

## Insomnia and Toxicity of Dioxin-Related Compounds among Yusho Patients : Japanese Nationwide Cross-Sectional Study

近藤, 英明  
九州大学病院油症ダイオキシン研究診療センター

三苫, 千景  
九州大学病院油症ダイオキシン研究診療センター

前田, 隆浩  
長崎大学病院総合診療科

古江, 増隆  
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/10.15017/2328865>

---

出版情報 : 福岡医学雑誌. 110 (2), pp.97-108, 2019-06-25. Fukuoka Medical Association  
バージョン :  
権利関係 :



## 油症患者におけるダイオキシン類毒性と不眠：全国横断調査結果

<sup>1)</sup>九州大学病院 油症ダイオキシン研究診療センター

<sup>2)</sup>長崎大学病院 総合診療科

<sup>3)</sup>済生会長崎病院 睡眠医療センター

近藤 英明<sup>1)~3)</sup>, 三苦 千景<sup>1)</sup>, 前田 隆浩<sup>2)</sup>, 古江 増隆<sup>1)</sup>

## Insomnia and Toxicity of Dioxin-Related Compounds among Yusho Patients : Japanese Nationwide Cross-Sectional Study

Hideaki KONDO<sup>1)~3)</sup>, Chikage MITOMA<sup>1)</sup>, Takahiro MAEDA<sup>2)</sup> and Masutaka FURUE<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Research and Clinical Center for Yusho and Dioxin, Kyushu University Hospital, Fukuoka, Japan

<sup>2)</sup>Department of General Medicine, Nagasaki University Hospital, Nagasaki, Japan

<sup>3)</sup>Center for Sleep Medicine, Saiseikai Nagasaki Hospital, Nagasaki, Japan

### Abstract

**Background** : Our previous pilot study suggested high rates of insomnia among 140 patients with Yusho, a condition caused by exposure to dioxins and dioxin-like compounds. Moreover, higher blood concentrations of dioxin were associated with lower subjective sleep quality.

**Objectives** : In this cross-sectional study, we analyze data from a Japanese nationwide survey that was designed to investigate the relationship between insomnia and dioxin toxicity among patients with Yusho.

**Methods** : For this study, 899 participants (46.3% men, median age [IQR] : 66 [58-78] years) were recruited. Symptoms related to insomnia were assessed. Toxicity of dioxins and dioxin-like compounds was evaluated with the total toxic equivalent quantity (TEQ), which is the summation of each TEQ calculated from the blood concentrations of 21 congeners of dioxin and dioxin-like compounds. Logistic regression analysis for insomnia were adjusted by age, sex, body mass index, habitual drinking, and smoking status.

**Results** : The number of participants with difficulty initiating and/or maintaining sleep (DIMS) was 753 (53.4%). Total TEQ was categorized on the following quartiles : first quartile (Q1) < 20 (reference, second quartile (Q2) = 20-35, third quartile (Q3) = 35-62, and fourth quartile (Q4) ≥ 62 pg-TEQ/g lipid). Adjusted odds ratios (95% confidence interval) for DIMS of Q2-4 were 1.89 (1.23-2.89), 1.62 (1.02-2.57), and 2.09 (1.24-3.53), respectively.

**Conclusions** : Insomnia was frequent among patients with Yusho. Insomnia was associated with not only the apparently high level of total TEQ, but also the level of total TEQ observed among general population. In the pathophysiology of insomnia, dioxins and dioxin-like compounds, which persist in environment and human body for a long time, might be one of the environmental factors among patients with Yusho and general population.

**Key words** : Dioxin, Yusho, Insomnia, Toxic equivalent quantity

## はじめに

2017年に我々が行った油症患者140人を対象とした睡眠障害の調査では、不眠症状は高率であった。また、高いダイオキシン類血中濃度は睡眠の質の低下に影響を及ぼしていた<sup>1)</sup>。この研究は、ダイオキシン類が睡眠の質の低下に関わりうることを示した世界で初めての報告であったが、油症の主要原因物質の2,3,4,7,8-PeCDFのみとの関連性を検討しており、その他の異性体を含めた毒性との関連は評価していなかった。また、対象者は一部の地域の140人のみであった。

そこで、今回、ダイオキシンの毒性と不眠との関連性をより多数例で明らかにするために本研究を計画した。毎年行われている全国の油症認定患者を対象とする実態調査に不眠症状を質問する項目を追加して、1,410人から回答・同意を得た。ダイオキシン類の血中濃度はこれまでに測定されている21異性体の測定結果を今回のデータと突合した。その結果、ダイオキシン類の毒性は油症患者で認められる明らかに高い範囲だけでなく、一般住人でも観察されるより低いレベルにおいても、入眠困難や睡眠維持困難と関連していることが明らかとなった。

## 方法

### 1. 対象および倫理面への配慮

各都道府県が把握している2018年3月時点の油症認定患者1,588を対象に郵送で調査協力を依頼し、研究参加の同意と質問票の回答が得られた1,410人(男性665人,女性745人)のなかで、これまでダイオキシン類血中濃度測定が行われていた899人を解析対象とした。解析対象は男性416人,女性483人であった。本研究は九州大学医系地区部局臨床研究倫理審査委員会の承認を得て行った(許可番号30-384)。

### 2. 評価項目

質問票の回答から得られた、年齢、性別、body mass index (BMI)、飲酒習慣、喫煙習慣、1日の歩行時間、運動習慣、1日の野菜摂取量、1日の果物摂取量、睡眠時間、不眠症状、及び日中の眠気を解析に使用した。習慣性飲酒者は週3回以上、1回に純エタノール換算で20g以上の飲酒者とし

た。

不眠症状は入眠困難(difficulty initiating sleep: DIS)、睡眠維持困難(difficulty maintaining sleep: DMS)、及び早朝覚醒(wake up too early: WE)の有無について尋ねた。DIS、DMS、及びWEのいずれかの症状を訴える者を不眠症状ありとした。また、DISもしくはDMSのいずれかの症状を有する者をdifficulty initiating and/or maintaining sleep (DIMS)群とした。

ダイオキシン類の血中濃度測定は高分解能ガスクロマトグラフィ/高分解能質量分析(high-resolution gas chromatography/high-resolution mass spectrometry: HRGC/HRMS)を用いて行った<sup>2)</sup>。WHOはpolychlorinated dibenzo-p-dioxin (PCDD)、polychlorinated dibenzofuran (PCDF)、及びpolychlorinated biphenyl (PCB)のうちダイオキシン類特有の毒性を有するものをダイオキシン類と定めている。ダイオキシン類の各異性体の毒性(毒性等量(toxic equivalent quantity: TEQ))は最も毒性が強いダイオキシンである2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxinに対する毒性相対値を示す毒性等価係数(toxic equivalency factors: TEFs)に基づき計算される<sup>3)</sup>。今回の検討では2005年にWHOが発表したTEFsを用いた。各異性体のTEQは脂肪重量当たりの定量結果にTEFを乗じて算出し、ダイオキシン類の総合的な毒性評価は、その総和(総TEQ)が用いられる。今回は21の異性体のTEQから総TEQを計算した。油症患者におけるダイオキシン類血中濃度は3年に1回測定されているが、その排出半減期は予想以上に長く、最近の研究では特に血中濃度が高値であるもので半減期が延長している例も確認されている<sup>4)~6)</sup>。そのため、本研究では間近の調査で得られたダイオキシン類血中濃度<sup>7)</sup>と突合して検討した。

### 3. 統計処理

データ解析はR ver. 3.4.1とEZR ver. 1.36<sup>8)</sup>を用いて行った。正規性の検定はShapiro-Wilk検定を行った。連続変数である年齢、BMI、ダイオキシン類血中濃度及びTEQは正規性を認めなかったため、代表値とそのばらつきはmedian(interquartile range: IQR)で示した。2群間の比較はMann-WhitneyのU検定を行った。3群間

の比較は Kruskal-Wallis の検定を行い, post-hoc test は Steel-Dwass の多重比較を用いた. 名義変数間の独立性の検定は Fisher の正確確率検定を行った. 3 群以上を有する名義変数間の独立性の検定は Fisher の正確確率検定では計算が困難であり,  $\chi^2$  検定を用いた. その際に数が 10 未満と少ないセルが存在する場合には 2 つの群を加算処理して検定を行った. 有意水準は 0.05 とした.

DIMS に対するダイオキシン類毒性の影響はロジスティック回帰分析を用いて解析した. 総 TEQ は四分位数毎 (< 20 (reference : ref), 20-35, 35-62,  $\geq 62$  pg-TEQ/g lipid) にカテゴリー化した. 単変量解析を行った後に, 性別, 年齢, BMI, 習慣性飲酒, 及び喫煙状況で調整したオッズ比 (95% confidence interval : CI) を算出した. 年齢は 4 分位数毎 (< 57 (ref), 57-64, 64-76,  $\geq 76$ ) にカテゴリー化し, BMI は BMI < 25 kg/m<sup>2</sup> (ref), BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> に 2 分割した. 習慣性飲酒は非習慣性飲酒を, 喫煙習慣は喫煙習慣がなかった者を reference とした.

## 結 果

### 1. 不眠有症状率 (Table 1)

DIS, DMS, 及び WE はそれぞれ 273 人 (30.4%), 402 人 (44.7%), 及び 283 人 (31.5%) に認められた. いずれかの不眠症状を有する者は 584 人 (65.0%) と高率で, 508 人 (56.5%) は DIS もしくは DMS を有していた. 日中の眠気を自覚している者は 387 人 (43.0%) であった.

### 2. 性差 (Table 1, 2)

男性と女性の年齢の中央値 (interquartile range : IQR) はそれぞれ 65 (58-77), 67 (59-78) で有意な男女差は認めなかった ( $p = 0.15$ ). 男女の BMI の中央値 (IQR) はそれぞれ 23.0 (21.5-25.4), 22.2 (20.1-24.6) kg/m<sup>2</sup> と男性が高値であった ( $p < 0.001$ ). 男性では習慣性飲酒者, 飲酒者が多く ( $p < 0.001$ ), 女性では野菜や果物摂取量が多かった ( $p < 0.001$ ). 1 日に 90 分以上歩行している者や, 運動習慣は有意な性差を認めなかった (それぞれ  $p = 0.05$ ,  $p = 0.21$ ).

睡眠時間は女性が男性と比較して短時間睡眠者が多い傾向であったが統計学的に有意ではなかった ( $p = 0.06$ ). DIS と DMS を訴える者は女性で

有意に多いものの (それぞれ  $p < 0.001$ ,  $p = 0.01$ ), WE は有意な性差を認めなかった ( $p = 0.67$ ).

女性のダイオキシン類血中濃度は男性と比較して有意に高値であった. 油症の主たる原因物質である 2,3,4,7,8-PeCDF の中央値 (IQR) は男性と女性でそれぞれ 20.5 (11.0-44.0), 38.3 (15.4-115.7) pg/g lipid であった ( $p < 0.001$ ). 総 TEQ の中央値 (IQR) は男性と女性でそれぞれ 30 (18-51), 40 (23-76) pg-TEQ/g lipid であった ( $p < 0.001$ ).

### 3. ダイオキシン類血中濃度 (Table 2, 3)

PCDDs, PCDFs, 及び PCBs のそれぞれの TEQ の中央値は総 TEQ の中央値の概ね 1/3 を占めていた. 総 TEQ は四分位数毎 (Q1-Q4 : < 20, 20-35, 35-62,  $\geq 62$  pg-TEQ/g lipid) にカテゴリー化した. Q4 では男性が少なくなり ( $p < 0.001$ ), 習慣性飲酒者と喫煙者が少なかった (それぞれ  $p = 0.001$ ,  $p < 0.001$ ). 年齢は総 TEQ が高値となるほど高値となっていた ( $p < 0.001$ ). 1 日の野菜摂取量と果物摂取量は総 TEQ が高値の群で多くなる傾向が認められた ( $p < 0.001$ ).

睡眠時間は総 TEQ が高値となると長くなる傾向が認められた ( $p < 0.001$ ). DIS と DMS を訴える者は Q4 で有意に多いものの ( $p < 0.001$ ), WE は有意差を認めなかった ( $p = 0.88$ ). また, 一般住民でも認められる Q2 においても DIS や DMS は Q3 と同程度に高率であった.

### 4. 不眠症状 (Table 4, 5)

DIS, DMS, 及び WE のいずれの不眠症状の有無よりも, DIMS の有無で 2 群にカテゴリー化することで 2 群間の差異が明瞭であったため, DIMS の有無の 2 群間で比較検討した. DIMS 群では男性が少なく ( $p < 0.001$ ), 年齢は高値であった ( $p < 0.001$ ). 身体活動性や野菜摂取量との関連は認めなかったが, 非 DIMS 群では果物摂取量が少ない傾向が認められた ( $p = 0.002$ ). DIMS 群では短時間睡眠傾向が認められ ( $p < 0.001$ ), 日中の眠気を自覚している者が多かった ( $p = 0.001$ ). ダイオキシン類の血中濃度は 2,3,4,7,8-PeCDF をはじめとしてほとんどの異性体で DIMS 群が有意に高値であった. 総 TEQ の中

**Table 1** 対象者背景

	Total	Men	Women	p value
N	899	416	483	
Age, median (IQR)	66 (58-78)	65 (58-77)	67 (59-78)	0.15
BMI kg/m <sup>2</sup> , median (IQR)	22.7 (20.7-25.1)	23.0 (21.5-25.4)	22.2 (20.1-24.6)	< 0.001
Habitual drinker, n (%)	187 (21.0)	152 (37.0)	35 (7.3)	< 0.001
Smoking status				
Never, n (%)	557 (62.7)	151 (36.7)	406 (85.3)	< 0.001
Past, n (%)	175 (19.7)	142 (34.5)	33 (6.9)	
Current, n (%)	156 (17.6)	119 (28.9)	37 (7.8)	
Walking				
>= 60 min / day, n (%)	440 (49.2)	189 (45.7)	251 (52.2)	0.05
Exercise				
>= 2 times /week, n (%)	340 (38.0)	166 (40.2)	174 (36.1)	0.21
Vegetable intake				
70-140 g / day, n (%)	432 (48.9)	239 (58.6)	193 (40.6)	< 0.001
140-280 g / day, n (%)	358 (40.5)	143 (35.0)	215 (45.3)	
>= 280 g / day, n (%)	93 (10.5)	26 (6.4)	67 (14.1)	
Fruit intake				
< 50 g /day, n (%)	429 (48.5)	229 (55.9)	200 (42.1)	< 0.001
50-100 g /day, n (%)	248 (28.0)	98 (23.9)	150 (31.6)	
>=100 g / day, n (%)	208 (23.5)	83 (20.2)	125 (26.3)	
Sleep time				
< 5 hours, n (%)	85 (9.6)	36 (8.7)	49 (10.3)	0.06
5-6 hours, n (%)	214 (24.0)	85 (20.6)	129 (27.0)	
6-7 hours, n (%)	293 (32.9)	136 (32.9)	157 (32.9)	
7-8 hours, n (%)	162 (18.2)	79 (19.1)	83 (17.4)	
8-9 hours, n (%)	90 (10.1)	52 (12.6)	38 (8.0)	
> 9 hours, n (%)	46 (5.2)	25 (6.1)	21 (4.4)	
Insomnia symptoms, n (%)	584 (65.0)	256 (61.5)	328 (67.9)	0.05
DIS, n (%)	273 (30.4)	90 (21.6)	183 (37.9)	< 0.001
DMS, n (%)	402 (44.7)	167 (40.1)	235 (48.7)	0.01
DIS and/or DMS, n (%)	508 (56.5)	205 (49.3)	303 (62.7)	< 0.001
WE, n (%)	283 (31.5)	134 (32.2)	149 (30.8)	0.67
Daytime sleepiness, n (%)	387 (43.0)	181 (43.5)	206 (42.7)	0.84

BMI, body mass index ; DIS, difficulty initiating sleep ; DMS, difficulty maintaining sleep ; IQR, interquartile range ; WE, wake up too early.

**Table 2** 男女別ダイオキシン類血中濃度 (pg/g lipid)

	Total	Men	Women	p value
N	899	416	483	
2,3,7,8-TCDD	1.3 (0.5-1.9)	1.2 (0.5-1.8)	1.4 (0.5-2.0)	0.002
1,2,3,7,8-PeCDD	6.8 (4.5-10.2)	6.0 (3.8-9.1)	7.5 (5.0-11.1)	< 0.001
1,2,3,4,7,8-HxCDD	2.1 (1.0-3.1)	1.0 (1.0-2.9)	2.2 (1.0-3.3)	0.009
1,2,3,6,7,8-HxCDD	21.5 (13.4-37.8)	18.5 (11.5-30.9)	25.5 (15.9-46.1)	< 0.001
1,2,3,7,8,9-HxCDD	2.8 (1.0-4.5)	2.4 (1.0-3.9)	3.0 (1.0-5.1)	< 0.001
1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	31.6 (21.6-46.5)	29.5 (20.5-44.3)	32.9 (22.4-49.1)	0.007
OCDD	441.0 (279.5-682.3)	425.7 (272.1-682.1)	454.7 (284.7-682.4)	0.22
Total PCDDs	518.5 (335.4-779.9)	489.0 (312.7-773.8)	539.8 (352.2-797.1)	0.04
2,3,7,8-TCDF	1.4 (0.5-2.6)	1.4 (0.5-2.6)	1.4 (0.5-2.6)	0.72
1,2,3,7,8-PeCDF	0.5 (0.5-1.5)	0.5 (0.5-1.6)	0.5 (0.5-1.4)	0.08
2,3,4,7,8-PeCDF	27.0 (13.3-74.1)	20.5 (11.0-44.0)	38.3 (15.4-115.7)	< 0.001
1,2,3,4,7,8-HxCDF	5.0 (2.8-12.5)	3.9 (2.4-7.5)	7.4 (3.3-19.0)	< 0.001
1,2,3,6,7,8-HxCDF	4.6 (2.8-8.6)	4.0 (2.5-6.4)	5.7 (3.3-11.6)	< 0.001
2,3,4,6,7,8-HxCDF	1.0 (1.0-1.0)	1.0 (1.0-1.0)	1.0 (1.0-1.0)	0.40
1,2,3,7,8,9-HxCDF	1.0 (1.0-1.0)	1.0 (1.0-1.0)	1.0 (1.0-1.0)	0.88
1,2,3,4,6,7,8-HpCDF	1.0 (1.0-2.5)	1.0 (1.0-2.4)	1.0 (1.0-2.6)	0.24
1,2,3,4,7,8,9-HpCDF	1.0 (1.0-1.0)	1.0 (1.0-1.0)	1.0 (1.0-1.0)	0.04
OCDF	2.0 (2.0-2.0)	2.0 (2.0-2.0)	2.0 (2.0-2.0)	0.06
Total PCDFs	47.9 (28.2-107.3)	38.9 (25.0-72.1)	64.5 (31.6-161.8)	< 0.001
3,4,4',5-TCB (#81)	5.0 (5.0-5.0)	5.0 (5.0-5.0)	5.0 (5.0-5.0)	< 0.001
3,3',4,4'-TCB (#77)	5.0 (5.0-5.0)	5.0 (5.0-5.0)	5.0 (5.0-5.0)	0.15
3,3',4,4',5-PeCB (#126)	67.8 (38.2-114.3)	66.9 (38.2-123.3)	69.2 (38.2-109.1)	0.75
3,3',4,4',5,5'-HxCB (#169)	103.7 (58.7-184.7)	110.2 (61.2-178.4)	100.7 (55.5-191.5)	0.31
Total Non-ortho PCBs	193.2 (116.1-319.8)	198.1 (116.6-321.2)	187.6 (115.5-316.7)	0.79
Total	846.5 (522.9-1275.4)	784.7 (500.0-1185.3)	887.6 (538.0-1338.6)	0.004
Total PCDDs-TEQ	12 (8-17)	10 (7-15)	13 (8-20)	< 0.001
Total PCDFs-TEQ	10 (5-25)	7 (4-15)	13 (6-38)	< 0.001
Total Non-ortho PCBs-TEQ	11 (6-18)	11 (6-18)	11 (6-17)	0.99
Total TEQ	35 (20-62)	30 (18-51)	40 (23-76)	< 0.001

CB, chlorinated biphenyl ; CDD, chlorinated dibenzo-p-dioxins ; CDF, chlorinated dibenzofurans ; Hx, hexa ; Hp, hepta ; 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.



**Table 3** 総 TEQ 四分位毎の背景因子, 不眠症状の比較

TEQ pg-TEQ /g lipid	< 20, n = 225	20-35, n = 225	35-62, n=224	>=62, n=225	p value
Men, n (%)	128 (56.9)	108 (48.0)	113 (50.4)	67 (29.8)	< 0.001
Age, median (IQR)*	56 (51-62)	64 (58-73)	69 (62-80)	78 (70-84)	< 0.001
BMI kg/m <sup>2</sup> , median (IQR)	22.6 (20.3-24.9)	22.4 (20.9-24.8)	23.0 (21.3-25.2)	22.7 (20.3-25.1)	0.199
Habitual drinker, n (%)	48 (21.4)	57 (25.7)	55 (24.7)	27 (12.2)	0.001
Smoking status					
Never, n (%)	100 (44.6)	133 (59.6)	139 (62.9)	185 (84.1)	< 0.001
Past, n (%)	55 (24.6)	49 (22.0)	49 (22.2)	22 (10.0)	
Current, n (%)	69 (30.8)	41 (18.4)	33 (14.9)	13 (5.9)	
Walking					
>= 60 min / day, n (%)	132 (58.7)	133 (59.4)	93 (41.7)	82 (36.8)	< 0.001
Exercise					
>= 2 times /week, n (%)	72 (32.0)	94 (42.0)	84 (37.7)	90 (40.4)	0.138
Vegetable intake					
70-140 g / day, n (%)	121 (54.3)	112 (50.7)	106 (48.0)	93 (42.7)	0.34
140-280 g / day, n (%)	81 (36.3)	87 (39.4)	93 (42.1)	97 (44.5)	
>= 280 g / day, n (%)	21 (9.4)	22 (10.0)	22 (10.0)	28 (12.8)	
Fruit intake					
< 50 g /day, n (%)	142 (63.7)	107 (48.4)	92 (41.3)	88 (40.4)	0.34
50-100 g /day, n (%)	46 (20.6)	75 (33.9)	65 (29.1)	62 (28.4)	
>=100 g / day, n (%)	35 (15.7)	39 (17.6)	66 (29.6)	68 (31.2)	
Sleep time					
< 5 hours, n (%)	23 (10.4)	20 (9.0)	16 (7.2)	26 (11.7)	< 0.001
5-6 hours, n (%)	69 (31.1)	52 (23.3)	46 (20.6)	47 (21.2)	
6-7 hours, n (%)	79 (35.6)	84 (37.7)	78 (35.0)	52 (23.4)	
7-8 hours, n (%)	34 (15.3)	32 (14.3)	51 (22.9)	45 (20.3)	
8-9 hours, n (%)	12 (5.4)	24 (10.8)	20 (9.0)	34 (15.3)	
> 9 hours, n (%)	5 (2.3)	11 (4.9)	12 (5.4)	18 (8.1)	
Insomnia symptoms, n (%)					
DIS, n (%)	46 (20.4)	67 (29.8)	66 (29.5)	94 (41.8)	< 0.001
DMS, n (%)	74 (32.9)	105 (46.7)	107 (47.8)	116 (51.6)	< 0.001
DIS and/or DMS, n (%)	96 (42.7)	133 (59.1)	128 (57.1)	151 (67.1)	< 0.001
WE, n (%)	69 (30.7)	74 (32.9)	73 (32.6)	67 (29.8)	0.88
Daytime sleepiness, n (%)	96 (42.7)	101 (44.9)	99 (44.2)	91 (40.4)	0.79

\* すべての群間で p < 0.001. BMI, body mass index ; DIS, difficulty initiating sleep ; DMS, difficulty maintaining sleep ; IQR, interquartile range ; TEQ, toxic equivalent quantity ; WE, wake up too early.

**Table 4** 入眠困難もしくは睡眠維持困難のいずれかの不眠症状の有無による背景因子の比較

	Non-DIMS	DIMS	p value
N	391	508	
Men, n (%)	211 (54.0)	205 (40.4)	< 0.001
Age, median (IQR)	64 (57-76)	68 (60-79)	< 0.001
BMI kg/m <sup>2</sup> , median (IQR)	22.9 (21.0-25.0)	22.5 (20.4-25.1)	0.14
Habitual drinker, n (%)	89 (23.1)	98 (19.4)	0.21
Smoking status			
Never, n (%)	220 (57.0)	337 (67.1)	0.001
Past, n (%)	77 (19.9)	98 (19.5)	
Current, n (%)	89 (23.1)	67 (13.3)	
Walking			
>= 60 min / day, n (%)	204 (52.6)	236 (46.5)	0.08
Exercise			
>= 2 times /week, n (%)	138 (35.6)	202 (39.8)	0.21
Vegetable intake			
70-140 g / day, n (%)	192 (50.5)	240 (47.7)	0.34
140-280 g / day, n (%)	144 (37.9)	214 (42.5)	
>= 280 g / day, n (%)	44 (11.6)	49 (9.7)	
Fruit intake			
< 50 g /day, n (%)	210 (55.1)	219 (43.5)	0.002
50-100 g /day, n (%)	90 (23.6)	158 (31.3)	
>=100 g / day, n (%)	81 (21.3)	127 (25.2)	
Sleep time			
< 5 hours, n (%)	16 (4.2)	69 (13.7)	< 0.001
5-6 hours, n (%)	82 (21.3)	132 (26.1)	
6-7 hours, n (%)	122 (31.7)	171 (33.9)	
7-8 hours, n (%)	89 (23.1)	73 (14.5)	
8-9 hours, n (%)	52 (13.5)	38 (7.5)	
> 9 hours, n (%)	24 (6.2)	22 (4.4)	
Daytime sleepiness, n (%)	144 (36.8)	243 (47.8)	0.001

BMI, body mass index ; DIMS, difficulty initiating and/or maintaining sleep ; IQR, interquartile range.



**Table 5** 入眠困難もしくは睡眠維持困難のいずれかの不眠症状の有無によるダイオキシン類血中濃度の比較

	Non-DIMS	DIMS	p value
N	391	508	
2,3,7,8-TCDD	1.3 (0.5-1.9)	1.4 (0.5-2.0)	0.003
1,2,3,7,8-PeCDD	6.0 (3.8-9.3)	7.5 (5.0-10.8)	< 0.001
1,2,3,4,7,8-HxCDD	1.0 (1.0-2.9)	2.2 (1.0-3.2)	0.002
1,2,3,6,7,8-HxCDD	19.4 (12.7-32.2)	23.4 (14.7-41.7)	< 0.001
1,2,3,7,8,9-HxCDD	2.6 (1.0-4.1)	3.0 (1.0-4.8)	0.04
1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	29.4 (20.5-44.7)	32.6 (22.8-49.1)	0.01
OCDD	412.3 (266.9-647.9)	468.0 (289.9-700.4)	0.02
Total PCDDs	476.7 (320.6-740.6)	557.9 (355.8-805.6)	0.006
2,3,7,8-TCDF	1.3 (0.5-2.3)	1.5 (0.5-2.9)	0.02
1,2,3,7,8-PeCDF	0.5 (0.5-1.4)	0.5 (0.5-1.6)	0.15
2,3,4,7,8-PeCDF	21.9 (11.2-51.2)	33.2 (14.9-92.5)	< 0.001
1,2,3,4,7,8-HxCDF	4.4 (2.6-9.3)	5.8 (2.9-15.0)	< 0.001
1,2,3,6,7,8-HxCDF	4.2 (2.6-6.6)	5.5 (3.0-10.2)	< 0.001
2,3,4,6,7,8-HxCDF	1.0 (1.0-1.0)	1.0 (1.0-1.0)	0.36
1,2,3,7,8,9-HxCDF	1.0 (1.0-1.0)	1.0 (1.0-1.0)	0.08
1,2,3,4,6,7,8-HpCDF	1.0 (1.0-2.5)	1.0 (1.0-2.6)	0.67
1,2,3,4,7,8,9-HpCDF	1.0 (1.0-1.0)	1.0 (1.0-1.0)	0.75
OCDF	2.0 (2.0-2.0)	2.0 (2.0-2.0)	0.68
Total PCDFs	40.9 (25.4-80.1)	58.1 (30.2-130.3)	< 0.001
3,4,4',5-TCB (#81)	5.0 (5.0-5.0)	5.0 (5.0-5.0)	0.50
3,3',4,4'-TCB (#77)	5.0 (5.0-5.0)	5.0 (5.0-10.4)	0.09
3,3',4,4',5-PeCB (#126)	59.9 (34.3-104.5)	73.8 (41.6-121.7)	0.001
3,3',4,4',5,5'-HxCB (#169)	90.3 (51.8-172.7)	112.4 (64.4-200.2)	< 0.001
Total Non-ortho PCBs	174.0 (100.2-293.1)	212.9 (125.9-339.8)	< 0.001
Total	741.2 (488.3-1153.6)	907.6 (551.2-1328.2)	< 0.001
Total PCDDs-TEQ	10 (7-16)	13 (8-19)	< 0.001
Total PCDFs-TEQ	8 (4-18)	12 (6-31)	< 0.001
Total Non-ortho PCBs-TEQ	10 (5-15)	11 (7-18)	< 0.001
Total TEQ	30 (17-51)	39 (23-71)	< 0.001

CB, chlorinated biphenyl ; CDD, chlorinated dibenzo-p-dioxins ; CDF, chlorinated dibenzofurans ; DIMS, difficulty initiating and/or maintaining sleep ; Hx, hexa ; Hp, hepta ; 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.

**Table 6** Logistic 回帰分析による DIMS に対するダイオキシン類総 TEQ 四分位範囲のオッズ比

	Unadjusted		Adjusted*	
	p value	Odds ratio (95% CI)	p value	Odds ratio (95% CI)
Total TEQ				
Q1 : < 20 pg-TEQ/g lipid		1		1
Q2 : 20-35 pg-TEQ/g lipid	< 0.001	1.94 (1.34-2.83)	0.004	1.89 (1.23-2.89)
Q3 : 35-62 pg-TEQ/g lipid	0.02	1.79 (1.23-2.60)	0.04	1.62 (1.02-2.57)
Q4 : ≥ 62 pg-TEQ/g lipid	< 0.001	2.74 (1.87-4.02)	0.006	2.09 (1.24-3.53)

\* 年齢, 性別, BMI, 習慣性飲酒, 及び喫煙状況で調整した. ダイオキシン類血中濃度の総 TEQ は Q1, Q2, Q3 及び Q4 の四分位に分割した. DIMS, difficulty initiating and/or maintaining sleep ; TEQ, toxic equivalent quantity.

中央値 (IQR) は DIMS 群と Non-DIMS 群でそれぞれ 39 (23-71), 30 (17-51) pg-TEQ/g lipid と DIMS 群で有意に高値であった ( $p < 0.001$ ).

#### 5. 不眠症状に対するロジスティック回帰分析 (Table 6)

DIMS に対するダイオキシン類の総 TEQ の影響を明らかにするために, 年齢, 性別, BMI, 習慣性飲酒, 及び喫煙状況で調整したロジスティック回帰分析を行った. 総 TEQ の Q1 の < 20 pg-TEQ/g lipid を reference とするといずれの四分位も DIMS に対するオッズ比 (odds ratio : OR) は有意に高値であった. 総 TEQ の Q4 の ≥ 62 pg-TEQ/g lipid の DIMS に対する OR (95% CI) が 2.09 (1.24-3.53) と高いだけでなく, 一般住民でも認められることがある Q2 の 20-35 pg-TEQ/g lipid においても DIMS の OR は 1.89 (1.23-2.89) と関連性が認められた.

### 考 察

本研究はダイオキシンの被害者である油症患者における全国規模で行った初めての不眠に関する調査である. ダイオキシン類の毒性が高いことは入眠困難や睡眠維持困難といった不眠のリスクを高めるだけでなく, 一般住民でも観察される範囲の血液中のダイオキシン類レベルにおいても不眠のリスクを高めていることは注目すべきである.

油症患者における不眠の有症状率は日本人成人と比較すると明らかに高率である. 今回の対象者と同年齢層である 50 歳以上の日本人成人の DIS

と DMS はそれぞれ男性では 6.4~16.1%, 13.5~29.0%, 女性では 13.5~31.5%, 16.2~32.3%と報告されている<sup>9)10)</sup>. 140 人の油症患者に直接聞き取り調査を行った結果では, 中等症以上の重度の DIS と DMS の有症状率が今回の結果とほぼ同じであった. 軽症例まで含めると DIS と DMS はそれぞれ 54.0%と 65.0%とさらに高率であった<sup>1)</sup>. 今回は不眠症状の重症度までは質問していないが, 不眠の重症度まで確認すると有症状率は今回の調査でもさらに高率となるかもしれない.

ダイオキシン類血中濃度が高まり, その毒性の指標である TEQ が高値となると不眠症状が顕在化していることは注目に値する. ダイオキシン類が直接中枢神経における睡眠・覚醒に影響を及ぼしているかどうかについての基礎的な研究は行われていない. しかしながら, 複数の研究成果がダイオキシン類の睡眠・覚醒系へ影響する可能性を示している.

ダイオキシン類の核内受容体である aryl hydrocarbon receptor (AHR) は視床下部から脳幹の神経系に発現している<sup>11)</sup>. ダイオキシン類は AHR を介して異物代謝に関わる遺伝子を含む様々な遺伝子発現を調節している<sup>12)</sup>. モノアミン系ではダイオキシン投与でチロシン合成酵素発現が高まり<sup>13)14)</sup>, 脳内のドーパミン, ノルアドレナリン, セロトニンの増加が実験的に確認されている<sup>15)</sup>. モノアミン系は覚醒時に活動し, 睡眠時には活動が低下する<sup>16)</sup>. ダイオキシン曝露はモノアミン系の活性化を介して不眠症における過覚醒

状態<sup>17)~19)</sup>をもたらすことが懸念される。

時計遺伝子と AHR とのクロストークも不眠の病態に影響する可能性がある。AHR 系の活性化は視交叉上核 (suprachiasmatic nucleus : SCN) における時計遺伝子発現の振幅を減少させる。逆に、AHR 系の抑制は SCN における発振機構の振幅を増加させる<sup>20)</sup>。睡眠・覚醒リズムは時計遺伝子群の発現の発振機構による概日リズムプロセスにより調整されている<sup>21)</sup>。ダイオキシン類はこの概日リズム形成の発振機構を減弱させることで不眠に影響することが推察される。

今回の研究において一般住民、健常者でも確認されるダイオキシン類血中濃度範囲内<sup>7)22)</sup>でも、総 TEQ が高まると不眠のリスクを高めていた。平均年齢 (± SD) 68.1 ± 5.4 歳の一般住民 127 人の総 TEQ の中央値 (最小値~最大値) は 31 (12~100) pg-TEQ/g lipid と報告されている<sup>7)</sup>。今回の油症認定患者における総 TEQ の中央値 (最小値~最大値) は 35 (5~564) pg-TEQ/g lipid であった。健常者と比較すると油症患者の総 TEQ は著しく高値の者が認められる一方で、一般住民と同程度の結果の者も認められた。総 TEQ 値が Q2 の範囲でも不眠のリスクが高まっていることは、一般住民の不眠の病態にダイオキシンの影響が無視できない。

本研究は限界として、まず、油症患者における生活状況については回答されていたが、併存する精神・身体疾患についての情報は不十分な状態で、今回の解析に利用できなかった。油症患者では一般住民と比較すると慢性の身体・精神疾患が高率である<sup>23)</sup>。当然ながら不眠の問題は併存疾患により影響を受けることが予想される。多変量解析において主要な併存疾患の影響も考慮される必要がある。また、服用している薬剤についても確認されていない。睡眠薬だけでなく、多数の薬剤が不眠には影響する。服用中の薬剤情報も考慮される必要がある。さらに、今回は油症患者対象に行われた調査であり、健常者との比較は行われていない。一般住民においてもダイオキシン類血中濃度や TEQ が不眠を含む睡眠・覚醒障害と関わるのかについても検討される必要がある。

### 結論および今後の課題

油症患者における不眠の有症状率は高率であり、

ダイオキシン類血中濃度から算出した毒性が最も高い群でそのリスクは最大であった。さらに、一般住民でも確認されるダイオキシン類血中濃度範囲内でも、総 TEQ が高まると不眠のリスクを高めていた。ダイオキシン類は、人工的に合成されるのみならず、住宅火災、森林火災、火山噴火により生成されている<sup>24)25)</sup>。ダイオキシン類は古来より自然界にも存在し、生体内には異物代謝システムを構築して対応している。ダイオキシンと多くの疾患との関連が精力的に検討されてきたが、睡眠・覚醒を含めた中枢神経系に対するダイオキシン類の影響についてはほとんど検討されていない。ダイオキシン類と睡眠・覚醒との諸問題は、油症患者だけでなく一般住民の不眠を含めた睡眠・覚醒障害の病態生理の一部として基礎と臨床の両面での研究が必要とされている。

### 謝 辞

本研究に関してはデータ提供に関して、厚生労働省並びに福岡県保健環境研究所管理部企画情報管理課の新谷俊二氏に御協力頂いた。九州大学病院油症ダイオキシン研究診療センター看護師の中村優子氏にはデータの匿名化作業に関わって頂いた。同センターメディカルソーシャルワーカーの谷尾恵子氏には立案の際に御協力頂いた。同センターの勝野裕子氏と九州大学医学部皮膚科学教室の梶嶋啓子氏には各種事務手続きでお世話になった。最後に、本研究に御協力頂いた油症認定患者さん、及び御関係の皆様へ深く感謝申し上げる。なお、本研究は厚生労働科学研究費補助金「食品を介したダイオキシン類等の人体への影響の把握とその治療法の開発等に関する研究」(課題番号: H30-食品-指定-005) に負うものである。ここに記して謝意を表す。

### 参 考 文 献

- 1) Kondo H, Tanio K, Nagaura Y, Nagayoshi M, Mitoma C, Furue M and Maeda T : Sleep disorders among Yusho patients highly intoxicated with dioxin-related compounds : A 140-case series. *Environmental research*. 166 : 261-268, 2018.
- 2) Iida T and Todaka T : Measurement of dioxins in human blood : improvement of analytical method. *Industrial health*. 41 : 197-204, 2003.

- 3) Van den Berg M, Birnbaum LS, Denison M, De Vito 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.
- 4) Matsumoto S, Akahane M, Kanagawa Y, Kajiwara J, Mitoma C, Uchi H, Furue M and Imamura T : Change in decay rates of dioxin-like compounds in Yusho patients. *Environmental health : a global access science source.* 15 : 95, 2016.
- 5) Matsumoto S, Akahane M, Kanagawa Y, Kajiwara J, Mitoma C, Uchi H, Furue M and Imamura T : Unexpectedly long half-lives of blood 2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofuran (PeCDF) levels in Yusho patients. *Environmental health : a global access science source.* 14 : 76, 2015.
- 6) Matsumoto S, Akahane M, Kanagawa Y, Koike S, Yoshimura T, Mitoma C, Shibata S, Uchi H, Furue M and Imamura T : Variation in half-life of penta-chlorodibenzofuran (PeCDF) blood level among Yusho patients. *Chemosphere.* 77 : 658-662, 2009.
- 7) 香月進, 梶原淳陸, 堀就英, 平川博仙, 安武大輔, 新谷依子, 小木曾俊孝, 中西加奈子, 佐藤環, 高橋浩司, 塚谷裕子, 酒谷圭一, 片宗千春, 田中義人, 新谷俊二, 高尾佳子, 宮脇崇, 平川周作 : 油症患者血液中のPCDF類実態調査. pp. 56-70, 2018.
- 8) Kanda Y : Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone marrow transplantation.* 48 : 452-458, 2013.
- 9) Doi Y, Minowa M, Okawa M and Uchiyama M : Prevalence of sleep disturbance and hypnotic medication use in relation to sociodemographic factors in the general Japanese adult population. *Journal of epidemiology.* 10 : 79-86, 2000.
- 10) Kaneita Y, Ohida T, Uchiyama M, Takemura S, Kawahara K, Yokoyama E, Miyake T, Harano S, Suzuki K, Yagi Y, Kaneko A, Tsutsui T and Akashiba T : Excessive daytime sleepiness among the Japanese general population. *Journal of epidemiology.* 15 : 1-8, 2005.
- 11) Petersen SL, Curran MA, Marconi SA, Carpenter CD, Lubbers LS and McAbee MD : Distribution of mRNAs encoding the arylhydrocarbon receptor, arylhydrocarbon receptor nuclear translocator, and arylhydrocarbon receptor nuclear translocator-2 in the rat brain and brainstem. *The Journal of comparative neurology.* 427 : 428-439, 2000.
- 12) Wu D and Rastinejad F : Structural characterization of mammalian bHLH-PAS transcription factors. *Current opinion in structural biology.* 43 : 1-9, 2016.
- 13) Akahoshi E, Yoshimura S, Uruno S and Ishihara-Sugano M : Effect of dioxins on regulation of tyrosine hydroxylase gene expression by aryl hydrocarbon receptor : a neurotoxicology study. *Environmental health : a global access science source.* 8 : 24, 2009.
- 14) Tanida T, Tasaka K, Akahoshi E, Ishihara-Sugano M, Saito M, Kawata S, Danjo M, Tokumoto J, Mantani Y, Nagahara D, Tabuchi Y, Yokoyama T, Kitagawa H, Kawata M and Hoshi N : Fetal exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin transactivates aryl hydrocarbon receptor-responsive element III in the tyrosine hydroxylase immunoreactive neurons of the mouse midbrain. *Journal of applied toxicology : JAT.* 34 : 117-126, 2014.
- 15) Byers JP, Masters K, Sarver JG and Hassoun EA : Association between the levels of biogenic amines and superoxide anion production in brain regions of rats after subchronic exposure to TCDD. *Toxicology.* 228 : 291-298, 2006.
- 16) Scammell TE, Arrigoni E and Lipton JO : Neural Circuitry of Wakefulness and Sleep. *Neuron.* 93 : 747-765, 2017.
- 17) Edinger JD, Means MK and Krystal AD : Does physiological hyperarousal enhance error rates among insomnia sufferers? *Sleep.* 36 : 1179-1186, 2013.
- 18) Vgontzas AN, Bixler EO, Lin HM, Prolo P, Mastorakos G, Vela-Bueno A, Kales A and Chrousos GP : Chronic insomnia is associated with nyctohemeral activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis : clinical implications. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 86 : 3787-3794, 2001.
- 19) Stepanski E, Zorick F, Roehrs T, Young D and Roth T : Daytime alertness in patients with chronic insomnia compared with asymptomatic control subjects. *Sleep.* 11 : 54-60, 1988.
- 20) Jaeger C and Tischkau SA : Role of Aryl Hydrocarbon Receptor in Circadian Clock Disruption and Metabolic Dysfunction. *Environmental health insights.* 10 : 133-141, 2016.
- 21) Takahashi JS : Molecular components of the circadian clock in mammals. *Diabetes, obesity &*

- metabolism. 17 Suppl 1 : 6-11, 2015.
- 22) Todaka T, Hirakawa H, Hori T, Tobiishi K and Iida T : Improvement in dioxin analysis of human blood and their concentrations in blood of Yusho patients. *Journal of Dermatological Science Supplement*. 1 : S21-S28, 2005.
- 23) Akahane M, Matsumoto S, Kanagawa Y, Mitoma C, Uchi H, Yoshimura T, Furue M and Imamura T : Long-Term Health Effects of PCBs and Related Compounds : A Comparative Analysis of Patients Suffering from Yusho and the General Population. *Archives of environmental contamination and toxicology*. 74 : 203-217, 2018.
- 24) Salamanca M, Chandia C and Hernandez A : Impact of forest fires on the concentrations of polychlorinated dibenzo-p-dioxin and dibenzofurans in coastal waters of central Chile. *The Science of the total environment*. 573 : 1397-1405, 2016.
- 25) Organtini KL, Myers AL, Jobst KJ, Reiner EJ, Ross B, Ladak A, Mullin L, Stevens D and Dorman FL : Quantitative Analysis of Mixed Halogen Dioxins and Furans in Fire Debris Utilizing Atmospheric Pressure Ionization Gas Chromatography-Triple Quadrupole Mass Spectrometry. *Analytical chemistry*. 87 : 10368-10377, 2015.
- (Received for publication February 27, 2019)