

油症の治療：歴史と展望

三苦, 千景
九州大学病院油症ダイオキシン研究診療センター

<https://doi.org/10.15017/1810710>

出版情報：福岡醫學雑誌. 108 (3), pp.124-129, 2017-03-25. 福岡医学会
バージョン：
権利関係：

油症の治療—歴史と展望—

九州大学病院 油症ダイオキシン研究診療センター

三 苦 千 景

Therapeutic Strategies for *yusho* —History and Outlook for the Future—

Chikage MITOMA

Research and Clinical Center for Yusho Dioxin, Kyushu University Hospital, Fukuoka, Japan

Abstract

The Yusho incident is an unprecedented mass food poisoning that occurred in the western area of Japan in 1968. The causal rice bran oil contained a various dioxins and dioxins-like compounds (dioxins). No less than 2,000 people took orally the oil, and have suffered from characteristic mucocutaneous manifestations associated with non-specific systemic, respiratory, and neurological symptoms since its onset. Nowadays, the severe symptoms seen in the acute phase had faded in the majority of the patients ; however, there are the patients who have still suffered from various symptoms probably caused by dioxins retaining in the body. The Yusho Group has been researching effective treatments for Yusho patients. Several clinical trials that could accelerate the excretion of dioxins from the body had failed to relieve symptoms of *yusho*. Dioxins-induced toxicity is considered to be induced by activation of aryl hydrocarbon receptor (AHR) signaling pathway. It has been revealed that a variety of phytochemicals and herbal extracts possess biological activities that suppress AHR activation, which suggests that these chemicals might be promising candidates of therapy for Yusho patients. We here describe the history of therapeutic strategies for Yusho patients and discuss prospects for treatments.

Key words : *yusho*, *kampo*, aryl hydrocarbon receptor, *keishibukuryogan*

はじめに

1968年、福岡や長崎を中心に西日本一帯に発生した油症は、発生後約50年が経過したが、現在もなお、多くの患者が苦しんでいる。原因となった食用ライスオイルには、加熱脱臭時の熱媒体に含まれていた polychlorinated biphenyl (PCB)、高熱下で新たに生成された polychlorinated dibenzo-*p*-dioxin (PCDD) 類や polychlorinated dibenzofuran (PCDF) 類などダイオキシン類似化合物 (以下、ダイオキシン類) が含まれていた¹⁾。その中でも PCDF 類に属する 2,3,4,7,8-penta-

chlorodibenzofuran (2,3,4,7,8-PeCDF) は、油症患者の体内でのダイオキシン類としての毒性指標である TEQ (Toxicity Equivalency Quantity : 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) 換算量, TEF (Toxicity Equivalency Factor) と存在量との積) が全体の約70%と最も高く、発症への寄与が最も高い²⁾³⁾。しかし、血液中のダイオキシン類はごく微量であるため、患者血液中の濃度を精確に、再現性をもって測定することは長年困難であった。2002年に検診時に採取した患者検体を用いて高分解能ガスクロマトグラフィー/高分解能質量分析 (HRGC/HRMS) により血液中

Corresponding author : Chikage MITOMA
Research and Clinical Center for Yusho and Dioxin, Kyushu University Hospital, Fukuoka 812-8582, Japan
Tel : + 81-92-642-5211 Fax : + 81-92-642-5201

ダイオキシン類濃度を測定できるようになった⁴⁾。その後の油症班の解析により、血液中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度は皮膚粘膜症状など油症に特徴的な症状の有無と関連していることが明らかになった⁵⁾⁶⁾。油症発生当初、脂溶性のダイオキシン類の排泄促進を期待して様々な治療法が行われた。体外への排泄量が増加した治療法もあったが、残念ながら症状の改善には至らなかった。ダイオキシン類の毒性作用はその大部分が aryl hydrocarbon 受容体 (AHR) を介して生じている⁷⁾⁸⁾。また、転写因子 nuclear factor-erythroid 2-related factor-2 (NRF2) は AHR 活性に続き、もしくは単独に活性化し、ダイオキシン類による酸化ストレス反応に拮抗する抗酸化作用を発揮する⁹⁾¹⁰⁾。そこで、AHR 活性を抑制する薬剤が油症の治療にとって有効ではないかと考えられ、基礎的研究が進められている。ここで、これまでの治療の変遷、ダイオキシン類の毒性機構の知見、今後の治療法の展望について述べる。

1. ダイオキシン類排泄の試み

ダイオキシン類は脂溶性で、生体内で代謝されにくく長期間にわたり高濃度で残存する。このダイオキシン類を体内から排泄する、もしくは毒性のない代謝物に変換するのが理想的な治療法といえる。PCDF 類を実験動物に投与して生体内の代謝を調べた研究では、約 70% の 2,3,4,7,8-PeCDF が小腸で再吸収され、肝臓に高濃度でとどまっていた¹¹⁾。他の研究でも、糞便中に排泄される PCDD 類や PCDF 類は摂取量の 1/3 から 1/2 にすぎず、一度取り込まれたダイオキシン類は生体内に長期間残存することを示している¹²⁾。

基礎的研究では、パラフィン¹²⁾ やスクアレンが配合された飼料¹³⁾¹⁴⁾ によりラットの糞便中の PCB 量が増加したという研究報告がある。そこで、油症班でもスクアレンや charcoal bead をダイオキシン類に曝露したラットに経口投与したところ、対照群と比べて糞便中の 2,3,4,7,8-PeCDF 量が 2 から 5 倍に増加した¹⁵⁾¹⁶⁾。ついでカネミ油を投与したラットに対して食物繊維が含まれた飼料 (10% 米ぬか繊維, 5% コレスチラミン, 1% スクアレン) を含む飼料を 8 から 21 日投与したところ、対照群と比べて糞便中の 2,3,4,7,8-PeCDF 量は 4 倍増加し、PCDD 類の排泄量も増

加した¹⁷⁾。コレスチミド、コレスチラミンはともに高脂血症に対する薬剤である。コレスチミドを投与したラットでは、2,3,4,7,8-PeCDF の吸収は抑制されたが、再吸収は抑制されなかった¹⁸⁾。

油症患者には発生当初よりいろいろな治療法が行われてきた。1970 年代、油症患者を対象に絶食療法も行われた¹⁹⁾。絶食療法により神経症状の改善をみたが、油症の主たる症状である皮膚症状には変化がみられなかった。1990 年代、少人数の患者を対象に米ぬか繊維、コレスチラミンを投与する臨床試験が実施された²⁰⁾。コレスチラミン 4 g を含む米ぬか繊維を 1 日 3 回、1 もしくは 2 週間投与したところ、2,3,4,7,8-PeCDF や 1,2,3,6,7,8-hexachlorodibenzofurans の排泄量は増えたが、症状の改善はみられなかった。続いて 37 名の油症患者を対象にコレスチミド 3 g、6 ヶ月間投与する臨床試験が実施された。そのうち 9 名が便秘と腹部膨満感により途中で脱落した。しかし、血液中 PCB/ダイオキシン類濃度は変化しなかった²¹⁾。このようにダイオキシン類排泄を促し、さらに油症患者の症状を改善する薬剤は現在までのところ見つかっていない。

2. ダイオキシン類毒性の知見

1980 年代より実験動物を用いてダイオキシン類の毒性の検証が行われてきた。ダイオキシン類曝露により westing syndrome, 癌化, 胎児奇形が生じることは古くより知られている²²⁾。その後、AHR が欠損したマウスが TCDD⁸⁾ に曝露すると、その毒性の大半が消失したという研究結果⁸⁾ より、ダイオキシン類の毒性は AHR を介した生物学的反応であることが明らかになった。AHR は免疫細胞、皮膚の表皮細胞など様々な細胞に発現し²³⁾²⁴⁾、さらにリガンド、細胞特異的に毒性のみならず、分化²⁵⁾、色素産生²⁶⁾、免疫反応の修飾²⁷⁾ など多彩な生物学的反応を誘導することが明らかになった。

AHR のリガンドは多種多彩である。ダイオキシン類だけでなく、多環芳香族炭化水素 (polycyclic aromatic hydrocarbon, PAH) であるベンゾピレン⁷⁾ などの環境汚染物質、生体内に存在するインドール [indol-3-carbinol, 3,3'-diindolylmethane and indolo [3,2-b] carbazole]²⁸⁾ やトリプトファン代謝産物である 6-formylindolo

[2,3-*b*]carbazole (FICZ)²⁹⁾も AHR のリガンドである。これらのリガンドが結合すると、細胞質内の AHR は核内へ移動し、arylhydrocarbon receptor nuclear translocator (ARNT) と結合し AHR-ARNT-リガンドの複合体が形成される。この複合体は様々な AHR 標的遺伝子の発現調節部位に結合し、遺伝子の転写が促進もしくは抑制される²³⁾。代表的な標的遺伝子は薬剤代謝酵素である cytochrome P4501A1 (CYP1A1) で、他の CYP 遺伝子も同様に化学物質を代謝し、活性酸素 (reactive oxygen species, ROS) が産生され酸化ストレス反応が生じる³⁰⁾。その一方、抗酸化ストレス反応の中心を担うのが転写因子の nuclear factor-erythroid 2-related factor-2 (NRF2) である³¹⁾。AHR シグナル経路と独立して、もしくは協調してリガンド依存性に NRF2 シグナル経路が活性化する⁹⁾¹⁰⁾。

3. 抗酸化食物成分

代謝、排泄されにくいダイオキシン類にさらされている油症患者に対する治療は長期間に及ぶため、治療法の選択には留意を要する。フラボンやフラバノールが動物実験において TCDD の毒性から生体を防御することは古くから知られている³²⁾。他にも AHR のアゴニストもしくは拮抗剤として働く phytochemical の報告が相次いでいる³³⁾³⁴⁾。また、AHR の活性を介して NRF2 シグナル経路を活性化する食物性植物成分があることも明らかになった。アーティチョークの主成分、シナロピクリン³⁵⁾ やウチワサボテンの主成分³⁶⁾ がそうである。動物実験においても、ポリフェノールの 1 種クルクミン³⁷⁾ やレスベラトロール³⁸⁾ は TCDD によっておこる westing syndrome を抑制した。

さて、古来中国より伝わった複数の生薬が配合された漢方方剤はどうであろうか。油症患者にみられる全身倦怠感、皮膚症状、神経症状、呼吸器症状に対する効能を有する漢方方剤、その生薬がヒト表皮細胞においてベンゾピレンによる AHR 活性を抑制するかどうか検証したところ、桂枝茯苓丸とその主成分シナムアルデヒドが強く AHR 活性を強く抑制した³⁹⁾。

4. 臨床試験

油症患者を対象に実施された最初の漢方方剤の臨床試験では、油症特有の症状 (全身倦怠感、皮膚症状、呼吸器症状、神経症状) への効能を期待して、麦門冬湯、荊芥連翹湯、牛車腎気丸、補中益気湯の 4 種の方剤が投与された⁴⁰⁾。27 名の油症患者 (女性 11 名、男性 16 名) が参加し、2 種の方剤を半年ずつ内服した。投与前後の自覚症状 (visual analogue scale, VAS) と生活の質 (quality of life, QOL) を SF-36⁴¹⁾ で評価した。24 名 (92.6%) が試験を完遂した。そのうち麦門冬湯は呼吸器症状と QOL のうち活力 (vitality) を他の方剤と比べて有意に改善した。一方、補中益気湯の投与により身体的機能と vitality が障害された。なお、どの方剤も投与前後で血液中 PCB/ダイオキシン類濃度は有意に変化しなかった。

先に述べた基礎的研究の結果³⁹⁾ をもとに、油症患者を対象に桂枝茯苓丸の臨床試験を行い、現在解析中である。短腕非盲検試験であるためその解釈に慎重にならないといけないが、投与前後で一部の VAS, QOL の改善がみられており、治療法の一つになるかもしれない。

おわりに

油症が発生して約 50 年が経過した。一斉検診で血液中ダイオキシン類濃度を測定することができるようになり 15 年あまり経過した。脂溶性のダイオキシン類の排泄促進は容易でなく、生体内に残存するダイオキシン類の毒性をいかに抑制するかが、有効な治療法につながる。今後もダイオキシン類の毒性、生体内での動態の検証を継続すると同時に、ダイオキシン類受容体を介した生物学的反応を抑える薬剤の探求に努めたい。

謝 辞

本研究の一部は、厚生労働省科学研究費補助金 (食品の安心・安全確保推進研究事業) (課題番号: H 27-食品-指定-017) によった。ここに謝辞を表します。

臨床試験は九州大学病院倫理審査委員会の承認を得て、参加者には記述による同意を得た上で実施した。また、ヘルシンキ宣言及び厚生労働省の「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」

に従って本試験を実施した。

参 考 文 献

- 1) Masuda Y. The Yusho rice oil poisoning incident. In : Schechter A, ed., *Dioxin and Health*, New York : Plenum Press. 633-59, 1994.
- 2) Nagayama J, Kuratsune M and Masuda Y. Determination of chlorinated dibenzofurans in kanechlors and "yusho oil". *Bull Environ Contam Toxicol.* 15 : 9-13, 1976.
- 3) Nagayama J, Masuda Y and Kuratsune M. Determination of polychlorinated dibenzofurans in tissues of patients with 'yusho'. *Food Cosmet Toxicol.* 15 : 195-198, 1977.
- 4) Iida T and Todaka T. Measurement of dioxins in human blood : improvement of analytical method. *Ind Health.* 41 : 197-204, 2003.
- 5) 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. *Environ Health.* 7 : 47. doi : 10.1186/1476-069X-7-47, 2008.
- 6) Imamura T, Matsumoto S, Akahane M, Kanagawa Y, Koike S, Tajima B, Matsuya S, Uchi H, Shibata S and Furue M. Cutaneous symptoms such as acneform eruption and pigmentation are closely associated with blood levels of 2,3,4,7,8-penta-chlorodibenzofurans in Yusho patients, using data mining analysis. *BMC Res Notes.* 25 ; 2 : 27, 2009. doi : 10.1186/1756-0500-2-27.
- 7) Shimizu Y, Nakatsuru Y, Ichinose M, Takahashi Y, Kume H, Mimura J, Fujii-Kuriyama Y and Ishikawa T. Benzo [a] pyrene carcinogenicity is lost in mice lacking the aryl hydrocarbon receptor. *Proc Natl Acad Sci U. S. A.* 97 : 779-782, 2000.
- 8) Mimura J and Fujii-Kuriyama Y. Functional role of AhR in the expression of toxic effects by TCDD. *Biochim Biophys Acta.* 1619 : 263-268, 2003.
- 9) Miao W, Hu L, Scrivens PJ and Batist G. Transcriptional regulation of NF-E2 p45-related factor (NRF2) expression by the aryl hydrocarbon receptor-xenobiotic response element signaling pathway : direct cross-talk between phase I and II drug-metabolizing enzymes. *J Biol Chem.* 280 : 20340-20348, 2005.
- 10) Köhle C and Bock KW. Activation of coupled Ah receptor and Nrf2 gene batteries by dietary phytochemicals in relation to chemoprevention. *Biochem Pharmacol.* 72 : 795-805, 2006.
- 11) Kuroki H, Masuda Y, Yoshihara S and Yoshimura H. Accumulation of polychlorinated dibenzofurans in the livers of monkeys and rats. *Food Cosmet toxicol.* 18 : 387-392, 1980.
- 12) Rohde S, Moser QA, Pöpke O and McLachlan MS. Clearance of PCDD/Fs via the gastrointestinal tract in occupationally exposed persons. *Chemosphere.* 38 : 3397-3410, 1999.
- 13) Richter E, Lay JP, Klein W and Korte F. Paraffin-stimulated excretion of 2,4,6,2',4'-pentachlorobi [14C] phenyl by rats. *Toxicol Appl Pharmacol.* 50 : 17-23, 1979.
- 14) Richter E, Schäfer SG and Fichtl B. Stimulation of the faecal excretion of 2,3,5,2',4',5'-hexachlorobiphenyl in rats by squalene. *Xenobiotics.* 13 : 337-343, 1983.
- 15) 吉村英敏, 神村英利, 小栗一太, 佐伯清太郎. 高毒性 2,3,4,7,8-Pentachlorodibenzofuran (PenCDF) のラット糞中排泄に及ぼすスクアランの効果. *福岡医誌.* 76 : 184-189, 1985.
- 16) Kamimura H, Koga N, Oguri N, Yoshimura H, Honda Y and Nakano M. Enhanced faecal excretion of 2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofuran in rats by a long-term treatment with activated charcoal beads. *Xenobiotica.* 18 : 585-592, 1988.
- 17) 森田邦正, 平川博仙, 松枝隆彦, 飯田隆雄, 常盤寛. ラットにおける食物繊維の PCDF 及び PCDD 排泄促進効果. *福岡医誌.* 84 : 273-281, 1993.
- 18) 石田卓巳, 坂井雄一, 石井祐次, 古江増隆, 山田英之. Cholebine による 2,3,4,7,8-Pentachlorodibenzofuran 排泄促進. *福岡医誌* 100 : 210-216, 2009.
- 19) 今村基雄. 絶食療法を実施した油症患者の追跡調査. *福岡医誌.* 66 : 646-648, 1975.
- 20) 飯田隆雄, 平川博仙, 松枝隆彦, 中川礼子, 森田邦正, 常盤 寛, 辻 博, 中山樹一郎, 堀 嘉昭. 油症患者における米ぬか繊維とコレステラミンの併用投与による Polychlorinated Dibenzofurans (PCDFs) の糞便中へ排泄促進の試み. *福岡医誌.* 84 : 257-262, 1993.
- 21) Todaka T, Honda A, Imaji M, Takao Y, Mitoma C and Furue M. Effect of colestimide on the concentrations of polychlorinated dibenzo-p-dioxins, polychlorinated dibenzofurans, and polychlorinated biphenyls in blood of Yusho patients. *Environ Health.* 15 : 63, 2016. doi : 10.1186/s12940-016-0150-z.

- 22) Poland A and Knutson JC. 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin and related halogenated aromatic hydrocarbons : examination of the mechanism of toxicity. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 22 : 517-554, 1982.
- 23) Denison MS, Soshilov AA, He G, DeGroot DE and Zhao B. Exactly the same but different : promiscuity and diversity in the molecular mechanisms of action of the aryl hydrocarbon (dioxin) receptor. *Toxicol Sci.* 124 : 1-22, 2011.
- 24) Furue M, Takahara M, Nakahara T and Uchi H. Role of AhR/ARNT system in skin homeostasis. *Arch Dermatol Res.* 306(9) : 769-779, 2014.
- 25) Loertscher JA, Lin TM, Peterson RE and Allen-Hoffmann BL. In utero exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin causes accelerated terminal differentiation in fetal mouse skin. *Toxicol Sci.* 68 : 465-472, 2002.
- 26) Jux B, Kadow S, Luecke S, Rannug A, Krutmann J and Esser C. The aryl hydrocarbon receptor mediates UVB radiation-induced skin tanning. *J Invest Dermatol.* 131 : 203-210, 2011.
- 27) Tsuji G, Takahara M, Uchi H, Takeuchi S, Mitoma C, Moroi Y and Furue M. An environmental contaminant, benzo (a) pyrene, induces oxidative stress-mediated interleukin-8 production in human keratinocytes via the aryl hydrocarbon receptor signaling pathway. *J Dermatol Sci.* 62 : 42-49, 2011.
- 28) Bjeldanes LF, Kim JY, Grose KR, Bartholomew JC and Bradfield CA. Aromatic hydrocarbon-receptor agonists generated from indole-3-carbinol in vitro and in vivo : comparisons with 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Proc Natl Acad Sci USA.* 88 : 9543-9547, 1991.
- 29) Fritsche E, Schäfer C, Calles C, Bernsmann T, Bernshausen T, Wurm M, Hübenthal U, Cline JE, Hajimiragha H, Schroeder P, Klotz LO, Rannug A, Fürst P, Hanenberg H, Abel J and Krutmann J. Lightning up the UV response by identification of the arylhydrocarbon receptor as a cytoplasmic target for ultraviolet B radiation. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 104 : 8851-8856, 2007.
- 30) Park JY, Shigenaga MK and Ames BN. Induction of cytochrome P4501A1 by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin or indolo (3,2-b) carbazole is associated with oxidative DNA damage. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 93 : 2322-2327, 1996.
- 31) Jaiswal AK. Nrf2 signaling in coordinated activation of antioxidant gene expression. *Free Radic Med.* 36 : 1199-1207, 2004.
- 32) Ashida H, Fukuda I, Yamashita T and Kanazawa K. Flavones and flavonols at dietary levels inhibit a transcription of aryl hydrocarbon receptor induced by dioxin. *FEBS let.* 476 : 213-217, 2000.
- 33) Zhang S, Qin C and Safe SH. Flavonoids as aryl hydrocarbon receptor agonists/antagonists : effects of structure and cell context. *Environ Health Perspect.* 111 : 1877-1882, 2003.
- 34) Vrba J, Kren V, Vacek J, Papouskova B and Ulrichova J. Quercetin : quercetin glycosides and taxifolin differ in their ability to induce AhR activation and CYP1A1 expression in HepG2 cells. *Phytother Res.* 26 : 1746-1752, 2012.
- 35) Nakahara T, Mitoma C, Hashimoto-Hachiya A, Takahara M, Tsuji G, Uchi H, Yan X, Hachisuka J, Chiba T, Esaki H, Kido-Nakahara M and Furue M. Antioxidant opuntia ficus-indica extract activates AHR-NRF2 signaling and upregulates filaggrin and loricrin expression in human keratinocytes. *J Med Food.* 18 : 1143-1149, 2015.
- 36) Takei K, Hashimoto-Hachiya A, Takahara M, Tsuji G, Nakahara T and Furue M. Cynaropicrin attenuates UVB-induced oxidative stress via the AhR-Nrf2-Nqo1 pathway. *Toxicol Lett.* 234 : 74-80, 2015.
- 37) 石井祐次, 石田卓巳, 武藤純平, 山田英之, 小栗一太. ダイオキシン類の毒性を安全に軽減できる化合物の候補 : 油症治療を目指した検討. *福岡医誌* 96 : 204-213, 2005.
- 38) Ishida T, Takeda T, Koga T, Yahara M, Ike A, Kuramoto C, Taketoh J, Hashiguchi I, Akamine A, Ishii Y and Yamada H. Attenuation of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin toxicity by resveratrol : A comparative study with different routes of administration. *Biol Pharm Bull.* 32 : 876-881, 2009.
- 39) Uchi H, Yasumatsu M, Morino-Koga S, Mitoma C and Furue M. Inhibition of aryl hydrocarbon receptor signaling and induction of NRF2-mediated antioxidant activity by cinnamaldehyde in human keratinocytes. *J Dermatol Sci.* 85 : 36-43, 2017.
- 40) Uchi H, Tokunaga S, Mitoma C, Shibata S, Hamada N, Nakanishi Y, Kajiwara J, Yoshimura T and Furue M. A clinical trial of kampo formulae for the treatment of symptoms of yusho, a poisoning caused by dioxins and related organochlorine compounds. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2011 : 589724, 2011. doi : 10.1093/ecam/nep209, 2011.
- 41) Fukuhara S, Ware JE Jr, Kosinski M, Wada S

and Gandek B. Psychometric and clinical tests of validity of the Japanese SF-36 Health Survey. J Clin Epidemiol, 51 : 1045-1053, 1998.

(Received for publication March 13, 2017)