不眠. 第 9 回九州睡眠研究会 (2018 年 2 月 24 日, 福岡)
- 2 近藤英明, 谷尾恵子, 長浦由紀, 永吉真子, 三苫千景, 古江増隆, 前田隆浩: ダイオキシンによる健康被害である油症における不眠とレストレスレッグス症候群. 第 9 回日本プライマリ・ケア連合学会学術大会 (2018 年 6 月 16 日~17 日, 三重)
- 3 近藤英明, 谷尾恵子, 長浦由紀, 永吉真子, 三苫千景, 古江増隆, 前田隆浩: ダイオキシンによる健康被害である油症患者における睡眠障害の実態. 日本睡眠学会第 43 回定期学術集会 (2018 年 7 月 11 日~13 日, 札幌)
- 4 近藤英明, 谷尾恵子, 長浦由紀, 永吉真子, 三苫千景, 古江増隆, 前田隆浩: ダイオキシンによる健康被害である油症患者における睡眠障害の実態. 第 1 回長崎睡眠呼吸障害セミナー (2018 年 8 月 4 日, 長崎)
- 5 近藤英明, 谷尾恵子, 長浦由紀, 永吉真子, 三苫千景, 古江増隆, 前田隆浩: ダイオキシンによる健康被害である油症患者における睡眠障害の実態. 不眠研究会第 34 回研究発表会 (2018 年 11 月 17 日, 東京)

G . 知的財産権の出願・登録状況

なし

謝辞

本研究に関してはデータ提供に関して、厚生労働省並びに福岡県保健環境研究所管理部 企画情報管理課の新谷俊二氏に御協力頂いた。九州大学病院油症ダイオキシン研究診療センター看護師の中村優子氏にはデータの匿名化作業に関わって頂いた。同センターメディカルソーシャルワーカーの谷尾恵子氏には立案の際に御協力頂いた。同センターの勝野裕子氏と九州大学医学部皮膚科学教室の梶嶋啓子氏には各種事務手続きでお世話になった。同センターの三苦千景准教授と古江増隆センター長には御助言を頂いた。最後に、本研究に御協力頂いた油症認定患者さん、及び御関係の皆様深く感謝申し上げます。なお、本研究は厚生労働科学研究費補助金「食品を介したダイオキシン類等の人体への影響の把握とその治療法の開発等に関する研究」(課題番号：H30-食品-指定-005)に負うものである。ここに記して謝意を表する。

参考文献

- 1 Kondo, H. *et al.* Sleep disorders among Yusho patients highly intoxicated with dioxin-related compounds: A 140-case series. *Environmental research* **166**, 261-268, doi:<https://doi.org/10.1016/j.envres.2018.05.033> (2018).
- 2 Allen, R. P. *et al.* Restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease diagnostic criteria: updated International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) consensus criteria--history, rationale, description, and significance. *Sleep medicine* **15**, 860-873, doi:10.1016/j.sleep.2014.03.025 (2014).
- 3 Gjerstad, M. D., Tysnes, O. B. & Larsen, J. P. Increased risk of leg motor restlessness but not RLS in early Parkinson disease. *Neurology* **77**, 1941-1946, doi:10.1212/WNL.0b013e31823a0cc8 (2011).
- 4 Iida, T. & Todaka, T. Measurement of dioxins in human blood: improvement of analytical method. *Industrial health* **41**, 197-204 (2003).
- 5 Matsumoto, S. *et al.* Change in decay rates of dioxin-like compounds in Yusho patients. *Environmental health : a global access science source* **15**, 95, doi:10.1186/s12940-016-0178-0 (2016).
- 6 Matsumoto, S. *et al.* Unexpectedly long half-lives of blood 2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofuran (PeCDF) levels in Yusho patients. *Environmental health : a global access science source* **14**, 76, doi:10.1186/s12940-015-0059-y (2015).
- 7 Matsumoto, S. *et al.* Variation in half-life of penta-chlorodibenzofuran (PeCDF) blood level among Yusho patients. *Chemosphere* **77**, 658-662, doi:10.1016/j.chemosphere.2009.08.009 (2009).
- 8 香月進 *et al.* 油症患者血液中の PCDF 類実態調査. 56-70 (2018).
- 9 Kanda, Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone marrow transplantation* **48**, 452-458, doi:10.1038/bmt.2012.244 (2013).
- 10 Doi, Y., Minowa, M., Okawa, M. & Uchiyama, M. Prevalence of sleep disturbance and hypnotic medication use in relation to sociodemographic factors in

- the general Japanese adult population. *Journal of epidemiology* **10**, 79-86 (2000).
- 11 Kaneita, Y. *et al.* Excessive daytime sleepiness among the Japanese general population. *Journal of epidemiology* **15**, 1-8 (2005).
- 12 Petersen, S. L. *et al.* Distribution of mRNAs encoding the arylhydrocarbon receptor, arylhydrocarbon receptor nuclear translocator, and arylhydrocarbon receptor nuclear translocator-2 in the rat brain and brainstem. *The Journal of comparative neurology* **427**, 428-439 (2000).
- 13 Wu, D. & Rastinejad, F. Structural characterization of mammalian bHLH-PAS transcription factors. *Current opinion in structural biology* **43**, 1-9, doi:10.1016/j.sbi.2016.09.011 (2016).
- 14 Akahoshi, E., Yoshimura, S., Uruno, S. & Ishihara-Sugano, M. Effect of dioxins on regulation of tyrosine hydroxylase gene expression by aryl hydrocarbon receptor: a neurotoxicology study. *Environmental health : a global access science source* **8**, 24, doi:10.1186/1476-069x-8-24 (2009).
- 15 Tanida, T. *et al.* Fetal exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin transactivates aryl hydrocarbon receptor-responsive element III in the tyrosine hydroxylase immunoreactive neurons of the mouse midbrain. *Journal of applied toxicology : JAT* **34**, 117-126, doi:10.1002/jat.2839 (2014).
- 16 Byers, J. P., Masters, K., Sarver, J. G. & Hassoun, E. A. Association between the levels of biogenic amines and superoxide anion production in brain regions of rats after subchronic exposure to TCDD. *Toxicology* **228**, 291-298, doi:10.1016/j.tox.2006.09.009 (2006).
- 17 Scammell, T. E., Arrigoni, E. & Lipton, J. O. Neural Circuitry of Wakefulness and Sleep. *Neuron* **93**, 747-765, doi:10.1016/j.neuron.2017.01.014 (2017).
- 18 Edinger, J. D., Means, M. K. & Krystal, A. D. Does physiological hyperarousal enhance error rates among insomnia sufferers? *Sleep* **36**, 1179-1186, doi:10.5665/sleep.2882 (2013).
- 19 Vgontzas, A. N. *et al.* Chronic insomnia is associated with nyctohemeral activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: clinical implications. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* **86**, 3787-3794, doi:10.1210/jcem.86.8.7778 (2001).
- 20 Stepanski, E., Zorick, F., Roehrs, T., Young, D. & Roth, T. Daytime alertness in patients with chronic insomnia compared with asymptomatic control subjects. *Sleep* **11**, 54-60 (1988).
- 21 Jaeger, C. & Tischkau, S. A. Role of Aryl Hydrocarbon Receptor in Circadian Clock Disruption and Metabolic Dysfunction. *Environmental health insights* **10**, 133-141, doi:10.4137/ehi.s38343 (2016).
- 22 Takahashi, J. S. Molecular components of the circadian clock in mammals. *Diabetes, obesity & metabolism* **17 Suppl 1**, 6-11, doi:10.1111/dom.12514 (2015).
- 23 Todaka, T., Hirakawa, H., Hori, T., Tobiishi, K. & Iida, T. Improvement in dioxin analysis of human blood and their concentrations in blood of Yusho patients. *Journal of Dermatological Science Supplement* **1**, S21-S28, doi:<https://doi.org/10.1016/j.descs.2005.03.004> (2005).
- 24 Nomura, T., Inoue, Y., Kusumi, M.,

Uemura, Y. & Nakashima, K. Prevalence of restless legs syndrome in a rural community in Japan. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* **23**, 2363-2369, doi:10.1002/mds.22274 (2008).

25 Salamanca, M., Chandia, C. & Hernandez, A. Impact of forest fires on the concentrations of polychlorinated dibenzo-p-dioxin and dibenzofurans in coastal waters of central Chile. *The Science of the total environment* **573**, 1397-1405, doi:10.1016/j.scitotenv.2016.07.113 (2016).

26 Organtini, K. L. *et al.* Quantitative Analysis of Mixed Halogen Dioxins and Furans in Fire Debris Utilizing Atmospheric Pressure Ionization Gas Chromatography-Triple Quadrupole Mass Spectrometry. *Analytical chemistry* **87**, 10368-10377, doi:10.1021/acs.analchem.5b02463 (2015).