

## 油症認定患者及び未認定者の血液中ダイオキシン類 濃度と傾向 (2001～2017年度)

堀, 就英  
福岡県保健環境研究所

安武, 大輔  
福岡県保健環境研究所

平川, 博仙  
福岡県保健環境研究所

戸高, 尊  
公益財団法人北九州生活科学センター

他

<https://doi.org/10.15017/2328855>

---

出版情報 : 福岡醫學雑誌. 110 (2), pp.61-66, 2019-06-25. Fukuoka Medical Association  
バージョン :  
権利関係 :

## 油症認定患者及び未認定者の血液中ダイオキシン類濃度と傾向 (2001～2017年度)

<sup>1)</sup>福岡県保健環境研究所

<sup>2)</sup>公益財団法人北九州生活科学センター

<sup>3)</sup>九州大学大学院医学研究院 皮膚科学分野

<sup>4)</sup>九州大学病院 油症ダイオキシン研究診療センター

堀 就英<sup>1)</sup>, 安武大輔<sup>1)</sup>, 平川博仙<sup>1)</sup>, 戸高 尊<sup>2)</sup>, 広瀬勇氣<sup>2)</sup>, 新谷依子<sup>1)</sup>,  
梶原淳睦<sup>1)</sup>, 香月 進<sup>1)</sup>, 三苫千景<sup>3)4)</sup>, 古江増隆<sup>3)4)</sup>

## Blood Dioxin Concentrations and their Tendencies Examined in 2001-2017 Annual Inspections for Yusho

Tsuguhide HORI<sup>1)</sup>, Daisuke YASUTAKE<sup>1)</sup>, Hironori HIRAKAWA<sup>1)</sup>, Takashi TODAKA<sup>2)</sup>,  
Yuki HIROSE<sup>2)</sup>, Yoriko SHINTANI<sup>1)</sup>, Jumboku KAJIWARA<sup>1)</sup>, Susumu KATSUKI<sup>1)</sup>,  
Chikage MITOMA<sup>3)4)</sup> and Masutaka FURUE<sup>3)4)</sup>

<sup>1)</sup>*Fukuoka Institute of Health and Environmental Sciences, Fukuoka, Japan*

<sup>2)</sup>*Kitakyushu Life Science Center, Kitakyushu, Japan*

<sup>3)</sup>*Department of Dermatology, Graduate School of Medical Sciences,  
Kyushu University, Fukuoka, Japan*

<sup>4)</sup>*Research and Clinical Center for Yusho and Dioxin, Kyushu University Hospital,  
Fukuoka, Japan*

### Abstract

We performed congener specific analysis of dioxins using HRGC/HRMS and determined their concentrations in blood samples collected from approx. 1,700 persons during annual Yusho examinations between 2001 and 2017. When concentration of 2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofuran (PeCDF) was compared in seven Yusho patients undergoing examinations among the seventeen years, the longitudinal concentrations in the respective individuals hardly changed over these years. Mean concentration of 2,3,4,7,8-PeCDF in blood from Yusho patients registered by annual inspections for Yusho was calculated as 110 pg/g, which was 80% higher than the mean value of 17 pg/g in normal controls, and the rates of persons with blood 2,3,4,7,8-PeCDF concentrations below 50 pg/g in the entire patients occupied approx. 60%. On the other hand, in a subset of Yusho patients registered by the supplemental criteria revised on 2012, it was found that the median values of concentration of 2,3,4,7,8-PeCDF were similar to the those of normal controls.

**Key words** : Yusho, Dioxin, PCB, Blood

### はじめに

油症の原因物質は PCB とダイオキシン類であ

ることが明らかにされている。これらの物質は脂溶性が高く体外への排泄が困難であるため、当初の予想を超えて体内に長期残留する傾向が認めら

れている。油症診断では、患者の治療と観察、症状の緩和等の医学上の見地から、また患者認定を適正に行う行政の見地から、これらの原因物質の体内残留を科学的に定量化、客観化することが求められてきた。

油症原因物質の体内残留の把握は、採取が容易な血液を材料として試みられ、血液中 PCB の定量法は事件の発生から約 5 年後にほぼ確立された<sup>1)</sup>。一方、血液に残留する微量のダイオキシン類を定量する実用的方法を確立するには長い年月を要した。測定技術の進歩により、1990 年代に入って高感度の二重収束型高分解能 GC/MS (HRGC/HRMS) が普及し始め、環境試料中のダイオキシン類測定が各所で行われるようになり、国際的なダイオキシン類の毒性評価体系も提案された<sup>2)</sup>。しかし血液試料を対象とした場合、目標定量下限値を得るためには大量の血液試料（少なくとも採血量 100 mL 以上）が必要とされ<sup>3)</sup>、必ずしも実用的な方法とはいえなかった。

そのような中で全国油症治療研究班による技術検討の結果、少量（約 5 g）の血液を用いて高感度かつ短期間でダイオキシン類を定量できる方法が確立され<sup>4)5)</sup>、2001 年度に福岡県の検診受診者を対象にパイロット的な測定が行われた。さらに 2002 年度以降は全国の受診者を対象にダイオキシン類測定を開始するに至った。2004 年には油症診断基準に血液中 2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofuran (PeCDF) 値が追補として加えられた。この追補では、血液中の 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度（脂肪重量当たり）30 pg/g 未満は通常、50 pg/g 以上は高い濃度と区分されている。その後研究班は血液中ダイオキシン類測定を継続し、2017 年度までにダイオキシン類を測定した血液試料数は約 5,300 件に上る。この 17 年間で蓄積されたデータは、ダイオキシン類と油症に特徴的な症状との関連性やダイオキシン類の体内半減期に関する解析等<sup>6)7)</sup> に活用されてきたところである。本報告では 2001～2017 年度に認定患者または未認定者として油症検診を受診しダイオキシン類の測定対象となった約 1,700 名について、血液中ダイオキシン類濃度の傾向や特徴を解析した。

## 実験方法

### 1. 試料

2001～2017 年度までの 17 年間に、全国油症一斉検診において採取した血液試料を対象にダイオキシン類の定量試験を行った。血液はヘパリン入り真空採血管を用いて採血し、分析まで 4℃ 以下で冷蔵保存した。測定の内部精度管理のため、コントロール試料として日水製薬製の精度管理用凍結プール血清「L-コンセーラ II」を使用した。

### 2. 分析方法

既報<sup>4)8)</sup> に記載された方法に従い分析を行った。有機溶媒類ならびに蒸留水は関東化学社製のダイオキシン分析用を使用した。硝酸銀シリカゲルは富士フィルム和光純薬社製のダイオキシン分析用を、活性炭カラムには活性炭（ナカライテスク社製）に無水硫酸ナトリウム（関東化学社製）を混合したものをを使用した。ダイオキシン類の定量に使用する各種標準溶液（クリーンアップスパイク、シリンジスパイク及び検量線用混合溶液）は Wellington Laboratories 社製を用いた<sup>8)</sup>。

分析方法の基本的な工程は 17 年間で変更していない。血液 5 g を秤量した後、凍結乾燥処理を行い、クリーンアップスパイクを添加した。高速溶媒抽出装置 ASE-200 または 350 型（Thermo 社製）により脂肪抽出を行い、ロータリーエバポレーターで溶媒を完全に留去して脂肪重量を求めた。脂肪の全量をヘキサンで溶解し、硫酸処理を行った後、硝酸銀シリカゲルカラム及び活性炭カラム等で精製した。

測定には高分解能ガスクロマトグラフ質量分析計 HRGC/HRMS (Agilent 6890/Waters Auto-spec Premier 等) を使用した。少量の血液を用いて 2,3,4,7,8-PeCDF 等のダイオキシン類を安定的に検出、定量するために、大量注入装置を装着して大幅に感度を向上させた。SCLV (SGE 社製)、LVI (アイスティサイエンス社製) 等の大量注入装置を順次導入し、高感度測定を継続した。装置条件の詳細は既報<sup>8)9)</sup> に記載されている。

ダイオキシン類の定量値はすべて脂肪重量当たり濃度で表記し、2,3,7,8-TeCDD 毒性等量 (TEQ) の算出には WHO による毒性等価係数 (WHO-2005) を用いた<sup>2)</sup>。定量下限値未満と

表1 検診認定者7名の血液中2,3,4,7,8-PentaCDF濃度の17年間の推移

認定者 No.	検 診 年 度																
	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
P01	-	25	23	22	19	33	28	27	32	28	28	27	-	-	-	26	-
P02	-	27	22	24	28	22	28	26	29	27	25	25	-	-	-	-	-
P03	-	18	15	12	11	16	14	12	11	11	-	-	-	7.4	-	-	-
P04	-	-	-	14	12	16	19	17	20	17	17	17	-	-	-	21	-
P05	750	860	860	820	630	640	630	-	-	-	640	-	-	-	630	-	-
P06	-	3.1	2.6	2.9	3.2	3.3	3.7	-	-	-	-	3.7	3.5	-	-	-	4.1
P07	-	16	15	-	12	-	11	12	15	15	15	14	-	-	-	-	-

なった化合物の濃度は、定量下限値の1/2値として取り扱い、TEQを算出した。検診受診者のダイオキシン類濃度の集計では、17年間に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、当該受診者の血液中ダイオキシン類濃度として選んだ。患者の年齢は採血時点での年齢を用いた。

## 結果及び考察

### 1. 認定患者の血液中ダイオキシン類濃度

#### (1) 油症検診受診結果による認定者（検診認定者）の血液中濃度

17年間の油症一斉検診で血液中ダイオキシン類濃度を分析した検体のうち、少なくとも2017年度末時点で油症検診受診結果によって認定された人（検診認定者）に該当する検査総数は2,987件であった。複数回受診した検診認定者が存在するため、検診認定者の実数は955名であった。これは2017年度末現在の油症認定患者総数2,327名の41%に相当する人数であった。

2017年度にダイオキシン類を測定した検診認定者は117名であった。性別の内訳は男性56名、女性61名であり、平均年齢は64.6歳（範囲：46～91歳）であった。2001～2017年度の17年間でダイオキシン類濃度を測定した検診認定者の中で測定回数が最も多かったのは12回（1名）であった。以下、11回が1名、10回が2名、9回が3名、8回が41名であった。測定回数9回以上の検診認定者7名の血液中2,3,4,7,8-PeCDF濃度の17年間の推移を表1に示した。2010年度以降、

認定患者の血中ダイオキシン類濃度測定は4年に1回の頻度で行われているため、近年は測定間隔が広がる傾向にあるが、油症診断基準の指標のひとつである血液中2,3,4,7,8-PeCDF濃度に17年間で顕著な変化は認められなかった。

表2(A)に検診認定者955名及び同(D)に福岡県内の一般住民（2004年度、127名）の血液中ダイオキシン類濃度を示した。検診認定者のTotal TEQ濃度は平均69 pg TEQ/g lipidで、対照群の一般住民の平均値（37 pg TEQ/g lipid）に対して約1.8倍高い値であった。同族体別に平均濃度を比較したところ、検診認定者の血液中濃度が一般住民と比べて2倍以上高い化合物は順に2,3,4,7,8-PeCDF（6.5倍）、1,2,3,4,7,8-HxCDF（5.4倍）、2,3,7,8-TeCDF（2.6倍）、3,3',4,4',5,5'-HxCB（2.6倍）及び1,2,3,6,7,8-HxCDF（2.1倍）の5化合物であった。一般住民と比較して血中濃度比が最も高い2,3,4,7,8-PeCDF濃度は油症診断基準に採用されている。検診認定者の血液中2,3,4,7,8-PeCDF濃度の分布は2.6～1,800 pg/g lipidと広範囲で、7名が1,000 pg/g lipidを超える高濃度であったが、検診認定者全体の約60%は50 pg/g lipid未満であった（表3）。

#### (2) 同居家族の条件による認定者（同居認定者）の血液中濃度

2012年12月に油症診断基準追補（同居家族の条件追補）が加わり、これまでに295名が本条件による患者として認定された（同居認定者）。2017年度までに血液中ダイオキシン類濃度測定を実施した同居認定者は203名で、測定件数はのべ567件であった。表2(B)に同居認定者の血液

表2 油症検査受診者(2001~2017年度)の血液中ダイオキシン類濃度(pg/g lipid)

同 族 体 名	(A)				(B)				(C)				(D)			
	検査認定者(955名)				同居認定者(203名)				未認定者(538名)				一般住民(127名)			
	平均	最小	最大	中央値	平均	最小	最大	中央値	平均	最小	最大	中央値	平均	最小	最大	
2,3,7,8-TeCDD	1.6	ND	8.6	1.4	1.4	ND	7.7	1.3	1.2	ND	8	1.0	1.9	ND	4.3	
1,2,3,7,8-PeCDD	9.0	ND	48	7.8	6.7	ND	28	6.2	6.0	ND	23	5.2	9.0	3.2	20	
1,2,3,4,7,8-HxCDD	2.5	ND	15	2.2	2.3	ND	10	2.0	2.2	ND	18	1.0	3.6	ND	13	
1,2,3,6,7,8-HxCDD	37	ND	320	26	22	2.9	91	17	19	ND	96	15	28	7.3	70	
1,2,3,7,8,9-HxCDD	3.7	ND	26	3.0	3.7	ND	20	2.7	3.2	ND	28	2.6	4.5	ND	16	
1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	42	6.1	1,200	33	38	5.5	250	31	39	5.6	380	30	78	18	470	
OCDD	590	72	7,900	480	570	77	5,200	460	530	56	4,200	410	1,200	180	7,600	
2,3,7,8-TeCDF	2.5	ND	83	1.4	1.5	ND	7.4	1.0	1.6	ND	31	0.5	1.0	ND	4.5	
1,2,3,7,8-PeCDF	1.2	ND	13	0.5	1.0	ND	6.8	0.5	0.97	ND	9.3	0.5	0.67	ND	4.6	
2,3,4,7,8-PeCDF	110	2.6	1,800	38	24	2.8	440	15	14	1.3	58	11	17	6.0	63	
1,2,3,4,7,8-HxCDF	27	ND	580	7.1	5.1	ND	89	3.1	3.4	ND	25	2.8	5.0	ND	20	
1,2,3,6,7,8-HxCDF	12	ND	170	5.8	4.4	ND	37	3.5	3.9	ND	28	3.3	5.7	ND	16	
2,3,4,6,7,8-HxCDF	1.2	ND	8.7	1.0	1.1	ND	6.6	1.0	1.2	ND	8.6	1.0	1.2	ND	5.2	
1,2,3,7,8,9-HxCDF	1.0	ND	6.0	1.0	1.1	ND	13	1.0	1.0	ND	3.0	1.0	ND	-	-	
1,2,3,4,6,7,8-HpCDF	2.3	ND	36	1.0	1.8	ND	12	1.0	2.1	ND	46	1.0	2.2	ND	14	
1,2,3,4,7,8,9-HpCDF	1.0	ND	2.7	1.0	1.1	ND	24	1.0	1.0	ND	6.1	1.0	ND	-	-	
OCDF	ND	-	-	-	2.2	ND	38	2.0	2.0	ND	8.5	2.0	2.1	ND	18	
3,4,4',5'-TeCB(PCB81)	5.6	ND	49	5.0	5.4	ND	18	5.0	5.5	ND	64	5.0	5.6	ND	24	
3,3',4,4'-TeCB(PCB77)	8.6	ND	150	5.0	7.4	ND	39	5.0	8.4	ND	160	5.0	8.4	ND	31	
3,3',4,4',5'-PeCB(PCB126)	97	ND	680	74	86	ND	510	67	76	ND	660	46	110	17	520	
3,3',4,4',5',5'-HxCB(PCB169)	170	10	1,300	130	90	11	390	71	66	ND	390	49	64	16	190	
Total PCDDs	690	99	9,200	570	650	100	5,600	510	600	73	4,600	470	1,300	210	8,200	
Total PCDFs	160	12	2,600	65	44	12	570	30	31	10	140	27	37	15	86	
Total PCDD/PCDFs	850	111	9,500	690	690	120	5,600	550	630	92	4,600	510	1,300	220	8,300	
Total Non-ortho PCBs	280	25	1,500	230	190	27	840	160	160	20	890	110	190	59	740	
Total Dioxins	1,100	161	9,700	960	880	180	6,300	730	790	140	5,200	650	1,500	280	9,000	
Total PCDDs-TEQ	16	1.8	77	13	11	1.8	48	10	10	1.5	40	9.0	16	5.1	35	
Total PCDFs-TEQ	39	1.3	610	14	8.7	1.3	140	5.4	5.3	0.89	24	4.4	6.6	2.3	14	
Total PCDDs/PCDFs-TEQ	54	3.4	690	28	20	3.6	180	16	15	2.4	53	14	22	7.4	50	
Total Non-ortho PCBs-TEQ	15	0.82	94	12	11	0.87	60	9.4	10	0.65	70	6.1	13	2.6	58	
Total Dioxins-TEQ	69	5.2	730	44	31	5.5	210	26	25	3.1	110	20	37	12	110	

(ND:定量下限値未満)

表3 血液中2,3,4,7,8-PeCDF 濃度の度数分布

2,3,4,7,8-PeCDF 濃度範囲 (pg/g lipid)	検診認定者	同居認定者	未認定者
以上 未満			
1,500	1	-	-
1,000~1,500	6	-	-
900~1,000	3	-	-
800~ 900	3	-	-
700~ 800	7	-	-
600~ 700	13	-	-
500~ 600	10	-	-
400~ 500	22	1	-
300~ 400	41	1	-
200~ 300	62	-	-
100~ 200	103	3	-
90~ 100	20	1	-
80~ 90	23	2	-
70~ 80	28	2	-
60~ 70	29	3	-
50~ 60	40	3	2
40~ 50	59	7	9
30~ 40	85	8	31
20~ 30	108	32	76
10~ 20	186	87	175
0~ 10	106	53	245
人数計	955	203	538

中ダイオキシン類濃度を示した。同居認定者と一般住民の同族体別の平均濃度及び平均 TEQ 濃度は同等の値であった。同居認定者の血液中2,3,4,7,8-PeCDF 濃度の平均値は 24 pg/g lipid で認定者の 110 pg/g lipid より低く、一般人の 17 pg/g lipid に近い値を示した。一方、同居認定者の血液中2,3,4,7,8-PeCDF 濃度の分布は 2.8~440 pg/g lipid であり、油症診断基準で「高い濃度」に区分される 50 pg/g lipid を超える受診者が 16 名存在した (表3)。

油症認定認定者の血液中2,3,4,7,8-PeCDF 濃度を男女間で比較すると、年齢層を問わず女性が高くなる傾向が認められている<sup>10)</sup>。同居認定者 203 名のうち男性 86 名と女性 117 名の平均2,3,4,7,8-PeCDF 濃度を比較すると、男性は 16 pg/g lipid 及び女性は 30 pg/g lipid となり、女性が高くなっていた。これは女性の同居認定者に比較的高

濃度の患者が含まれ、平均値を押し上げていると考えられ、中央値を比較すると男性 14 pg/g lipid、女性は 16 pg/g lipid となり、ほぼ同等となっていた。

## 2. 未認定者の血液中ダイオキシン類濃度

2017 年度にダイオキシン類を測定した未認定者は 127 名であった。性別の内訳は男性 55 名、女性 72 名で、平均年齢は 57.9 歳 (範囲: 8~89 歳) であった。2001~2017 年度にダイオキシン類濃度を分析した未認定者の血液件数は 1,623 件であり、重複を考慮した対象者数は 538 名であった。このうち約半数の未認定受診者の受診回数は 1 回であるが、油症の診定には油症検診を受診することが必須であり、最大で 16 回受診した未認定者が 2 名認められた。複数回受診した未認定者の血液中2,3,4,7,8-PeCDF 濃度の変動は概して少な

く、濃度変化は殆ど認められなかった。未認定者538名全体の2,3,4,7,8-PeCDF平均濃度は14 pg/g lipidであり、一般人と同等のレベルであったが、50 pg/gを超える実測値が2010年度と2017年度に一例ずつ2名で認められた(表2(C)及び表3)。

### 総 括

少量(約5g)の血液から2,3,4,7,8-PeCDFを含むダイオキシン類を定量する技術を維持し、2001年度から17年間継続して測定を行った。血液中ダイオキシン類の濃度推移をみたところ、認定、未認定の区分にかかわらず総じて変化は認められなかった。患者体内に蓄積しているダイオキシン類には複数の排泄経路(糞中排泄や皮脂からの放出など)があり、原因油に由来する体内のダイオキシン類は微量ながら日々排出されていると考えられる。一方、ダイオキシン類は環境汚染物質として自然界に存在し、ヒトは日常的に食事を介して摂取しており<sup>11)</sup>、これらの寄与も考慮する必要がある。

同居認定者の血液中ダイオキシン類濃度の現状を調べたところ、油症診断基準で「高い濃度」に該当する受診者が少数認められたが、同居認定者の多くは一般人と同様の濃度を示し、ダイオキシン類による健康リスクは一般人と同等のレベルにあると考えられた。

### 謝 辞

本研究は厚生労働行政推進調査事業費(食品の安全確保推進研究事業)に負うものである。ここに記して謝意を表します。

### 参 考 文 献

- 1) 増田義人, 香川梨絵, 鳥村京子, 高田真由美, 倉恒匡徳: 油症患者および一般人の血液中のポリ塩化ビフェニール. 福岡医誌 65 : 25-27, 1974.
- 2) Van den Berg M, Birnbaum LS, Denison M, DeVito M, Farland, W, Feeley M, Fiedler H, Hakansson H, Hanberg A, Haws L, Rose M, Safe S, Schrenk D, Tohyama C, Tritscher A, Tuomisto J, Tysklind M, Walker N and Peterson RE : The 2005 World Health Organization reevaluation of human and mammalian toxic equivalency factors for dioxins and dioxin-like compounds. Toxicol. Sci. 93 : 223-241, 2006.
- 3) 厚生省: 血液中のダイオキシン類測定暫定マニュアル, 2000.
- 4) Todaka T, Hirakawa H, Tobiishi K and Iida T : New protocol for dioxin analysis of human blood. Fukuoka Acta Med. 94 : 148-157, 2003.
- 5) 戸高尊, 平川博仙, 堀就英, 飛石和太, 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.
- 6) 松本伸哉, 赤羽学, 神奈川芳行, 梶原淳陸, 内博史, 古江増隆, 今村知明: 油症患者におけるダイオキシン類異性体ごとの症状ならびに異性体間の濃度と半減期の関係. 福岡医誌 104 : 78-84, 2013.
- 7) 松本伸哉, 赤羽学, 神奈川芳行, 梶原淳陸, 三苦千景, 内博史, 古江増隆, 今村知明: カネミ油症におけるダイオキシン類の排泄速度研究の進展. 福岡医誌 108 : 118-123, 2017.
- 8) 安武大輔, 飛石和太, 平川博仙, 新谷依子, 小木曾俊孝, 堀就英, 梶原淳陸, 香月進, 三苦千景, 古江増隆: Deans Switch 型 SilFlow を用いた血中ダイオキシン類測定におけるソルベントカット大量注入法の開発. 福岡医誌 108 : 102-110, 2017.
- 9) Todaka T, Uchi H, Hirakawa H, Kajiwara J and Furue M : Development of a large-volume injection system for dioxin determinations in blood of Yusho patients. Fukuoka Acta Med. 104 : 110-117, 2013.
- 10) 梶原淳陸: 油症患者の血液中 PCDF 濃度の測定. 古江増隆, 赤峰昭文, 山田英之, 吉村健清編: 油症研究Ⅱ—治療と研究の最前線—. pp. 34-39, 九州大学出版会, 2010.
- 11) 堤智昭: 食品の塩素化ダイオキシン類, PCB 等の摂取量推定及び汚染実態の把握に関する研究. 平成 29 年度厚生労働行政推進調査事業費補助金, 食品を介したダイオキシン類等有害物質摂取量の評価とその手法開発に関する研究分担研究報告書. 2018.

(Received for publication March 27, 2019)