

2001年度～2004年度に血中PeCDF 値を測定したカネ ミ油症認定患者の血液検査等の集計結果とその関係 に関する研究

神奈川, 芳行
東京大学医学部附属病院企画情報運営部

松本, 伸哉
東京大学医学部附属病院企画情報運営部

赤羽, 学
奈良県立医科大学健康政策医学講座

小池, 創一
東京大学医学部附属病院企画情報運営部

他

<https://doi.org/10.15017/14910>

出版情報：福岡醫學雑誌. 100 (5), pp.166-171, 2009-05-25. 福岡医学会
バージョン：
権利関係：

2001年度～2004年度に血中PeCDF値を測定したカネミ油症認定患者の血液検査等の集計結果とその関係に関する研究

¹⁾ 東京大学医学部附属病院 企画情報運営部

²⁾ 奈良県立医科大学 健康政策医学講座

³⁾ 福岡県保健環境研究所

⁴⁾ 九州大学大学院医学研究院 皮膚科学分野

⁵⁾ 九州大学病院 油症ダイオキシン研究診療センター

神奈川芳行¹⁾, 松本伸哉¹⁾, 赤羽 学²⁾, 小池 創一¹⁾, 吉村 健清³⁾,
内 博史⁴⁾, 古江 増隆⁴⁾⁵⁾, 今村 知明²⁾,

Differential Correlation of Medical/Laboratory Examinations with Blood Levels of Polychlorinated Biphenyls, Polychlorinated Quarterphenyls and 2,3,4,7,8-Pentachlorodibenzofuran in Yusho Patients from 2001 to 2004

Yoshiyuki KANAGAWA¹⁾, Shinya MATSUMOTO¹⁾, Manabu AKAHANE²⁾, Soichi KOIKE¹⁾,
Takesumi YOSHIMURA³⁾, Hiroshi UCHI⁴⁾, Masutaka FURUE⁴⁾⁵⁾ and Tomoaki IMAMURA²⁾

¹⁾ *Department of Planning Information and Management, The University of Tokyo Hospital*

²⁾ *Department of Public Health, Health Management and Policy, Nara Medical University School of Medicine*

³⁾ *Fukuoka Institute of Health and Environmental Sciences*

⁴⁾ *Department of Dermatology, Graduate School of Medical Science, Kyushu University*

⁵⁾ *Research and Clinical Center for Yusho and Dioxin, Kyushu University Hospital*

Abstract [Background] Since 1968, when the Yusho poisoning incident occurred, annual physical, dermatological, dental, and ophthalmological and laboratory examinations, collectively called Yusho health checks, have been conducted for Yusho patients. The Yusho incident was a health hazard caused by intake of rice-bran oil contaminated with PCB and PeCDF; therefore, since 2001 the levels of dioxins such as PeCDF in the blood have been measured in applicants. Here, we investigated correlations among findings from various medical examinations and those between those findings and PeCDF, PCB, and PCQ.

[Patients and Methods] Subjects were Yusho patients who underwent Yusho annual health checks and had their levels of PeCDF measured between 2001 and 2004. The results of 4 years of health checks of those who underwent the health checks for 2 years or longer were aggregated to extract representative inspection items by principal component analysis. We also investigated the presence or absence of correlations among these items and PeCDF, PCB, and PCQ levels in blood.

[Results] Using 49 variables extracted by principal component analysis as objective variables, we determined that there were correlations between the following combinations: arthralgia, A/G ratio and PeCDF level, ophthalmological symptoms such as excessive eye discharge and PCB level, and total cholesterol, inferior gingival pigmentation and PCQ level.

Correspondence to: Yoshiyuki KANAGAWA
Department of Planning Information and Management, The University of Tokyo Hospital 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku Tokyo 113-8655 Japan
Phone: + 81 3 5800 8716
Fax: + 81 3 5800 8765
E-mail: kanagawa-ky@umin.ac.jp

はじめに

カネミ油症事件は、食用米ぬか油の製造工程で使用されていた PCB や PCB が熱により変性してできたダイオキシン類の一種である PeCDF 等が混入した食用米ぬか油を摂取したことにより発生した食中毒事件である。その事件により、1968 年に北部九州を中心とした西日本で多くの患者が発生し、2009 年 3 月現在では、1800 名を超える患者が認定されている。これらの患者に対しては、事件発生直後から油症検診が実施され、希望者はその検診を受検している。

事件発症後 40 年近くが経過したが、この間の PCDF 等のダイオキシン類の測定技術の発達に伴い、通常のお症一斉検診で行う採血量と同程度の血液量で血中 PCDF 等の測定が可能となった。このことから、2001 年度のお症検診より、希望者に対してその測定が開始されている。

今回、2001 年度～2004 年度にかけての 4 年間に血中 PeCDF 値を測定したカネミ油症患者の調査結果をとりまとめ、主成分分析により、代表的な検査項目を抽出し、それらの項目と、PeCDF 等の化学物質の血中濃度との関連性について検証を行ったので報告する。

方 法

1. 対象

油症検診は、毎年実施されているが、検診の受検は患者の任意による。

油症検診での検査項目は 241 項目に及ぶ。

2001 年度以降は、希望者に対して PeCDF 値を測定している。PeCDF 値を測定した油症患者は、2001 年度 81 名、2002 年度 371 名、2003 年度 343 名、2004 年度 292 名と、この 4 年間で認定及び未認定の両方を含むと、延べ 501 名となる。

このことから、これらの検診受検者を対象に、内科検診、血液検査等検査、皮膚科検診、歯科検診、眼科検診の各項目、さらに、PeCDF 濃度、PCB 濃度、PCQ 濃度、性別、年齢について各々関連性を分析した。

2. 分析手法

分析には、SPSS11.5J for Windows を用いて、次の手順により行った。

- (1) 患者毎のデータの代表値の計算。
- (2) 2001 年～2004 年の症状の有無や検診データから、患者毎の代表値を適宜求めた。
- (3) 主成分分析による代表的な検査項目の抽出。
ロジスティック回帰分析を行うにあたっては、その説明変数を決めるための補助解析として、主成分分析を行った。具体的には、油症検診で実施されている検診票 (52 項目)、内科検診 (55 項目)、皮膚科検診 (21 項目)、歯科検診 (108 項目)、眼科検診 (5 項目) の計 241 の検診項目の内、頻度等に関する項目を除く 172 の検診項目について、主成分分析を行った。それにより、主成分分析で固有値が 1 以上で、因子スコアの高い検査項目を代表変数とした。代表変数の決定には、機械的に最も因子スコアの高い項目を選択するのではなく、次の基準を加味した。

- ① 診断基準に含まれている項目
- ② 医学的に重要と考えられる項目
- ③ 複数の因子で同一の項目が選択される場合には、弱い因子を代表とする。

さらに、診断基準を参考に、以前から油症との関連が指摘されている項目が抜け落ちないように確認し検診票関係項目 10 項目、内科検診項目 14 項目、皮膚科検診項目 10 項目、歯科検診項目 12 項目、眼科検診項目 3 項目の 49 項目を代表変数として抽出し、それらを説明変数とした。

- (4) ロジスティック回帰分析を用いた代表的な検査項目との関係の分析。

上記の主成分分析で抽出された代表変数をそれぞれ目的変数として、残りの 48 項目に 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF 濃度、PCB 濃度、PCQ 濃度を加え分析
ロジスティック回帰分析は、幾つかの説明変数と結果変数 (2 値) を数式で結びつける手法である。

結 果

1. 主成分分析の結果について (表 1)

241 の検診項目の内、頻度等に関する項目を除く 172 の検診項目について主成分分析を行った。さらに、診断基準を参考に、固有値が 1 以上の因子を変数として抽出した結果、49 項目が抽出された。

2. ロジスティック回帰分析の結果

主成分分析で抽出された 49 項目をそれぞれ目

的変数とし、それ以外の48項目に2,3,4,7,8-PeCDF濃度, PCB濃度, PCQ濃度の3項目を加えて説明変数とした。その結果, 23変数において, 有意確率が0.05未満を示した説明変数が見られた。目的変数別に, その変数を示す(表2)。

検診票関連項目では, 尿蛋白, AG比, 総コレステロール, γ -GTP, 中性脂肪, 血糖値の6項目において有意確率0.05未満を示した項目が見られた。

内科検診関連項目では, 内科主訴有無, 全身倦怠感, 頭重頭痛, 腹痛, 四肢しびれ感, 関節痛, 収縮期血圧の11項目において, 有意確率0.05未満を示した項目があった。

皮膚科検診項目では, かつてのざ瘡様皮疹, 黒色面皰顔面, 爪変形の3項目に対して有意確率0.05未満を示した項目がある。

歯科検診項目では, 歯科主訴有無と下歯肉色素沈着の2項目で, 眼科検診項目では, 眼脂過多において, 有意確率0.05未満を示した項目がある。

これらの49の目的変数の内, 有意確率0.05未満を示した説明変数の中に2,3,4,7,8-PeCDF濃度を含むものは, AG比, 血糖値, 1968年以降の既往歴有無, 関節痛の4項目であった。さらにPCB濃度は眼脂過多のみ, PCQ濃度は総コレステロールと下歯肉色素沈着有無の2項目であった。

考 察

カネミ油症は, 事件発症当初はPCBによる食中毒事件とされていた。しかし, その後の研究により, 現在ではPeCDFなどを含む塩素系化合物による複合中毒による事件と考えられている^{2)~5)}。油症患者は, 皮膚, 眼や歯における様々な症状や内科的な検査での異常所見を示すことが知られている。その一方で, 事件発生後の時間的経過や原因物質の体外への排泄などの影響により⁶⁾, それらの症状の中には改善傾向が認められるものもあるとされている²⁾³⁾。

今回, 油症発生後33年から37年を経過した時点で油症検診を受検した方々の, 症状や各種の検診項目についてそれぞれ代表値を求めた。目的変数としてPeCDF濃度やPCB濃度, PCQ濃度を, 説明変数として, 主成分分析で抽出された49因子を当てはめた場合の関連性については, 神奈川が既に報告している¹⁷⁾。そのため, 主成分分析

で抽出された49項目をそれぞれ目的変数として, 油症の主な原因と考えられている2,3,4,7,8-PeCDF, PCB, PCQや, その他の成分との関連性を分析した。

PeCDFを目的変数とした場合は, PCB濃度, PCQ濃度, 血糖値, 関節痛, 性別, 総ビリルビン, 黒色面皰(顔面), かつての色素沈着, AG比, ざ瘡様皮疹(躯幹), 呼吸音, ざ瘡様皮疹(その他), K, かつてのざ瘡様皮疹, 総コレステロールが有意確率0.05未満を示している¹⁷⁾。

今回の49成分を目的変数とした場合と比較すると, AG比, 血糖値, 1968年以降の既往歴の有無, 関節痛において, PeCDF濃度との関連が見られている。しかし, 血糖値は, PCB濃度とPCQ濃度が説明変数に含まれる場合には有意確率0.05未満を示したが, この二つを説明変数から除くと有意確率0.05未満を示していない。このため, 血糖値は, 相互に関連が強いPCB濃度とPCQ濃度の二つの変数の調整を行なうために現われたものと考えられ, PeCDF濃度との関連があるものは, 関節痛とAG比と推察された。

また, PCBを目的変数とした場合は, 2,3,4,7,8-PeCDF濃度, 喀痰, 年齢, かつての色素沈着, 性別, かつてのざ瘡様皮疹, 色素沈着(趾爪), 肝腫大, 頭重頭痛, 瞼板腺チーズ様分泌物圧出, 総ビリルビン, 全身倦怠感が有意確率0.05未満を示している¹⁷⁾。今回, PCB濃度は, 眼脂過多が目的変数の際にのみ, 有意確率0.05未満を示しており, PCB濃度は現時点では眼科的な症状との関連が強いものと推察された。

さらに, PCQを目的変数とした場合は2,3,4,7,8-PeCDF濃度, 歯牙着色, 関節痛, γ -GTP, 総ビリルビン, 瞼板腺チーズ様分泌物圧出, 全身倦怠感, 総コレステロール, 色素沈着(趾爪), 性別, 右頬粘膜色素沈着(帯状)が有意確率0.05未満を示している¹⁷⁾。総コレステロールと下歯肉色素沈着有無が目的変数の場合には, PCQ濃度との関連性が見られている。PCQの生化学的影響は, 動物実験では中性脂肪の上昇のみとされているが¹⁶⁾, 今回の結果からは, 中性脂肪と同じく脂質代謝の指標のひとつである総コレステロールも, PCQ濃度との関連があるのでないかと推察された。

今回の分析では, 診断基準に含まれている皮膚

表1 主成分分析により抽出された変数と、その変数に次いで因子スコアが高い値を示した変数の一覧

成分	抽出された変数	因子スコア	抽出された変数に次いで因子スコアの高かった変数	因子スコア
1	下歯肉色素沈着	0.735	下歯肉部位 2_3_3	0.724
2	血糖	-0.654	Ca	-0.643
3	腹痛	0.408	ヘマトクリット	-0.592
4	かつての色素沈着	0.498	黒色面皰軀幹	0.472
5	関節痛	0.437	四肢しびれ感	0.377
6	上口唇性状びまん性	0.401	チモール	-0.389
7	中性脂肪	0.361	上歯肉性状 5_雲状	0.389
8	喀痰	0.307	歯肉炎部位 3_上 4_7	0.432
9	MCV	0.419	クレアチニン	0.364
10	ガンマ GTP	0.367	着色部位 5_下 3_3	0.394
11	上口唇性状 3_帯状	0.581	下口唇性状びまん性	0.534
12	A / G 比	-0.471	クンケル	0.325
13	全身倦怠感	-0.327	コレステロール	0.364
14	色素沈着趾爪	0.447	LDH	0.432
15	歯牙着色	0.336	歯牙着色	0.336
16	口蓋粘膜色素沈着	0.204	心音	0.319
17	右頬性状 3_帯状	0.339	主訴 7_その他	-0.305
18	S43 以後既往歴有無	0.241	喫煙年数	-0.304
19	主訴有無	0.389	上歯肉性状 2_斑点状	0.289
20	爪変形	-0.272	色素沈着指爪	-0.279
21	四肢しびれ感	0.208	直接ビリルビン	-0.295
22	色素沈着顔面	0.280	Na	-0.350
23	眼脂過多	-0.297	心音	0.297
24	呼吸音	0.295	血小板数	0.294
25	左頬性状 4_線状	0.266	右頬性状 4_線状	0.255
26	コレステロール	0.246	色素沈着指爪	-0.296
27	咳嗽	0.192	収縮期血圧	-0.331
28	S43 年以前既往歴有無	0.246	歯周炎部位 1_上 7_4	-0.258
29	ざ瘡様皮疹その他	0.297	CPK	-0.292
30	上歯肉性状 4_線状	0.363	飲酒有無	0.239
31	唾液腺チーズ様分泌物圧出	-0.260	上口唇性状 2_斑点状	0.315
32	肝腫	-0.317	ざ瘡様皮疹その他	0.260
33	直接ビリルビン	0.225	上歯肉性状 3_帯状	-0.271
34	心音	0.239	心音	0.239
35	K	0.286	色素沈着その他	0.212
36	ざ瘡様皮疹軀幹	0.216	上歯肉部位 1_7_4	-0.233
37	色素沈着指爪	0.231	色素沈着指爪	0.231
38	咬合異常	0.274	アルブミン	0.267
39	黒色面皰その他	-0.323	尿ウロビリノーゲン	-0.265
40	尿蛋白	0.363	肝腫	0.249
41	収縮期血圧	-0.294	ピーク 1	-0.294
42	歯痛	0.311	尿素窒素	0.298
43	眼瞼浮腫	0.305	S43 年以前既往歴有無	0.265
44	頭重頭痛	0.188	主訴の有無	-0.190
45	主訴の有無	-0.224	HDL コレステロール	-0.221
46	上口唇性状 2_斑点状	0.292	呼吸音	-0.240
47	黒色面皰顔面	0.240	尿潜血	0.212
48	総ビリルビン	0.225	23478_PeCDF	0.224
49	かつてのざ瘡様皮疹	0.248	上歯肉性状 4_線状	0.233

表2 主成分分析で抽出された49項目をそれぞれ目的変数とした場合に、有意確率が0.05未満を示した説明変数一覧

	目的変数	有意確率が0.05未満を示した説明変数
<検診票関連項目>		
1	尿蛋白	膵腺チーズ様分泌物圧出, かつてのざ瘡様皮疹, 色素沈着指爪
2	AG比	MCV, 中性脂肪, かつての色素沈着, 尿蛋白, かつてのざ瘡様皮疹, 2,3,4,7,8-PeCDF, 総ビリルビン
3	総コレステロール	拡張期血圧, 性別, K, PCQ濃度
4	γ -GTP	拡張期血圧, かつての色素沈着, 左頬粘膜色素沈着(線状)
5	中性脂肪	昭和43年以前の既往歴有無, かつてのざ瘡様皮疹, かつての色素沈着, AG比
6	血糖値	年齢, γ -GTP, 2,3,4,7,8-PeCDF, 腹痛
<内科検診項目>		
7	内科主訴有無	色素沈着指爪, ざ瘡様皮疹その他, 性別, 関節痛, γ -GTP, 咬合異常
8	昭和43年以前の既往歴有無	中性脂肪, 眼脂過多, 眼瞼浮腫, 色素沈着(趾爪), 内科主訴有無, 喀痰, かつてのざ瘡様皮疹, 年齢
9	昭和43年以降の既往歴有無	2,3,4,7,8-PeCDF, 中性脂肪, 咬合異常, 歯科主訴有無, 年齢, 総ビリルビン
10	全身倦怠感	頭重頭痛, 歯科主訴有無, 四肢しびれ感, MCV
11	頭重頭痛	全身倦怠感, 爪変形, 腹痛, 四肢しびれ感, 喀痰, MCV, 内科主訴有無, 総ビリルビン
12	咳嗽	喀痰
13	喀痰	咳嗽, かつての色素沈着, 性別, かつてのざ瘡様皮疹
14	腹痛	性別, 眼脂過多, 右頬粘膜色素沈着性状3(带状), 全身倦怠感, 歯痛, 眼瞼浮腫
15	四肢しびれ感	咬合異常, 色素沈着指爪, 咳嗽, 血糖値, 黒色面皰その他, 年齢, 歯科主訴有無
16	関節痛	心音異常, 2,3,4,7,8-PeCDF, 総ビリルビン, 尿蛋白, 眼脂過多, 咬合異常, 上口唇粘膜色素沈着(带状), 内科主訴有無, 咳嗽, 色素沈着(指爪), 右頬粘膜色素沈着(带状), 下歯肉色素沈着有無
17	収縮期血圧	MCV, γ -GTP, 心音異常, 肝腫大, 血糖値, 眼瞼浮腫,
<皮膚科検診項目>		
18	かつてのざ瘡様皮疹	かつての色素沈着, ざ瘡様皮疹(その他), 中性脂肪, 総ビリルビン, 頭重頭痛, 咳嗽, 喀痰
19	黒色面皰(顔面)	MCV, 全身倦怠感, 黒色面皰(その他)
20	爪変形	色素沈着(趾爪), 昭和43年以降の既往歴有無, 年齢
<歯科検診項目>		
21	歯科主訴有無	歯痛, 四肢しびれ感, 歯牙着色, 全身倦怠感
22	下歯肉色素沈着有無	総コレステロール, 年齢, 色素沈着(指爪), PCQ濃度
<眼科検診項目>		
23	眼脂過多	腹痛, PCB濃度, 血糖値, 眼瞼浮腫, 関節痛, 昭和43年以降の既往歴有無, 咳嗽

症状や歯科及び眼科の診察所見，血液検査所見等と，PeCDF 濃度，PCB 濃度，PCQ 濃度との関連性を確認した。事件発症から 35 年以上が経過し，事件当時に体内に摂取された PCB 等の関連化学物質は，経年変化を経て徐々に排泄されている。さらに，患者の加齢に伴う身体的な変化も現れていることが考えられる。このことから，現時点では，関節痛や AG 比が PeCDF 濃度と，眼科的な症状は PCB 濃度と，総コレステロールは PCQ 濃度との関連があるものと推察された。

参考文献

- 1) Masuda Y : Behavior and toxic effects of PCBs and PCDFs in Yusho patients for 35 years. J Dermatol Sci Suppl 1 : S11-S20, 2005.
- 2) Kuratsune M, Yoshimura H, Hori Y, Okumura M and Matsuda Y : Yusho - A human disaster caused by PCB and related compounds. Kyushu University Press, Fukuoka, 1996.
- 3) Furue M, Uenotsuchi T, Urabe K, Ishikawa T and Kuwabara M : Overview of Yusho. J Dermatol Sci Suppl 1 : S3-S10, 2005.
- 4) Yamaguchi N and Kaneko S : A study on evaluation of carcinogenesis in patients with Yusho' and "A study on health evaluation in Yusho. Health and Labour Sciences Research, 2001 and 2002 (integrated study report), 2002 (summarized and allotted study report).
- 5) Imamura T and Kanagawa Y : A study on correlations between blood serum levels of PCDFs and clinical symptoms in patients with Yusho (78 patients for 2001, 279 patients for 2002). Health and Labour Sciences Research, 2003 (summarized and allotted study report. In Japanese).
- 6) Kanagawa Y and Imamura T : Relationship of clinical symptoms and laboratory findings with the blood serum levels of PCDFs in patients with Yusho. J Dermatol Sci Suppl 1 : S85-S93, 2005.
- 7) Iida T, Todaka T, Hirakawa H, Tobiishi K, Matsueda T, Hori T, Nakagawa R and Furue M : Follow-up survey of dioxins in the blood of Yusho (in 2001). Fukuoka Igaku Zasshi 94 : 126-135, 2003.
- 8) Todaka T, Hirakawa H, Tobiishi K and Iida T : New protocol of dioxins analysis in human blood. Fukuoka Igaku Zasshi 94 : 148-157, 2003.
- 9) 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 levels of dioxins, such as polychlorinated dibenzofurans (PCDFs) and polychlorinated biphenyls (PCBs). J Dermatol Sci Suppl 1 : S73-S80, 2005.
- 10) Uenotsuchi T, Lio Y, Tadakuma S, Haraduka R, Kanagawa Y, Imamura T and Furue M : Sex ratio in the children of Yusho patients. J Dermatol Sci Suppl 1 : S81-S83, 2005.
- 11) Uenotsuchi T, Nakayama K, Asahi S, Takamichi O, Akimoto T, Muto M, Kiyomizu K, Katayama I, Kanzaki Y, Kanagawa Y, Imamura T and Furue M : Skin symptoms in Yusho patients related to blood dioxin level. Fukuoka Igaku Zasshi. 96(5) : 164-168, 2005. (in Japanese.)
- 12) Kanagawa Y and Imamura T. Relationship between blood PCDFs level and symptoms in Yusho patients. Fukuoka Igaku Zasshi. 96 (5) : 169-179, 2005. (in Japanese.)
- 13) Uenotsuchi T, Inoo Y, Tadakuma S, Haratsuka R, Kanagawa Y, Imamura T and Furue M : Sex ratio of newborn infants from parents with Yusho Fukuoka Igaku Zasshi 96 : 183-184, 2005. (in Japanese.)
- 14) Uenotsuchi T, Furue M, Nakayama J, Asahi M, Kanagawa Y and Imamura T : Evaluation of dermatological symptoms of Yusho patients in the annual examinations of 2003-2004. Fukuoka Igaku Zasshi 96 : 216-219, 2005. (in Japanese.)
- 15) 油症診断基準 (2004 年 9 月 29 日補遺)
- 16) 国田信治, 榎本隆 : PCB 関連物質の生体影響. 最新医学 57 (12) : 378-383, 1982. (in Japanese.)
- 17) Kanagawa Y, Matsumoto S, Koike S, Tajima B, Fukiwake N, Shibata S, Uchi H, Furue M and Imamura T : Association of clinical findings in Yusho patients with serum concentrations of polychlorinated biphenyls, polychlorinated quarterphenyls and 2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofuran more than 30 years after the poisoning event. Environmental Health. 7 : 47, 2008.

(Received for publication April 10, 2009)