

台湾および福岡油症患者の血液中PCDFおよびPCBの25年間の濃度推移

増田, 義人
第一薬科大学物理分析学教室

原口, 浩一
第一薬科大学物理分析学教室

黒木, 広明
第一薬科大学環境化学教室

RYAN, John Jake
Health and Welfare Canada, Health Protection Branch

<https://doi.org/10.15017/7323436>

出版情報 : 福岡医学雑誌. 86 (5), pp.178-183, 1995-05-25. Fukuoka Medical Association
バージョン :
権利関係 :



台湾および福岡油症患者の血液中 PCDF および PCB の 25 年間の濃度推移

第一薬科大学物理分析学教室

増 田 義 人・原 口 浩 一

第一薬科大学環境化学教室

黒 木 広 明

Health and Welfare Canada

John Jake Ryan

Change of PCDF and PCB Concentrations in the Blood of Yucheng and Yusho Patients for 25 Years

Yoshito MASUDA, Koichi HARAGUCHI and Hiroaki KUROKI

*Daiichi College of Pharmaceutical Sciences
Minami-ku, Fukuoka 815*

John Jake RYAN

*Health and Welfare Canada, Health Protection Branch
Ottawa, Ontario, K1A 0L2, Canada*

The blood samples of 3 Yucheng patients collected 6-7 times from 1980 to 1993 and 5 Yusho patients collected 6-8 times from 1982 to 1993 were analyzed for congeners of polychlorinated dibenzofurans (PCDF) and polychlorinated biphenyls (PCB) by high resolution gas chromatography-mass spectrometry and gas chromatography-electron capture detection. In the blood of Yucheng patients, the high concentrations of 3 PCDF congeners, 2, 3', 4, 4', 5-penta-CB and 5 PCB congeners were eliminated at half-lives of 2.4 ~ 2.9, 1.7 and 4.1 ~ 6.1 years, respectively, while in Yusho patients, 14 years after the incident, their half-lives were converted to longer times as observed 3.2 ~ 13.4, 24.0 and 13.7 ~ 34.2 years, respectively. In the same Yucheng and Yusho patients, the half-lives of the 5 PCB congeners were about twice longer than those of the 3 PCDF congeners. PCBs are more retainable than PCDFs in human blood.

はじめに

1968年西日本においてポリ塩化ビフェニール (PCB), ポリ塩化ジベンゾフラン (PCDF) およびポリ塩化クオターフェニールが混入されたライソオイルを摂取したために発生したのが油症事件である³⁾. 患者は、塩素痤瘡を主訴とする特異な慢性症状を示し²⁾, 25年以上経過した現在でも症状が残っている. 事件当時は、血液中 PCB のように微量の混合物を正確に分析する方法が確立されていなかったため、患者体内の PCB 異性体などの分析データは報告されていない. 患者血液中の PCB が分析され始めたのは、事件後 5 年

経過した 1974 年頃からである⁴⁾. 血液中の PCDF が正確に分析されだしたのは事件後 20 年以上経過した 1989 年頃からである¹⁰⁾. 1979 年台湾で PCB, PCDF などの混合物が混入されたライソオイルを摂取した油症と同様の中毒事件が起きた¹⁾. 台湾の油症患者については、事件当時から採血が行われ、その中の PCB, PCDF 異性体の分析が行われ、その結果が 1991 年に報告されている⁷⁾. 台湾の油症患者の血液中データと最近 12 年間の福岡油症患者の血液中データを連続して考えると、油症発生当時から現在までの 25 年間の油症患者体内における PCB および PCDF の残留状態を推定できる. 台湾油症患者 3 名および福岡油症患者 5

名の血液を経時的に採取し、PCBおよびPCDF異性体をそれぞれ分析し、それらの濃度推移を知ることができた。これにより、人体に残留するPCBおよびPCDFの長期間にわたる残留および減衰状態が推定できる。

実験方法

1. 患者血液

台湾の重症PCB中毒患者3名より、1980年5月から1993年8月にかけて6-7回血液を採取し凍結保存した。患者の生年月はBS:男 1962年2月, RK:女 1954年8月, SS:男 1946年5月である。福岡の重症患者5名より1982年10月から1993年10月にかけて、それぞれ6-8回血液を採取し、凍結保存した。患者の生年月はKK:女 1937年10月, TS:女 1927年2月, YUM:女 1935年4月, TH:女 1921年1月, HH:女 1917年7月である。

2. 分析方法

(1) PCDFの分析

血液中PCDFの分析法は前報⁹⁾の通りである。概略の分析法を示す。血液5mlに¹³C-PCDDおよび³⁷Cl-PCDFの100 pg程度の一定量を内標準物質として加えて混合し、ヘキサンで抽出した。ヘキサンを完全に蒸発させ、脂質の量を求めた。脂質試料をヘキサンに溶かし、濃硫酸、1% NaOH、水で順次洗い濃縮した。濃縮したヘキサン溶液を硫酸/シリカゲルと珪酸セシウム/シリカゲルの積層カラムおよび活性フロリジルカラムにかけ、ヘキサン、2%ジクロロメタン/ヘキサンおよびジクロロメタンで溶出させた。ジクロロメタン溶出液を完全に濃縮し、ヘキサンに溶かし、Carbopack C/セライト545の活性炭カラムにかけ、ヘキサン、シクロヘキサン/ジクロロメタン、トルエンなどで順次溶出させた。トルエン溶液を減圧濃縮し、ガスクロマトグラフ(DB-5カラム)・2重収束質量分析計(VG Analytical-70 70EQ)でPCDF異性体を分析した。

(2) PCBの分析

患者の血液約2~3gを秤量し、試験管にとり、これに水を加えて3mlとし、エタノール3ml、水酸化ナトリウム0.3gを加えよく振り混ぜ、さらに内標準物質として2, 2', 3, 4, 5, 5', 6-hepta-CBを5ng添加し、65°で2時間加温した。冷却後、ヘキサン5mlで2回抽出し、ヘキサン層10mlを水2mlで水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち、活性化したシリカゲル(ワコーゲルS-1, 140° 3時間)0.5gのカラムクロマトに

かけた。カラムはヘキサン25mlで溶出させ、溶出液をスニードーカラムを付けた試験管で3mlまで濃縮した。これをスピッツ試験管に移し、60°に加温して約0.1mlまで濃縮し、ガスクロマトグラフの試料とした。ガスクロマトグラフは島津GC-9Aに電子捕獲型検出器(⁶³Ni)を装着したものを使用した。カラムは、DB-5 MS, 0.25 mm×60 m (J & W Scientific)、キャリアーガスは99.999%高純度窒素を用いた。ガス流速は1 ml/minであった。カラム温度は最初100°で2分間保持し、15/minの割合で260°まで昇温し、その後一定に保った。注入口温度は300°で一定にした。試料の注入はスプリット・スプリットレス試料導入装置SPL-G 9 (島津)で行った。各PCB異性体の定量は、ピーク面積比による内標準法により行い、クロマトパックC-R 3 A (島津)で面積測定および計算をした。

結果と考察

1. PCDF

台湾の油症患者3名および福岡の油症患者5名のPCDF異性体の濃度推移を、血液重量当たり濃度で計算したものをFig. 1に、脂肪重量当たり濃度で計算したものをFig. 2に示す。中毒事件が新聞などで一般に公表された日(福岡油症では1968年10月10日、台湾油症では1979年10月8日)を初日として、その後の経過日数を横軸に示した。台湾の油症患者では、事件後1年間では血液中PCDF濃度が多少上昇しているものも見られたが、事件後2000日(5.5年)までは、対数濃度のグラフで見るとほぼ直線的に濃度減衰している。その後は濃度減衰がゆっくりとなっており、5000日(13.7年)以後の福岡油症患者では、台湾油症の濃度減衰に引き続いた状態でゆっくりと血液中濃度が減少している。事件後5100日(14年)の時点では、2, 3, 4, 7, 8-penta-CDFの濃度は福岡油症患者においては台湾油症患者よりも5倍程度高い状態である。これは、台湾および福岡油症のライスオイル中のPCDF異性体の含有割合が異なっていたので⁹⁾、2, 3, 4, 7, 8-penta-CDFの事件当時の摂取量が、福岡の油症患者で多かったためと考えられる。

患者血液中のPCDF異性体の濃度変化を1-コンパートメントモデルとして、生体内半減期を計算し、Table 1に示す。台湾油症患者では2, 3, 4, 7, 8-penta-CDF, 1, 2, 3, 4, 7, 8-hexa-CDFおよび1, 2, 3, 4, 6, 7, 8-hepta-CDFの半減期はそれぞれ平均値で2.5, 2.9および2.4年であるのに対し、福岡油症患者ではそれらの半減期はそれぞれ中央値で13.4, 8.6および3.2

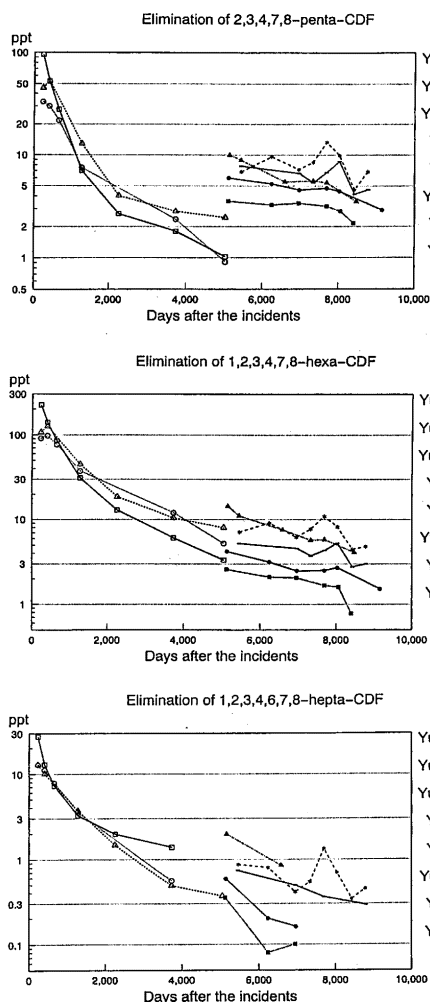


Fig. 1 Elimination of PCDF congeners in Yucheng and Yusho patients (Whole blood basis, ppt)

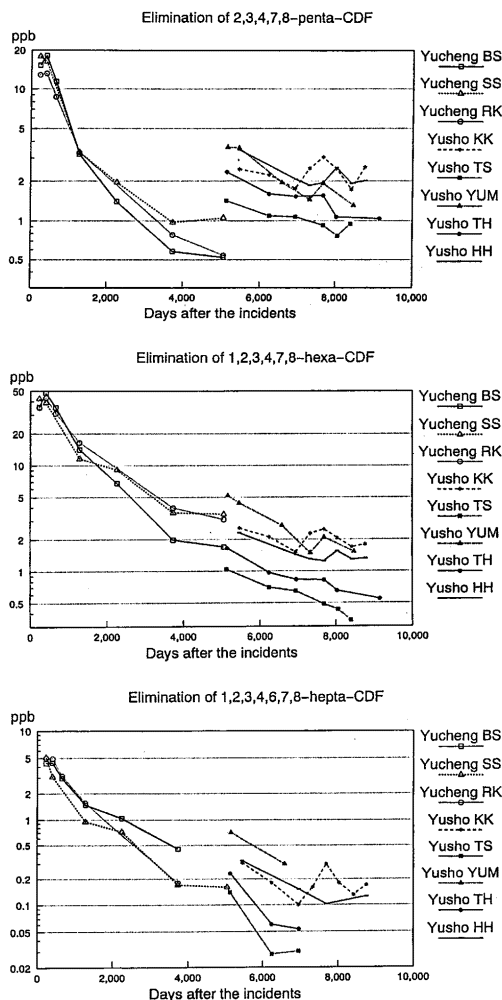


Fig. 2 Elimination of PCDF congeners in Yucheng and Yusho patients (Lipid weight basis, ppb)

年であった。いずれの PCDF 異性体においても、事件後 14 年 (5100 日) 以降の福岡油症患者の方が生体半減期が長い。時間が経過し体内濃度が低くなってからは、体内 PCDF 濃度の減衰は一段とゆっくりとなった。

2. PCB

台湾および福岡の油症患者の血液中異性体の濃度推移を Fig. 3 に示す。台湾油症患者では、いずれの PCB 異性体も、事件後時間経過と共に、血液中濃度が減少している。福岡の油症患者では、いずれの PCB 異性体も、事件後 5100 日 (14 年) 以降では、多少濃度減少の傾向が見られるが、ほとんど同じ程度の濃度で推移している。事件後 5100 日 (14 年) の時点で、2, 3', 4, 4',

5-penta-CB の血液中濃度は、台湾油症患者と福岡油症患者で同じ程度であるが、他の PCB 5 種の血液中濃度は、台湾油症患者の方が福岡油症患者よりも 5 倍程度高かった。これは台湾油症のライスオイルの PCB はカネクロール 500 (KC-500) タイプであるのに対し、福岡油症のライスオイルには KC-400+KC-500 (1:1) タイプの PCB が存在していた⁸⁾、すなわち、台湾ライスオイルの方が塩素数 5~7 個の PCB をより含んでいたためと考えられる。

患者血液中 PCB 異性体の濃度変化を 1-コンパートメントモデルとして計算した生体内半減期を Table 1 に示す。台湾油症患者では、2, 3', 4, 4', 5-penta-CB,

Table 1 Half-lives of Congeners of PCDFs and PCBs in Yucheng and Yusho patients

PCDFs/PCBs	Biological half-life, Year							
	Yucheng			Yusho				
	BS	SS	RK	KK	TS	YUM	TH	HH
2, 3, 4, 7, 8-penta-CDF	2.1 (2.4)	2.9 (3.1)	2.6 (2.8)	44.2 (-58989)	16.6 (12.5)	6.7 (6.0)	12.1 (9.6)	13.4 (13.4)
1, 2, 3, 4, 7, 8-hexa-CDF	2.3 (2.6)	3.2 (3.5)	3.2 (3.4)	15.9 (24.9)	6.8 (6.0)	5.4 (4.9)	8.6 (7.3)	12.0 (12.0)
1, 2, 3, 4, 6, 7, 8-hepta-CDF	2.5 (2.9)	2.5 (2.6)	2.1 (2.0)	11.0 (15.9)	2.6 (2.1)	3.2 (3.2)	2.6 (2.3)	6.6 (6.0)
2, 3', 4, 4', 5-penta-CB	1.6	1.9	1.5	-54.3	4.1	24.0	38.6	4.8
2, 2', 4, 4', 5, 5'-hexa-CB	3.5	4.3	4.5	27.4	14.6	-46.1	245.2	4.9
2, 2', 3, 4, 4', 5'-hexa-CB	4.8	4.2	5.7	55.5	7.6	20.6	-24.7	8.0
2, 3, 3', 4, 4', 5-hexa-CB	3.9	5.9	6.2	56.5	7.3	-502.0	34.2	12.6
2, 2', 3, 4, 4', 5, 5'-hepta-CB	4.5	6.5	7.2	-23.2	8.5	20.9	8.4	-66.6
2, 2', 3, 3', 4, 4', 5-hepta-CB	5.1	6.1	6.7	13.7	6.2	55.3	8.8	47.0

Half-lives are calculated from the concentrations in whole blood basis.

The values in parentheses are calculated from the lipid basis concentrations.

2, 2', 4, 4', 5, 5'-hexa-CB, 2, 2', 3, 4, 4', 5'-hexa-CB, 2, 3, 3', 4, 4', 5-hexa-CB, 2, 2', 3, 4, 4', 5, 5'-hepta-CB および 2, 2', 3, 3', 4, 4', 5-hepta-CB の半減期はそれぞれ平均値で 1.7, 4.1, 4.9, 5.3, 6.1 および 6.0 年であった。2, 3', 4, 4', 5-penta-CB の半減期は他の PCB のそれよりも小さく、生体での代謝速度が比較的速い特異な PCB である。この PCB 異性体が油症患者特有の PCB パターン⁹⁾ (2, 3', 4, 4', 5-penta-CB の濃度が比較的 low、2, 3, 3', 4, 4', 5-hexa-CB の濃度が高い) を形成するものと考えられる。他の 5 種の PCB の半減期は 4.1~6.1 年であり、同じ患者体内の PCDF の半減期 2.4~2.9 年よりも 2 倍程度長い。これらの PCB 異性体は PCDF 異性体よりも体内残留性が高い。福岡油症患者では、これら PCB の半減期は、それぞれ中央値で 24.0, 27.4, 20.6, 34.2, 20.9 および 13.7 年であった。いずれも PCB の半減期は 20 年程度であり、事件後 5100 日 (14 年) 以降は、血液中 PCB の濃度減少が非常に遅い。同じ患者の血液中 PCDF の半減期が 3.1~13.4 年であるので、これら PCB は PCDF よりも人体残留性が高いと考えられる。

総括

台湾油症患者 3 名および福岡油症患者 5 名の血液を、それぞれ事件後 1~14 年の間および 14~25 年の間に数回採取し、それに含まれる PCDF および PCB 異性体の濃度を高分離能ガスクロマトグラフ・高分解能質

量分析装置又は高分離能ガスクロマトグラフ・電子捕獲検出器で分析した。

1. 台湾油症患者では事件当初高濃度 (全血中、~0.2 ppb) であった 2, 3, 4, 7, 8-penta-CDF, 1, 2, 3, 4, 7, 8-hexa-CDF および 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8-hepta-CDF は半減期の平均値がそれぞれ 2.5, 2.9 および 2.4 年の速さでゆっくりと減衰した。福岡の油症患者では、事件後 14 年以降、それぞれの半減期の中央値が 13.4, 8.6 および 3.2 年となり、濃度減少がさらに遅くなった。

2. 台湾油症患者では、2, 3', 4, 4', 5-penta-CB, 2, 2', 4, 4', 5, 5'-hexa-CB, 2, 2', 3, 4, 4', 5'-hexa-CB, 2, 3, 3', 4, 4', 5-hexa-CB, 2, 2', 3, 4, 4', 5, 5'-hepta-CB および 2, 2', 3, 3', 4, 4', 5-hepta-CB の半減期はそれぞれ平均値で 1.7, 4.1, 4.9, 5.3, 6.1 および 6.0 年であり、2, 3', 4, 4', 5-penta-CB が比較的速く濃度減少しているが、他の PCB の血液中濃度の減衰が遅く、より長期間体内に残存した。福岡の油症患者では、これら PCB の半減期はそれぞれ中央値で 24.0, 27.4, 20.6, 34.2, 20.9 および 13.7 年であり、事件後 14 年以降は、血液中 PCB の残留性がより高くなっていた。

3. 事件後 14 年経過する前の時期 (台湾油症) および後の時期 (福岡油症) のいずれにおいても、2, 3', 4, 4', 5-penta-CB を除く PCB 異性体の生体半減期は同じ患者の PCDF 異性体の半減期より 2 倍程度長い。PCBの方がPCDFよりも人体における残留性が高い

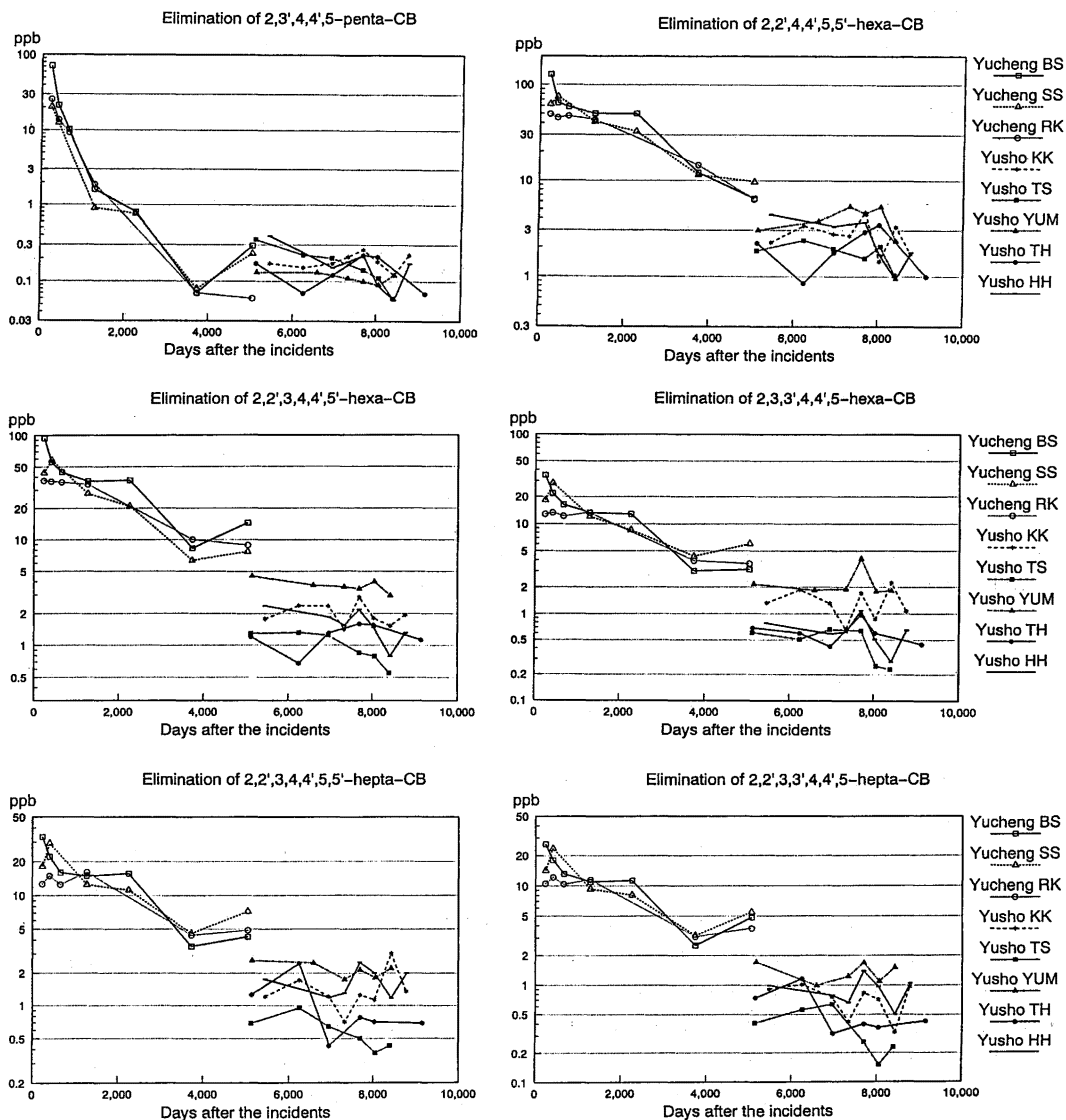


Fig. 3 Elimination of PCB congeners in Yucheng and Yusho patients
(Whole blood basis, ppb)

と考えられる。

文 献

1) Hsu S-T, Ma C-I, Hsu SK-H, Wu S-S, Hsu NH-M, Yeh C-C and Wu S-B: Discovery and epidemiology of PCB poisoning in Taiwan: A four-year follow-up, *Environ. Health Perspect.* 59: 5-10, 1985.

2) Kuratsune M: Yusho, with reference to Yu-Cheng. In *Halogenated biphenyls, terphenyls,*

naphthalenes, dibenzodioxins and related products (Kimbrough and Jensen eds) pp 381-400, Elsevier Science Publishers, Amsterdam, 1989.

3) Masuda Y: The Yusho rice oil poisoning incident. In *Dioxins and Health* (Schechter ed) pp 633-659, Plenum Publishing Corp., New York, 1994.

4) 増田義人, 香川梨絵, 島村京子, 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.

5) Masuda Y, Kuroki H, Haraguchi K and

Nagayama J: PCDFs and related compounds in humans from Yusho and Yucheng incidents. *Chemosphere* 15: 1621-1628, 1986.

6) 増田義人, 黒木広明, 原口浩一, 斉藤秀美, Ryan JJ: 油症患者血液中PCDFの濃度推移, 福岡医誌 84: 236-242, 1993.

7) 増田義人, 黒木広明, 原口浩一, Ryan JJ, 許書刀: 台湾PCB中毒患者の血液中PCDFおよびPCBの濃度減衰, 福岡医誌 82: 262-268, 1991.

8) Masuda Y, Kuroki H, Yamaryo T, Haragu-

chi K, Kuratsune M and Hsu ST: Comparison of causal agents in Taiwan and Fukuoka PCB poisonings. *Chemosphere* 11: 199-206, 1982.

9) 増田義人, 山口早苗, 黒木広明, 原口浩一: 最近の油症患者血液中のポリ塩化ビフェニール異性体, 福岡医誌 76: 150-152, 1985.

10) Pöpke O, Ball M, Lis ZA and Scheunert K: PCDD/PCDF in whole blood samples of unexposed persons, *Chemosphere* 19: 941-948, 1989.

(受付 1995-3-30)