

油症認定患者の血液中ダイオキシン類濃度の分布

梶原, 淳睦
福岡県保健環境研究所

戸高, 尊
九州大学大学院医学研究院皮膚科学分野

平川, 博仙
福岡県保健環境研究所

堀, 就英
福岡県保健環境研究所

他

<https://doi.org/10.15017/1518360>

出版情報：福岡醫學雑誌. 106 (5), pp.149-153, 2015-05-25. 福岡医学会
バージョン：
権利関係：

油症認定患者の血液中ダイオキシン類濃度の分布

¹⁾福岡県保健環境研究所

²⁾九州大学大学院医学研究院 皮膚科学分野

³⁾北九州生活科学センター

⁴⁾九州大学病院 油症ダイオキシン研究診療センター

梶原 淳睦¹⁾, 戸高 尊²⁾, 平川 博仙¹⁾, 堀 就英¹⁾,
平田 輝昭¹⁾, 飯田 隆雄³⁾, 内 博史²⁾, 古江 増隆²⁾⁴⁾

The Distribution of Dioxin Concentrations in the Blood of Yusho Patients

Jumboku KAJIWARA¹⁾, Takashi TODAKA²⁾, Hironori HIRAKAWA¹⁾, Tsuguhide HORI¹⁾,
Teruaki HIRATA¹⁾, Takao IIDA³⁾, Hiroshi UCHI²⁾ and Masutaka FURUE²⁾⁴⁾

¹⁾*Fukuoka Institute of Health and Environmental Sciences 39 Mukaizano,
Dazaifu, Fukuoka 818-0135*

²⁾*Department of Dermatology, Graduate school of medical science, Kyushu University
Maidashi 3-1-1, Higashi-ku, Fukuoka 812-8582*

³⁾*Kitakyusyu Life Science Center 1-4 Nakabaru-Shin-cho, Tobata-ku, Kitakyusyu 804-0003*

⁴⁾*Research and Clinical Center for Yusho and Dioxin, Kyushu University Hospital Maidashi 3-1-1,
Higashi-ku, Fukuoka 812-8582*

Abstract

In 1968, the contamination of cooking oil by heat-degraded polychlorinated biphenyls (PCBs) caused a case of mass poisoning, the so-called Yusho incident. The cause of Yusho disease is thought to be ingested toxic substances, including not only PCBs but also polychlorinated dibenzofuran (PCDFs) in Kanemi rice oil. We previously measured dioxins concentrations in the blood of 854 Yusho patients by annual medical examination from 2001 to 2013. We determined the concentrations of 2,3,4,7,8-PeCDF, 1,2,3,4,7,8-HxCDF, 1,2,3,6,7,8-HxCDF and 3,3',4,4',5,5'-HxCB (#169) in the blood of Yusho patients were more than double those of normal controls. In 2012, a new Yusho criteria was established. Family members living with a Yusho patient were also certified as Yusho patients and called Yusho family cohabitant patients.

In this study, we compared the distribution of 2,3,4,7,8-PeCDF concentration in the blood of Yusho patients and Yusho family cohabitant patients. It was suspected that the distribution of 2,3,4,7,8-PeCDF concentration in Yusho family cohabitant patients would be lower than that of Yusho patients.

Key words : Yusho · Dioxin · Blood

はじめに

1968年に発生した油症事件はポリ塩化ビフェニール (PCB) 及びダイオキシン類による人体汚

染事例であり、事件後40年以上経過した現在も油症認定患者の体内には高濃度のPCB及びダイオキシン類が残留している。全国油症追跡研究班では油症認定患者を対象に治療と追跡調査のため

に毎年全国で油症一斉検診を行っており、毎年72~300名の油症認定患者の血液中ダイオキシン類濃度を測定した。油症一斉検診で2001年から2013年までの13年間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実数は854名であり、油症認定患者2,251名（平成25年12月末現在）の約37.9%であった。この854名の油症認定患者の血液中ダイオキシン類濃度を2004年に対照群として採取した福岡県内の60歳以上の127名の一般人の血液中ダイオキシン類濃度と比較し、油症認定患者の血液中ダイオキシン類濃度の分布を解析した。また、2012年12月に油症認定基準に同居家族条項が追加され認定された同居家族認定患者の血液中ダイオキシン類濃度分布の傾向を解析した。

実 験 方 法

1. 分析試料

全国油症一斉検診で血液中ダイオキシン類分析希望者からヘパリン入り真空採血管を用い血液を採取し、ダイオキシン類濃度測定まで冷蔵保存した。2001年から2013年までの13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2,343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854名であった。内訳は男性403名、女性451名であり、採血時点での平均年齢は65.2歳（31-97歳）であった。また、2012年12月に油症認定基準に追加された同居家族条項により認定された同居家族認定患者で2013年の検診から油症検診を受診した51名の内訳は男性21名、女性30名であり、平均年齢は58.0歳（45-89歳）であった。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¹⁾ので、1度しか測定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）をその油症認定患者の血液中ダイオキシン濃度として解析した。

2. ダイオキシン類分析方法

ダイオキシン類濃度はポリ塩化ジベンゾダイオキシン（PCDD）7種、ポリ塩化ジベンゾフラン（PCDF）10種、ノンオルソPCB4種の21異性体について測定した。分析方法は既報の血液中ダイ

オキシン類分析法²⁾⁻⁴⁾に準じて行った。すなわち、血液5gを凍結乾燥した後、内標準を添加し高速溶媒抽出器（ASE）でダイオキシン類を抽出した。さらに、硫酸処理した後、硝酸銀シリカゲルカラム及び活性炭カラムを直結して精製した。ダイオキシン画分を濃縮し、溶媒除去大量試料注入装置（SCLV）を装着した高分解能GC/MSで測定した。

ダイオキシン類の毒性等価量（TEQ）の計算にはWHOが2005年に発表した毒性等価係数（TEF：WHO-05）を用いて計算し、検出限界以下の異性体は検出限界値の1/2をその濃度として計算した。

（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21-3号(1)平成22年5月10日承認）。

実験結果と考察

2001年から毎年、全国油症一斉検診で希望者の血液中ダイオキシン類濃度を測定し報告してきた⁵⁾⁻⁸⁾。今回解析した2001年から2013年に油症一斉検診を受診した油症認定患者854名のTotal TEQ（WHO-05）の平均値は69 pg-TEQ/g lipidであった。表1に油症一斉検診を受診した油症認定患者、同居家族認定患者及び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、同居家族認定患者及び一般住民の血液中平均Total TEQ（WHO-05）はそれぞれ69、34、37 pg/g lipidであり、油症認定患者のTotal TEQ（WHO-05）は一般住民より約1.9倍高く、同居家族認定患者は一般住民とほぼ同レベルであった。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

表 1 油症認定患者及び一般人の血中 PCDDs, PCDFs 及びノンオルソ PCB 濃度測定結果 (2001-2013 年) (pg/g lipid)

Congeners	油症患者 (N=854)					同居家族認定者 (N=51, 2013 年)					一般人 (N=127, 2004 年)				
	Mean	SD	Min	Max	Median	Mean	SD	Min	Max	Median	Mean	SD	Min	Max	Median
2,3,7,8-TCDD	1.6	1.0	ND	8.6	1.5	1.5	ND	7.4	1.2	1.9	0.84	ND	4.3	1.8	
1,2,3,7,8-PeCDD	9.4	5.7	1.2	48	8.1	6.9	4.3	1.8	28	5.8	9.0	3.4	3.2	20	8.7
1,2,3,4,7,8-HxCDD	2.5	1.8	ND	15	2.2	1.9	1.5	ND	9.4	ND	3.6	1.9	ND	13	3.2
1,2,3,6,7,8-HxCDD	38	36	2.5	310	27	22	14	5.3	91	18	28	11	7.3	70	25
1,2,3,7,8,9-HxCDD	3.8	3.4	ND	36	3.0	3.1	2.7	ND	15	2.2	4.5	2.8	ND	16	3.9
1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	42	53	ND	1200	34	40	26	10	170	33	78	55	18	470	62
OCDD	630	570	72	7900	520	360	250	81	1500	290	1200	640	180	7600	940
Total PCDDs	730	630	100	9200	600	440	280	110	1700	360	1300	1000	210	8200	1000
2,3,7,8-TCDF	1.7	1.8	ND	14	1.2	1.0	1.1	ND	7.5	ND	1.0	0.72	ND	4.5	ND
1,2,3,7,8-PeCDF	1.1	1.0	ND	8.3	ND	0.87	1.2	ND	8.3	ND	0.67	0.55	ND	4.6	ND
2,3,4,7,8-PeCDF	120	194	2.7	1800	41	31	50	4.4	320	15	17	7.7	6.0	36	16
1,2,3,4,7,8-HxCDF	29	59	ND	600	7.6	5.7	11	ND	78	3.3	5.0	2.7	ND	20	4.4
1,2,3,6,7,8-HxCDF	13	20	ND	200	6.2	5.0	6.1	ND	35	3.7	5.7	2.6	ND	16	5.2
2,3,4,6,7,8-HxCDF	1.2	0.88	ND	9.6	ND	1.2	0.7	ND	5.6	ND	1.2	0.8	ND	5.2	ND
1,2,3,7,8,9-HxCDF	ND					ND					ND				
1,2,3,4,6,7,8-HpCDF	2.4	3.9	ND	74	ND	1.7	2.0	ND	11.3	ND	2.2	2.1	ND	14	ND
1,2,3,4,7,8,9-HpCDF	1.0	0.1	ND	3.3	ND	ND					ND				
OCDF	2.0	1.2	ND	38	ND	ND					2.1	1.4	ND	18	ND
Total PCDFs	180	270	12	2600	66	50	68	13	450	29	37	14	15	86	35
3,4,4',5'-TCB(#81)	5.6	3.0	ND	37	ND	5.4	2.1	ND	18	ND	5.6	2.3	ND	24	ND
3,3',4,4'-TCB(#77)	7.4	8.1	ND	150	ND	5.8	2.5	ND	18	ND	8.4	4.8	ND	31	ND
3,3',4,4',5'-PenCB(#126)	99	85	ND	680	77	85	83	ND	390	61	110	80	17	520	90
3,3',4,4',5,5'-HxCB(#169)	170	140	10	1300	130	94	71	15	340	66	64	27	16	190	58
Total Non-ortho PCBs	280	200	30	1500	240	190	140	49	730	140	190	110	59	740	160
Total	1200	820	170	9700	1000	680	450	240	2400	540	1600	1000	290	8500	1300
◆ 【WHO-05】 ◆															
T PCDDs-TEQ	16	9.9	2.8	79	13	12	7.2	3.3	48	10	16	5.9	5.1	35	11
T PCDFs-TEQ	38.6	61	1.3	519	14	11	17	1.8	110	5.4	6.6	2.5	2.3	14	10
T Non-ortho PCBs-TEQ	15	11	1.0	94	13	11	9.9	2.5	48	8.5	13	8.6	2.6	58	9.5
Total-TEQ	69	74	6.3	634	44	34	31	8.8	210	26	37	16	12	100	31
Lipid(%)	0.30	0.06	0.16	0.64	0.30	0.26	0.04	0.20	0.40	0.25	0.33	0.05	0.22	0.49	0.31
Age(years)	65.2	13.5	31	97	66	58.0	10.2	45	89	55	68.1	5.4	60	86	67

CB : chlorinated biphenyl, CDD : chlorinated dibenzo-p-dioxins, CDF : chlorinated dibenzofurans, Hx : hexa, Hp : hepta, ND : less than the determination limit, OCDD : octachlorodibenzo-p-dioxin, OCDF : octachlorodibenzofurans, PCB : polychlorinated biphenyl, PCDD : polychlorinated dibenzo-p-dioxin, PCDF : polychlorinated dibenzofuran, Pe : penta, TCB : tetrachlorobiphenyl, TCDD : tetrachlorodibenzo-p-dioxin, TCDF : tetrachlorodibenzofuran, TEQ : toxic equivalent quantity.

2,3,4,7,8-PeCDF 濃度は油症診定基準⁹⁾ の 1 つに採用されている。

油症診定基準⁹⁾ では参照 2 で血液中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度が 30 pg/g lipid 未満を通常みられ

る濃度, 30 pg/g lipid 以上, 50 pg/g lipid 未満をやや高い濃度, 50 pg/g lipid 以上を高い濃度としている。一般人の血液中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度は全て 50 pg/g lipid 未満であるが, 油症認定患者

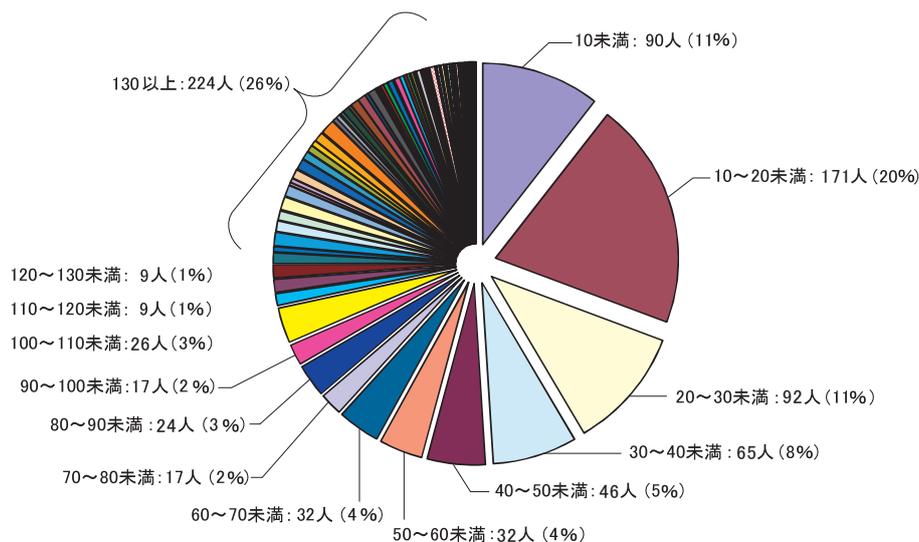


図1 油症認定患者の血液中2,3,4,7,8-PeCDF 濃度分布 (n=854) (pg/g lipid)

は46% (390/854) が、同居家族認定患者は14% (7/51) が50 pg/g lipid 以上であった。油症認定患者の血液中2,3,4,7,8-PeCDF 濃度の平均は120 pg/g lipid で、2.7 pg/g lipid から1800 pg/g lipid の幅広い濃度分布を示している。10 pg/g lipid 毎の濃度分布を見ると(図1)最も人数が多い濃度区分は10 pg/g lipid 以上20 pg/g lipid 未満で20% (171/854) を占め、50 pg/g lipid 以上が46% (390/854)、100 pg/g lipid 以上が31% (268/854)、1000 pg/g lipid 以上が0.7% (6/854) 存在した。油症認定患者の血液中2,3,4,7,8-PeCDF 濃度分布は非常に幅広いことが特徴で、2,3,4,7,8-PeCDF が高濃度に汚染したライス油を摂食したが摂食量や体内への吸収、代謝能等の個人差が大きいため、現在の血液中2,3,4,7,8-PeCDF 濃度が幅広い濃度分布になったと考えられる。

油症診定は事件発生当初(1968年)は汚染油を摂食し、皮膚症状等の臨床所見を中心に診断されていたが、原因化学物質の究明が進み1972年に血液PCBの性状及び濃度の異常、1981年に血液PCQの濃度の異常が追加された。さらに、油症事件発生後30年以上が経過し、初期の特徴的な臨床所見が軽快・消失してきたため、2004年に血液2,3,4,7,8-PeCDFの濃度の異常が所見に追加された。ところが2013年12月に油症認定基準に「油症発生当時の同居家族で、一定の基準を満たし、認定申請のあった未認定者の診定を諮問す

る。」との条項が追加され、多くの患者同居家族が患者に認定された。このため油症認定患者の血液中2,3,4,7,8-PeCDF 濃度分布がどのように変化するかに注目し、同居家族認定患者の血液中2,3,4,7,8-PeCDF 濃度分布の解析を試みた。2013年の油症検診を受診した51名の同居家族認定患者の血液中2,3,4,7,8-PeCDF 濃度の平均は31 pg/g lipid で、4.4 pg/g lipid から320 pg/g lipid の濃度分布を示している(図2)。最も多い濃度区分は10 pg/g lipid 以上20 pg/g lipid 未満が47% (24/51) を占め、86% (44/51) は50 pg/g lipid 未満であった。従って、同居家族認定者の血液中2,3,4,7,8-PeCDF 濃度は50 pg/g lipid 未満が多数を占め、従来の診定基準による油症認定患者より低濃度側に偏った濃度分布になると推察された。

総 括

油症一斉検診で2001年から2013年までの13年間に血液中ダイオキシン類濃度を測定した油症認定患者は854名であった。油症認定患者の血液中2,3,4,7,8-PeCDF 濃度の平均は120 pg/g lipid で、2.7 pg/g lipid から1800 pg/g lipid の幅広い濃度分布を示している。油症認定患者は油症事件で高濃度に汚染したライス油を摂食したが摂食量や体内への吸収・代謝能等の個人差が大きいため、現在の血液中2,3,4,7,8-PeCDF 濃度が幅広い濃度分布になったと考えられる。一方、2013

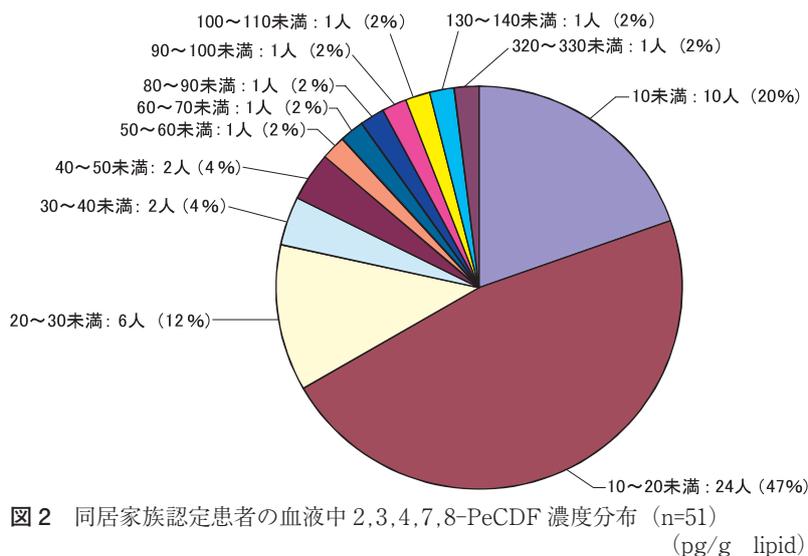


図2 同居家族認定患者の血液中2,3,4,7,8-PeCDF濃度分布 (n=51)
(pg/g lipid)

年の油症検診を受診した51名の同居家族認定患者の血液中2,3,4,7,8-PeCDF濃度の平均は31 pg/g lipidで、4.4 pg/g lipidから320 pg/g lipidの濃度分布を示している。一般人の血液中2,3,4,7,8-PeCDF濃度は全て50 pg/g lipid未満であるが、油症認定患者は46% (390/854)が、同居家族認定患者は14% (7/51)が50 pg/g lipid以上であった。同居家族認定者の血液中2,3,4,7,8-PeCDF濃度は50 pg/g lipid未満が多数を占め、従来の診定基準による油症認定患者より低濃度側に偏った濃度分布になると推察された。

謝 辞

本研究は厚生労働科学研究費補助金によるものである。ここに記して謝意を表します。

参 考 文 献

- 1) Kajiwara J, Todaka T, Hirakawa H, Hori H, Inoue S, Tobiishi K, Nakagawa R, Onozuka D, Takao Y, Yoshimura T and Furue M : Time trend of concentrations of dioxin like PCBs, PCDFs, and PCDDs in blood of Yusho patients. *Organohalogen Compounds*, 69, 91-93, 2007.
- 2) Todaka T, Hirakawa H, Tobiishi K and Iida T : New Protocol of Dioxin Analysis in Human Blood. *Fukuoka Igaku Zasshi* 94 : 148-157, 2003.
- 3) 戸高尊, 平川博仙, 堀就英, 飛石和夫, 飯田隆雄 : ヒト血液中ダイオキシン類の抽出・精製法の改良および油症患者血液中ダイオキシン類濃度, *福岡医誌* 96 : 185-191, 2005.
- 4) 堀就英, 飛石和夫, 芦塚由紀, 中川礼子, 戸高尊, 平川博仙, 飯田隆雄 : ゲル浸透クロマトグラフィー (GPC) 及び高分解能ガスクロマトグラフィー/高分解能質量分析計 (HRGC/HRMS) による血中PCB異性体別分析, *福岡医誌* 96 : 220-226, 2005.
- 5) 飯田隆雄, 戸高尊, 平川博仙 : 油症患者血中ダイオキシン類レベルの追跡調査 (2001年), *福岡医学雑誌* 94(5), 126-135, 2003.
- 6) Todaka T, Hirakawa H, Hori T, Tobiishi K and Iida T : Follow-up Survey of Dioxins Concentrations in the Blood of Yusho Patients in 2002-2003. *Fukuoka Igaku Zasshi* 96, 249-258, 2005.
- 7) Todaka T, Hirakawa H, Hori H, Tobiishi K, Iida T and Furue M : Concentrations of polychlorinated dibenzo-p-dioxins, polychlorinated dibenzofuran, and non-ortho and mono-ortho polychlorinated biphenyls in blood of Yusho patients. *Chemosphere* 66, 1983-1989, 2007.
- 8) Todaka T, Hirakawa H, Kajiwara J, Hori T, Tobiishi K, Onozuka D, Iida T, Yoshimura T and Furue M : Dioxin Concentration in Blood of Patients Collected during Medical Check-up for Yusho in 2004-2005. *Fukuoka Acta Med.* 98, 222-230, 2007.
- 9) 古江増隆, 上ノ土武 : 油症診断基準 (2004年9月29日補遺) の策定. *福岡医誌* 96 : 124-134, 2005.

(Received for publication March 18, 2015)