

## 油症などにみられるPCB, PCDF の人体に対する毒性 影響

増田, 義人  
第一薬科大学健康化学教室

<https://doi.org/10.15017/14908>

---

出版情報：福岡醫學雑誌. 100 (5), pp.141-155, 2009-05-25. 福岡医学会  
バージョン：  
権利関係：



## 油症などにみられる PCB, PCDF の人体に対する毒性影響

第一薬科大学 健康化学教室

増 田 義 人

### Toxic Effects of PCB/PCDF to Human Observed in Yusho and Other Poisonings

Yoshito MASUDA

*Daiichi College of Pharmaceutical Sciences  
22-1 Tamagawa-cho, Minami-ku, Fukuoka 815-8511*

**Abstract** Yusho PCB poisoning occurred in 1968, when the human environment had been polluted with PCBs and related compounds. The causal rice oil was contaminated with large amounts of PCBs and PCDFs by accidental leakage at the rice oil producing Kanemi Company on February 7–15, 1968. Much less concentrations of PCBs were identified in the rice oil produced and shipped from the Company before and after the critical days. Concentration trend of PCBs and TEQ in human body were examined for 40 years from 1968 to present. Concentrations in the blood of heavily exposed Yusho patients and normal Japanese were PCBs : 80 and 1.5  $\mu\text{g/g-fat}$ , and TEQ : 60 and 0.1  $\text{ng/g-fat}$ , respectively, in 1969, and decreased to PCBs : 1 and 0.2  $\mu\text{g/g-fat}$ , and TEQ : 0.5 and 0.02  $\text{ng/g-fat}$ , respectively, in 2007. PCBs and PCDFs have been persistently retained in human body for 40 years. Serious cases of Yusho and Yucheng having very high PCB, PCDF concentrations in blood have suffered from severe chloracne, pigmentation, eye discharge and others at the first stage and recovered very slowly with a lapse of several years. However, their hormone mediated signs and symptoms, such as high triglyceride and thyroxin levels in serum, disorder of immunoglobulin, goiter, decrease of sperm mobility, disorder of teeth and joints conditions, decrease of IQ score in children, headache and numbness, etc, are persisting for more than 30 years. The residents in East Slovakia who have been exposed to PCBs wasted from a PCB factory and have about 3 times higher blood PCB concentrations than the controls, have suffered from disorder of FT4 and T3 levels in serum, disorder of thyroid gland and thymus, dental defects in enamel developmental, hearing impairment at low frequency tone, tendency to diabetes and others. Residents in the Great Lakes area, USA, whose blood PCB levels are estimated to be higher than other places, have shown disorder of thyroid, T4, TSH levels, endometriosis, joint disorder, and low IQ score in children. The levels of PCBs and PCDFs in the blood of Yusho patients and Controls are compared to the normal levels of estradiol, testosterone and thyroxin. In the blood of Yusho patients, concentrations of single congeners of PCB118, PCB153, PCB156 and PentaCDF are high enough to disturb the hormonal effects. Blood PCB concentrations in normal Japanese are higher than the FT3 and FT4 levels, indicating hormonal disturbance will be easily produced. PCBs are metabolized to produce HO-PCBs, which bind to TTR and retain in blood medium. Blood HO-PCB concentrations in Yusho patients and normal persons are higher than the FT3, FT4 levels in serum. Therefore, the hormonal effects of thyroxin will be disturbed in Yusho and normal persons. As HO-PCB will be easily transferred to fetus through placenta, fetus development will be possible to be disturbed. In Yusho and other cases, PCBs and TEQ (PentaCDF, PCB118 etc) were ingested together and the strong enzyme inducers of PentaCDF and others have metabolized PCBs to HO-PCBs, which have retained in the blood. Complex reactions of PCDFs, PCBs and HO-PCBs have disturbed the hormonal effects and the induced symptoms and diseases would have been caused.

## はじめに

日本のポリ塩化ビフェニル (PCB) 生産供給は 1954 年に始まり、生産量は年ごとに増加し 1970 年には 1 万 1 千トンに達したが、1972 年に PCB の生産と使用が同時に中止された。それまでの PCB 総供給量は約 6 万トンになった。その生産量の増加とともに我が国の PCB による環境汚染は相当に深刻なものになった。PCB は安定な化合物であり、分解されにくく、油脂に溶けやすい性質のために、廃棄された PCB は非常に長期間環境中に残留した。環境汚染の PCB はプランクトン、魚類、動物と連携する食物連鎖により汚染濃度は順次高くなった。魚介類などの食品を通して人体の PCB 体内汚染濃度も上昇し 1970 年ごろが最も高くなっていった<sup>1)</sup>。PCB の生産と人体汚染が最も高くなる少し前の 1968 年に油症事件が起きた。油症は PCB 及び PCB の異常な加熱により生じたポリ塩化ジベンゾフラン (PCDF)、ポリ塩化クオターフェニル (PCQ) などの混合物による中毒事件であることが判明した。油症では摂取された PCB、PCDF は体内に高濃度に蓄積され、その排出が非常に遅いので 40 年経過した現在まで継続している。初めは塩素座そう、色素沈着、眼脂過多など油症特有の症状を呈していたが、時間経過とともに変化して、ホルモン異常による症状は続いている。一般人も PCB 環境汚染のためにはかなりの PCB を体内に蓄積しており、場所によっては PCB による毒性影響がみられた。油症及び一般人の体内 PCB 濃度及び症状を比較しながら 40 年間の変遷について考察する。

## 実験方法及び引用資料

### 1. ライスオイルの PCB 分析

福岡地方検察庁小倉支部から依頼されたカネミ瓶入りライスオイルを 1972 年当時としては最新の電子捕獲検出器付ガスクロマト装置 (ECD-GC) で分析した。概略の分析方法は、ライスオイルのアルカリ分解、ヘキサン抽出後シリカゲルカラムで PCB の分離、ECD-GC による PCB の検出である<sup>2)</sup>。カネクロール 400 (KC-400) を標準物質とし、ピーク高さの合計で定量分析した。

### 2. 福岡県油症一斉検診における血液中 PCB、PCDF の分析

PCB の分析は 1974 年から 1987 年までは ECD-GC で KC-400 + KC-500 (1 : 1) を標準とするピーク高さ法、1988 年から数値化法が用いられピーク毎の定量分析が行われた。1995 年以降は内標準物質を使用する ECD-GC 又はガスクロマトグラム質量分析装置 (GC-MS) で分析された。PCDF の分析は PCDF 内標準を用いる高分離能ガスクロマトグラフ・高分解能質量分析装置が用いられた<sup>3)</sup>。

### 3. 血液中水酸化 PCB (HO-PCB) の分析

HO-PCB 分析法の概略は次の通り。血清 2 ~ 3 g に塩酸及び 2-プロパノールを加え、n-ヘキサン + メチル  $\gamma$ -ブチルエーテル溶液で抽出した。有機溶媒層を 1% 塩化カリウム溶液で洗浄した後、ヘキサン溶液を水酸化カリウム・エタノール溶液に通して分配分離した。フェノール層はジアゾメタンでメチル化した後、硫酸で洗浄し、硫酸・シリカゲルカラムを通してクリーンアップした。MeO-PCB 溶液を ECD-GC で分析した<sup>4)</sup>。

### 4. PCB 中毒及びダイオキシン毒性に関する文献

ダイオキシン類の耐容 1 日摂取量 (TDI) を決定する会議：世界保健機関 (WHO) 1990 年、厚生省 1996 年、環境庁 1997 年、WHO 1998 年、及び中央環境審議会 1999 年において審議に使用された文献等<sup>1)</sup>。

国際ダイオキシン会議 (1980 年から 2008 年まで毎年開催されている会議) における油症に関連する論文。

日本及び台湾の油症、スロバキア東部の PCB 中毒、一般環境汚染レベルの PCB 等の健康影響などに関する論文等。

## 結果と考察

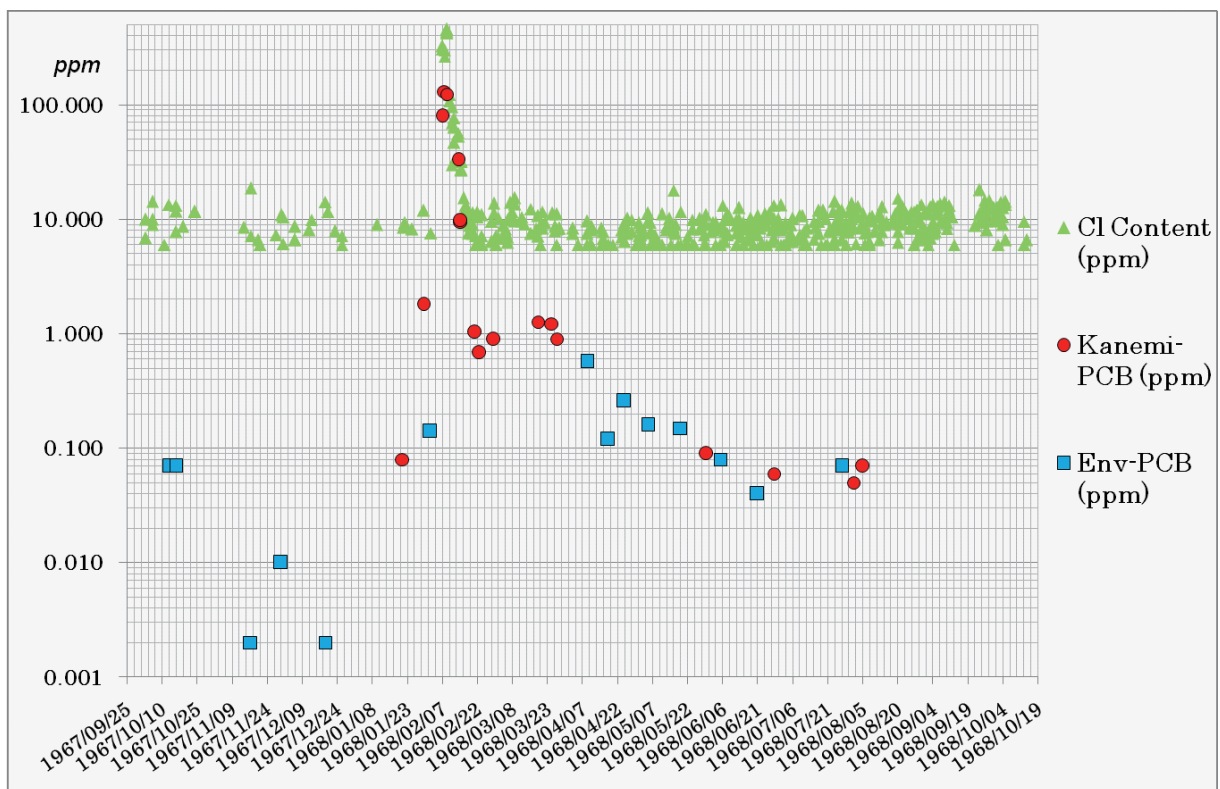
### 1. 油症発生当時の PCB 汚染の状況

PCB は化学的に安定で、不燃性であり、電気絶縁性が高い化合物であるので、安全なものとしてコンデンサなどの電気絶縁油、工場の熱媒体、合成樹脂の難燃剤などに使用された。我が国では 1954 年頃より PCB の生産がはじまり、1972 年ま

での18年間で約59,000トン生産された<sup>5)</sup>。PCBが油症の原因物質であることが1968年に解明されたにもかかわらず、PCBの生産量は1970年まで増加していた。当時はPCBの人体に対する有害性は殆ど考えられていなかったようだ。その後、PCBは環境を汚染し、魚などの食品を通して人体にも蓄積されることが分かった。PCBのマイクロカプセル乳剤を紙に塗布した感圧複写紙がヒトの手に触れる日常の事務室などで使用されていた。感圧複写紙を取り扱った人にはPCBが手に付着し、石鹸で洗ってもとれにくいことが分かった<sup>6)</sup>。1972年からPCBの製造と使用が原則禁止となった。PCBは難燃性であるので、一般環境に排出されたものは、焼却しても分解されにくく、安定な化合物であるので、環境汚染物質として環境中に長期間残留した<sup>7)</sup>。魚介類及び感圧複写紙などに含まれるPCBを分析するときには、試料をヘキサンで抽出した後PCBをクリーンアップして取り出しECD-GCで定量分析していた。それに使用するヘキサンがPCBに汚染されていたので低濃度PCBの定量分析は非常に難しかった。購入したヘキサンを直接GCに注入してみると明らか

にPCBのクロマトグラムを観察したことがある。その時はヘキサン中のPCB濃度まで考えなかったが、後ほど計算してみると最も汚染された場合では100 ppb程度と推定される。そのPCBを取り除くために、ヘキサンを洗浄したフラスコに入れ、分溜塔をつけて2回蒸留していた。そのヘキサンを濃縮してからGC-ECDに注入してPCBなどの塩素系化合物によるピークが見られないことを確かめてからPCB分析溶媒に使用した。現在では5000倍に蒸留濃縮してもPCBなどの汚染物質が検出されないと保証されたPCB分析用のヘキサンが販売されている。米糠からライスオイルを抽出する過程でヘキサンが使用されていた<sup>8)</sup>。事件当時に使用されたヘキサンもPCBに汚染されていたものと考えられる。

検察庁から提供された1967年10月3日から1968年10月14日までにカネミ倉庫から出荷されたカネミビン入油のPCBを分析した。その試料には蛍光X線分析法で測定された総塩素量のデータが付いていた。ビン入りライスオイルの総塩素濃度及びPCB濃度をFig. 1に示す。塩素量は1968年2月7日から2月15日の間に出荷され



**Fig. 1** Chlorine Content and PCB concentrations in Kanemi-bottled Oil shipped from Oct 3, 1967 to Oct 14, 1968. PCBs with GC peak pattern similar to those of the Kanemi-PCB (Red) or environmental PCB (Blue) are separately shown

たライスオイルでは 30~460 ppm の高い濃度であったが、その他の期間に出荷されたライスオイルにも 10 ppm 程度の濃度であった。この塩素量には PCB 及び有機塩素化合物だけでなく無機塩素の濃度も含まれていたと考えられる。カネミビン入り油を ECD-GC で PCB の分析をした結果、その PCB 濃度は 2 月 7 日から 2 月 9 日の間に出荷されたライスオイルでは 80~130 ppm と最も高かったが、その前後の数日間に出荷されたライスオイルにもかなり高い濃度で検出された。その他の期間に出荷されたライスオイルにも微量ながら PCB は常に検出された (Fig. 1)。その GC ピークパターンは汚染したカネミライスオイルの PCB パターンに近いものもあれば一般環境汚染の PCB ピークパターンを示すものもあった。カネミビン入り油の PCB の由来はライスオイルを抽出するときに使用されたヘキサンに混入されていた PCB 及びヘキサン抽出溶液を脱臭する工程で漏れ出た PCB が考えられる。

ライスオイルに PCB が混入された原因を究明するときに“ピンホール説”と“溶接エラー説”があった<sup>9)</sup>。カネミライスオイルの製造工程の最終段階で、ライスオイルが減圧下で加熱され脱臭される際に加熱された PCB を蛇管のピンホールからライスオイルに混入したとする“ピンホール説”と脱臭タンクのサーミスター温度計を溶接して修理する際に不注意により穴をあけてしまい PCB がライスオイルに混入した。そのライスオイルを再び加熱脱臭することで製品にした“溶接エラー説”である。カネミ倉庫から出荷されたライスオイルのうち PCB 等で汚染された濃度が高いのが 1968 年 2 月 7~10 日の数日間に集中していることから溶接エラー説の方が有力である。その時のライスオイル中の PCB のガスクロマトグラムは KC-400 の低塩素化部分が消失して高塩素化部分が増加している<sup>2)</sup>これはその時に強く高温、減圧にすれば PCB が除去できると考えて行った結果かもしれない。

## 2. PCB および PCDF の人体汚染

PCB などの工業製品に接触した経験のない一般の人の脂肪組織および母乳から PCB が検出されたのは 1972 年である。母乳中の PCB 濃度は 10~100 ppb 程度であり、牛乳の PCB 濃度の数倍

であった<sup>10)</sup>。これらのデータは油症ではない一般の人も食事を通してかなりの PCB に汚染されていたことを示している。その後、油症患者の脂肪組織や血液から PCB が検出され、その PCB の GC ピークパターンが一般の人のピークパターンとは異なっていることを発見した<sup>2)11)12)</sup>。ガスクロマトグラムの多数のピークを 1,1,1-trichloro-2,2-bis (4-chlorophenyl) ethane (DDT) の代謝産物 1,1-dichloro-2,2-bis (p-chlorophenyl) ethylene (DDE) の大きなピークの後に出てくるピークに 1, 2, 3, 4, 5, --- と順番に番号を付けた。油症患者の PCB は 1/2 のピーク高さの割合が一般人よりも低く、5/2 のピーク高さの割合は一般人よりも高いのが特徴であった。油症患者に特異な PCB ピークパターンを A とし、一般人と同様なピークパターンを C とし、その中間の PCB ピークパターンを B として分類された。血液 PCB 濃度とこの PCB パターンは油症患者の皮膚重症度、血清中のトリグリセライド濃度等とよく相関していたので油症診断基準に加えられた<sup>13)</sup>。PCB ピーク 1, 2 及び 5 の構造はそれぞれ 2,3', 4,4', 5-pentaCB (PCB118)、2,2', 4,4', 5, 5'-hexaCB (PCB153) 及び 2, 3, 3', 4, 4', 5-hexaCB (PCB156) であることが確かめられた<sup>14)</sup>。患者さんの血液中 PCB 濃度および PCB パターンは毎年検査されて、その変化が記録されており、40 年経過した現在まで体内に残留している<sup>3)</sup>。

PCB 製品である KC に微量含まれる PCDF を初めて検出した。微量の PCDF をクロマトグラフィーで分離し、質量分析装置で測定した。そのスペクトルは別途合成した PCDF 標準品のスペクトルと一致したので PCDF の存在が確認できた<sup>15)</sup>。未使用 KC-400 の PCDF 含量は 18 ppm であったが、PCB を約 1000 ppm 混入されていたライスオイルには 5 ppm の PCDF が検出された。KC-400 が高温で長時間加熱されて熱媒体として使用されている間に PCDF 濃度が約 200 倍に増加した後にライスオイルに混入したのと考えられる<sup>16)17)</sup>。高い温度で KC-400 を加熱すれば PCDF のほかにポリ塩化クォーターフェニル (PCQ) 及び PCQ エーテル (PCQE) も同時に生成された<sup>18)</sup>。油症患者さんの脂肪組織及び肝臓からも PCDF がそれぞれ 6~13 ppb 及び 3~25

ppb 検出され、肝臓中の PCDF 濃度は PCB 濃度の 10~50% 程度になっていた<sup>19)</sup>。KC-400 にはわずか 18 ppm 存在していた PCDF が過度な加熱により 1000 ppm に増加し、さらに、体内に摂取されて肝臓に蓄積されたときには PCB 濃度に近い状態になって毒性を発現したものと考えられる<sup>16)</sup>。油症患者体内の PCDF は別に合成された PCDF 異性体とそのガスクロマトグラム保持時間及び質量スペクトルのフラグメントグラムが一致することで、2,3,4,7,8-pentaCDF (PentaCDF) など 5 つの PCDF 異性体の存在が確認できた<sup>19)</sup>。その他の PCDF 異性体もそれぞれ順次合成し、それらを標準品とし、患者の脂肪組織、肝臓、肺臓に存在する PCDF 異性体を確認した<sup>20)21)</sup>。さらに 4 塩化から 8 塩化の PCDF 及びポリ塩化ジベンゾジオキシン (PCDD) 異性体 136 種すべてを用いて 9 種類のキャピラリーカラム付 GC-MS における分離分析の状態を調べた<sup>22)</sup>。1979 年、台湾で油症と同じような中毒事件が発生した。その患者さん数名の血液を事件後 1~3 年おきに提供していただき PCB、PCDF 異性体の分析をした。同じ時期から福岡の油症患者さんの血液についても PCB、PCDF 異性体の分析をして、人体のそれらの化合物の濃度の減衰状態（生体半減期）を調べた<sup>3)</sup>。台湾油症患者 3 名及び福岡油症患者 5 名の事件発生当時から PCB、PCDF 異性体の現在までの減衰状態及び半減期を Table 1 に示す。

PCB118 以外の PCB、PCDF 異性体の半減期は当初から 14~15 年後では 2.4~4.1 年であり、37~38 年後では 4.4~7.5 年と非常に長い。これに対し PCB118 は事件後 10 年経過した時点では

一般人のその濃度より低くなり、37~38 年後では一般人のレベルになった。油症発生当時から現在までの油症患者体内の PCB 及び PCDF 等を 2,3,7,8-tetraCDD (TCDD) 毒性に換算した TEQ 濃度の減衰状態を Fig. 2 に示す。比較のために 1968 年から現在までの一般人体内の PCB 及び TEQ の平均濃度の推移も Fig. 2 に示している。

油症患者では PCB 及び TEQ 濃度は初めの 5 年間は割合に早く減少していたが、その後は一般人と同じように非常にゆっくりと減少していた。1977 年以後の油症患者の PCB 濃度は一般人の 5~8 倍を、TEQ 濃度は一般人の 30~50 倍を保ちながら徐々に減少していた。一般人の体内 PCB 濃度は TEQ 濃度の 1 万倍を保ちながら減少している。1970 年代の一般人の PCB 濃度は油症患者の現在の PCB 濃度と同じ程度またはそれ以上であったようだ。1999 年に福岡在住の一般人 152 名の血液を分析した結果、PCB、TEQ 濃度が高年齢になるほど高濃度であることが分かった。それは PCB 汚染が高い 1970 年代に食事から PCB などを体内に蓄積し、高齢になるまで保持し続けていたためであろうと考察した<sup>23)</sup>。

KC-400 は 4 塩化 PCB を主体とする多くの PCB 異性体の集合体であるが、それを摂取したヒトの体内に長期間残留しているのは 5~7 個塩素置換された 10 種類程度の PCB である。大部分の PCB は糞、汗等と共に排出された、又は代謝されてメチルスルホン PCB (MeSO<sub>2</sub>-PCB) 又は水酸化 PCB (HO-PCB) に変化したものと考えられる。MeSO<sub>2</sub>-PCB が油症患者の体内から検出され、肺臓の脂肪中濃度は脂肪組織の濃度よりも高かった。これは PCB が脂肪組織で高い濃度であることと

**Table 1** Average concentrations and half-lives of PCB and PCDF congeners in the blood of Yucheng patients (n=3) and Yusho patients (n=5) after the incidents

	233 days after		14-15 years after				37-38 years after	
	Yucheng	Yusho	Yucheng		Yusho		Yusho (n=4)	
	Conc ng/g-blood	Conc* ng/g-blood	Conc ng/g-blood	Half-life year	Conc ng/g-blood	Half-life year	Conc ng/g-blood	Half-life year
2,3',4,4',5-pentaCB	39	39	0.2	1.9	0.24	1.9	0.05	4.1
2,2',4,4',5,5'-hexaCB	80	46	5.1	3.7	2.7	3.4	0.81	6.7
2,3,3',4,4',5-hexaCB	22	12	2.3	4.6	1.1	4.1	0.43	7.5
2,3,4,7,8-pentaCDF	0.058	0.35	0.0013	2.7	0.0068	2.4	0.0027	5.2
1,2,3,4,7,8-hexaCDF	0.14	0.25	0.0047	3.0	0.0067	2.7	0.0009	4.4

\* Calculated value from the concentrations at 14-15 years after the incidents

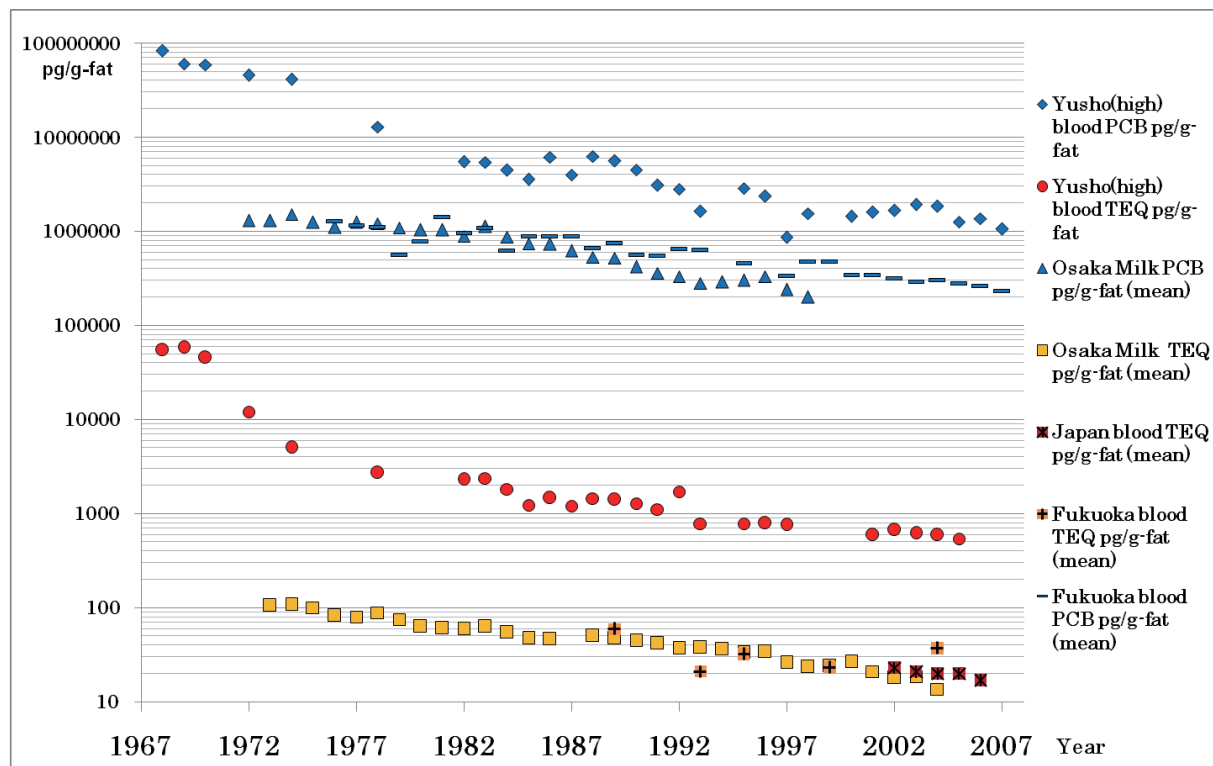


Fig. 2 Concentration trend of PCBs and TEQ in Yusho and Control in Japan, 1968-2007

は対照的であり、MeSO<sub>2</sub>-PCBが肺臓に比較的によく蓄積されることを示している<sup>24)25)</sup>。2005年に採取された油症患者の血液からOH-PCBが検出された<sup>4)</sup>。そのHO-PCBの化学構造と濃度をTable 2に示す。HO-PCBの濃度は0.8 ng/g-serumであり、一般人の濃度0.11 ng/g-serum<sup>26)</sup>よりもかなり高い濃度であった。

油症患者のHO-PCB濃度はPCB濃度の40%程度であり、一般人の20%程度<sup>27)</sup>よりもかなり高い割合であった。

油症事件当時の油症患者さんの血液中には10 ng/g-blood程度の非常に高い濃度のPCBが検出されていたので、その20~40%程度の高濃度のHO-PCBも血液中に存在していたと考えられる。

Table 2 Concentrations of HO-PCBs and PCBs in Yusho Patients (n=9), Sampled in 2005

	Concentration (ng/g-serum)			
	mean	median	min	max
4'-HO-2,3',4,5,5'-pentaCB (120)	0.059	0.062	0.000	0.108
4-HO-2,3,3',4,5-pentaCB (107)	0.144	0.165	0.037	0.239
3-HO-2,2',4,4',5,5'-hexaCB (153)	0.036	0.027	0.020	0.066
4-HO-2,2',3,4',5,5'-hexaCB (146)	0.237	0.176	0.086	0.438
3'-HO-2,2',3,4,4',5'-hexaCB (138)	0.058	0.051	0.033	0.106
4-HO-2,2',3,4',5,5',6'-heptaCB (187)	0.250	0.203	0.086	0.477
4'-HO-2,2',3,3',4,5,5'-heptaCB (172)	0.035	0.000	0.000	0.101
Σ HO-PCB	0.819	0.680	0.390	1.362
2,3',4,4',5-pentaCB (PCB118)	0.054	0.050	0.024	0.094
2,2',4,4',5,5'-hexaCB (PCB153)	0.369	0.380	0.181	0.573
2,3,3',4,4',5-hexaCB (PCB156)	0.142	0.146	0.072	0.197
Σ PCB	1.894	1.850	1.320	2.620
HO-PCB/PCB %	43	37	22	74

また、HO-PCB は transthyretine (TTR) と結合して血液中の存在し、胎児にも臍帯を通じて送られている<sup>28)</sup>可能性があるため、次世代の子供にもホルモン異常の影響は大きいと思われる。油症患者体内の PCB118 がほかの蓄積性 PCB よりも速くその濃度を減少させていたのは、PCB118 が共存する PentaCDF 等の強い酵素誘導作用により代謝されて、その水酸化体である 4-HO-PCB107 及び 4'-HO-PCB120 に変化していたためと推定される。

### 3. PCB, PCDF の人体毒性影響

福岡の油症患者 141 名の調査によると、ライスオイルの平均摂取量は 1 人当たり 688 ml であった<sup>29)30)</sup>。ライスオイル中の PCB, PCDF, 及び PCQ の濃度から計算すると、これら化合物の一人当たり平均摂取量はそれぞれ 633, 3.4 及び 596 mg となった<sup>31)</sup>。毒性が非常に強い TCDD に換算した TEQ の濃度及びライスオイル中の最も毒性が強いとされている PentaCDF の一人当たり平均摂取量はそれぞれ 620 µg 及び 855 µg となった。体重を 60 kg とすると、体重 1 kg 当りの摂取量はそれぞれ 10 µg/kg 及び 14 µg/kg である。動物を用いた毒性試験によると TCDD のモルモット半数致死量は 1 µg/kg であり、PentaCDF はラットにおいて 1 µg/kg の少量でも芳香族炭化水素水酸化酵素を誘導する作用を起こすことが知られている<sup>32)</sup>。油症患者はその濃度の 10 倍以上の毒性物質を摂取したことになる。

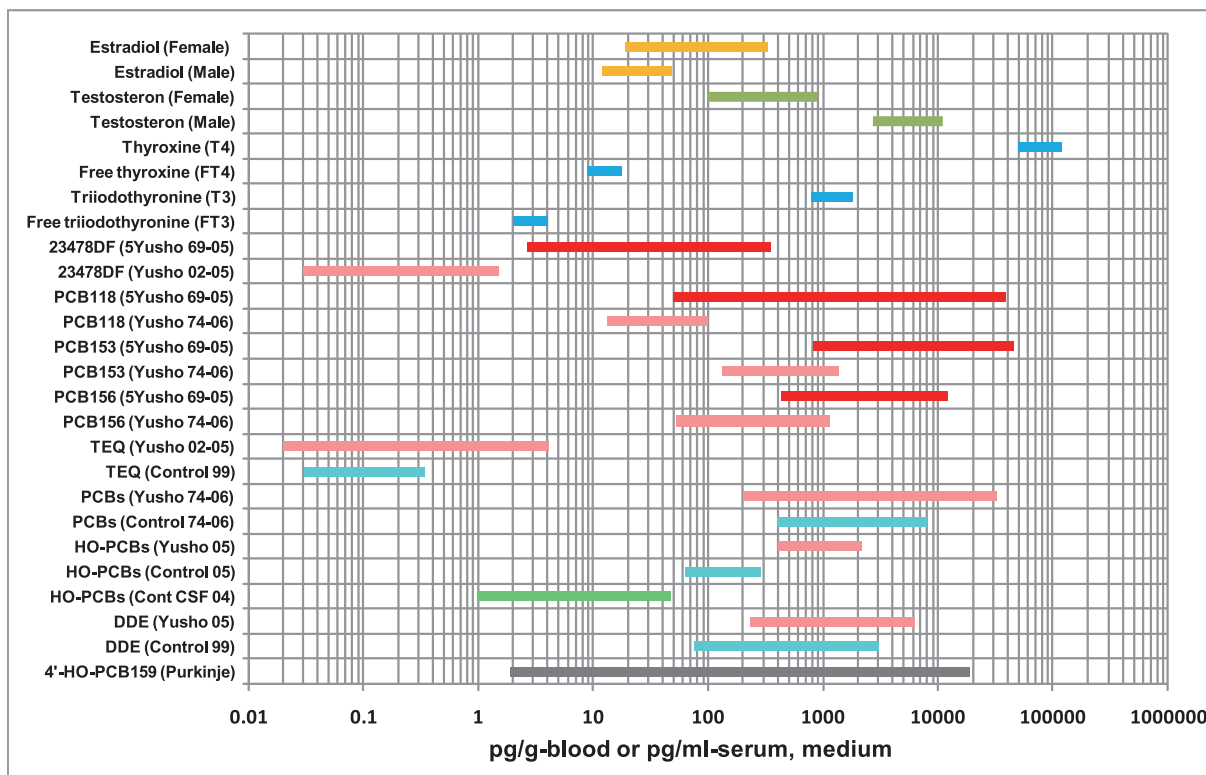
最も少ないライスオイル摂取で油症の症状を発現した患者の TEQ 摂取量は 135 日間に 28 ng/kg/day であった。乳児は母親から数ヶ月の間に PCB 等で汚染された母乳を飲んでいて、その量を TEQ で示すと一般人では 0.23 ng/kg/day となった例があり、油症の母親からはそれ以上となったことがある<sup>31)</sup>。これらの摂取量は油症患者の最低摂取量の百分の一程度になるので、PCB 等に対する感受性の違いなどを考慮すると、これらの乳児は酵素誘導作用に基づくホルモンかく乱による影響はありえると考えられる。

1982 年より欧米諸国、WHO 及び日本でダイオキシン類の耐容一日摂取量 (TDI) は 1~10 pg-TEQ/kg/day と設定されていた。これはいろいろな動物実験から得られた無作用量 1

ng-TEQ/kg/day の 1/100~1/1000 の値で決められていた。しかし、1996 年頃からダイオキシンのホルモン様作用を重視するように変更された。サルやマウス等の動物で最も感受性が高い有害な作用 (ホルモン異常による影響、免疫有害作用) は TCDD の 30~70 ng/kg 投与で発生した。この負荷量になるヒトの摂取量を推定すると 10~40 pg-TEQ/kg/day に相当する。これに不確実係数を 10 としてその十分の一を求めると 1~4 pg-TEQ/kg/day となる。1998 年より WHO はホルモン様作用より求めた 1~4 pg-TEQ/kg/day を TDI とするように変更した。1999 年、日本も WHO と同様にホルモン様作用を重視する方法を取り入れて TDI を 4 pg-TEQ/kg/day に変更して現在にいたっている<sup>1)</sup>。

油症の典型的な症状である塩素座そう、皮膚色素沈着、眼脂過多などは十年経過した時点から非常にゆっくりと改善していて、外見的には油症であることを判別するのはむずかしくなっている。しかし、酵素誘導及びホルモン異常に基づく症状、例えば、血液中性脂肪の高濃度、血清サイロキシンの高濃度、免疫グロブリンの異常などは、30 年以上経過した現在においても残留しており、心身の変調をもたらしている<sup>33)</sup>。このような状態の重症の患者さんの血液中 PCB, PCDF 濃度の 40 年間の推移を Fig. 2 に示している。他の患者さんの血液中 PCB, PCDF 濃度は重症の患者さんと一般人の中間の濃度で推移したものと考えられる。これらの濃度でホルモン作用に影響があるかどうかを知るためにホルモンの血液中濃度と比較した。ヒト血液中のエストラジオール、テストステロン、サイロキシン濃度の基準値<sup>34)</sup>及び重症油症患者、その他の油症患者、一般人の血液中 PCB, PCDF, HO-PCB 及び DDE 濃度を Fig. 3 に並べて示す。

重症の 5 名の患者さんの PCDF, PCB の中の一つの異性体の濃度でもこれらのホルモンの血液中濃度よりはるかに高く、40 年経過した現在においてもホルモン濃度よりも高い濃度が維持されている。その他の油症患者さんの PCB 濃度はいまだにこれらのホルモンの血液中濃度よりも高いままである。一般人においても全 PCB 濃度はホルモンの血液中濃度よりも高い状態が現在まで続いている。40 年以上の長期間、PCB, PCDF に基づくホルモン異常による影響が継続されていると考



**Fig. 3** Normal levels of Hormones and Concentrations of PCBs, PCDFs, DDE in blood of Yusho Patients (Red and Pale red) and Controls (Pale blue)

Estradiol, Testosterone and Thyroxine: Normal levels, pg/ml-serum<sup>34)</sup>

23478DF (PentaCDF), PCB118, PCB153, PCB156 (5Yusho 69-05) : 5 Serious Yusho Patients, 1969-2005, pg/g-blood<sup>3)</sup>

PCB118, PCB153, PCB156, PCBs (Yusho 74-06) : Fukuoka Yusho Patients, 1974-2006, pg/g-blood<sup>3)</sup>

PCBs (Control 74-06) : Fukuoka Controls, 1974-2006, pg/g-blood<sup>3)</sup>

23478DF (PentaCDF), TEQ (Yusho 02-05) : Fukuoka Yusho Patients, 2002-2005, pg/g-blood<sup>35)</sup>

HO-PCBs (Yusho 05) : Fukuoka Yusho Patients, 2005, pg/g-serum<sup>4)</sup>

HO-PCBs (Control 05) : Tokyo Normal persons, 2005, pg/g-serum<sup>26)</sup>

HO-PCBs (Cont CSF 04) : Ehime Controls, CerebroSpinal Fluid, 2004, pg/g-CSF<sup>36)</sup>

DDE (Yusho 05) : Fukuoka Yusho Patients, 2005, pg/g-blood<sup>37)</sup>

TEQ, DDE (Control 99) : Fukuoka Controls, 1999, pg/g-blood<sup>23)</sup>

4'-HO-PCB159 (Purkinje) : Purkinje cell, pg/g-medium<sup>38)</sup>

えられる。

PCDFの強い酵素誘導作用によりPCBが代謝されてHO-PCBが生成される。生成されたHO-PCBはTTRと結合して血液中に残留する。油症患者ではHO-PCB濃度はPCB濃度の20-50%である1000 pg/g-blood程度で血液中に存在する。これらの血液中濃度は遊離サイロキシン濃度よりも高いのでサイロキシンのホルモン作用に攪乱を起こしているものと考えられる。胎児の臍帯血には母親の血液中HO-PCB濃度の半分程度の濃度で移行しているので<sup>39)</sup>、胎児の神経の発達には大きな影響があると思われる。黒田らは神経細胞の培養において、微量のHO-PCBを添加することでプルキンエ神経の成長が攪乱されることを証明している<sup>38)</sup>。プルキンエ神経の成長を攪乱させるHO-PCBの濃度範囲をFig. 3に示

している。血液中OH-PCBは神経の成長を攪乱するには十分の濃度である。

油症患者及び一般人の血液からPCB, PCDFの他にDDTの代謝物質DDEをはじめHexachlorocyclohexane, Pentachlorophenol (PCP), Dieldrin等が検出されている。そのうちDDEは全PCBと同じくらいの高濃度である。これらの化合物もホルモン様作用があることが知られているので、人体のホルモンシステムは更に攪乱されていると考えられる。

#### 4. 油症の症状変遷

1968年から1977年の間に妊娠した婦人は誘発流産及び早期出産のオッズは5.97及び5.70であり有意に異常出産の割合が多かった<sup>40)</sup>。油症発生から16年経過した1984年、福岡県油症一斉検

診で 124 名の油症患者の甲状腺機能を調査した。Triiodothyronine (T3) 及び Thyroxine (T4) レベルは対照者に比べて有意に高い値であったが Thyroid Stimulating Hormone (TSH) 濃度は正常であった。長期間 PCBs 等のサイロキシンへの影響が持続されていた<sup>41)</sup>。1984 年に同様の調査をした。T3, T4 及び遊離 T4 (FT4) レベルは対照者と有意な差は認められなかったが、血液中 PCB 濃度が高い患者には抗サイログロブリン抗体が高頻度に出現した<sup>42)</sup>。歯肉の色素沈着は油症発生当時では患者の 60% にみられる特有な徴候であった。その後徐々に減少し 1993 年には 30% にまで減少したが、35 年経過した 2003 年には歯肉異常が患者の 50% にまで増加していた。非常に長期間ホルモン異常による影響が残留していた<sup>43)</sup>。1986 年~2000 年の福岡県及び長崎県油症一斉検診において血液中 PCB 濃度が血清中総コレステロール、中性脂肪濃度と有意に関連しているのが観察された。30 年以上も高濃度 PCB の影響が残留していた<sup>44)</sup>。2002 年の一斉検診で 20 項目の血液生化学検査のうち  $\gamma$ -Glutamyl Transferase, High-Density Lipoprotein Cholesterol, Creatinine の血清中濃度が PCDF レベルと有意に関連していた。30 年以上も高濃度 PCDF の影響が残留していた<sup>45)</sup>。1986 年~2002 年の長崎県油症検診における油症患者 1041 名の臨床検査成績より次のような関係が観察された。血液中 PCB 濃度は赤血球数、血中ヘモグロビン数等と逆相関がみられ、血清中総蛋白およびアルブミン濃度とも逆相関の傾向があり、また、尿素窒素、Creatinine 濃度とは正の相関を示した。体内に長期間残留している PCB 等が代謝機能に影響を与えている<sup>46)</sup>。2000 年~2003 年の福岡県油症検診で血液中 PCB 及び PCDF 濃度が次のような症状と関連していることがわかった。すなわち、咳、痰等の呼吸器症状<sup>47)</sup>、頭痛、しびれなどの神経感覚症状<sup>48)</sup>、眼脂等分泌物の増加などの眼症状<sup>49)</sup>、黒色面皰、アクネ状吹き出物、傷跡、色素沈着などの皮膚症状<sup>50)</sup>。36 年以上の長期間これらの症状が継続して残留していた。

## 5. 台湾油症の症状変遷

1979 年台湾において日本の油症と同じ様な中毒事件が発生した。摂取されたライスオイルの量

及びその中に混入されていた化学物質の濃度から計算すると、台湾油症患者 1 人が摂取した PCB, PCDF 及び PCQ の量はそれぞれ 973, 3.84 及び 490 mg となった。福岡の油症患者が摂取した量はそれぞれ 633, 3.4 及び 596 mg であったので、ほとんど同じ量による中毒である<sup>51)</sup>。PCB, PCDF の成分では台湾油症の方が少し高塩素の PCB, PCDF が比較的が多かった。当時の患者さんの大部分 (82%) の血中 PCB 濃度は 11~150 ng/g-blood の範囲であり、症状は塩素座そう、皮膚等の色素沈着、眼脂過多などで福岡油症と同様の症状であった<sup>52)</sup>。中毒事件から 14 年経過した 1993 年、中毒患者 795 名及び対照者 693 名について大量に摂取した PCB, PCDF の毒性影響を調査した。その結果、中毒患者には特有な皮膚症状、甲状腺腫、貧血、関節及び背骨の異常などの症状が継続して残留しているのが見られた<sup>53)</sup>。PCB 等を高濃度に摂取した台湾油症患者の母親から生まれた子供が 6 歳又は 7 歳に成長した時に調査した Stanford-Binet 及び Welesler 知能テストにより、患者の子供 118 名は対照の子供よりも有意に認知発達の遅れが観察された<sup>54)</sup>。PCB, PCDF に汚染されたライスオイルを摂取した患者で 2002 年 7 月 1 日までに 60 歳以上の者 162 名について認識能力テストをしたところ、女性では注意力、画像記憶力、学習能力において少し欠陥が見られたが男性では認められなかった<sup>55)</sup>。PCB, PCDF を摂取した台湾油症患者の母親から生まれて 16 歳以上になった男性 12 名の精子の状態を調査したところ、精子の形態異常、運動能力及びハムスター卵母細胞通過状態において対照者よりも有意に劣ることが観察された<sup>56)</sup>。1992 年、PCB, PCDF を摂取した母親から生まれて 7~11 歳に成長した子供 73 名の歯の発育状態を調査した。歯根をなくした歯及び発達障害がある歯の割合は母親の血液中 PCB 濃度や子供の PCB, PCDF レベルと有意に関連しており、台湾油症の子供 11 歳の永久歯の数は対照の子供よりも少ない傾向が見られた<sup>57)</sup>。2003 年、PCB, PCDF に汚染されたライスオイルを摂取した婦人及び摂取していなかった婦人 408 名の妊娠状態を調査し、そのデータを多変量解析等の統計処理を行った。その結果、妊娠するまでの期間の中央値は PCB, PCDF を摂取した婦人では 4 ヶ月であったのに対し対照の

婦人では3ヶ月であり、有意に差があった。また、12ヶ月間に妊娠しなかった割合はPCB, PCDFを摂取した婦人では19.7%であったが対照者では9.7%であった。妊娠した割合はPCB, PCDF摂取者では有意に低かった<sup>58)</sup>。台湾油症患者378名と対照者370名の糖尿病のリスクを調査した結果、女性ではリスクが有意に高かった(オッズ2.1, 95% CI 1.1-4.5)が、男性では高くなかった<sup>59)</sup>。

## 6. PCB 製造工場廃棄により汚染されたスロバキア東部住民の健康影響

スロバキア東部の Michalovce で1959年から1984年までPCBの製造をしていた。製造中止後PCB廃棄物1600トン Michalovce 地域に廃棄した<sup>60)</sup>。1998年、Michalovce 地域の住民及びPCBが廃棄処理されていない地域 Svidnik の住民の血液中PCB濃度を測定した。PCB幾何平均濃度は Michalovce では男3327, 女2752 ng/g-lipid であり、Svidnik では男1331, 女992 ng/g-lipid であった<sup>61)</sup>。Svidnik 住民の血液中PCB濃度は日本人の1970年代の平均濃度及び2005年頃の油症患者の平均濃度に相当し (Fig 2), Michalovce 住民の平均濃度はそれよりも3倍高い濃度であった。また、Michalovce 住民の血液中 OH-PCB 濃度は2 ng/g-serum であり<sup>62)</sup>、油症患者の2005年の濃度 (Table 2) よりも高かった。

汚染地域 (Michalovce) 及び対照地域の住民2046名についてTSH, FT4, T3, PCB等を測定した。PCBレベルが< 530 ng/g-lipid の場合PCBはFT4及びT3とは負の相関であったが、531~2000 ng/g-lipid の範囲ではそれらのレベルは正の相関となるなどPCB濃度によりFT4, T3レベルとの関係は異なっていた。PCBレベルが特に高い例ではTSHレベルが低かった<sup>63)</sup>。汚染地域住民などの甲状腺容量(ThV)と血液中PCB等の濃度との関係を調査した。汚染地域住民のうちPCBレベルが高いグループではThVは有意に大きかった。しかし、その傾向は年齢、性別等により異なっていた<sup>64)</sup>。汚染地域の新生児982人の胸腺の発達状態を超音波検査で調べた結果、母親の血清中PCB濃度が新生児の胸腺容量の縮小に関与しており、免疫の発達に障害を与えている可能性があると考えられた<sup>65)</sup>。汚染地区など

の8~9歳の児童432名の歯の状態を調べて、血清PCB濃度が高い児童ではエナメル質に欠陥がある乳歯の割合が高く、発育不全の永久歯の割合も高く多くなっていた<sup>66)</sup>。汚染地域などの8~9歳の学童431名の聴覚の状態を調べた結果、血清中PCB濃度が高い児童では周波数の低い音域において聴覚閾値が高くなる聴覚障害が見られた<sup>67)</sup>。汚染地域などの住民2050名の糖尿病に関する血液検査などを行った結果、血液PCB濃度が高いグループでは低いグループに比べて空腹時血糖が正常値の割合が減少し、糖尿病型及び耐糖能異常型の割合が有意に増加していた<sup>68)</sup>。2002~2004年、スロバキア東部で出産した母親の血液及び臍帯血92組のPCB, HO-PCB, PCP濃度を測定した。全PCB, 全HO-PCB及びPCPの臍帯血中濃度の中央値はそれぞれ0.92, 0.33及び0.69 ng/g-serum であり、母親のそれぞれの血液中濃度と正の相関を示した。母親のHO-PCBはTTRと結合して胎盤を通過し胎児に移行していることを示している<sup>69)70)</sup>。

## 7. 一般環境でPCB汚染の高い地域住民の健康影響

1980~1981年ミシガン湖の魚を食べていた母親の子供11歳について知能指数(IQ)テストを行った結果、母親の血液PCB濃度が高い(1.25 µg/g-fat)グループでは有意にIQが低かった<sup>71)</sup>。1991~1994年に同様の詳細な調査を行った結果、五大湖周辺でPCBに暴露した母親の子供9歳では母親の血液中PCB濃度が高いグループでは、言葉のIQ, 注意力IQが劣るものがあつた<sup>72)</sup>。2000年の人口調査を利用して、ニューヨーク州の汚染地域の住民の女性では甲状腺の異常及び子宮内膜症が有意に多く見られた<sup>73)</sup>。また、1995~2000年、ニューヨーク州Mohawkのアメリカ原住民のPCB等の血液中濃度を調べた。平均全PCB濃度は749 ng/g-lipid であり、日本人の1985年頃のPCB濃度に相当する (Fig 2)。このアメリカ原住民のうちPCB濃度が高い三分位の人には糖尿病である確率が低い三分位の人よりも有意に高かった<sup>74)</sup>。Mohawkの10-17歳の若者232名では、PCB濃度はTSHとは正の相関を、FT4とは逆相関を示した<sup>75)</sup>。1999~2000年及び2001~2002年にアメリカ人約2000名の血液中

PCB 及び TEQ 濃度を測定した。それらの幾何平均濃度はそれぞれ PCB が 140 及び 200 ng/g-lipid 及び TEQ が 12.3 及び 18.2 pg/g-lipid であった。これは 2000 年ごろの日本人の平均濃度に対応する (Fig. 2)。血液中全 T4 レベルは TEQ 濃度とは逆相関の関係にあり、この影響は女性に強くみられた<sup>76)</sup>。カリフォルニア州で母親 285 名の血液中 PCB 異性体濃度及び新生児の血液中 TSH 濃度を測定した。P450 2B 酵素を誘導する PCB 8 種の濃度は TSH レベルと正の相関がみられた。PCB はバックグランドレベルにおいてもサイロキシンホルモン恒常性に影響を与えていた<sup>77)</sup>。アメリカの 20 歳以上の大人 1721 名の PCB 等の濃度と関節炎との関係を調べた。ダイオキシン様 PCB 又は非ダイオキシン様 PCB は女性の関節炎と正の相関を示した。バックグランドレベルの PCB が関節炎病理に関与している可能性がある<sup>78)</sup>。2002~2004 年、ベルギーにおいて臍帯血 198 例の PCB, DDE 等の濃度及びサイロキシンホルモンの濃度が測定された。特定の PCB 異性体濃度は FT3 及び FT4 レベルとは負の相関が認められたが、TSH とは相関が認められなかった。環境汚染の PCB が新生児のサイロキシンシステム、脳の発達に影響を与えていると考えられる<sup>79)</sup>。2000~2001 年、台湾で妊婦 118 名の出産時の胎盤及び臍帯血の Dioxin, PCB 濃度及びサイロキシン、成長ホルモンなどを測定した。T4 x TSH は non-ortho PCB 濃度とは逆相関であることがわかった。環境汚染の PCB 等はサイロキシンフィードバックに影響を与えていると考えられる<sup>80)</sup>。

## 結 論

油症が発生した 1968 年は PCB 環境汚染もかなり深刻な時期であったので、食品を通して人体もかなりの濃度で PCB に汚染されていたと考えられる。油症を起こす原因となった 1968 年 2 月 7~15 日に出荷されたカネミライスオイルには多量の PCB が混入していたが、その前後に出荷されたカネミライスオイルからも PCB が検出された。油症患者及び一般人の 1969 年から 2007 年までの血液中 PCB, PCDF 濃度の変遷を推定すると Fig. 2 のようになる。すなわち、1969 年頃の重症油症患者及び一般人の血液中濃度は PCB が

80 及び 1.5 µg/g-fat, TEQ が 60 及び 0.1 ng/g-fat であったものが 2007 年には PCB が 1 及び 0.2 µg/g-fat, TEQ が 0.5 及び 0.02 ng/g-fat となった。当時の予想とは異なり非常に長期間体内に残留していた。

日本及び台湾の油症のように血液中 PCB, PCDF 濃度が非常に高かった状態の症状は塩素座そう、色素沈着、眼脂過多などが特有であったが、それらは時間の経過とともに判別し難いものになった。酵素誘導及びホルモン異常が原因とみられる症状：血液中中性脂肪の高濃度、血清サイロキシンの高濃度、免疫グロブリンの異常、甲状腺腫、精子の運動能力の減少、歯及び関節等の異常、頭痛・しびれ等神経系の異常、子供の知能指数の低下など、は 30 年以上経過した現在でも継続してみられることがある。スロバキア東部の PCB 汚染地域で血液中 PCB 濃度が一般環境汚染の 3 倍程度である住民の症状は FT4, T3 レベルの異常、甲状腺肥大、胸腺の異常、歯エナメル質の異常発達、低周波数領域の聴覚異常、糖尿病傾向などである。血液中 PCB 濃度が一般環境汚染よりも少し高い程度である米国、五大湖東部の住民では甲状腺、T4, TSH の異常、子宮内膜症、関節炎、知能 IQ の低下、糖尿病傾向などが観察された。以上のように血液中 PCB 濃度が一般環境汚染程度の状態においてもホルモン異常が原因とみられる症状がみられた。

これらの症状を示す人の血液中 PCB, PCDF 濃度をエストラジオール、テストステロン、サイロキシン等の血液中濃度の基準値と比較した (Fig. 3)。油症患者では PCB, PCDF の一つの異性体 PCB118, PCB153, PCB156, PentaCDF の血液中濃度はこれらのホルモンの濃度よりも 10~1000 倍程度高かった。ホルモン異常を発生させるには十分な濃度であったと考えられる。一般環境 PCB 汚染の人の血液中 PCB 濃度も FT3, FT4 の基準値よりも高い場合もあるので、ホルモン作用に影響していると推定される。PCB は代謝されて HO-PCB に変化し TTR と結合し、血液中に残留する。HO-PCB の血液中濃度は FT3, FT4 濃度よりも高いので、油症患者及び一般人のサイロキシンの作用は攪乱されて、神経の発達に影響があるものと考えられる。HO-PCB は胎盤を通して胎児に移行することが知られているので、

胎児の発達にも影響があると考えられる。いずれの事例においても PCB と TEQ (ダイオキシン類) を同時に体内に摂取している。TEQ の強い酵素誘導作用により PCB が代謝されて HO-PCB 等が生成されて血液中に残留する。PCDF, PCB 及び HO-PCB 等の複合作用によりホルモン異常に関連する体調の変化及び症状が現われていると考えられる。

### 参 考 文 献

- 1) 増田義人：ダイオキシン類汚染の人体影響，新・公害防止の技術と法規 2009 ダイオキシン類編，pp116-124，産業環境管理協会，丸善，2009.
- 2) 増田義人，香川梨絵，島村京子，高田真由美，倉恒匡徳：油症患者および一般人のポリ塩化ビフェニール，福岡医誌 65：25-27，1974.
- 3) 増田義人，吉村健清，梶原淳陸：油症発生より38年間の患者血液中 PCBs, PCDFs の濃度変遷 福岡医誌 98：182-195，2007.
- 4) Linderholm L, Masuda Y, Athanasiadou M and Bergman A：PCB and PCB metabolites in serum from Yusho patients 37 years after the accident. *Organohalogen Compounds* 69：2141-2144，2007.
- 5) 中西潤子，小倉勇：詳細リスク評価書シリーズ 16 コプラナー PCB，pp.1-283，丸善，東京，2008.
- 6) Masuda Y, Kagawa R and Kuratsune M：Polychlorinated biphenyls in carbonless copying paper, *Nature*, 32：41-42，1972.
- 7) 増田義人：生活環境に及ぼす PCB の問題，月刊薬事 13：1847-1844，1971.
- 8) 吉村英敏，倉恒匡徳：ライスオイルの化学分析，小栗一太，赤峰昭文，古江増隆：油症研究30年の歩み，pp20-24，九州大学出版会，2000.
- 9) 倉恒匡徳：結論とその他関連事項，小栗一太，赤峰昭文，古江増隆：油症研究30年の歩み，pp36-44，九州大学出版会，2000.
- 10) 増田義人：母乳の PCB 汚染，食の科学 No 8：88-92，1972.
- 11) 増田義人，香川梨絵，倉恒匡徳：油症患者および一般人体内のポリ塩化ビフェニール，福岡医誌 65：17-24，1974.
- 12) Masuda Y, Kagawa R and Kuratsune M：Comparison of PCBs in Yusho patients and ordinary persons, *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 11：213-216，1973.
- 13) 占部治邦：序言，福岡医誌 65：1-4，1974.
- 14) Kuroki H and Masuda Y：Structure and concentration of polychlorinated biphenyls retained in patients with Yusho. *Chemosphere* 6：496-474，1977.
- 15) Nagayama J, Masuda Y and Kuratsune M：Chlorinated dibenzofurans in Kanechlors and Rice Oils used by patients with Yusho. *Fukuoka Igaku Zasshi* 66：593-599，1975.
- 16) 増田義人，倉恒匡徳：油症を起こしたライスオイル中の毒性物質，福岡医誌 70：229-237，1979.
- 17) 長山淳哉，倉恒匡徳，増田義人：ポリ塩化ビフェニールの加熱によるポリ塩化ジベンゾフランの生成，福岡医誌 72：136-141，1981.
- 18) 山領智子，長山淳哉，宮崎徳光，増田義人：ポリ塩化ビフェニールの加熱によるポリ塩化クォーターフェニールの生成，福岡医誌 70：88-92，1979.
- 19) Kuroki H and Masuda Y：Determination of polychlorinated dibenzofurans isomers retained in patients with Yusho. *Chemosphere* 7：771-777，1978.
- 20) Kuroki H, Haraguchi K and Masuda Y：Polychlorinated dibenzofuran (PCDF) congeners in the tissues of patients with Yusho and normal Japanese. *Chemosphere* 16：2039-2046，1987.
- 21) Kuroki H, Haraguchi K and Masuda Y：Synthesis of polychlorinated dibenzofurans isomers and their gas chromatographic profile. *Chemosphere* 13：561-573，1984.
- 22) Ryan JJ, Conacher HBS, Panpio LG, Lau BPY, Hardy JA and Masuda Y：Gas chromatographic separation of all 136 tetra- to octa-polychlorinated dibenzo-p-dioxins and polychlorinated dibenzofurans on nine different stationary phases. *J. Chromatography* 541：131-183，1991.
- 23) Masuda Y, Haraguchi K, Kono S, Tsuji H and Paepke O：Concentrations of dioxins and related compounds in the blood of Fukuoka residents. *Chemosphere* 58：329-344，2005.
- 24) Haraguchi K, Kuroki H and Masuda Y：Capillary gas chromatographic analysis of methylsulphone metabolites of polychlorinated biphenyls retained in human tissues. *J Chromatography* 361：239-252，1986.
- 25) Haraguchi K, Kuroki H and Masuda Y：Determination of PCB methylsulphone congeners in Yusho and control patient. *Chemosphere* 15：2027-2030，1986.
- 26) 上瀧智巳，草野達郎，鈴木由紀子，増田義人：血液試料における水酸化 PCB 分析 環境ホルモン学会 第10回研究発表会 埼玉 2007年12月.
- 27) Masuda Y and Haraguchi K：Hydroxy and methylsulfone metabolites of polychlorinated

- biphenyls in the human blood and tissues. *Organohalogen Compounds* 66: 3625-3633, 2004.
- 28) Brouwer A, Morse DC, Lans MC, Schuur AC, Murk AJ, Klasson-Wehler E, Bergman A and Visser TJ : Interaction of persistent environmental organohalogens with the thyroid hormone system : Mechanisms and possible consequences for animal and human health. *Toxicol. Indust. Health* 14 : 59-84, 1998.
- 29) Hayabuchi H, Yoshimura T and Kuratsune M : Consumption of toxic rice oil by 'Yusho' patients and its relation to the clinical response and latent period. *Food Chem. Toxicol.* 17 : 455-461, 1979.
- 30) Hayabuchi H, Ikeda M, Yoshimura T and Masuda Y : Relationship between the consumption of toxic rice oil and long-term concentration of polychlorinated biphenyls in the blood of Yusho patients. *Food Chem. Toxicol.* 19: 53-55, 1981.
- 31) 増田義人, 原口浩一 : 油症患者体内の PCB および PCDF の 35 年間の挙動と毒性影響 福岡医誌 96 : 113-123, 2005.
- 32) Yoshihara S, Nagata K, Yoshimura H, Kuroki H and Masuda Y : Inductive effect on hepatic enzymes and acute toxicity of individual polychlorinated dibenzofurans congeners in rats. *Toxicol. App Pharmacol.* 59 : 580-588, 1981.
- 33) Masuda Y : Fate of PCDF/PCB congeners and change of clinical symptoms in patients with Yusho PCB poisoning for 30 years. *Chemosphere* 43, 925-930, 2001.
- 34) 高久史麿 監修 : 臨床検査データブック 2009-2010, 内分泌学的検査, pp231-324, 医学書院, 東京, 2009.
- 35) Todaka T, Hirakawa H, Kajiwara J, Hori T, Tobiishi K, Onozuka D, Iida T, Yoshimura T and Furue M : Dioxin concentration in the blood of patients collected during medical check-up for Yusho in 2004-2005, *Fukuoka Igaku Zasshi* 98 : 222-231, 2007.
- 36) Watanabe K, Takasuga T, Kurunthachalam S, Takemori H, Shoda T and Kuroda Y: Hydroxylated polychlorinated biphenyls (OH-PCBs) and their precursors (Total PCBs) in human serum and Cerebrospinal Fluid (CSF) samples. *Organohalogen Compounds* 67 : 1674-1678, 2005.
- 37) 増田義人 : 平成 17 年度福岡県油症患者血液 PCB 分析班報告 2005.
- 38) Kuroda-Kimura J, Nagata I and Kuroda Y : Disrupting effects of hydroxy-polychlorinated biphenyl (PCB) congeners on neuronal development of cerebellar Purkinje cells : a possible causal factor for developmental brain disorders. *Chemosphere* 67: S412-420. 2007.
- 39) Soechitram SD, Athanasiadou M, Hovander L and Bergman A, Sauer PJJ: Fetal exposure to PCBs and their hydroxylated metabolites in Dutch cohort. *Environ. Health Perspect.* 112: 1208-1212, 2004
- 40) Tsukimori K, Tokunaga S, Shibata S, Uchi H, Nakayama D, Ishimura T, Nakano H, Wake N, Yoshimura T and Furue M : Long-term effects of polychlorinated biphenyls and dioxins on pregnancy outcomes in women affected by Yusho incident. *Environ. Health Perspect.* 116: 626-630, 2008.
- 41) Murai K, Okamura K, Tsuji H, Kajiwara E, Watanabe H, Akagi K and Fujishima M: Thyroid function in "Yusho" patients exposed to polychlorinated biphenyls (PCB). *Environ. Research* 44 : 179-187, 1987.
- 42) 辻博, 佐藤薫, 下野淳哉, 東晃一, 橋口衛, 藤島正敏 : 油症患者における甲状腺機能 : 油症発生 28 年後の検討, 福岡医誌 88 : 231-235, 1997.
- 43) Hashiguchi I and Akamine A : Oral mucosa and dental findings in Yusho. *J Dermatol Sci. Supplement* 1, S65-S72, 2005.
- 44) Tokunaga S and Kataoka K: A longitudinal analysis on the association of serum lipids and lipoproteins concentrations with blood polychlorinated biphenyls level in chronic "Yusho" patients. *Fukuoka Igaku Zasshi* 94 : 110-117, 2003.
- 45) Tsuji H and Ito Y: Blood chemistry, alpha-fetoprotein and hepatitis B surface antigen in Yusho. *J. Dermatological Science supplement* 1 : S29-S31, 2005.
- 46) Yoshimura T, Nakano J, Okita M, Kikuchi Y, Kitamura T and Ishikawa T : Complete blood cell counts and blood chemistry in Yusho. *J. Dermatological Science Supplement* 1 : S45-S55, 2005.
- 47) Nakanishi Y, Tokunaga S, Takayama K and Kuwano K : Cardiac, pulmonary and renal function in Yusho patients. *J. Dermatological Science Supplement* 1 : S33-S38, 2005.
- 48) Furuya H, Yamada T, Ohyagi Y, Ikezoe K, Miyoshi T, Fujii N and Kira J : Neurological signs and symptoms in patients with chronic PCB poisoning (Yusho accident) for more than 36 years. *J. Dermatological Science Supplement* 1 : S39-S44, 2005.
- 49) Nakamura T, Miyazaki M, Ohnishi Y and Ishibashi T : Ophthalmic findings in Yusho. *J. Dermatological Science Supplement* 1 : S57-S63,

- 2005.
- 50) Uenotsuchi T, Nakayama J, Asahi M, Kohro O, Akimoto T, Muto M, Shimizu K, Katayama I, Kanzaki T, Kanagawa Y, Imamura T and Furue M : Dermatological manifestations in Yusho: correlation between skin symptoms and blood dibenzofurans (PCDFs) and polychlorinated biphenyls (PCBs). *J. Dermatological Science Supplement 1* : S73-S80, 2005.
- 51) Masuda Y, Kuroki H, Haraguchi K and Nagayama J : PCDFs and related compounds in human from Yusho and Yu-cheng incidents. *Chemosphere 15* : 1621-1628, 1986.
- 52) Hsu ST, Ma CI, Hsu SKH, Wu SS, Hsu NHM, Yeh CC and Wu SB : Discovery and epidemiology of PCB poisoning in Taiwan : A four-year follow up. *Environ. Health Perspect.* 59 : 5-10, 1985.
- 53) Guo YL, Yu ML, Hsu CC and Rogan WJ : Chloracne, goiter, arthritis and anemia after polychlorinated biphenyl poisoning: 14-year follow-up of the Taiwan Yucheng cohort. *Environ. Health Perspect.* 107: 715-719, 1999.
- 54) Chen YCJ, Guo YL, Hsu CC and Rogan WJ : Cognitive development of Yu-Cheng ('Oil Disease') children prenatally exposed to heat-degraded PCBs. *JAMA* 268 : 3213-3218, 1992.
- 55) Lin KC, Guo NW, Tsai PC, Yang CY and Guo YL : Neurocognitive changes among elderly exposed to PCBs/PCDFs in Taiwan. *Environ. Health Perspect.* 116 : 184-189, 2008.
- 56) Guo YL, Hsu PC, Hsu CC and Lambert GH : Semen quality after prenatal exposure to polychlorinated biphenyls and dibenzofurans. *The Lancet* 356 : 1240-1241, 2000.
- 57) Wang SL, Chen TT, Hsu JF, Hsu CC, Chang LW, Ryan JJ, Guo YL and Lambert GH : Neonatal and childhood teeth in relation to perinatal exposure to polychlorinated biphenyls and dibenzofurans: observations of Yucheng children in Taiwan. *Environ. Research* 93 : 131-137, 2003.
- 58) Yang CY, Wang YJ, Chen PC, Tsai SJ and Guo YL : Exposure of a mixture of polychlorinated biphenyls and polychlorinated dibenzofurans resulted in a prolonged time to pregnancy in women. *Environ. Health Perspect.* 116 : 599-604, 2008.
- 59) Wang SL, Tsai PC, Yang CY and Guo YL : Increased risk of diabetes and polychlorinated biphenyls and dioxins: A 24-year follow-up study of the Yucheng cohort. *Diabetes Care* 31 : 1574-1579, 2008.
- 60) Kocan A, Petrik J, Jursa S, Chovanocova J and Drobna B : Environmental contamination with polychlorinated biphenyls in the area of their former manufacture in Slovakia. *Chemosphere* 43: 595-600, 2001.
- 61) Pavuk M, Cerhan JR, Lynch CF, Schecter A, Petrik J, Chovanocova J and Kocan A : Environmental exposure to PCBs and cancer incidence in eastern Slovakia. *Chemosphere* 54 : 1509-1520, 2004.
- 62) Hovander L, Linderholm L, Athanasiadou M, Athanasiadis I, Bignert A, Fangstrom B, Kocan A, Petrik J, Trnovec T and Bergman A : Levels of PCBs and their metabolites in the serum of residents of a highly contaminated area in eastern Slovakia. *Environ. Sci. Technol.* 40 : 3696-3703, 2006.
- 63) Langer P, Kocan A, Tajtakova M, Radikova Z, Petrik J, Koska J, Ksinantova L, Imrich R, Huckova M, Chovanocova J, Drobna B, Jursa S, Bergman A, Athanasiadou M, Hovander L, Gasperikova D, Trnovec T, Sebokova E and Klimes I : Possible effect of persistent organochlorinated pollutants cocktail on thyroid hormone levels and pituitary-thyroid interactions. *Chemosphere* 70 : 110-118, 2007.
- 64) Langer P, Tajtakova M, Kocan A, Petrik J, Koska J, Ksinantova Z, Radikova Z, Ukropec J, Imrich R, Huckova M, Chovanocova J, Drobna B, Jursa S, Vlcek M, Bergman A, Athanasiadou M, Hovander L, Shishiba Y, Trnovec T, Sebokova E and Klimes I : Thyroid ultrasound volume, structure and function after long-term high exposure of large population to polychlorinated biphenyls, pesticides and dioxin. *Chemosphere* 69 : 118-127, 2007.
- 65) Park HY, Hertz-Picciotto I, Petrik J, Palkovicova L, Kocan A and Trnovec T : Prenatal PCB exposure and thymus size at birth in neonates in Eastern Slovakia. *Environ. Health Perspect.* 116 : 104-109, 2008.
- 66) Jan J, Sovcikova, Kocan A, Wsolova L and Trnovec T : Developmental dental defects in children exposed PCBs in eastern Slovakia. *Chemosphere* 67 : S350-S354, 2007.
- 67) Sovcikova W, Trnovec T, Hustak M, Petrik J, Kocan A, Drobna B, Wimmerova S and Wsolova L : Neurobehavioral observation and hearing impairment in children at school age in eastern Slovakia. *Organohalogen Compounds* 66 : 3515-3522, 2004.
- 68) Radikova Z, Koska J, Ksinantova L, Imrich R, Kocan A, Petrik J, Huckova M, Wsolova L,

- Langer P, Trnovec T, Sebkova E and Klimes I : Increased frequency of diabetes and other forms of dysglycemia in the population of specific areas of eastern Slovakia chronically exposed to contamination with polychlorinated biphenyls (PCB). *Organohalogen Compounds* 66 : 3498-3502, 2004.
- 69) Park JS, Bergman A, Linderholm L, Athanasiadou M, Kocan A, Petrik J, Drobna B, Trnovec T, Charles MJ and Herts-Picciotto I : Placental transfer of polychlorinated biphenyls their hydroxylated metabolites and pentachlorophenol in pregnant women from eastern Slovakia. *Chemosphere* 70, 1676-1684, 2008.
- 70) Park JS, Linderholm L, Charles J, Athanasiadou M, Petrik J, Kocan A, Drobna B, Trnovec T, Bergman A and Herts-Picciotto I : Polychlorinated biphenyls and their hydroxylated metabolites (OH-PCBs) in pregnant women from eastern Slovakia. *Environ. Health Perspect.* 115: 20-27, 2007.
- 71) Jacobson JL and Jacobson SW : Intellectual impairment in children exposed to polychlorinated biphenyl in utero. *New England J Med* 335: 783-789, 1996.
- 72) Stewart PW, Lonky E, Reihman J, Pagano J, Gump BB and Darvill T : The relationship between prenatal PCB exposure and intelligence (IQ) in 9-Year-old children. *Environ. Health Perspect.* 116: 1416-1422, 2007.
- 73) Carpenter DO, Shen Y, Nguyen T, Le L and Lininger L : Incidence of endocrine disease among residents of New York areas of concern. *Environ. Health Perspect.* 109(suppl 6): 845-851, 2001.
- 74) Cordu N, Schymura MJ, Negoita S, The Akwesasne Task Force on the Environment, Rej R and Carpenter DO : Diabetes in relation to serum levels of polychlorinated biphenyls and chlorinated pesticides in adult native American. *Environ. Health Perspect.* 115: 1442-1447, 2007.
- 75) Schell LM, Gallo MV, Denham M, Ravenscroft J and DeCaprio AP : Relationship of thyroid hormone levels to levels of polychlorinated biphenyls, lead, p,p'-DDE, and other toxicants in Akwesasne Mohawk youth. *Environ. Health Perspect.* 116 : 806-813, 2008.
- 76) Turyk ME, Anderson HA and Persky VW : Relationships of thyroid hormones with polychlorinated biphenyls, Dioxins, Furans and DDE in adults. *Environ. Health Perspect.* 115 : 1197-1203, 2007.
- 77) Chevrier J, Eskenazi B, Bradman A, Fenster L and Barr DB : Association between prenatal exposure to polychlorinated biphenyls and neonatal Thyroid-Stimulating Hormone levels in a Mexican-American population, Salinas Valley, California. *Environ. Health Perspect.* 115 : 1490-1496, 2007.
- 78) Lee DH, Steffes M and Jacobs DR : Positive association of serum concentration of polychlorinated biphenyls or organochlorine pesticides with self-reported arthritis, especially rheumatoid type, in women. *Environ. Health Perspect.* 115 : 883-888, 2007.
- 79) Maervoet J, Vermier G, Covaci A, Van Larebeke N, Koppen G, Schoeters G, Nelen V, Baeyens W, Schepens P and Viaene MK : Association of thyroid hormone concentrations with levels of organochlorine compounds in cord blood of neonates. *Environ. Health Perspect.* 115 : 1780-1786, 2007.
- 80) Wang SL, Su PH, Jong SB, Guo YL, Chou WL and Paepke O : In utero exposure to dioxins and polychlorinated biphenyls and its relations to thyroid function and growth hormone in newborn. *Environ. Health Perspect.* 113 : 1645-1650, 2005.

(Received for publication March 25, 2009)