

油症研究 II : 治療と研究の最前線

古江, 増隆

九州大学大学院医学研究院 : 教授 : 皮膚科学 | 九州大学病院油症ダイオキシン研究診療センター長

赤峰, 昭文

九州大学大学院歯学研究院 : 教授 : 口腔機能修復学

佐藤, 伸一

東京大学大学院医学系研究科 : 教授 : 皮膚科学

山田, 英之

九州大学大学院薬学研究院 : 教授 : 分子衛生薬学

他

<https://hdl.handle.net/2324/19150>

出版情報 : 油症研究 II : 治療と研究の最前線, 2010-02-20. Kyushu University Press
バージョン :
権利関係 :

第 4 部

治 療

第1章 油症に対する漢方治療

内 博史, 徳永章二, 三苦千景, 古江増隆

1.1 はじめに

油症発生から40年経過したが、いまだに多くの患者が何らかの症状を有しており、血中ダイオキシソ類濃度も健常人に較べ高値である。本章では油症の代表的な症状である呼吸器症状（喀痰・咳嗽）、皮膚症状（瘡癩様皮疹、化膿傾向、色素沈着）、神経症状（手足のしびれ、感覚低下、痛み）、全身倦怠感に対して、痰の切れにくい咳・気管支炎・気管支喘息に用いられる麦門冬湯、尋常性瘡癩に用いられる荊芥連翹湯、下肢痛・しびれに用いられる牛車腎気丸、虚弱体質・疲労倦怠に用いられる補中益気湯の効果を検討した。

1.2 試験の概要

対象は20歳以上の油症認定患者とした。重篤な合併症を有している者、他の医療用漢方製剤を服用中の者、妊娠中もしくは可能性のある者、その他医師の判断により不適當と判断された者は対象外とした。それぞれの症状の重症度はvisual analogue scale (VAS)により評価し、麦門冬湯は呼吸器症状、荊芥連翹湯は皮膚症状、牛車腎気丸は神経症状、補中益気湯は全身倦怠感を主要評価項目とし、各漢方薬の主要評価項目としなかった症状、SF-36 (NBS)によって測定した患者QOL、血中ダイオキシソ類濃度、血液生化学検査値を副次評価項目とした。漢方薬は株式会社ツムラより提供された。1日量は麦門冬湯 (9g)を除きすべて7.5gで、3分割し毎食前に投与された。患者数が限られているため、各患者に2種類の漢方薬を半年ずつ投与し、プラセボ群は設定しなかった。実施可能な数(総数100)を設定し、これまでの有症率の知見から、全身倦怠感、皮膚症状、神経症状、呼吸器症状はそれぞれ60、30、50、60%の有訴割合があると予想された。患者割付に当たり各患者で対象とする2症状を選定し、どの処方薬についても投与順序間で背景要因のバランスが最も良くなるように処方薬の順序を決定した。症状により有訴割合が異なっていたため、有訴割合がより少ない症状を優先し、次に患者が「最も困っている」と回答した症状を優先して、各患者で対象とする2症状を選定した。漢方薬の投与順は、性、年齢(70歳以上/未満)、居住地(福岡、長崎、広島)が4漢方薬間で最もバランスが良くなるよう最小法により決定した。同じバランスが得られる組合せがあった場合はランダムに一方を選んだ。

1.3 統計学的方法

主要評価項目である症状重症度VASは投与前後の変化量を処方薬群と他薬処方群間でStudentのt-testにより比較した。副次評価項目である症状重症度VAS、SF-36 (NBS)、生化学検

査値は投与前後の変化量について ANOVA (分散分析) を行い、処方薬群と他薬処方群間の変化量の比較を Bonferroni の多重比較により検定した。生化学検査値の一部 (中性脂肪, β -リポ蛋白, チモール, AST, ALT, ALP, LAP, LDH, γ -GTP, CK) とダイオキシン類及び polychlorinated quarterphenyl (PCQ) レベルは分布に偏りがあったので対数変換した後, ANOVA を行った。ダイオキシン類のうち, 2,3,7,8-tetra-chlorinated dibenzo-*p*-dioxin (CD D), 1,2,3,7,8-penta-chlorinated dibenzofuran (CDF), 2,3,4,6,7,8-hexa-CDF, 1,2,3,7,8,9-hexa-CDF, 1,2,3,4,6,7,8-hepta-CDF, 1,2,3,4,7,8,9-hepta-CDF, octa-CDF, 3,4,4',5-tetra-chlorinated biphenyl (CB) (#81), 3,3',4,4'-tetra-CB (#77) の9異性体については血中濃度測定値の過半数が検出限界未満で, 定量的な比較が困難なため統計学的な解析を行わなかった。全ての検定は両側検定で, $P < 0.05$ をもって統計学的に有意と判定した。解析には Stata 10.0 (Stata Corp., College Station, TX) を用いた。

1.4 結果

1.4.1 患者背景

現地3ヵ所での説明会后, 85人が調査票に回答した。その後新聞等で情報を得た11人が希望を表明した。合計96人のうち, 32人が試験を希望せず, 14人は既往症のため対象から除外した。1人は未認定者であると判明し, 2人は転居して連絡が取れなかった。残り47人を割付したが, 20人は既往症や通院困難などの理由で試験参加に至らず, 残りの27人について試験を行った。投与した漢方薬 (投与した人数) は, 1回目は補中益気湯 (5), 荊芥蓮翹湯 (8), 牛車腎気丸 (8), 麦門冬湯 (6) で, 補中益気湯と牛車腎気丸ではそれぞれ1人が投与後に試験を中止した。2回目の投与での漢方薬 (投与した人数) は, 補中益気湯 (9), 荊芥蓮翹湯 (5), 牛車腎気丸 (5), 麦門冬湯 (6) であった。漢方薬別の延べ人数は, 補中益気湯, 荊芥蓮翹湯, 牛車腎気丸, 麦門冬湯で, それぞれ, 14, 13, 13, 12人であった。男性16人 (59.3%), 女性11人 (40.7%) で, 居住地は福岡県10人 (37.0%), 長崎県8人 (29.6%), 広島県9人 (33.3%) であった。年齢は51から86歳で平均年齢69.4 (標準偏差7.9) であった。試験開始時の血中ダイオキシン類濃度の幾何平均 (pg/g lipids) (5-95パーセントイル) は1,2,3,7,8-penta-CDD 11.8 (9.3, 16.3), 1,2,3,4,7,8-hexa-CDD 2.8 (2.3, 3.7), 1,2,3,6,7,8-hexa-CDD 46.0 (31.1, 76.8), 1,2,3,7,8,9-hexa-CDD 3.6 (2.9, 5.5), 1,2,3,4,6,7,8-hepta-CDD 43.3 (29.6, 54.5), octa-CDD 702.2 (456.8, 987.9), 2,3,7,8-tetra-CDF 1.7 (1.3, 3.1), 2,3,4,7,8-penta-CDF 132.9 (78.5, 385.1), 1,2,3,4,7,8-hexa-CDF 29.5 (15.2, 54.2), 1,2,3,6,7,8-hexa-CDF 15.3 (8.1, 20.8), 3,3',4,4',5-penta-CB (#126) 101.4 (68.2, 172.8), 3,3',4,4',5,5'-hexa-CB (#169) 198.9 (160.7, 261.5), PCQの幾何平均 (5-95パーセントイル) は0.6 (0.0, 4.4) ng/g であった。

1.4.2 臨床効果

表1.1に症状重症度VASの投与前後の変化を, その症状への処方薬投与群と, それ以外の漢方薬投与群に分けて比較した。呼吸器症状VASは, 処方薬である麦門冬湯を投与した11例は

表 1.1 漢方薬の各症状に対する効果：主要評価項目

対象症状	対象症状に対する漢方薬	症状重症度 VAS の投与前後の変化量						
		対象症状に対する漢方薬投与群		他薬投与群		変化量の差		
		N	平均 (SD)	N	平均 (SD)	平均	(95% CI)	P
全身倦怠感	補中益気湯	14	-6.8 (17.9)	38	-1.5 (14.9)	-5.3	(-15.2, 4.6)	0.29
皮膚症状	荊芥連翹湯	13	3.8 (25.4)	39	-2.7 (17.1)	6.6	(-5.9, 19.1)	0.29
神経症状	牛車腎気丸	13	-4.2 (19.3)	39	-3.7 (21.5)	-0.5	(-14.0, 12.9)	0.94
呼吸器症状	麦門冬湯	11 [§]	-12.2 (17.6)	40	-1.9 (13.2)	-10.3	(-20.0, -0.5)	0.04

[§]欠損値 1 例；CI, 信頼区間；SD, 標準偏差

表 1.2 漢方薬の各症状に対する効果：副次評価項目

症状	漢方薬							
	補中益気湯		荊芥連翹湯		牛車腎気丸		麦門冬湯	
	平均* (95% CI)	P [§]	平均* (95% CI)	P [§]	平均* (95% CI)	P [§]	平均* (95% CI)	P [§]
全身倦怠感	-		11.2 (1.4, 20.9)	0.07	4.7 (-5.5, 14.8)	0.95	-10.9 (-20.9, -0.8)	0.09
皮膚症状	-4.4 (-16.6, 7.9)	1.00	-		0.2 (-12.4, 12.9)	1.00	-2.4 (-15.3, 10.6)	1.00
神経症状	-6.7 (-19.7, 6.3)	0.95	10.6 (-2.5, 23.8)	0.36	-		-3.3 (-17.1, 10.6)	1.00
呼吸器症状	5.6 (-3.6, 14.8)	0.57	-2.9 (-12.5, 6.6)	1.00	6.2 (-3.2, 15.6)	0.46	-	

* (各漢方薬投与前後のVAS変化量) - (他の漢方薬投与前後のVAS変化量)

[§]Bonferroniの多重比較による。CI, 信頼区間

対象人数は 27 人、漢方薬別のべ処方例数は、補中益気湯、荊芥連翹湯、牛車腎気丸、麦門冬湯で、それぞれ、14, 13, 12 例であった。

投与前に比べ 12.2 (SD = 17.6) 減少したが、麦門冬湯以外を投与した 40 例では 1.9 (SD = 13.2) の減少に留まった。VAS 変化量の差の平均値 (95% 信頼区間) は 10.3 (0.5, 20.0) で、麦門冬湯投与群の方が他薬投与群より投与後の VAS 減少量が大きく、統計学的に有意であった (P = 0.04)。全身倦怠感、皮膚症状、神経症状については、処方薬群と他薬投与群との変化量に統計学的に有意な差は見出されなかった。主要評価項目以外の症状についても VAS 変化量を他薬と比較した (表 1.2)。荊芥連翹湯処方群は他薬処方群よりも投与前後の倦怠感 VAS が増加する傾向があった (P = 0.07)。他の症状と漢方薬の組合せで VAS 変化量に統計学的に有意な差は認められなかった。

1.4.3 SF-36 (NBS) への影響

SF-36 の変化量に対する服用漢方薬間の比較を表 1.3 に示す。補中益気湯服用群は身体機能と活力の項目で SF-36 の減少が他薬を服用した場合より有意に大きく、(それぞれ P = 0.05, P = 0.03)。麦門冬湯服用群は活力の項目で SF-36 の増加が他薬服用群より大きかった (P = 0.04)。これは麦門冬湯が活力スコアにおいて QOL を改善し、補中益気湯が身体機能および活力スコアにおいて QOL を低下させたことを意味する。

表 1.3 漢方薬の患者

SF-36 (NBS)	試験開始時 平均 (SD)	漢方薬		
		補中益気湯 平均* (95% CI)	P [§]	荊芥蓮翹湯 平均* (95% CI)
身体機能	36.9 (14.3)	-8.7 (-15.4, -2.0)	0.05	3.1 (-4.1, 10.4)
日常役割機能 (身体)	34.9 (10.8)	-2.4 (-9.5, 4.8)	1.00	3.8 (-3.4, 11.1)
身体の痛み	38.0 (10.2)	-1.1 (-6.9, 4.7)	1.00	-0.3 (-6.3, 5.6)
全体的健康感	38.3 (9.8)	0.0 (-4.3, 4.3)	1.00	-2.4 (-6.8, 1.9)
活力	41.8 (9.5)	-6.0 (-10.5, -1.4)	0.03	-1.6 (-6.5, 3.4)
社会生活機能	39.3 (10.4)	-5.1 (-11.4, 1.2)	0.43	-0.5 (-7.1, 6.1)
日常役割機能 (精神)	35.5 (12.5)	-0.5 (-8.0, 7.1)	1.00	-0.9 (-8.6, 6.9)
心の健康	42.4 (9.3)	-2.6 (-7.6, 2.5)	1.00	-2.2 (-7.4, 3.0)

*各漢方薬投与前後の SF-36 変化量と他の漢方薬投与前後の SF-36 変化量の差。[§]Bonferroni の多重比較による。CI, 信頼対象人数は 27 人, 漢方薬別のべ処方例数は, 補中益気湯, 荊芥蓮翹湯, 牛車腎気丸, 麦門冬湯で, それぞれ, 14, 13,

1.4.4 血中ダイオキシン類, PCB 類, PCQ 濃度および生化学検査値への影響

血中ダイオキシン類, PCB 類及び PCQ 濃度の漢方薬投与前後の変化量について表 1.3 に示した。牛車腎気丸服用群において 1,2,3,6,7,8-hexa-CDD の 22 % の減少が見られた以外は, 有意な変化は見られなかった。生化学検査値への漢方薬投与前後の変化量では, 中性脂肪, 血糖で正常上限を 15 % 以上はずれた例が 20 % 以上見られたが, 他はほとんどが正常範囲内の変動であり, 漢方薬による特異的な変動は認められなかった。

1.5 考 察

麦門冬湯は油症の呼吸器症状を他の漢方薬に較べ有意に改善した。また SF-36 での活力スコアも他の漢方薬に較べ有意に改善した。荊芥蓮翹湯は油症の皮膚症状を改善せず, 有意差はなかったが他の漢方薬に較べ全身倦怠感を悪化させる傾向があった。補中益気湯は油症の全身倦怠感を改善する効果はなく, SF-36 での身体機能, 活力スコアを他の漢方薬に較べ有意に低下させた。牛車腎気丸は油症の神経症状を改善する効果はなかった。またすべての漢方薬で重大な副作用は生じず, 血中ダイオキシン類濃度にもほとんど影響を与えなかった。

油症をはじめとするダイオキシン類中毒の治療および症状の緩和には, ダイオキシン類の体外への排出を促進するほか, ダイオキシン類の毒性を仲介するアリル炭化水素受容体 (aryl hydrocarbon receptor (AhR)) の活性化を阻害するなどの方法があると考えられる。油症の多くの症状が血中ダイオキシン類濃度と相関することが明らかにされているため, ダイオキシン類の排出を促進することは油症の治療として有望と考えられるが, 現在まで臨床症状の改善に至った報告はない。ラットを用いた検討では, ダイオキシンあるいは PCB を経口投与し, 活性炭, 食物繊維, 葉緑素, 流動パラフィン, スクアラン, 陰イオン交換樹脂であるコレステラミンの効果について検討したところ, いずれも有意に糞中へのダイオキシン, PCB 排泄を増加させた (1~3)。また食物繊維がコレステラミンの作用を有意に増強することが明らかになった (4)。これらのデータを元に, 油症患者 4 名および Yucheng 患者 6 名に, 毎食後 6 g の米ぬか線維と 4 g のコ

QOL に対する効果

漢方薬					
P ^s	牛車腎気丸		麦門冬湯		
	平均*	(95% CI)	P ^s	平均* (95% CI)	
1.00	4.2	(-3.0, 11.4)	1.00	1.9 (-5.6, 9.4)	1.00
1.00	-2.1	(-9.4, 5.2)	1.00	0.8 (-6.8, 8.3)	1.00
1.00	1.0	(-4.9, 7.0)	1.00	0.5 (-5.6, 6.6)	1.00
1.00	0.3	(-4.1, 4.6)	1.00	2.3 (-2.2, 6.7)	1.00
1.00	1.9	(-3.0, 6.8)	1.00	6.3 (1.5, 11.1)	0.04
1.00	0.2	(-6.4, 6.8)	1.00	6.0 (-0.6, 12.6)	0.32
1.00	2.6	(-5.1, 10.3)	1.00	-1.3 (-9.3, 6.6)	1.00
1.00	4.4	(-0.7, 9.4)	0.40	0.6 (-4.8, 5.9)	1.00

区間：SD, 標準偏差
13, 12例であった。

レスチラミンを2週間投与したところ、有意に糞便中のPCBsと2,3,4,7,8-penta-CDFの排泄量が増加したが、臨床症状の改善は明らかでなかった(5, 6)。Sakuraiらはレスチラミンと同様の陰イオン交換樹脂であるレスチミドを、高脂血症患者に半年間連続して投与する臨床試験を行い、血中ダイオキシン類濃度、PCB類濃度が約20%減少したと報告した(7, 8)。油症患者でも同様の効果が期待できる可能性があることから、現在レスチミドを半年間連続して投与する臨床試験が進行中である。

今回の漢方薬による臨床試験では、麦門冬湯は血中ダイオキシン類濃度に影響を与えることなく油症の呼吸器症状を改善させたことから、麦門冬湯にAhRを阻害する成分が含まれている可能性があると思われる。AhRは定常時はHSP90などのシャペロンと複合体を形成しているが、ダイオキシン類と結合するとシャペロンと離れて核内へ移行し、シトクロームP450 1A1などの薬物代謝酵素の転写を誘導する。これまでAhRの研究はダイオキシン類の発がん性、免疫毒性、生殖毒性を中心に行われ、AhRがその毒性を仲介することが広く知られているが、近年植物ポリフェノールの一部にAhRと結合しダイオキシン類と同様に薬物代謝酵素の発現を誘導するものや、ダイオキシン類によるAhRの活性化を阻害する作用を有するものが存在することが明らかになってきた。フラボン類のアピゲニン、ルテオリン、バイカレイン、フラバノン類のナリンゲニン、ヘスペレチン、アンスラキノン類のエモジン、アリザリン、そのほかクルクミン、レスベラトロール、クメストールなど多くのポリフェノールがダイオキシン類によるAhRの活性化を阻害する作用を有する(9~12)。またこの阻害作用の機序の一つとしてフラボンやフラバノンが細胞質中のAhR複合体とダイオキシン類との結合を競合的に阻害し、AhRとシャペロンとの離別を抑制することが報告されている(13)。喀痰・咳嗽といった油症の呼吸器症状は、血中ダイオキシン類濃度と有意に相関することが報告されている。また細気管支のクララ細胞や繊毛細胞は恒常的にAhRを発現し、ラットの実験で2,3,7,8-tetra-CDDやPCDFがクララ細胞を傷害することが知られている(14, 15)。さらに最近クララ細胞由来の細胞株を用いた*in vitro*の実験で、2,3,7,8-tetra-CDDがムチンの産生を誘導することが報告された(16)。これらのこ

とより油症の呼吸器症状も、ダイオキシン類による AhR の活性化により引き起こされている可能性がある。麦門冬湯は麦門冬、半夏、大棗、甘草、人參、粳米の6種の生薬で構成され、これらの生薬に含まれるいずれかのポリフェノールが細気管支での AhR とダイオキシン類との結合を阻害し、呼吸器症状を改善した可能性があると考え、現在基礎実験を行っているところである。

今回の臨床試験で麦門冬湯により改善効果が認められた症状は、油症の呼吸器症状のみであった。今後他の症状の緩和が期待できる漢方薬の選択、臨床試験の実施が望まれる。八味地黄丸、小柴胡湯、柴胡桂枝湯、柴胡加竜骨牡蛎湯、桂枝加朮附湯、当帰芍薬散、木防己湯、補中益気湯、六君子湯、釣藤散、十全大補湯、疎経活血湯、抑肝散、防風通聖散、抑肝散加陳皮半夏、六味丸、大建中湯、牛車腎気丸、人參養榮湯、柴苓湯の2,3,7,8-tetra-CDDによる AhR の活性化への影響を検討したスクリーニングでは、小柴胡湯のみに強い抑制効果が認められた(17)。小柴胡湯は柴胡、半夏、黄芩、大棗、人參、甘草、生姜の7種の生薬からなるが、この中で甘草に含まれるポリフェノールであるリコピラノクマリン、グリチルリチン酸、ゲニステイン、黄芩に含まれるポリフェノールであるバイカレイン、オゴニン、ダイゼインに AhR に対するアンタゴニスト活性があることが明らかになった(17)。漢方薬を臨床症状や、患者の証だけでなく、AhR に対する抑制効果という観点から選択することも有意義かもしれない。

文 献

- 1) 吉村英敏, 神村英利, 小栗一太, 佐伯清太郎 (1985) 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.
- 2) Yoshimura H, Kamimura H, Oguri K, Honda Y, Nakano M (1986) Stimulating effect of activated charcoal beads on fecal excretion of 2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofuran in rats. *Chemosphere* 15, 219-27.
- 3) 神村英利, 吉村英敏 (1987) 油症原因物質の排泄促進. 福岡医誌 78, 266-280.
- 4) 森田邦正, 平川博仙, 松枝隆彦, 飯田隆雄, 常盤 寛 (1993) 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.
- 5) 辻 博, 池田耕一, 野見山賢介, 藤島正敏 (1993) 油症に対する米ぬかファイバー・コレステラミン併用投与の臨床的検討. 福岡医誌 84, 282-286.
- 6) 飯田隆雄, 平川博仙, 松枝隆彦, 他 (1995) 台湾 Yu-cheng 患者における PCDDs, PCDFs および coplanar PCBs の血液中濃度および糞便中排泄量. 福岡医誌 86, 234-40.
- 7) Sakurai K, Todaka E, Saito Y, Mori C (2004) Pilot study to reduce dioxins in the human body. *Intern Med* 43, 792-795.
- 8) Sakurai K, Fukata H, Todaka E, et al (2006) Colestimide reduces blood polychlorinated biphenyl (PCB) levels. *Intern Med* 45, 327-328.
- 9) Ciolino HP, Daschner PJ, Yeh GC (1998) Resveratrol inhibits transcription of CYP1A1 in vitro by preventing activation of the aryl hydrocarbon receptor. *Cancer Res* 58, 5707-5712.
- 10) Ciolino HP, Daschner PJ, Wang TT, Yeh GC (1998) Effect of curcumin on the aryl hydrocarbon receptor and cytochrome P450 1A1 in MCF-7 human breast carcinoma cells. *Biochem Pharmacol* 56, 197-206.
- 11) Amakura Y, Tsutsumi T, Sasaki K, Yoshida T, Maitani T (2003) Screening of the inhibitory effect of vegetable constituents on the aryl hydrocarbon receptor-mediated activity induced by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Biol Pharm Bull* 26, 1754-1760.

- 12) Amakura Y, Tsutsumi T, Sasaki K, Nakamura M, Yoshida T, Maitani T (2008) Influence of food polyphenols on aryl hydrocarbon receptor-signaling pathway estimated by in vitro bioassay. *Phytochemistry* 69, 3117-3130.
- 13) Fukuda I, Mukai R, Kawase M, Yoshida K, Ashida H (2007) Interaction between the aryl hydrocarbon receptor and its antagonists, flavonoids. *Biochem Biophys Res Commun* 359, 822-827.
- 14) Tritscher AM, Mahler J, Portier CJ, Lucier GW, Walker NJ (2000) Induction of lung lesions in female rats following chronic exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Toxicol Pathol* 28, 761-769.
- 15) Nakanishi Y, Shigematsu N, Kurita Y, Matsuba K, Kanegae H, Ishimaru S, et al (1985) Respiratory involvement and immune status in Yusho patients. *Environ Health Perspect* 59, 31-36.
- 16) Wong PS, Vogel CF, Kokosinski K, Matsumura F. Arylhydrocarbon receptor (AhR) activation in NCI-H441 cells and C57/BL6 mice ; possible mechanisms for lung dysfunction. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2009 Apr 16. [Epub ahead of print]
- 17) Kasai A, Hiramatsu N, Hayakawa K, Yao J, Kitamura M (2008) Blockade of the dioxin pathway by herbal medicine Formula Bupleuri Minor : identification of active entities for suppression of AhR activation. *Biol Pharm Bull.* 31, 838-846.

第2章 玄米発酵食品の摂取による油症原因物質の体外排泄促進

長山淳哉

2.1 はじめに

カネミ油症（油症）の原因物質はポリ塩化ダイベンゾフラン（PCDFs）であるが（1~4）、油症中毒事件が発生して、すでに41年が経過したにもかかわらず、現在でも患者は一般人よりも10倍もの高濃度のPCDFsにより汚染されており、しかも依然として種々様々な自覚症状や臨床症状により苦しんでいる。これらの症状を改善し、治療するには、患者体内に残留・蓄積しているPCDFsを積極的に体外へ排泄し、その濃度を低下させることである。これまでの動物実験の結果から食物繊維と葉緑素にはPCDFsやポリ塩化ダイベンゾダイオキシン（PCDDs）の消化管での吸収・再吸収を抑制し、体外への排泄を促進することにより、それらの体内濃度が低下することがわかっている（5~10）。そこで、これらの成分を比較的多量に含む玄米発酵食品ハイ・ゲンキ（スピルリナ入）を摂取することにより、PCDFsやPCDDsなどの体内濃度が低下し、体内残留量が減少するかどうか、油症患者の協力により検討した。

2.2 玄米発酵食品ハイ・ゲンキ（スピルリナ入）

ハイ・ゲンキとは玄米に胚芽と糠を混合後、蒸したものを *Aspergillus oryzae* で発酵させた食品で、(株)玄米酵素（本社・札幌市）が1977年より40年以上にわたって製造・販売しており、これまでに10万人以上の人々が食している。これに葉緑素を添加したハイ・ゲンキ（スピルリナ入）は1984年より同社から製造・販売されている人気商品である。玄米にはもともと白米と比較して多量の食物繊維が含まれているので、これにスピルリナの葉緑素を添加することにより、ハイ・ゲンキ（スピルリナ入）は白米よりも多量の食物繊維と葉緑素を含有することになる。表2.1にハイ・ゲンキ（スピルリナ入）と白米ご飯をそれぞれ1日に平均して21gと600gを摂取するとした場合の栄養成分を比較して示した。すると、食物繊維摂取量は4.7gと1.8gで、ハイ・ゲンキ（スピルリナ入）のほうが、2.6倍多くなる。葉緑素は白米ご飯には含まれていないが、ハイ・ゲンキ（スピルリナ入）には12.9mg含まれている。また、カロリーや糖質などを除く多くの栄養成分においても、ハイ・ゲンキ（スピルリナ入）からの摂取量のほうが多く、栄養素摂取の点からも効率がよいことになる。以上のようなことを考慮して、油症患者のPCDFs等の体内汚染レベルを低下させる可能性があり、低カロリー・高栄養で、健康にもよい影響が期待されるハイ・ゲンキ（スピルリナ入）をこの研究の研究用食品として用いることにした。

表 2.1 ハイ・ゲンキ（スピルリナ入）と白米ご飯の成分比較

成分	単位	ハイ・ゲンキ（スピル リナ入）21g（6袋分）*		白米ご飯 600g
エネルギー	kcal	88	<	1008
水分	g	0.3	<	360
たんぱく質	g	5.9	<	15
脂質	g	4.5		1.8
糖質	g	3.8	<	223
食物繊維	g	4.7		1.8
灰分	g	1.9		0.6
無機質				
ナトリウム	mg	5.3	≒	6.0
カリウム	mg	405		174
カルシウム	mg	67		18
マグネシウム	mg	162		42
リン	mg	386		206
鉄	mg	2.7		0.6
亜鉛	mg	1.1	<	3.6
銅	mg	0.16	<	0.6
マンガン	mg	2.71	≒	2.1
セレン	μg	1.47		
ビタミン				
A	μg	201		0
E	mg	1.1		微量
K	μg	22.5		0
B1	mg	0.56		0.12
B2	mg	0.20		0.06
ナイアシン	mg	9.1		1.2
B6	mg	0.55		0.12
B12	μg	2.73		0
葉酸	μg	48		18
パントテン酸	mg	1.32	≒	1.5
ビオチン	μg	9.0		
SOD 活性	U/g	650		
フィチン酸	g	0.87		
葉緑素	mg	12.9		

*：（財）日本食品分析センターの分析による（平成20年6月17日）
白米ご飯は、五訂食品成分表より（空白は分析されていないもの）

2.3 研究協力者と研究プロトコル

この研究に協力してくれた油症患者は18名で、患者の希望によりA、Bの2群に分けた。図2.1に示したようにA群は男性3名、女性7名の計10名で、平均年齢は67.7歳であり、一方B群は男性4名、女性4名の計8名で、平均年齢は64.1歳であった。この2群について、A群は最初の1年間ハイ・ゲンキ（スピルリナ入）を毎食時2～3袋（1袋あたりの重量は3.5gであ

	1年目		2年目	
4月	5月 → 4月		5月 → 4月	
採血* 2回/人・週	ハイ・ゲンキ (スピルリナ入) 摂取 A群 (+)** B群 (-)	採血* 2回/人・週	ハイ・ゲンキ (スピルリナ入) 摂取 A群 (-) B群 (+)**	採血* 2回/人・週

*: 朝は絶食

** : 毎食時2~3袋1日3回, 毎日 (+) はハイ・ゲンキの摂取, (-) は非摂取

群	性別	平均年齢 (範囲)
A	男性: 3名	67.7歳 (59~73歳)
	女性: 7名	
B	男性: 4名	64.1歳 (43~75歳)
	女性: 4名	

図2.1 研究協力者と研究プロトコル

るから, 毎回7~10.5gの摂取となる), 1日3回摂取する (たとえば, 毎回2袋を摂取した場合には1日に6袋となり, 1日の摂取量は表2.1の場合と同じ, 21gとなる)。このときB群は摂取しない。その次の1年間はB群が1年目のA群と同様にハイ・ゲンキ (スピルリナ入) を摂取し, A群は摂取しない。

研究開始前, つまり, ハイ・ゲンキ (スピルリナ入) の摂取前に両群の患者から採血を行った。採血は朝食は絶食として, 午前中に行った。1人の患者につき1週間に2回の採血を行い, 常法によりそれらのPCDFs, PCDDs およびダイオキシン様ポリ塩化ビフェニル (ダイオキシン様PCBs) 濃度を測定した (11~13)。その平均濃度を各患者の研究開始前の濃度とした。1年目と2年目が終わるときにも, 同様の採血を行い, 平均濃度を各患者の血中レベルとした。図2.1にはこの研究のプロトコルもまとめて示してある。研究開始前, 研究開始1年後および2年後の血中PCDFs, PCDDs およびダイオキシン様PCBsの濃度変化の有意性是对応のある場合のStudent *t* 検定により解析し, ハイ・ゲンキ (スピルリナ入) の体外排泄促進効果を評価した。

2.4 ハイ・ゲンキ (スピルリナ入) の血中濃度への影響

PCDFs, PCDDs およびダイオキシン様PCBsの濃度はすべて1998年にWHOが公表した2,3,7,8-四塩化ダイベンゾダイオキシン (TCDD) 毒性当量係数 (14) を用いて, TCDD 毒性当量 (TEQ) 濃度に換算して示す。

油症患者の研究開始直前の濃度を比較すると, A群に特に濃度の高い者が3名いた。そこで, この3名をA (高) 群として区別し, 血中濃度の変化はA群, A (高) 群そしてB群の3群で比較・検討することにした。これら3群のPCDFs, PCDDs およびダイオキシン様PCBsの血中濃度の変化を表2.2に示す。これらの濃度はいずれも脂質重量あたりの濃度である。

表 2.2 血中濃度の変化

化学物質	濃度 (平均 ± 標準偏差), pg-TEQ/g 脂質		
	研究開始直前	1年後	2年後
PCDFs			
A 群	228 ± 317	224 ± 312	228 ± 318
A (高) 群	580 ± 424	562 ± 430 ^{p=0.09}	568 ± 445
B 群	82.4 ± 65.0	84.9 ± 66.8	84.3 ± 67.6
PCDDs			
A 群	30.9 ± 22.8	30.3 ± 21.4	31.0 ± 22.4
A (高) 群	56.6 ± 28.8	53.5 ± 28.1 ^{p=0.03}	55.2 ± 29.7 ^{p=0.06}
B 群	19.7 ± 5.3	19.7 ± 4.2	19.5 ± 4.3
ダイオキシン様 PCBs			
A 群	53.9 ± 53.5	54.7 ± 53.3	60.5 ± 58.9 ^{p=0.01, p=0.03}
A (高) 群	116 ± 67.4	116 ± 68.1	130 ± 71.1 ^{p=0.04, p=0.04}
B 群	29.6 ± 12.9	31.5 ± 12.4	31.9 ± 13.4 ^{p=0.07}
ダイオキシン類			
A 群	312 ± 392	309 ± 385	319 ± 398 ^{p=0.08}
A (高) 群	753 ± 517	731 ± 524 ^{p=0.08}	753 ± 544
B 群	132 ± 71.0	136 ± 75.2	136 ± 77.1

注) 1年後と2年後の濃度の p 値は各群の研究開始直前の濃度に対する値である。2年後の濃度について2つある場合には前者がそれで、後者は1年後の濃度に対する値である。ただし、ダイオキシン類 A 群 2年後の濃度の p 値は1年後の濃度に対する値である。

PCDFs と PCDDs についてはハイ・ゲンキ (スピルリナ入) を摂取すると、摂取前の血中濃度と比較して、いずれの群でも濃度が低下し、摂取しないと逆に濃度が上昇する傾向が認められた。この傾向は A (高) 群でより顕著に認められ、統計上も有意に減少した。

ダイオキシン様 PCBs では血中濃度の変化が PCDFs と PCDDs の場合とは相違していた。つまり、ハイ・ゲンキ (スピルリナ入) を摂取すると、血中濃度の上昇が抑制されるのに対して、摂取しないと、血中濃度の上昇がより顕著となった。ハイ・ゲンキ (スピルリナ入) 非摂取時の濃度の上昇は A 群と A (高) 群では統計上有意な変化となった。

このような全体的な傾向は PCDFs, PCDDs およびダイオキシン様 PCBs の血中濃度を合計したダイオキシン類の場合にも観察された。しかし、ハイ・ゲンキ (スピルリナ入) の摂取により血中濃度が有意に低下したのは A (高) 群のみであった。

2.5 ハイ・ゲンキ (スピルリナ入) の体外排泄促進効果

以上のように、ハイ・ゲンキ (スピルリナ入) の摂取により血中 PCDFs, PCDDs およびダイオキシン様 PCBs の濃度が改善・低下することが認められた。それではそのような変化は、これらの化学物質の体外排泄についてはどのような効果を示すのであろうか。次はこのことについて考える。これを考えるとき、2つの仮説を設定する必要がある。体内に残留するダイオキシン類の大部分は脂肪中に存在する。したがって、血液の脂質重量あたりの濃度と同じ濃度で体内の脂肪も汚染されていると考えることが1つ。もう1つは体重 60 kg の人の体脂肪率を 20 % とする

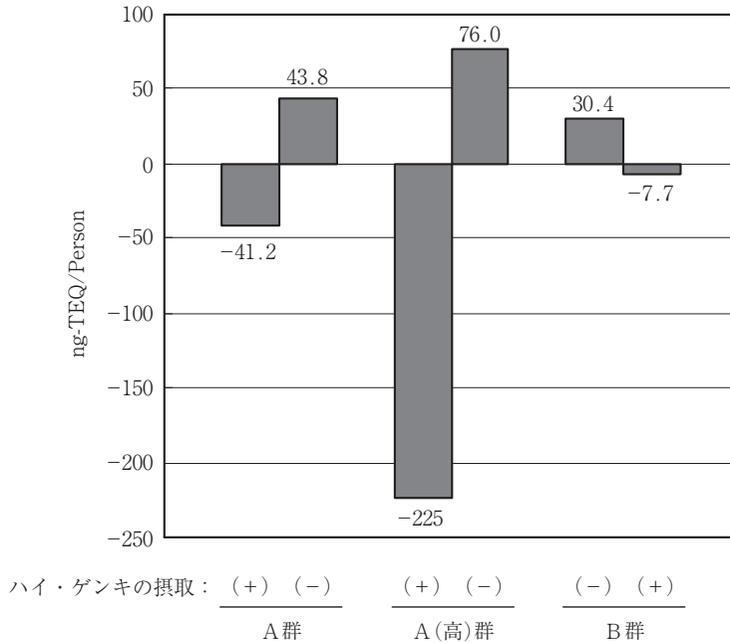
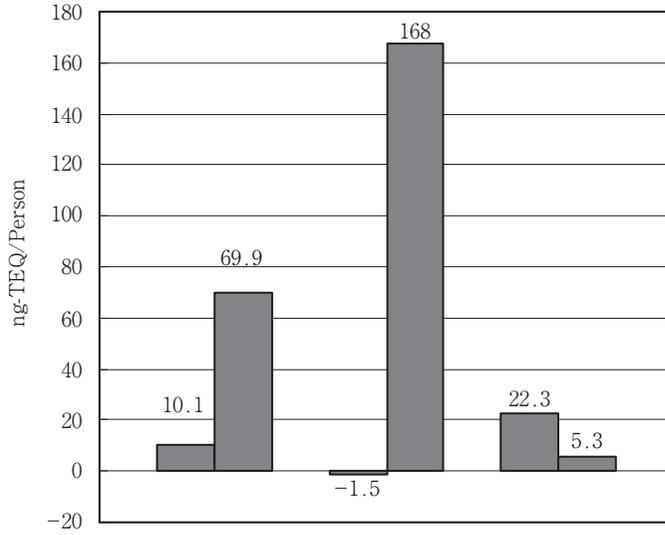


図 2.2 PCDFs の体内残留量の変化

ことである。このように仮定して、各群の体内残留量とハイ・ゲンキ（スピルリナ入）の摂取との関係を考え、その増減から体外排泄を評価する。たとえば、油症の原因物質である PCDFs の場合には図 2.2 のようになる。A 群でも B 群でもハイ・ゲンキ（スピルリナ入）を摂取すると体内残留量が減少し、摂取しないと逆に体内残留量が増加しているのがわかる。特に、この傾向は A（高）群で顕著であり、摂取時には 1 人あたり 225 ng-TEQ 減少するのに、摂取しないと 76 ng-TEQ 増加している。したがって、ハイ・ゲンキ（スピルリナ入）の体外排泄への効果としては両者の和、つまり 301 ng-TEQ の排泄が促進されたと考えることができる。

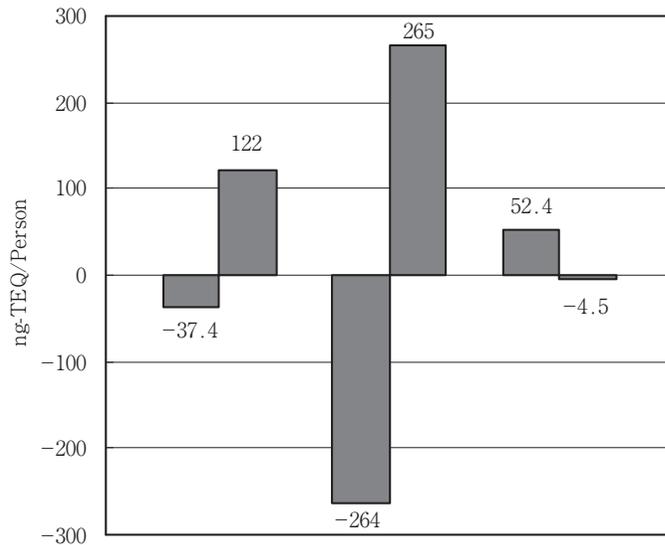
同様にダイオキシン様 PCBs との関係を図示すると、図 2.3 のようになる。ここでは PCDFs の場合とは少々様子がちがっており、ハイ・ゲンキ（スピルリナ入）を摂取するとその吸収が抑制されるのに、摂取しないと抑制が解除されて、吸収が高まり、体内残留量がより上昇することがわかる。そして、やはりこの傾向も A（高）群で顕著であった。この場合のハイ・ゲンキ（スピルリナ入）の吸収抑制効果は 1 人あたり 170 ng-TEQ となる。

ダイオキシン類全体へのハイ・ゲンキ（スピルリナ入）の効果を図 2.4 に示した。ここでも図 2.2 のときと同じ傾向が認められるが、やはりその効果は A（高）群で顕著であり、ハイ・ゲンキ（スピルリナ入）を摂取することにより、全体として 529 ng-TEQ のダイオキシン類の体外への排泄が促進されることになる。



ハイ・ゲンキの摂取： (+) (-) (+) (-) (-) (+)
A群 A(高)群 B群

図 2.3 ダイオキシン様 PCBs の体内残留量の変化



ハイ・ゲンキの摂取： (+) (-) (+) (-) (-) (+)
A群 A(高)群 B群

図 2.4 ダイオキシン類の体内残留量の変化

2.6 まとめ

消化管での PCDFs と PCDDs の再吸収抑制実験の 28 日間にラットが摂取した葉緑素と食物繊維の量は体重 60 kg に換算すると、それぞれ 3.6 g~1.2 kg と 1.5 kg~56 kg になる (5~10)。ハイ・ゲンキ (スピルリナ入) からの葉緑素と食物繊維の 1 年間の摂取量は 1 日に 6 袋 (21 g) を食べた場合、それぞれ 4.7 g と 1.7 kg となる。これらは前記動物実験の最少摂取量よりも多く、人でも同様に PCDFs と PCDDs の吸収と再吸収が抑制され、結果として体外への排泄促進が認められた。そして、この体外排泄促進効果は汚染レベルの高い油症患者でさらに一層有効であることが判明した。

これまで我々は健常者 (15~18) や油症患者 (19~21) を対象として、ハイ・ゲンキ (スピルリナ入) によるダイオキシン類や PCBs、有機塩素系農薬の体外排泄促進について報告してきた。これまでの一連の研究結果を踏まえ、ハイ・ゲンキ (スピルリナ入) には油症原因物質である PCDFs や PCDDs、ダイオキシン様 PCBs の体外への排泄を促進すると結論できる。また、ハイ・ゲンキ (スピルリナ入) は低カロリー・高栄養でもあるので、油症患者や一般人の健康の保持・増進にも有効な玄米発酵食品である。

文 献

- 1) Nagayama J, Masuda Y and Kuratsune M (1975) Chlorinated dibenzofurans in Kanechlors and rice oil used by patients with Yusho. Fukuoka Acta Med. 66, 593-599.
- 2) Nagayama J, Kuratsune M and Masuda Y (1976) Determination of chlorinated dibenzofurans in Kanechlors and "Yusho oil". Bull Environ Contam Toxicol (U.S.) 15, 9-13.
- 3) Nagayama J, Masuda Y and Kuratsune M (1977) Determination of polychlorinated dibenzofurans in tissues of patients with 'Yusho'. Food Cosmet. Toxicol. 15, 195-198.
- 4) Kunita N, Kashimoto T, Miyata H, Fukushima S, Hori S and Obana H (1984) Causal agents of Yusho. Am. J. Ind. Med. 5, 45-58.
- 5) 森田邦正, 松枝隆彦, 飯田隆雄 (1997) ラットにおける Polychlorinated Dibenzo-*p*-dioxins の糞中排泄に対する食物繊維の効果. 衛生化学 43, 35-41.
- 6) 森田邦正, 松枝隆彦, 飯田隆雄 (1997) ラットにおける Polychlorinated Dibenzo-*p*-dioxins の糞中排泄に対するクロレラ, スピルリナ及びクロロフィリンの効果. 衛生化学 43, 42-47.
- 7) Morita K, Matsueda T, Iida T and Hasegawa T (1999) Chlorella accelerates dioxin excretion in rats. J. Nutr. 129, 1731-1736.
- 8) Morita K, Ogata M and Hasegawa T (2001) Chlorophyll derived from Chlorella inhibits dioxin absorption from the gastrointestinal tract and accelerates dioxin excretion in rats. Environ Health Perspect. 109, 289-294.
- 9) Morita K and Tobiishi K (2002) Increasing effect of nori on the fecal excretion of dioxin by rats. Biosci. Biotechnol. Biochem. 66, 2306-2313.
- 10) Morita K and Nakano T (2002) Seaweed accelerates the excretion of dioxin stored in rats. J. Agric. Food Chem. 50, 910-917.
- 11) Todaka T, Hirakawa H, Tobiishi K and Iida T (2003) New protocol for dioxin analysis of human blood. Fukuoka Acta Med. 94, 148-157.
- 12) Iida T and Todaka T (2003) Measurement of dioxins in human blood: Improvement of analytical method. Ind Health 41, 197-204.
- 13) 戸高 尊, 平川博仙, 堀 就英, 飛石和大, 飯田隆雄 (2005) 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.

- 14) Van den Berg M, Birnbaum L, Bosveld ATC et al (1998) Toxic equivalency factors (TEFs) for PCBs, PCDDs, PCDFs for humans and wildlife. *Environ Health Perspect* 106, 725-792.
- 15) Nagayama J, Takasuga T, Tsuji H and Iwasaki T (2001) Decrease in blood levels of dioxins after the one year intake of FBRA in Japanese. *Organohal Comp* 52, 293-296.
- 16) Nagayama J, Takasuga T, Tsuji H and Iwasaki T (2002) Decrease in blood levels and body burdens of highly toxic dioxin congeners after one year intake of FBRA in Japanese. *Organohal Comp* 55, 327-330.
- 17) Nagayama J, Takasuga T, Tsuji H, Umehara M, Sada T and Iwasaki T (2003) Active elimination of causative PCDFs/DDs congeners of Yusho by one year intake of FBRA in Japanese people. *Fukuoka Acta Med* 94, 118-125.
- 18) Nagayama J, Takasuga T, Tsuji H and Iwasaki T (2005) Promotive excretion of causative agents of Yusho by one year intake of FBRA in Japanese people. *Fukuoka Acta Med* 96, 241-248.
- 19) Nagayama J, Hirakawa H, Kajiwara J, Iida T, Todaka T, Uenotsuchi T, Shibata S, Tsuji H and Iwasaki T (2007) Excretion of causative PCDFs congeners of Yusho by one year intake of FBRA in patients with Yusho. *Fukuoka Acta Med* 98, 215-221.
- 20) Nagayama J, Hirakawa H, Kajiwara J, Todaka T, Shibata S, Tsuji H and Iwasaki T (2008) Promotive excretion of polychlorinated dibenzofurans by FBRA in patients with Yusho. *Organohal Comp* 70, 1574-1577.
- 21) 長山淳哉, 平川博仙, 梶原淳睦, 飯田隆雄, 戸高 尊, 上ノ土武, 柴田智子, 辻 博, 岩崎輝明 (2009) 発酵玄米健康補助食品摂取による油症原因物質の体外排泄促進. 福岡医誌 100, 192-199.