

# 食品衛生研究

FOOD SANITATION RESEARCH

- ◆ HACCP普及に向けた取組み  
—管理運営基準に関する指針(ガイドライン)の改正等について—
- ◆ カネミ油症対策について
- ◆ 食品添加物の新規指定等に関する要請の  
事前相談制度について

CODEx INFORMATION 第46回残留農薬部会

[優秀演題]

- ・ サバ加工時のアニサキスの有効な除去方法についての考察
- ・ 農産物の安全・安心推進事業  
～出荷前農産物の残留農薬検査について～

統計資料 平成25年食中毒発生状況

2014 September vol.64

9



# カネミ油症対策について

Measures of Yusho

厚生労働省医薬食品局食品安全部  
企画情報課

岩 崎 裕 子

Policy Planning and Communication Division  
Department of Food Safety  
Pharmaceutical and Food Safety Bureau  
Ministry of Health, Labour and Welfare

Yoko IWASAKI

## I はじめに

### 1 事件の概要

昭和43年10月4日、福岡県大牟田市に居住する市民から大牟田保健所に健康被害の届出があり、原因食品は食用油と推定されるという申出であった。同保健所では直ちに福岡県に報告するとともに、調査を開始し、患者が九州大学付属病院で治療を受けていることが判明した。一方、福岡県が九州大学付属病院で事情を聴取したところ北九州市からも同様の患者が来院していること、さらにこれらの患者がカネミ倉庫社製の一斗缶入りライスオイルを小分けして使用していることが判明し、食中毒事件として調査を開始した。

事態を重視した厚生省と福岡県は、直ちに九州大学医学部を中心とする油症治療研究班を設け、その原因究明を行った結果、同年11月4日には、この油症はカネクロール（ライスオイルの製造過程の脱臭工程において、熱媒体として使用）が多

量に混入したカネミ油を摂取したことによるものとの結論を得て、これを公表した。

他方、北九州市は九州大学の応援を得て、カネミ倉庫の工場に立ち入り検査を行い、その脱臭缶の内槽に設置されたカネクロールの蛇管にいくつかの開孔（ピンホール）を発見し、ここからカネクロールが精製中の食用油に漏出混入したと判断して、同年11月29日、カネミ倉庫(株)を捜査当局に告発した。これを受けた福岡地裁は、業務上過失致傷事件として捜査を行い、その過程においてカネクロールの混入経路の解明を九州大学の専門家に依頼した。

一方、患者数については、当時カネミライスオイル摂取の有無にかかわらず身体になんらかの異常があったと届出をした者は、約1万4千人にのぼり、昭和30年の森永ひ素ミルク中毒事件に匹敵するものであった。

### 2 訴訟の経過

事件当時の訴訟は、昭和45年以降、被害者か

らカネミ倉庫(株)、鐘淵化学工業(株) (現(株)カネカ)、  
国等に対し、合計7件の民事訴訟が提起されたが、  
平成元年までに、判決や和解が成立し、原因企業  
であるカネミ倉庫(株)は、和解金等のほか、カネミ  
油症患者の治療費等を負担し、原因物質を製造し  
た(株)カネカは、法的な責任はないが、見舞金等を  
支払うことを取り決めた和解を結んだ。

なお、国は、下級審で一度敗訴したが、のちの  
判決で国家賠償法に基づく賠償責任はないとされ  
たことを受け、原告は訴えを取り下げ、裁判は終  
結した。国への訴えは取り下げられたが、下級  
審で敗訴した際に原告に対して仮払金を支払っ  
ており、その返還請求権が発生している状況と  
なった。

また、当時の訴訟経過と並行して、カネミ油症  
事件に対して行政として取り得る措置として、油  
症治療研究のさらなる推進やカネミ倉庫(株)への政  
府備蓄米の保管委託を可能な範囲で有効活用す  
ること等を取り決めた。

訴訟取り下げによって発生した仮払金返還請求  
問題については、平成19年4月10日の与党(白  
民党・公明党)カネミ油症問題対策プロジェクト  
チームが策定した「カネミ油症被害者救済策」に  
基づき、「カネミ油症事件関係仮払金返還債権の  
免除についての特例に関する法律(案)」が国会  
に提出され、平成19年6月1日に可決成立し、  
同8日に施行された。

また、「カネミ油症被害者救済策」に基づき、  
カネミ油症のダイオキシン類の直接の経口摂取に  
よる健康被害という特殊性を考慮し、油症研究の  
加速的推進に資するために、平成20年度にカネ  
ミ油症患者の協力を得て、健康実態調査を実施  
し、調査協力金として1人あたり20万円を支給  
した。

### 3 議員立法の制定

カネミ油症患者の支援については、原因企業で  
あるカネミ倉庫(株)が患者に医療費等の支払いを行  
うとともに、国としては、油症治療研究班による  
研究・検診・相談事業の推進や政府備蓄米の保  
管委託によるカネミ倉庫の経営支援などを行って  
きた。

また、事件が発生した昭和43年に油症診断基  
準を油症治療研究班が策定し、その後も新たな知  
見に基づき、4度の診断基準の改訂を行っている。

しかしながら、患者からは、中小企業であるカ  
ネミ倉庫(株)の経営状況への懸念から、将来的にも  
安定的に医療費の支払いが行われるのかといった  
点について危惧する声があり、超党派の議員連盟  
において、当初、国等の拠出による基金から、医  
療費や療養手当等を支給する議員立法案が検討さ  
れていた。

その後、超党派議員連盟等との調整の結果、健  
康実態調査の実施と健康調査支援金の支給、診断  
基準の見直しによるカネミ油症患者の認定範囲の  
拡大や、政府備蓄米の保管委託の拡大による将来  
にわたる安定的な医療費の支給の確保および一時  
金の支払い等といった新たな総合的な支援策(図  
1)を厚生労働省及び農林水産省が連携して行う  
とともに、これらの支援策の継続的な実施を担保  
するための議員立法「カネミ油症患者に関する施  
策の総合的な推進に関する法律(案)」を国会に  
提出することで合意された。なお、同法案は平成  
24年8月29日に可決成立し、同年9月5日に公布・  
施行された(図2)。

また、同法第8条には、カネミ油症患者に関す  
る施策の総合的な推進を図るため、カネミ油症患  
者に関する施策の推進に関する基本的な指針を策  
定することとなっており、同年11月30日策定さ  
れた(図3)。

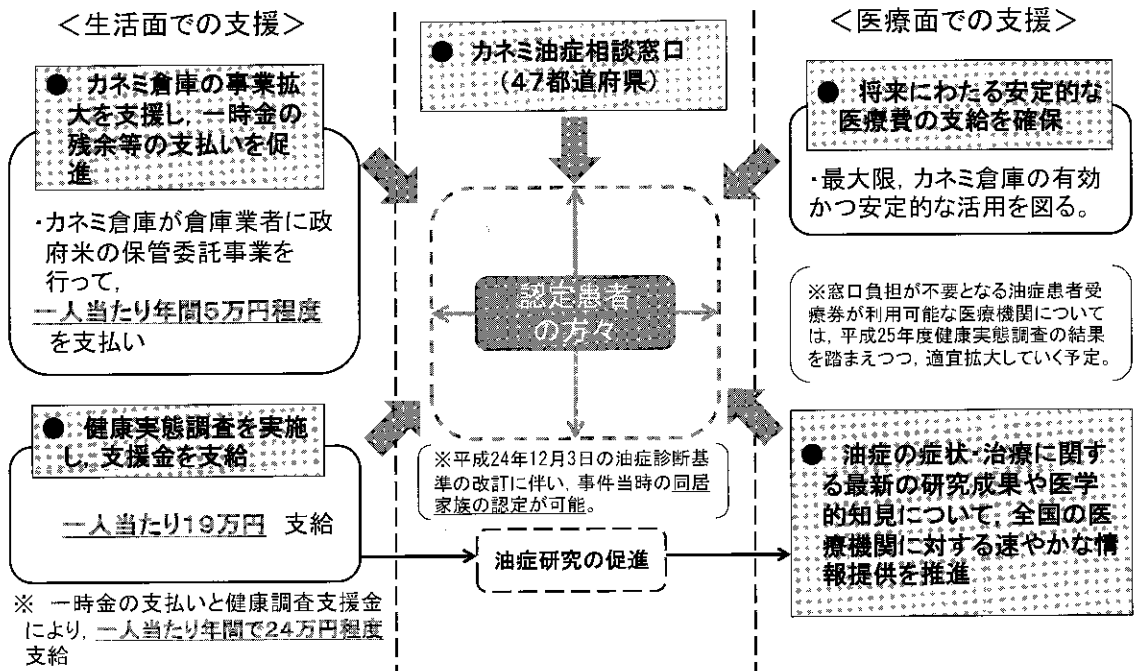


図1 カネミ油症患者に関する施策の総合的な推進に関する法律に基づく支援

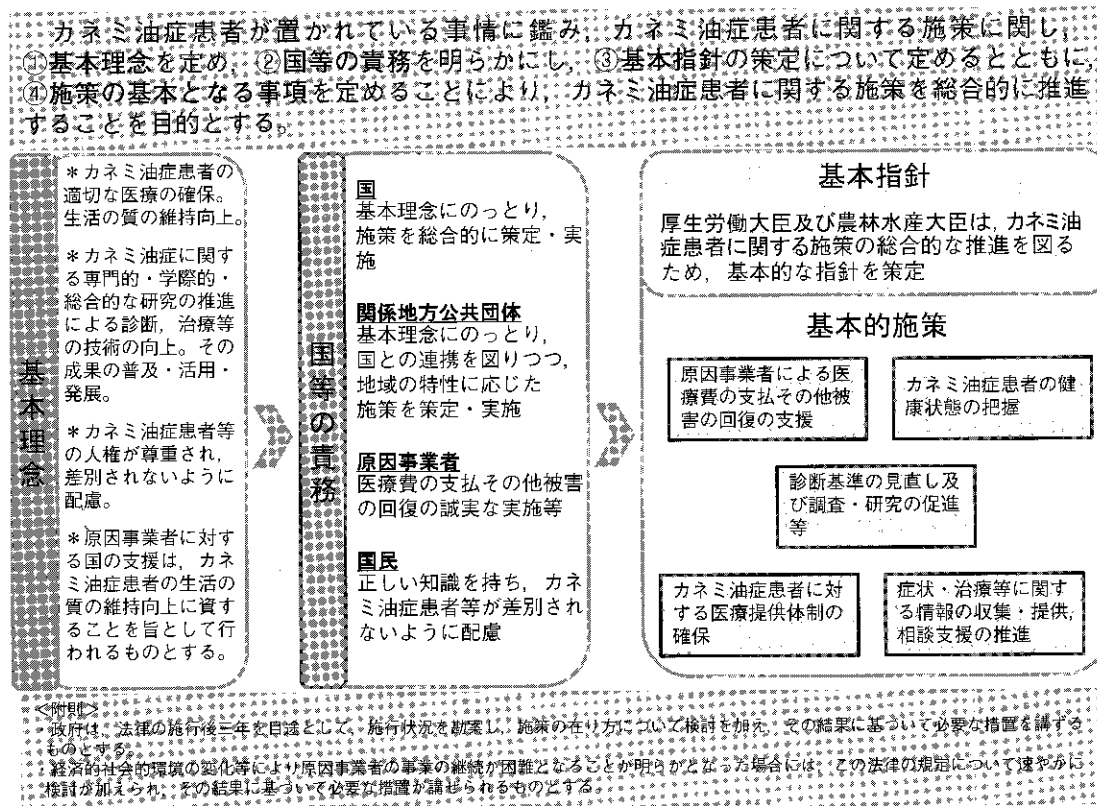


図2 カネミ油症患者に関する施策の総合的な推進に関する法律（概要）H24.8.29 成立

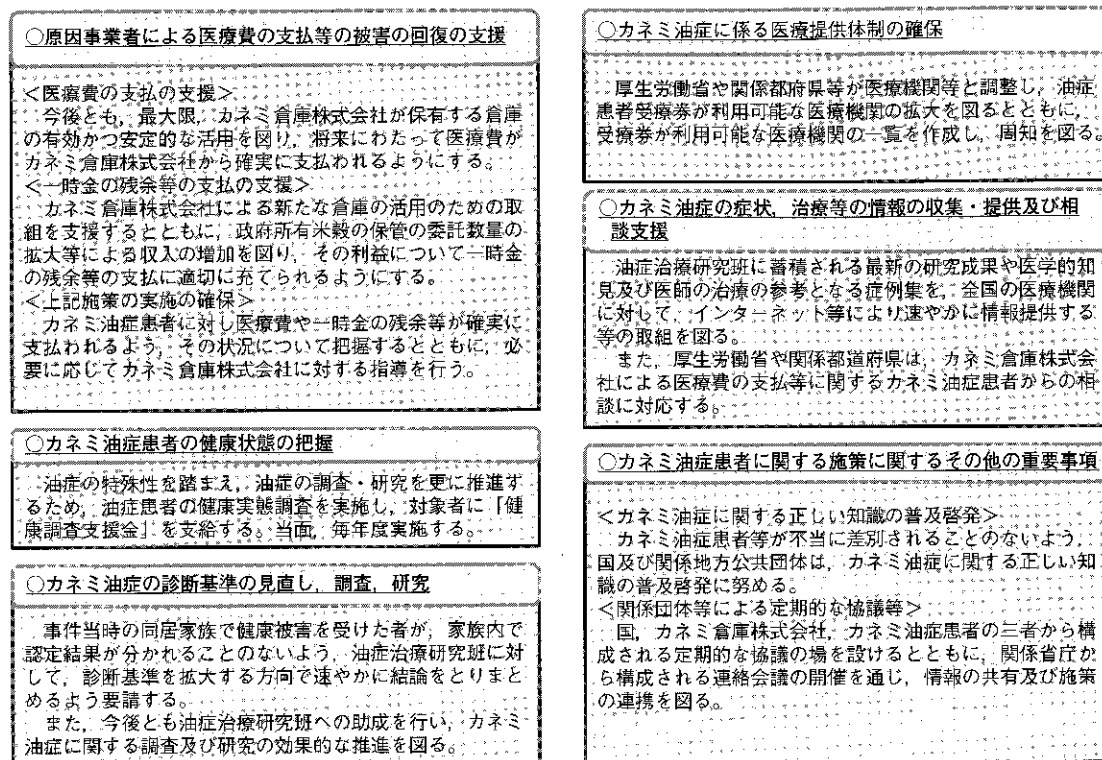


図3 カネミ油症患者に関する施策の推進に関する基本的な指針（概要）H24.11.30 施行

## II 新たな総合的な支援策の概要

「カネミ油症患者に関する施策の総合的な推進に関する法律」や同法に基づき策定された基本的な指針に基づき、カネミ油症患者に対する「総合的な支援策」として、以下について厚生労働省と農林水産省とで連携し、実施していくこととなっている。

- ① 将来にわたる安定的な医療費支給の確保
- ② カネミ倉庫(株)の事業拡大支援を通じた一時金の残余の支払のための措置
- ③ 健康実態調査の実施と支援金の支給
- ④ 診断基準の見直しによる認定範囲の拡大
- ⑤ 油症患者受療券が利用可能な医療機関の拡大等
- ⑥ 油症の症状およびその治療に関する情報提

### 供の推進

将来にわたる安定的な医療費支給の確保とは、前述したとおり、政府備蓄米の保管委託により、カネミ倉庫(株)の経営を支援しているが、今後とも、米穀の在庫管理の運営状況を随時確認しながら、保管料収入が確保されるよう、最大限、カネミ倉庫の有効かつ安定的な活用を図り、将来にわたってカネミ油症患者の医療費がカネミ倉庫(株)から確実に支払われるようにすること。

カネミ倉庫の事業拡大支援を通じた一時金の残余の支払のための措置とは、これまで、カネミ油症患者には、カネミ倉庫(株)との和解等に基づく一時金の一部は支払われているが、カネミ倉庫(株)とカネミ油症患者との合意の下で、医療費の支払いを優先し、強制執行しないこととされているため、未払いとなっている。このようななかで、カ

ネミ倉庫(株)に一定の利益が発生した場合には、可能なかぎり、当該一時金の残余が支払われることが望まれている。そのため、国は、カネミ倉庫(株)による新たな倉庫の活用のための取組みを支援するとともに、政府所有米の保管の委託数量の拡大等が図られることで、委託料収入の増加によるカネミ倉庫(株)の支払い能力を拡大したうえで、毎年度カネミ倉庫(株)の経営状況を確認しつつ、カネミ油症患者の方々の生活の支援のために、委託料収入の増加分が一時金の残余等の支払いに適切に充てられるようにすること。

健康実態調査の実施と支援金の支給とは、カネミ油症が、ダイオキシン類の直接の経口摂取による健康被害という特殊性を踏まえ、油症の調査・研究をさらに推進する必要がある、そのために、毎年、関係都道府県の協力を得て、カネミ油症患者の方々の生活状況、症状、治療内容等についての健康実態調査を実施し、カネミ油症に関する調査および研究をさらに推進していくことである。調査の実施にあたっては、調査の円滑な実施を図るため、健康実態調査の協力者に対して「健康調査支援金」を支給し、もって、カネミ油症患者の生活の質の維持向上を図ることとしている。

診断基準の見直しによる認定範囲の拡大とは、法律の制定に際し、平成24年8月28日に参議院厚生労働委員会において行われた付帯決議を踏まえ、国は、カネミ油症事件が発生した当時の同居家族でPCB等が混入した食用油の摂取等を原因とする健康被害を受けた方が、家族内で認定結果がわかることのないよう診断基準を拡大する方向で油症治療研究班に要請することとされている。これについては、平成24年12月3日に同様の趣旨の診断基準の改定(表)が行われ、平成26年3月末現在で、270名の方が、新たな基準に基づき、認定されている。

油症患者受療券が利用可能な医療機関の拡大等

とは、カネミ油症患者の医療費の請求方法は、二通りあり、一つは、医療機関の窓口で自己負担分を支払い、後日、カネミ倉庫(株)に請求する方法と、もう一つは、カネミ倉庫(株)が発行している油症患者受療券を医療機関に提示することで、医療費の自己負担分が医療機関からカネミ倉庫(株)に請求される仕組みで、カネミ油症患者は医療機関の窓口での自己負担の支払いが不要となる方法である。今回の支援は、後者の支払い方法の支援であるが、最終的にはカネミ倉庫(株)が医療機関と契約等を行う必要があるが、国としても、カネミ油症患者のニーズを健康実態調査を活用して、把握し、関係都道府県等の協力を得て、受療券が利用可能な医療機関の拡大を図るもの。

これについては、受療券の使用実績や医療機関の利用実績を踏まえ、関係自治体を通じて、要請していくこととしている。

油症の症状およびその治療に関する情報提供の推進とは、カネミ油症患者の方々から、油症の症状や治療法に詳しい医師が身近にいないとの声を受け、油症治療研究班に蓄積される最新の研究成果や医学的知見をホームページ等により情報提供をすることであるが、これについては、厚生労働省にカネミ油症に関するサイト\*を新たに設置し、油症治療研究班の研究成果等を掲載しているとともに、油症治療研究班が平成26年3月に作成された医療従事者向けのリーフレット「カネミ油症の手引き」(図4)を関係機関に周知するなどを行っている。

\* カネミ油症について～正しく知る。温かく支える。～  
[http://www.mhlw.go.jp/stf/scisakunitsuite/bunya/kenkou\\_iryuu/shokuhin/kenkoukiki/kanemi/](http://www.mhlw.go.jp/stf/scisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/shokuhin/kenkoukiki/kanemi/)

表 油症診断基準

油症診断基準 (2012年12月3日追補)

油症治療研究班

油症の診断基準については、時間の経過に伴う症状と所見の変化ならびに分析技術の進歩に伴って、1972年10月26日、1976年6月14日、1981年6月16日、2004年9月29日に追補・改訂等が行われてきた。

今般、「カネミ油症患者に関する施策の総合的な推進に関する法律」が制定され、同法に基づく「カネミ油症患者に関する施策の推進に関する基本的な指針」に基づき、国から、事件当時の同居家族で健康被害を受けた者が、家族内で認定結果が分かれることのないよう、診断基準を拡大する方向で見直すよう要請されたことから、追補することとした。

発病条件

- PCBなどの混入したカネミ米ぬか油を摂取していること。
- 油症母親を介して児にPCBなどが移行する場合もある。
- 多くの場合家族発生がみられる。

重要な所見

1. ざ瘡様皮疹  
顔面、臀部、そのほか間擦部などにみられる黒色面皰、面皰に炎症所見の加わったもの、および粥状内容物をもつ皮下嚢胞とそれらの化膿傾向。
2. 色素沈着  
顔面、眼瞼結膜、歯肉、指趾爪などの色素沈着（いわゆるブラックベイビーを含む）
3. マイボーム腺分泌過多
4. 血液PCBの性状および濃度の異常
5. 血液PCQの濃度の異常（参照1）
6. 血液2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofuran (PeCDF) の濃度の異常（参照2）

参考となる症状と所見

1. 自覚症状
 

1) 全身倦怠感	4) 眼脂過多	7) 月経の変化
2) 頭重ないし頭痛	5) せき、たん	
3) 四肢のパレステジア（異常感覚）	6) 不定の腹痛	
2. 他覚的所見
 

1) 気管支炎所見	6) 血清ビリルビンの減少
2) 爪の変形	7) 新生児のSFD (Small-For-Dates Baby)
3) 粘液嚢炎	8) 小児では、成長抑制および歯牙異常
4) 血清中性脂肪の増加	(永久歯の萌出遅延)
5) 血清γ-GTPの増加	

参照1 血中PCQの濃度は以下のとおりとする。

- (1) 0.1 ppb 以上 : 高い濃度
- (2) 0.03 ~ 0.09 ppb : (1)と(3)の境界領域濃度
- (3) 0.02 ppb (検出限界) 以下 : 通常みられる濃度

参照2 血中2,3,4,7,8-PeCDFの濃度は以下のとおりとする。

- (1) 50 pg/g lipids 以上 : 高い濃度
- (2) 30 pg/g lipids 以上, 50 pg/g lipids 未満 : やや高い濃度

(3) 30 pg/g lipids 未満 : 通常みられる濃度  
また、年齢・性別についても勘案して考慮する。

- 註1. 以上の発病条件と症状、所見を参考にし、受診者の年齢および時間的経過を考慮のうえ総合的に診断する。
2. この診断基準は油症であるか否かについての判断の基準を示したものであって必ずしも油症の重症度とは関係ない。
3. 血液 PCB の性状と濃度の異常および血液 2, 3, 4, 7, 8-pentachlorodibenzofuran (PeCDF) の濃度の異常については、地域差、職業などを考慮する必要がある。
4. 測定は油症研究班が適切と認めた精度管理が行われている検査機関にて行う。

追補：油症患者（同居家族）に関する条件

油症発生当時に、油症患者（本追補により油症患者とみなされた者を除く。）と同居し、カネミ倉庫製の PCB 等が混入していた当時の米ぬか油を摂取した者で、現在、心身の症状を有し、治療その他の健康管理を継続的に要する場合には、油症患者とみなす。

### Ⅲ 今後の取組みおよび課題

国は、前述の支援策を実施していくとともに、基本的な指針に基づき、カネミ油症患者の要望および意見を把握し、施策の効果的な実施を図るために、国、カネミ倉庫㈱、カネミ油症患者で構成される三者協議を設置しており、これまで、3度の三者協議を開催している。

今後は、この三者協議で出される意見を踏まえ、引き続き、カネミ油症患者に関する施策の推進を行っていく必要がある。

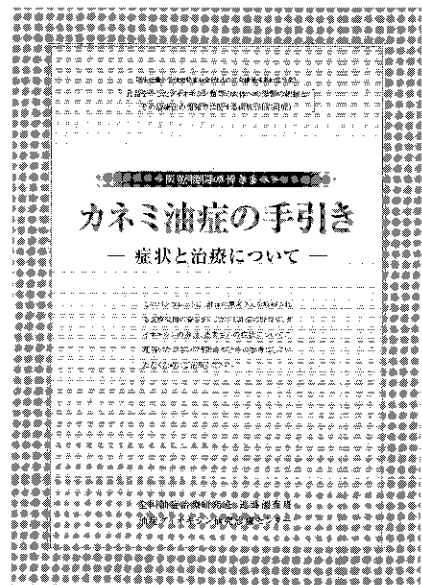


図4 医療従事者向けのパンフレット  
(油症治療研究班作成)



# 食品衛生研究

FOOD SANITATION RESEARCH

- ◆ 野生鳥獣由来食肉の安全性確保に関する研究
- ◆ 油症の診断と最新の知見
- ◆ 中国の食品安全事情 (4)

**投稿** LC-MS/MSによる鶏肉および  
その加工品中のアマンタジン分析法の開発

**[優秀演題]**

- ・ 浅漬製造施設の監視指導に関する一考察  
～浅漬による腸管出血性大腸菌O157食中毒事例より～

2014 November vol.64

11



# 油症の診断と最新の知見

Diagnosis of Yusho and the Latest Findings

九州大学油症ダイオキシン研究診療センター  
九州大学大学院医学研究院皮膚科学

三苦千景<sup>1,2</sup> 内博史<sup>2</sup>  
吉江増隆<sup>1,2</sup>

Research and Clinical Center for Yusho and  
Bioxin, Kyushu University Hospital  
Department of Dermatology, Graduate School  
of Medical Sciences, Kyushu University

Chikage MITOMA<sup>1,2</sup>, Hiroshi UCHI<sup>2</sup>,  
Masataka FURUE<sup>1,2</sup>

## I はじめに

1968年に福岡県、長崎県を中心とした西日本で、高濃度の polychlorinated biphenyls (PCBs) が混入したカネミ米ぬか油 (カネミ油) による食中毒事件 (以下、油症) が発生した。のちに、油症治療研究班 (以下、油症班) によって、カネミ油には高温で熱抽出する過程で熱媒体として使用されていた PCBs だけでなく、高熱化学反応によって変化して新生した polychlorinated quarter phenyls (PCQs), polychlorinated dibenzofurans (PCDFs) などのダイオキシン類も含まれていることが明らかになり、油症はこれらの有機塩素化合物による複合中毒として認識されるようになった<sup>1,2)</sup>。本稿では現在の油症診断基準と、最新の知見について概説する。

## II 油症の診断基準

### 1 油症診断基準の変遷

油症班では、時間の経過に伴う油症患者の症状と他覚的所見の変化ならびに、原因物質とされる有機塩素化合物の血液中濃度分析技術の進歩等に伴い、油症診断基準の見直しを行っている。油症の発生初期の診断基準には、全身倦怠感、食欲不振、体重減少などの非特異的全身症状のほか、油症に特徴的な症状や所見、すなわち腫脹した上眼瞼や眼脂過多、爪の暗褐色調の色素沈着、歯肉部の黒褐色の色素沈着、ざ瘡様皮疹、黒色面皰、下肢の知覚過敏または鈍麻などの末梢神経障害や関節痛などの症状のみ含まれていた。その後、カネミ油ならびに患者の血液や皮下脂肪織から PCBs が検出されたのを機に、1972年、血液中 PCB の性状および濃度の異常が追加され、1973年、油症一斉検診で血液中 PCBs 濃度の測定が始まった<sup>3)</sup>。また1976年、患者の症状と所見の変化に

合わせて、診断基準が一部改められた。1981年には、患者の血液中に高濃度のPCQsが検出された<sup>4)</sup>。一般対照群の血液中PCQ濃度は検出限界以下(0.02 ppb)であるため、PCQsは油症に特徴的な指標として、診断基準に血液PCQの濃度の異常が追加された。

1975～1977年にかけて、カネミ油のみならず、患者の体組織中からPCDFsが検出された<sup>5,6)</sup>。1990年代、PCDFsはダイオキシン類として認識されるようになったが、当時、血液中微量なPCDFsを測定するのは困難であった。2003年、少量の血液量でダイオキシン類濃度を測定する技術が開発されたのをうけ<sup>7)</sup>、2004年、診断基準に血液中2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofuran (PeCDF)濃度が追加された。なお、国際基準では、有機塩素化合物の毒性は、毒性が最も高いとされる2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD)に換算してtoxic equivalent quantity (TEQ)として表記されている<sup>8)</sup>。それによると、カネミ油の全TEQは0.98 ppmとなり、PeCDFがそのうちの69%を占め、油症の毒性や病態を考えるうえで重要な化合物であることがわかっている<sup>9)</sup>。

## 2 現在の油症診断基準

各自治体は、毎年行っている油症一斉検診(以下、油症検診)の結果をうけて、油症診断基準を満たすと判断される方の認定を行っている。2012年に「カネミ油症患者に関する施策の総合的な推進に関する法律」が制定され、油症発生当時の同居家族で健康被害を受けた方も同居家族認定となった。表に2012年12月に改定された現在の油症診断基準を示す。2014年3月31日現在の認定患者数は累計2,261名(うち同居家族認定244名)である。

## Ⅲ 油症の最新の知見

1968年の油症発生以来、油症班は全国各自治体での油症検診の結果の解析および基礎研究を行い、油症の新たな治療法の開発を目指している。人類がダイオキシン類に曝露した例としては、1976年にイタリアのSevesoで化学工場爆発によるTCDD汚染(Seveso事故)と、1978年に台湾で発生した、油症と同様のPCB類・CDFs類による被害(台湾油症, Yucheng)が知られている。

### 1 油症患者の現在の状況

油症の患者の現在の状況を把握するために、2008年に厚生労働省によって実施された油症患者実態調査(生存している油症患者1,420名のうち1,131名が参加したアンケート調査)と一般成人対照群1,212名(性別・年齢補正)における同様アンケート調査結果を比較検討した。その結果、診断基準に含まれる症状以外にも、これまでの油症研究によって血液中ダイオキシン類濃度との関連が示唆されていた症状のなかで、神経痛、頭痛、認知症、多汗症、不眠、鼻血が止まりにくい、心肥大、動悸、動脈硬化、糖尿病、十二指腸潰瘍、高脂血症、骨粗鬆症、紫斑、手足のしびれなどが一般対照群よりも1.5あるいは3倍以上の頻度で油症患者に認められた。アンケート調査に基づく調査の限界や、一般的な非特異的症状であることに留意は必要だが、今後の油症患者の健康管理や研究に活用できる可能性があると考えている。

### 2 油症患者の血液中ダイオキシン類濃度の変遷

全国の各自治体では毎年油症患者の一斉検診を行い、患者の自覚症状、内科、皮膚科、眼科、歯科の所見、血液尿検査および血液中ダイオキシ

ン類濃度を測定してその経過の観察を行っている。体内に取り込まれたダイオキシン類は徐々に排泄され、現在の油症患者の血液中ダイオキシン類濃度は油症発生当時と比べると低い。ダイオキシン類は脂溶性で皮下脂肪組織の中で安定した形で残存し、その半減期は動物種、性別、年齢、体内の濃度により異なり、明らかになっていないことが多い。われわれの研究では、油症が発生して45年以上経過した現在でも、多くの患者の血液中PCBsやダイオキシン類の濃度は依然として高値だった<sup>10~12</sup>。特に最も毒性が高いとされるPeCDF濃度は一般対照群の平均値の約10倍で<sup>10</sup>、2004年と2010年の血液中濃度を比較しても、わずかな低下にとどまった<sup>11</sup>。また、油症患者の血液中PeCDFの半減期を推定したところ、PeCDF濃度が50 pg/g lipid以上の高濃度を示す患者では、今までの報告<sup>13</sup>とほぼ同様に半減期が7年ほどのグループと、半減期がかなり長いいため血液中PeCDF濃度がほとんど変わらないグループに分かれることが明らかになった<sup>14</sup>。油症患者では、体内に長期間残存する高濃度のダイオキシン類によって生体内で慢性毒性が発揮されている可能性が考えられる。血液中ダイオキシン類濃度と油症検診での症状や検査結果との関連を調べた結果、血液中PeCDF濃度は、尿糖や血沈値、黒色面皰やぎ瘡様皮疹などの皮膚症状や口腔粘膜の色素沈着、手足のしびれなどや<sup>15</sup>、関節痛<sup>16</sup>、PCBs濃度と眼科所見<sup>16</sup>などと関連を認めた。

### 3 相対生存率、発がん性、死亡率への影響

これまでの報告によると、ダイオキシン類曝露による発がんには、種差、性差、臓器差があるようである。さまざまな動物実験において、ダイオキシン類曝露により、肝癌、肺癌などの発症を助長することが報告されている<sup>17~19</sup>。一方、ダ

イオキシン類はマウスの乳がんの転移を抑制するという報告もある<sup>20</sup>。ベトナム戦争ではAgent Orangeと呼ばれるTCDDが枯葉剤として散布されたが、これらのTCDDに曝露した退役軍人では前立腺癌<sup>21</sup>、リンパ腫、肉腫、多発性骨髄腫の発生が有意に増加していた<sup>22</sup>。Seveso事故では、悪性新生物（全がん）の発生が高率で<sup>23</sup>、血液系の悪性腫瘍<sup>24</sup>、男性の直腸癌や肺癌、女性の胆管癌の増加を認めた<sup>25</sup>。台湾油症では、悪性新生物（全がん）の発生、男性の胃癌および血液系の悪性腫瘍による死亡率の増加<sup>26</sup>が報告されている。

われわれの研究では、油症患者の相対生存率を年齢、性別を合わせた一般対照群と比較したところ差はなかった<sup>27</sup>。1968年から2007年の油症追跡調査によると<sup>28</sup>、油症患者では、男性では悪性新生物（全がん）および肺がんのSMR (standardized mortality ratio, 標準化死亡比) が有意に高い値だった (全がん: 1.26 (95% CI: 1.03, 1.53), 肺がん: 1.56 (95% CI: 1.03, 2.27))。また、肝がんのSMRは男女とも高い傾向を示した (男: 1.67 (95% CI: 0.99, 2.36), 女: 1.87 (95% CI: 0.81, 3.69))。悪性新生物以外の死因については、一般対照群との差はみられなかった。なお、油症患者の死亡リスクの長期的な傾向をみると、油症発生から年数を経るにつれて減少傾向がみられ、近年は一般集団のそれに近づいている可能性が示唆されている。今後、引き続き追跡調査を継続し、油症患者の死亡機序について詳細を明らかにする必要がある。

### 4 性腺機能・胎児・次世代への影響

動物実験では、ダイオキシン投与によって性腺機能異常、成長ホルモン減少に伴う胎児の発育異常<sup>29</sup>、体表奇形、継世代的にオスが少なくなるという報告がある<sup>30~32</sup>。Seveso事故では、被害女性の卵巣機能 (血清中プロゲステロン値やエスト



ロゲン値)に異常を認めなかったが<sup>33)</sup>、乳児期から思春期に曝露した男性、もしくは曝露した女性から出生した男児では、精子の数の減少や精子移動能の低下を認めた<sup>34,35)</sup>。台湾油症では、曝露女性の月経周期の短縮や不妊傾向があることが指摘されている<sup>36,37)</sup>。

油症患者では、油症発生後の10年間をみると、流産、早産、胎児死亡が増加していた<sup>38)</sup>。また、母親の血液中PCBs, PCDDsおよびPCDFs濃度が高いと、児、特に男児の出生体重が減少していた<sup>39)</sup>。母親の血液中および臍帯中PCBs, PCDDsおよびPCDFs濃度が高いと胎児油症(いわゆるblack baby)の発症リスクが増加し<sup>40,41)</sup>、母児ともに特に血液中1,2,3,6,7,8-HxCDD濃度が高かった<sup>40)</sup>。母親と児(次世代)の血液中PCBsおよびダイオキシン類濃度を比較したところ、最も濃度の違いが大きかったのはPeCDFで、母親は一般対照群と比べ17-30倍高濃度を示したのに対して、人工乳で育った児は一般対照群とほぼ変わらず、母乳で育った児は一般対照群の約1.5倍の高濃度を示すにとどまった<sup>42)</sup>。一方、1,2,3,4,6,7,8-hepta CDD濃度は母児間で最も濃度差が小さかった<sup>42)</sup>。正常妊娠でダイオキシン類の経胎盤移行の違いを調べた結果<sup>43)</sup>と同様に、油症患者でも大半のダイオキシン類の母から胎児への経胎盤移行は少量で、その移行率は化合物によって異なると推測された。また、油症患者、なかでも20歳未満で油症に曝露した患者が母親になった場合には、出生した児(次世代)の男児出生比率(男児数/男児+女児数)は0.450と低い傾向( $p=0.06$ )を示し、さらにこの次世代が母親となった場合の児(次々世代)の男児出生比率は0.348と一般対照群の値(0.514)と比べて有意に低値( $p=0.02$ )だった<sup>44)</sup>。今後も油症患者の次世代への影響を継続して観察する必要がある。

## IV 臨床試験

### 1 コレスチミドによる臨床試験

コレスチミドは消化管から吸収されない高分子化合物で、コレステロールなどの脂肪を吸着して便として体外に排泄されるために高コレステロール血症に保険適応となっている薬剤である。ダイオキシン類は脂肪中に溶けやすいので、コレスチミドは脂肪の体外排泄と同時に、溶け込んだダイオキシン類も体外排泄することが期待される。動物実験では、ダイオキシン類排泄促進傾向が認められたため<sup>45)</sup>、油症患者で臨床試験を行った。その結果、コレバインの6カ月間の投与によって、未投与期間に比べ統計学的に有意な血液中PeCDFの低下を認めた。しかしその低下率は6カ月間で1%程度にとどまり、腹部膨満感や便秘などの副作用もあり、高齢者には積極的に推奨できないと考えている(論文作成中)。

### 2 漢方薬による臨床試験

油症患者の各症状の緩和を目的に種々の漢方薬の臨床試験を行ったところ、用いた漢方薬の中で、麦門冬湯は血液中ダイオキシン類濃度に影響を与えることなく、咳・痰といった呼吸器症状を改善した<sup>46)</sup>。麦門冬湯は6種の生薬で構成される。これらの生薬に含まれるいずれの成分が作用を及ぼしたのか同定すべく、引き続き基礎研究を行っている。

## V 油症の治療開発にむけて

### 1 ダイオキシン類の毒性メカニズム

ダイオキシン類による毒性、生殖毒性、免疫毒性のほとんどがいわゆるダイオキシン受容体、aryl hydrocarbon receptor (AhR) を介して起

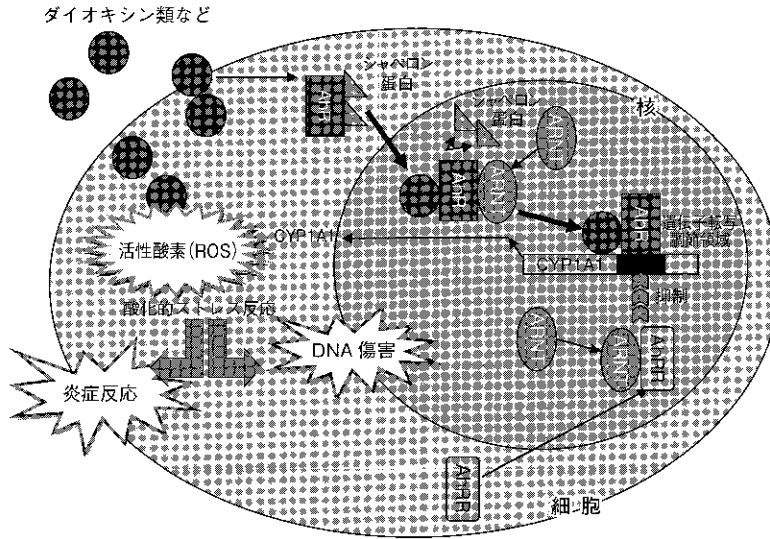


図1 Ahr/ARNT 細胞内シグナル伝達<sup>(47)</sup>を改変

AhRは細胞質内受容体で、リガンドが結合していない時は、細胞質内でHSP90やXAP2などのシャペロン蛋白と複合体を形成している。AhRリガンドがAhRに結合すると、シャペロン蛋白が外れて、リガンド-AhR複合体は核内へ移動しARNTとヘテロ二量体を形成する。リガンド-AhR-ARNT複合体はさまざまな遺伝子の転写調節領域に結合して、遺伝子の転写を調整する。また、リガンドがCYP1A1により代謝される際に、ROSが産生し、酸化ストレス反応が生じる。その一方、AhRが活性化すると、AhR repressor (AhRR)の転写も促進し、生成したAhRRとARNTは複合体を形成し、AhRシグナルの活性化に拮抗するネガティブフィードバックが生じる。

こっていると考えられている。図1<sup>(47)</sup>にAhRの細胞内シグナル伝達のシェーマを示す。AhRは細胞質内受容体で、ダイオキシン類などのリガンドがAhRに結合すると、リガンド-AhR複合体は核内へ移動し、aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator (ARNT)とヘテロ二量体を形成する。ダイオキシン-AhR-ARNT複合体は薬剤代謝酵素 cytochrome P4501A1 (CYP1A1)をはじめとするさまざまな遺伝子の転写調節領域に結合して、遺伝子の転写を調節する。また、ダイオキシン類などがCYP1A1によって代謝される際に、活性酸素 (reactive oxygen species ; ROS) が産生し、酸化ストレス反応が発生するとされる。

油症患者では、一般対照群と比べて酸化スト

レスのマーカーである尿中8-isoprostane<sup>(48)</sup>、および血中total antioxidant power値<sup>(49)</sup>の上昇が確認された。ケモカインの一種であるCCL5 (CC-chemokine ligand 5)の血清中濃度の低下と心疾患の関連が報告されているが<sup>(50)</sup>、油症患者の血清中CCL5濃度は一般対照群と比べて低値を示した<sup>(51)</sup>。AhRのリガンドであり、不完全燃焼の煙やタバコの煙に含まれる多環芳香族炭化水素の一種であるbenzo (a) pyrene (BaP)、および内因性AhRリガンドである6-formylindolo [3,2-b] carbazole (FICZ)の刺激で、ヒト表皮細胞において、CCL5 mRNAおよび蛋白が濃度依存性に減少することが明らかになった<sup>(52)</sup>。油症患者でみられる血清中CCL5の低下は、AhRのシグナルを介した作用である可能性が示唆された。

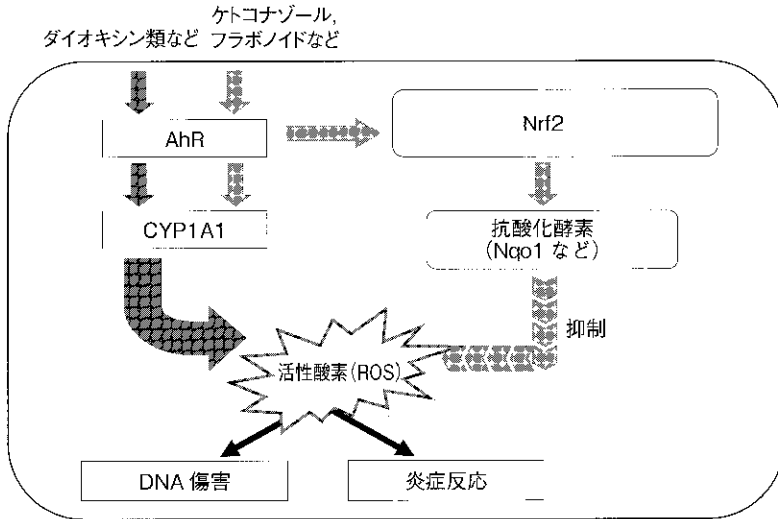


図2 AhRの相反する作用<sup>(47)</sup>を改変

AhRはそのリガンドの種類により相反する作用を及ぼす。ダイオキシン類やBaPなどの芳香族炭化水素はAhRに結合して活性酸素(ROS)を産生し、DNA傷害や炎症反応を惹起する。一方、ケトコナゾールやフラボノイドの中には、AhRに結合したのち、AhR-Nrf2経路を活性化し、Nqo1などの抗酸化酵素を誘導し、ROS産生、DNA傷害の抑制や抗炎症反応を惹起する。

## 2 基礎研究による新しい知見

近年、いわゆるダイオキシン受容体、AhRの研究成果が次々と発表されている。フラボノイドやポリフェノールなど食用植物成分のなかには、以前よりAhRへの結合が確認されている成分が存在する<sup>53)</sup>。動物実験において、ポリフェノールの一種でウコンの有効成分の一つであるcurcumin<sup>54)</sup>および、ポリフェノールでホウインの主成分であるresveratrol<sup>55)</sup>が、TCDDの毒性に拮抗する作用を有するかどうかを検証したところ、ダイオキシン感受性のマウスにTCDDを投与しておこる体重増加抑制が、curcumin<sup>54)</sup>の長期投与や、resveratrolの皮下投与で改善した<sup>55)</sup>。また、resveratrol投与にて肝臓への脂質蓄積が軽減し、AhR活性化の指標であるethoxyresorufin *o*-deethylase (EROD) 活性、および酸化ストレスの指標であるthiobarbituric acid-reactive

substance (TBARS) 値が有意に改善した。

さらに、AhRはそのリガンドの種類によって、相反する作用を及ぼすことが明らかになっている(図2<sup>47)</sup>)。われわれの研究で、抗真菌剤の一つであるケトコナゾールは、ヒト表皮細胞に発現しているAhRに結合したのちnuclear factor-erythroid 2-related factor-2 (Nrf2)を活性化し、抗酸化酵素のNAD(P)H:quinone oxidoreductase 1 (Nqo1)を誘導し、その結果、ダイオキシン類の作用と相反する、抗酸化ストレス作用、抗炎症作用を及ぼすことが明らかになった<sup>56)</sup>。お茶に入っているフラボノイドであるepigallocatechin gallate (EGCG)がAhR/Nrf2経路を活性化して、ダイオキシン類と相反する作用を及ぼすことや<sup>57)</sup>、フラボノイドの一種のquercetinは、AhRを活性化するが、紫外線が誘導するROSの産生を抑制する<sup>58)</sup>ことも報告されている。われわれはさらに、薬草のセンキュウ (*Cnidium officinale*)

やトウキ (*Angelica acutiloba*) の成分の一つである Z-Ligustilide が、ヒト表皮細胞に BaP を加えて誘導される CYP1A1 の転写を抑制することを明らかにした<sup>59)</sup>。その抑制効果は ROS 依存性で同じく AhR-Nrf2 経路で誘導されていた。また、高血圧などの成人病に効果があるとされている、タチアワユキセンダングサ (*Bidens pilosa* var. *radiata*) 茶の成分中にも血管内皮細胞の AhR に作用して、AhR-Nrf2 経路を介して酸化ストレスを抑制し、酸化窒素を増加させる作用があることが明らかになり<sup>60)</sup>、血液凝固亢進状態を抑制する可能性が示唆された。

### 3 油症治療法開発にむけて今後の展望

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方法のほかに、AhR を介して

ダイオキシン類による炎症作用、DNA 傷害や酸化的ストレス作用を抑制する成分の投与も有効な治療法であると考えられる。ダイオキシン類による症状は慢性化するため、治療薬はその効果はもとより、長期間の摂取が可能なものではない。その点、食用植物成分や生薬は油症患者の治療に適していると考えられる。現在、野菜のアーティチョーク (*Cynara scolymus*) の薬効成分である Cynaropicrin に酸化的ストレスを抑制する強い効果がある新たな知見を得て、メカニズムの解析を行っているところである。また、漢方薬に含まれる数種の生薬に AhR に拮抗して抗炎症作用および抗酸化的ストレス作用を有することを見出し、作用が顕著だったものに関しては、その主成分の同定を試みている。ダイオキシン類による生体毒性を軽減できる薬剤を早期に同定したいと考えている。



表 油症診断基準

油症診断基準 (2012年12月3日追補)

油症治療研究班

油症の診断基準については、時間の経過に伴う症状と所見の変化ならびに分析技術の進歩に伴って、1972年10月26日、1976年6月14日、1981年6月16日、2004年9月29日に追補・改訂等が行われてきた。

今般、「カネミ油症患者に関する施策の総合的な推進に関する法律」が制定され、同法に基づく「カネミ油症患者に関する施策の推進に関する基本的な指針」に基づき、国から、事件当時の同居家族で健康被害を受けた者が、家族内で認定結果が分かれることのないよう、診断基準を拡大する方向で見直すよう要請されたことから、追補することとした。

発病条件

- PCBなどの混入したカネミ米ぬか油を摂取していること。
- 油症母親を介して兄にPCBなどが移行する場合もある。
- 多くの場合家族発生がみられる。

重要な所見

1. ざ瘡様皮疹
  - 顔面、臀部、そのほか間擦部などにみられる黒色面皰、面皰に炎症所見の加わったもの、および粥状内容物をもつ皮下嚢胞とそれらの化膿傾向。
2. 色素沈着
  - 顔面、眼瞼結膜、肉肉、指趾爪などの色素沈着（いわゆるブラックベイビーを含む）
3. マイボーム腺分泌過多
4. 血液 PCB の性状および濃度の異常
5. 血液 PCQ の濃度の異常（参照1）
6. 血液 2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofuran (PeCDF) の濃度の異常（参照2）

参考となる症状と所見

1. 自覚症状
 

1) 全身倦怠感	4) 眼脂過多	7) 月経の変化
2) 頭重ないし頭痛	5) せき、たん	
3) 四肢のパレステジア（異常感覚）	6) 不定の腹痛	
2. 他覚的所見
 

1) 気管支炎所見	6) 血清ビリルビンの減少
2) 爪の変形	7) 新生児のSFD (Small-For-Dates Baby)
3) 粘液嚢炎	8) 小児では、成長抑制および歯牙異常 (永久歯の萌出遅延)
4) 血清中性脂肪の増加	
5) 血清 $\gamma$ -GTP の増加	

参照1 血中PCQの濃度は以下のとおりとする。

- (1) 0.1 ppb 以上 : 高い濃度
- (2) 0.03 ~ 0.09 ppb : (1)と(3)の境界領域濃度
- (3) 0.02 ppb (検出限界) 以下 : 通常みられる濃度

参照2 血中2,3,4,7,8-PeCDFの濃度は以下のとおりとする。

- (1) 50 pg/g lipids 以上 : 高い濃度
- (2) 30 pg/g lipids 以上, 50 pg/g lipids 未満 : やや高い濃度

(3) 30 pg/g lipids 未満 : 通常みられる濃度  
また、年齢・性別についても勘案して考慮する。

- 註1. 以上の発病条件と症状、所見を参考にし、受診者の年齢および時間的経過を考慮のうえ総合的に診断する。
2. この診断基準は油症であるか否かについての判断の基準を示したものであって必ずしも油症の重症度とは関係ない。
  3. 血液PCBの性状と濃度の異常および血液2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofuran (PeCDF)の濃度の異常については、地域差、職業などを考慮する必要がある。
  4. 測定は油症研究班が適切と認めた精度管理が行われている検査機関にて行う。

追補：油症患者（同居家族）に関する条件

油症発生当時に、油症患者（本追補により油症患者とみなされた者を除く。）と同居し、カネミ倉庫製の、PCB等が混入していた当時の米ぬか油を摂取した者で、現在、心身の症状を有し、治療その他の健康管理を継続的に要する場合には、油症患者とみなす。

## 参 考 文 献

- 1) Masuda Y, Yoshimura H. Chemical analysis and toxicity of polychlorinated biphenyls and dibenzofurans in relation to yusho. *J Toxicol Sci* 7 : 161-175, (1982)
- 2) Nagayama J, Nagayama M, Iida T et al. Comparison between "Yusho" patients and healthy Japanese in contamination level of dioxins and related chemicals and frequency of sister chromatid exchanges. *Chemosphere* 43 : 931-936, (2001)
- 3) Okumura M. Past and current medical states of yusho patients. *Am J Ind Med* 5 : 13-18, (1984)
- 4) Takamatsu M, Oki M, Maeda K et al. PCBs and PCQs in the blood of yusho patients and workers occupationally exposed to PCBs and their health status. *Fukuoka Igaku Zasshi* 74 : 289-295, (1983) Japanese.
- 5) Nagayama J, Kuratsune M, Masuda Y. Determination of chlorinated dibenzofurans in kanechlors and 'yusho oil'. *Bull Environ Contam Toxicol* 15 : 9-13, (1976)
- 6) Nagayama J, Masuda Y, Kuratsune M. Determination of polychlorinated dibenzofurans in tissues of patients with 'yusho'. *Food Cosmet Toxicol* 15 : 195-198, (1977)
- 7) Iida T, Todaka T. Measurement of dioxins in human blood : improvement of analytical method. *Ind health* 41 : 197-204, (2003)
- 8) Safe S. Polychlorinated biphenyls (PCBs), dibenzo-p-dioxins (PCDDs), dibenzofurans (PCDFs), and related compounds : environmental and mechanistic considerations which support the development of toxic equivalency factors (TEFs). *Crit Rev Toxicol* 21 : 51-88, (1990)
- 9) 小栗一太, 赤峰昭文, 古江増隆編集, 増田義人. 油症研究, 油症をおこした原因化学物質. 45-74, 九州大学出版会, (1996)
- 10) Todaka T, Hirakawa H, Hori T, Tobiishi K, Iida T, Furue M. Concentrations of polychlorinated dibenzo-p-dioxins, polychlorinated dibenzofurans, and non-ortho and mono-ortho polychlorinated biphenyls in blood of Yusho patients. *Chemosphere* 66 : 1983-1989, (2007)
- 11) Todaka T, Uchi H, Hirakawa H, Takao Y, Kajiwara J, Furue M. The changes in dioxin concentrations in the blood of Yusho patients from 2004 to 2010. *Fukuoka Igaku Zasshi* 104 : 118-127, (2013)

- 12) Todaka T, Hori T, Hirakawa H et al. Concentrations of polychlorinated biphenyls in blood of Yusho patients over 35 years after the incident. *Chemosphere* 74 : 902-909, (2009)
- 13) Masuda Y, Haraguchi K, Kuroki II, Ryan JJ. Change of PCDF and PCB concentrations in the blood of Yucheng and Yusho patients for 25 years. *Fukuoka Igaku Zasshi* 86 : 178-183, (1995) Japanese.
- 14) Matsumoto S, Akahane M, Kanagawa Y et al. Variation in half-life of penta-chlorodibenzofuran (PeCDF) blood level among Yusho patients. *Chemosphere* 77 : 658-662, (2009)
- 15) Imamura T, Kanagawa Y, Matsumoto S et al. Relationship between clinical features and blood levels of pentachlorodibenzofuran in patients with Yusho. *Environ Toxicol* 22 : 124-131, (2007)
- 16) Kanagawa Y, Matsumoto S, Koike S et al. Association of clinical findings in Yusho patients with serum concentrations of polychlorinated biphenyls, polychlorinated quarterphenyls and 2,3,4,7,8-penta-chlorodibenzofuran more than 30 years after the poisoning event. *Environ Health* 7 : 47, (2008) doi : 10.1186/1476-069X-7-47.
- 17) Pitot HC, Goldsworthy T, Campbell HA, Poland A. Quantitative evaluation of the promotion by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin of hepatocarcinogenesis from diethylnitrosamine. *Cancer Res* 40 : 3616-3620, (1980)
- 18) Ramakrishna G, Anderson LM. Levels and membrane localization of the c-K-ras p21 protein in lungs of mice of different genetic strains and effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) and Aroclor 1254. *Carcinogenesis* 19 : 463-470, (1998)
- 19) Ramakrishna G, Perella C, Birely L, Diwan BA, Fornwald LW, Anderson LM. Decrease in c-K-ras p21 and increase in Raf1 and activated Erk 1 and 2 in murine lung tumors initiated by N-nitrosodimethylamine and promoted by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Toxicol Appl Pharmacol* 179 : 21-34, (2002)
- 20) Wang T, Wyrick KL, Mcadows GG, Wills TB, Vorderstrasse BA. Activation of the aryl hydrocarbon receptor by TCDD inhibits mammary tumor metastasis in a syngeneic mouse model of breast cancer. *Toxicol Sci* 124 : 291-298, (2011)
- 21) Ansbaugh N, Shannon J, Mori M, Farris PE, Garzotto M. Agent Orange as a risk factor for high-grade prostate cancer. *Cancer* 119 : 2399-2404, (2013)
- 22) Institute of Medicine. *Veterans and Agent Orange : Update 2008*. Washington, DC : The National Academies Press : 2009.
- 23) Warner M, Mocarelli P, Samuels S, Ncedham L, Brambilla P, Eskenazi B. Dioxin exposure and cancer risk in the Seveso Women's Health Study. *Environ Health Perspect* 119 : 1700-1705, (2011)
- 24) Pesatori AC, Consonni D, Rubagotti M, Grillo P, Bertazzi PA. Cancer incidence in the population exposed to dioxin after the "Seveso accident" : twenty years of follow-up. *Environ Health* 8 : 39, (2009) doi : 10.1186/1476-069X-8-39.
- 25) Pesatori AC, Consonni D, Bachetti S et al. Short- and long-term morbidity and mortality in the population exposed to dioxin after the "Seveso accident". *Ind Health* 41 : 127-138, (2003)
- 26) Li MC, Tsai PC, Chen PC, Hsieh CJ, Leon Guo YL, Rogan WJ. Mortality after exposure to polychlorinated biphenyls and dibenzofurans : 30 years after the "Yucheng accident". *Environ Res* 120 : 71-75, (2013)
- 27) Onozuka D, Hirata T, Furue M. Relative survival after exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins : a follow-up of Japanese patients affected in the Yusho incident. *Sci Total Environ* 409 : 2361-2365, (2011)
- 28) Onozuka D, Yoshimura T, Kaneko S, Furue M. Mortality after exposure to polychlorinated biphenyls and polychlorinated dibenzofurans : a 40-year follow-up study of Yusho patients. *Am J Epidemiol* 169 : 86-95, (2009)
- 29) Hattori Y, Takeda T, Fujii M, Taura J, Ishii Y, Yamada H. Dioxin-induced fetal growth retardation : the

- role of a preceding attenuation in the circulating level of glucocorticoid. *Endocrine* 2014 : Epub ahead of print.
- 30) Ulbrich B, Stahlmann R. Developmental toxicity of polychlorinated biphenyls (PCBs) : a systematic review of experimental data. *Arch Toxicol* 78 : 252-268, (2004)
  - 31) Lamb JC 4th, Harris MW, McKinney JD, Birnbaum LS. Effects of thyroid hormones on the induction of cleft palate by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) in C57BL/6N mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 84 : 115-124, (1986)
  - 32) Koga T, Ishida T, Takeda T et al. Restoration of dioxin-induced damage to fetal steroidogenesis and gonadotropin formation by maternal co-treatment with  $\alpha$ -lipoic acid. *PLoS One* 7 : e40322, (2012) doi : 10.1371/journal.pone.0040322.
  - 33) Warner M, Eskenazi B, Olive DL et al. Serum dioxin concentrations and quality of ovarian function in women of Seveso. *Environ Health Perspect* 115 : 336-340, (2007)
  - 34) Mocarelli P, Gerthoux PM, Needham LL et al. Perinatal exposure to low doses of dioxin can permanently impair human semen quality. *Environ Health Perspect* 119 : 713-718, (2011)
  - 35) Mocarelli P, Gerthoux PM, Patterson DG Jr et al. Dioxin exposure, from infancy through puberty, produces endocrine disruption and affects human semen quality. *Environ Health Perspect* 116 : 70-77, (2008)
  - 36) Yang CY, Huang TS, Lin KC, Kuo P, Tsai PC, Guo YL. Menstrual effects among women exposed to polychlorinated biphenyls and dibenzofurans. *Environ Res* 111 : 288-294, (2011)
  - 37) Yang CY, Wang YJ, Chen PC, Tsai SJ, Guo YL. Exposure to a mixture of polychlorinated biphenyls and polychlorinated dibenzofurans resulted in a prolonged time to pregnancy in women. *Environ Health Perspect* 116 : 599-604, (2008)
  - 38) Tsukimori K, Tokunaga S, Shibata S et al. Long-term effects of polychlorinated biphenyls and dioxins on pregnancy outcomes in women affected by the Yusho incident. *Environ Health Perspect* 116 : 626-630, (2008)
  - 39) Tsukimori K, Uchi H, Mitoma C et al. Maternal exposure to high levels of dioxins in relation to birth weight in women affected by Yusho disease. *Environ Int* 38 : 79-86, (2012)
  - 40) Tsukimori K, Uchi H, Tokunaga S et al. Blood levels of PCDDs, PCDFs, and coplanar PCBs in Yusho mothers and their descendants : association with fetal Yusho disease. *Chemosphere* 90 : 1581-1588, (2013)
  - 41) Nagayama J, Todaka T, Hirakawa H et al. Polychlorinated dibenzofurans as a causal agent of fetal Yusho. *Chemosphere* 80 : 513-518, (2010)
  - 42) Tsukimori K, Uchi H, Mitoma C et al. Comparison of the concentrations of polychlorinated biphenyls and dioxins in mothers affected by the Yusho incident and their children. *Chemosphere* 84 : 928-935, (2011)
  - 43) Suzuki G, Nakano M, Nakano S et al. Distribution of PCDDs/PCDFs and Co-PCBs in human maternal blood, cord blood, placenta, milk, and adipose tissue : dioxins showing high toxic equivalency factor accumulate in the placenta. *Biosci Biotechnol Biochem* 69 : 1836-1847, (2005)
  - 44) Tsukimori K, Yasukawa F, Uchi H, Furue M, Morokuma S. Sex ratio in two generations of the Yusho cohort. *Epidemiology* 23 : 349-350, (2012)
  - 45) Ishida T, Skai Y, Ishii Y, Furue M, Yamada H. The accelerated excretion of 2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofuran by Cholebine. *Fukuoka Igaku Zasshi* 100 : 210-216, (2009) Japanese.
  - 46) Uchi H, Tokunaga S, Mitoma C et al. 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.
  - 47) Furue M, Takahara M, Nakahara T, Uchi H. Role of AhR/ARNT system in skin homeostasis. *Arch Dermatol Res* 2014, Epub ahead of print.



- 48) Shimizu K, Ogawa F, Thiele JJ et al. Lipid peroxidation is enhanced in Yusho victims 35 years after accidental poisoning with polychlorinated biphenyls in Nagasaki, Japan. *J Appl Toxicol* 27 : 195-197, (2007)
- 49) Shimizu K, Ogawa F, Sato S. Estimation of total antioxidant power in the serum of Yusho victims. *Fukuoka Igaku Zasshi* 98 : 141-142, (2007) Japanese.
- 50) Cavusoglu E, Eng C, Chopra V, Clark LT, Pinsky DJ, Marmur JD. Low plasma RANTES levels are an independent predictor of cardiac mortality in patients referred for coronary angiography. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 27 : 929-935, (2007)
- 51) Uchi H, Yasukawa F, Furue M. Chemokine profile of Yusho patients. *Fukuoka Igaku Zasshi* 102 : 105-108, (2011) Japanese.
- 52) Morino-Koga S, Uchi H, Tsuji G et al. Reduction of CC-chemokine ligand 5 by aryl hydrocarbon receptor ligands. *J Dermatol Sci* 72 : 9-15, (2013)
- 53) Amakura Y, Tsutsumi T, Sasaki K, Nakamura M, Yoshida T, Maitani T. Influence of food polyphenols on aryl hydrocarbon receptor-signaling pathway estimated by in vitro bioassay. *Phytochemistry* 69 : 3117-3130, (2008)
- 54) Ishii Y, Ishida T, Mutoh J, Yamada H, Oguri K. Possible candidates for the compound which is expected to attenuate dioxin toxicity. *Fukuoka Igaku Zasshi* 96 : 204-213, (2005) Japanese.
- 55) Ishida T, Takeda T, Koga T et al. 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)
- 56) Tsuji G, Takahara M, Uchi H et al. Identification of ketoconazole as an AhR-Nrf2 activator in cultured human keratinocytes : the basis of its anti-inflammatory effect. *J Invest Dermatol* 132 : 59-68, (2012)
- 57) Han SG, Han SS, Toborek M, Hennig B. EGCG protects endothelial cells against PCB 126-induced inflammation through inhibition of AhR and induction of Nrf2-regulated genes. *Toxicol Appl Pharmacol* 261 : 181-188, (2012)
- 58) Yin Y, Li W, Son YO et al. Quercetin protects skin from UVB-induced oxidative damage. *Toxicol Appl Pharmacol* 269 : 89-99, (2013)
- 59) Wu Z, Uchi H, Morino-Koga S et al. Z-Ligustilide inhibits benzo (a) pyrene-induced CYP1A1 upregulation in cultured human keratinocytes via ROS-dependent Nrf2 activation. *Exp Dermatol* 23 : 260-265, (2014)
- 60) Kohda F, Takahara M, Hachiya A et al. Decrease of reactive oxygen species and reciprocal increase of nitric oxide in human dermal endothelial cells by *Bidens pilosa* extract : a possible explanation of its beneficial effect on livedo vasculopathy. *J Dermatol Sci* 72 : 75-77, (2013)