

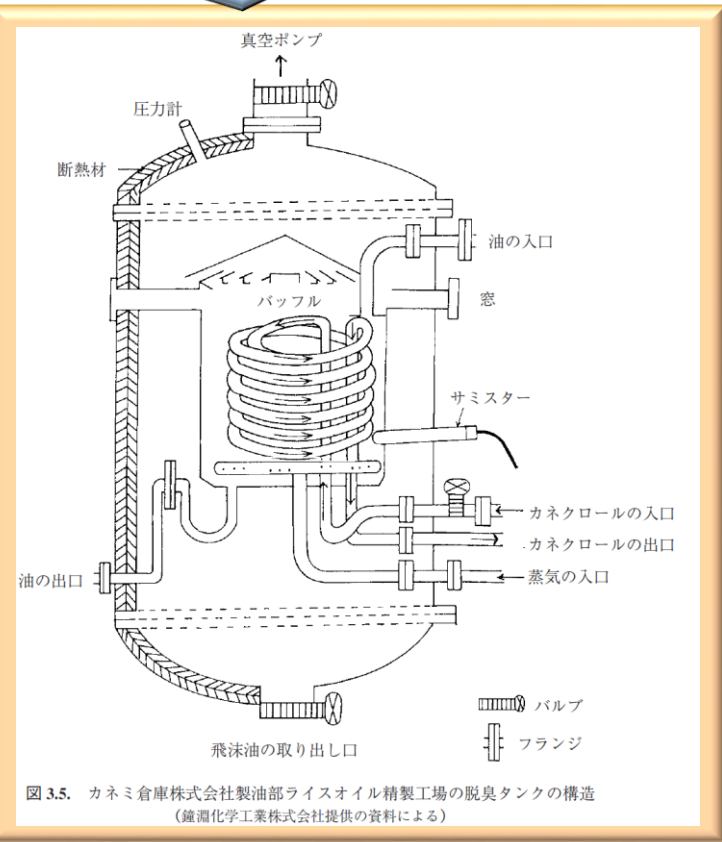
油症とは

油症治療研究班 班長 古江増隆
(九州大学皮膚科九州大学病院油症ダイオキシン研究診療センター)

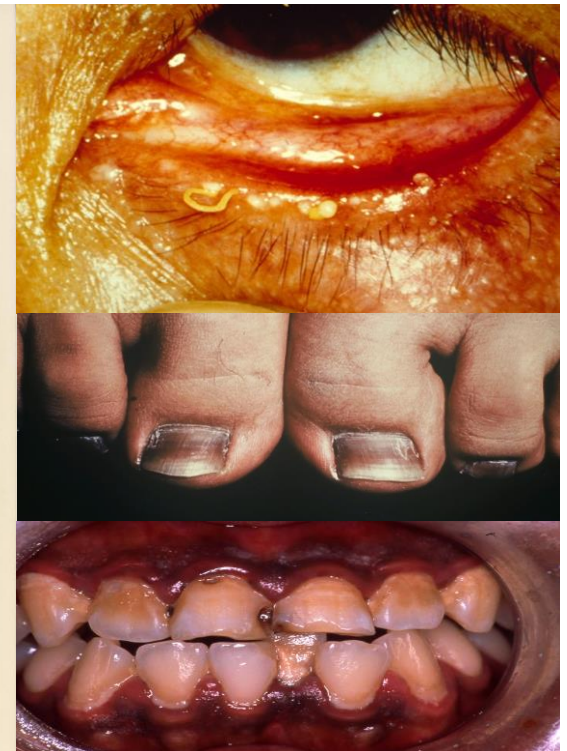


油症(1968年発生)

食用米ぬか油を加熱して脱臭する。
その加熱のためにPCBが使用された
加熱されたPCBが米ぬか油に混入した。



- 全身症状 全身倦怠感 食欲不振 頭重感
体重減少 しびれ感 関節痛
咳と痰 腹痛 下痢・便秘 月経異常
- 皮膚症状 面皰、ざ瘡様皮疹
皮膚・爪の色素沈着、爪の変形
- 眼症状 マイボーム腺分泌過多
眼瞼結膜の色素沈着
- 口腔内症状 歯肉、口腔粘膜の色素沈着



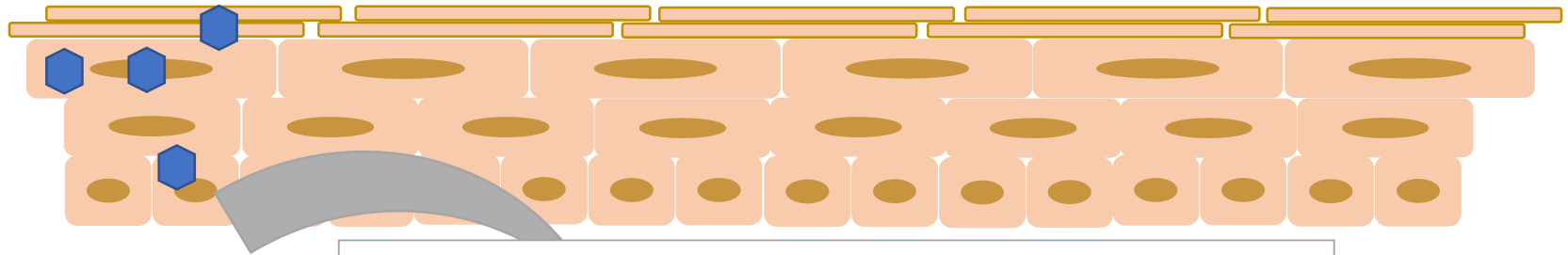
ダイオキシン類と生体

Tobacco
benzopyrene



PCB類

Dioxin類



Aryl hydrocarbon receptor (AHR)

分解酵素 (CYP1A1など) を産生するが、
安定であるためなかなか分解されない。

体内の脂肪や脂質に貯留する。

Dioxins



AHR



CYP1A1

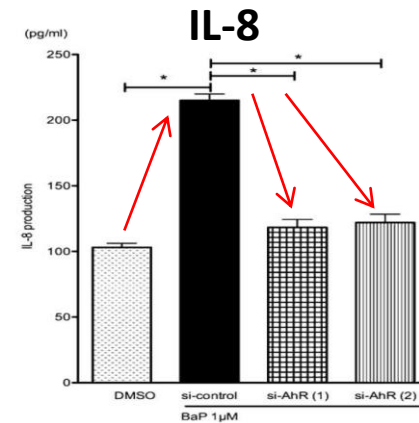
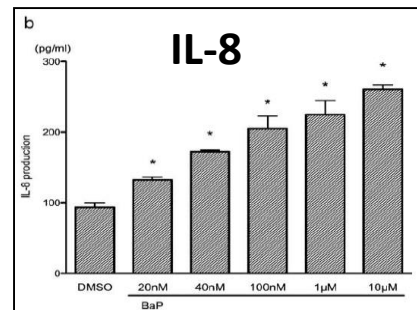
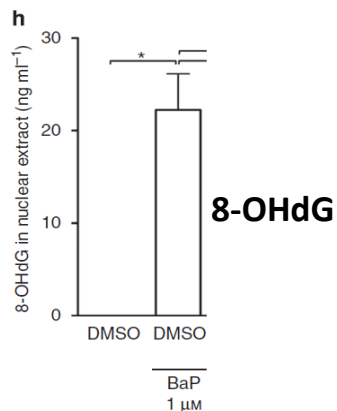
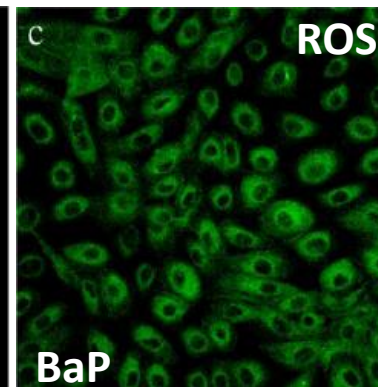
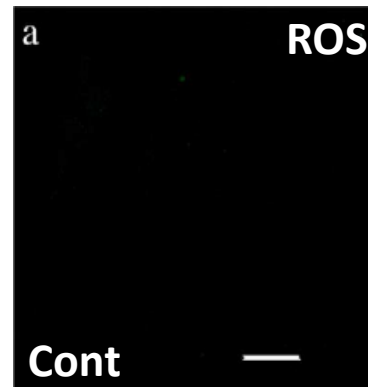
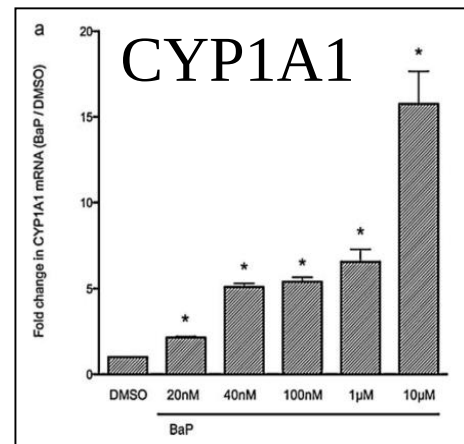
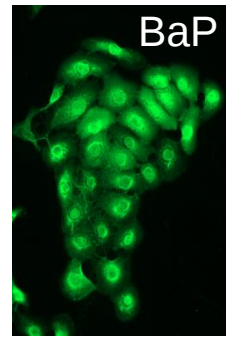
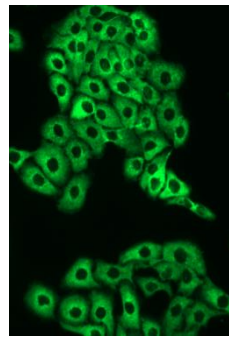


ROS
酸化ストレス



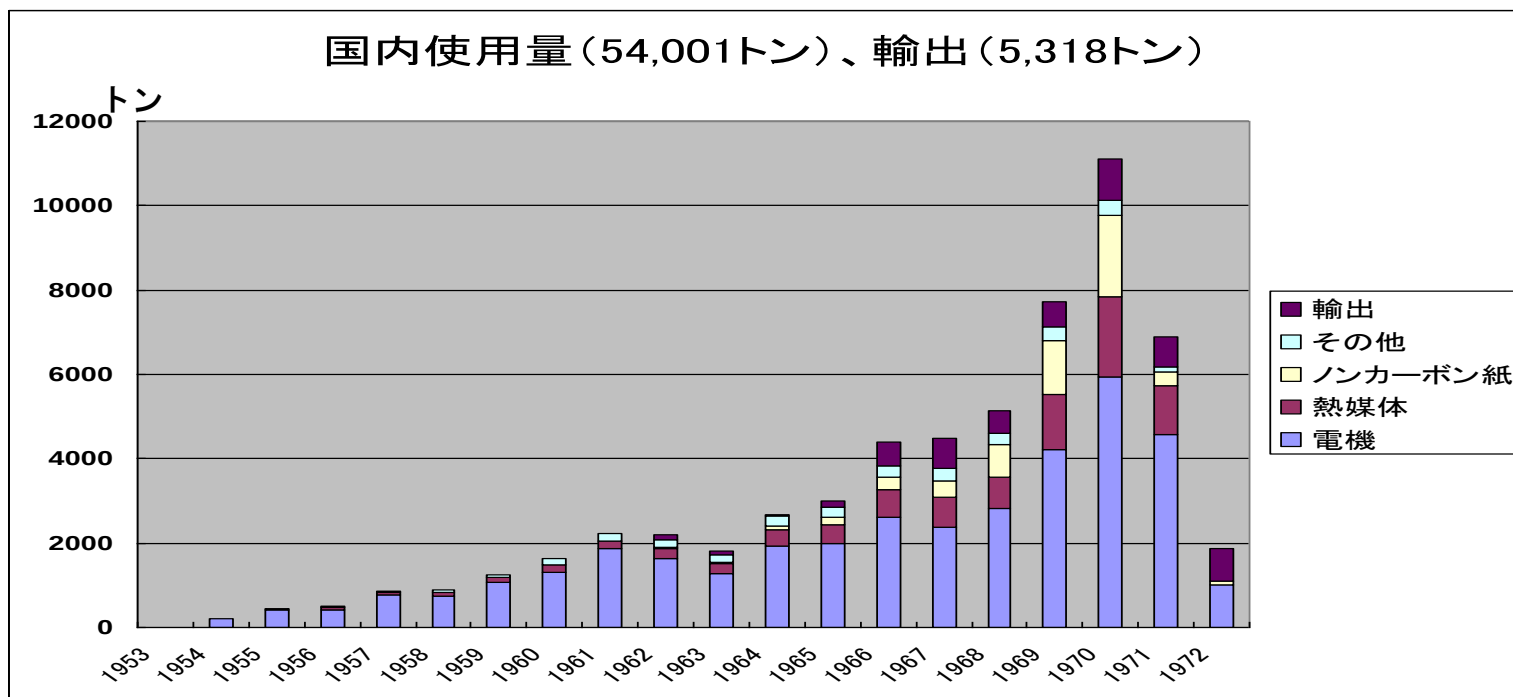
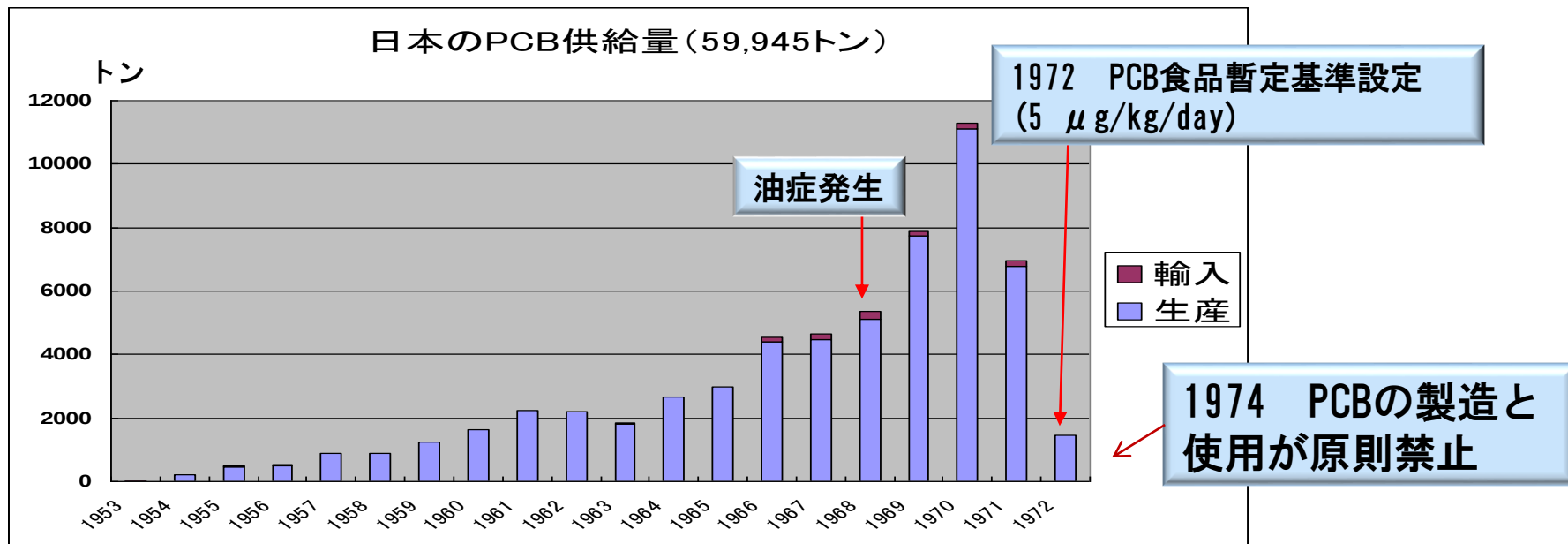
DNA 障害

炎症



ntal contaminant, benzo(a)pyrene, induces oxidative stress-mediated interleukin-8 production in human /drocarbon receptor signaling pathway. J Dermatol Sci. 2011;62:42-9.

日本におけるダイオキシン、PCB関係事項	世界のダイオキシン、PCB関係事項
1954 鐘淵化学PCB生産開始	1929 米国スワン社PCBの工業的製造開始 1962-1971 ベトナム枯葉剤散布 (TCDD汚染) 1966 Jensen PCBの環境汚染発表
1968.2 ダーク油によるニワトリ大量壊死事件 1968 油症事件発生	
1972 油症診断基準改訂 (血液PCB異常追加)	
1972 PCB食品暫定基準設定 (5 μ g/kg/day)	
1974 PCBの製造と使用が原則禁止	1974 IARC PCBの発癌性ハザード評価
1974 PCB 特定化学物質に指定	1976 IPCS PCBとPCTの健康と環境ハザード評価
1975 油症患者からPCDF検出	1976 セベソ化学工場爆発 (TCDD汚染)
1977 福岡カネミ訴訟原告勝訴	1977 オランダ焼却炉飛灰からダイオキシン検出
	1978 IARC PCBの発癌性ハザード評価
	1978 KochibaのTCDD実験 (NOAEL 1 ng/kg/day)
	1979 台湾油症発生
1981 油症診断基準追加 (血液PCQ異常)	1982 オランダ TDI TCDD-4 μ g/kg/day
1983 日本ゴミ焼却灰からダイオキシン検出	1983 タイムスピーチ町疎開 (ダイオキシン汚染)
1984 ダイオキシン評価指針 100 μ g/kg/day	
1987 カネミ油症裁判和解	
1987 鐘淵化学、PCB廃液の高熱分解処理	1988 NATO 国際PCDD/PCDF-TEF 設定
	1990 WHO TDI TEQ-10 μ g/kg/day
	1994 WHO コプラナPCBiにTEF設定
1996 厚生省 TDI TEQ-10 μ g/kg/day	
1997 環境庁 健康リスク評価指針 TEQ-5 μ g/kg/day	1997 WHO PCDD/PCDF/CoPCBのTEFを改定
1997 油症患者血液中PCDF測定	1998 WHO TDI TEQ-1~4 μ g/kg/day (CoPCB含)
1999 中央環境審議会 TDI TEQ-4 μ g/kg/day (CoPCB含)	
2001 PCB廃棄物適正処理の特別措置法	2002 WHO 非ダイオキシンPCBの健康リスク評価
2004 油症診断基準追加 (血液PCDF異常 >50 ppt)	
黒字はPCB関係の事項 赤字はダイオキシン関係の事項	

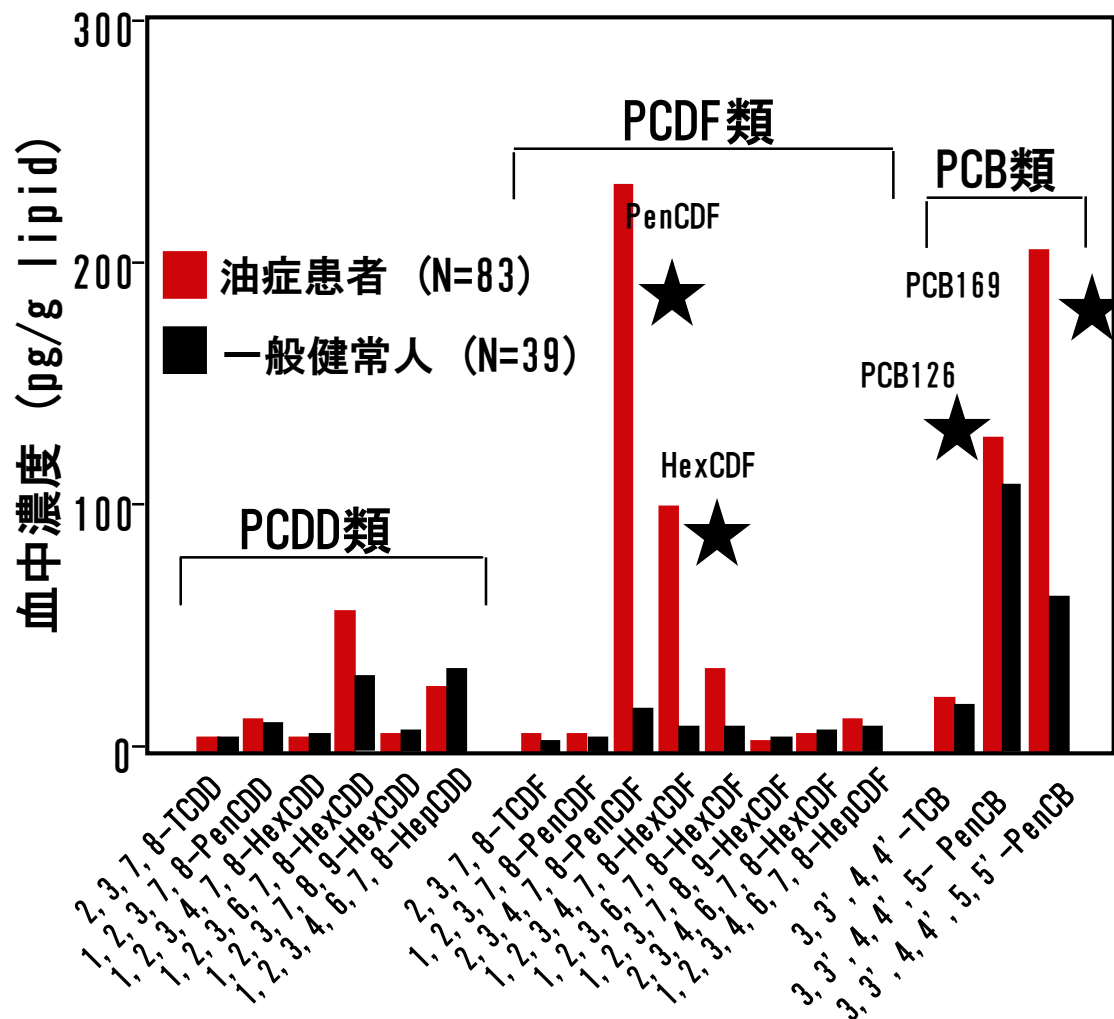


油症ダイオキシン研究から分かったこと

2001年から全国油症治療研究班長

ダイオキシン類は50年後も高濃度残留

どんな臨床症状がダイオキシン類濃度と相関するのか？



- ★ 糖尿病
- ★ 高脂血症
- ★ 塩素ニキビ
- ★ 腰の曲がり、膝の痛み
- ★ 早産、死産、自然流産
- ★ 肝癌・肺癌による死亡率が増加

Tsukimori K, Environ Health Perspect. 2008

Onozuka D, Am J Epidemiol, 2009.

Mitoma C, Chemosphere, 2015.

Matsumoto S, Environ Health. 2016

Akahane M, Arch Environ Contam Toxicol. 2018

睡眠の質(Pittsburgh Sleep Quality Index)が21点中8点以上で悪い認定者

血中2, 3, 4, 7, 8-PeCDF濃度 pg/g lipids	未調整オッズ比 (95%信頼区間)	調整オッズ比;年齢, 性別, BMI (95%信頼区間)
0-16.66	1	1
16.66-30.52	1.08 (0.39-3.01)	0.90 (0.27-2.98)
30.53-72.26	1.50 (0.54-4.17)	1.67 (0.49-5.72)
≥72.27	4.13 (1.39-12.27)	4.84 (1.10-21.25)

Kondo H, Tanio K, Nagaura Y, Nagayoshi M, Mitoma C, Furue M, Maeda T. Sleep disorders among Yusho patients highly intoxicated with dioxin-related compounds: A 140-case series. Environ Res. 2018 Oct;166:261-268.

2008年の油症健康実態アンケート調査

解析可能例：1056人（男511人）
BMI:22.5±3.7

地域年齢分布を考慮した健常人健康実態アンケート調査

解析可能例：1026人（男477人）
BMI:22.5±3.3

健常人に比較してオッズ比が3以上あった症状（信頼区間）

頭重 5.01 (3.44-7.31)	動悸 3.31 (2.42-4.53)	乾燥肌 3.08 (2.24-4.23)
痴呆 3.69 (1.59-8.31)	肝機能障害 4.38 (2.69-7.14)	脱毛 3.71 (2.45-5.61)
起立性低血圧 7.42 (3.91-14.09)	過少月経 4.67 (1.74-12.55)	関節リウマチ 3.29 (1.589-6.810)
多汗症 6.84 (4.19-11.19)	陰萎 3.56 (1.18-10.77)	全身倦怠感 9.41 (7.24-12.23)
不安症 3.33 (2.06-5.40)	骨の変形 3.04 (2.05-4.52)	手足のしびれ 6.11 (4.78-7.82)
眼脂過多 15.04 (10.56-21.42)	関節痛 3.27 (2.56-4.18)	体がつる 5.23 (3.89-7.03)
歯肉の色素沈着 7.92 (4.90-12.80)		体がむくむ 7.71 (5.43-10.95)
聴力低下 3.25 (2.32-4.55)	ざ瘡（にきび） 3.52 (2.70-4.59)	
鼻血がよくでる 5.12 (3.10-8.46)	毛孔の開大（黒ニキビ） 8.91 (5.69-13.95)	
嗄声 3.13 (2.00-4.92)	皮膚の色素沈着 25.73 (14.72-45.00)	
風邪が治りにくい 3.51 (2.64-4.68)	爪の変形 3.62 (2.80-4.68)	
心拡大 4.06 (2.19-7.55)	粉瘤（皮膚のふくろ） 7.86 (4.89-12.63)	
	湿疹がしやすい 4.44 (3.42-5.76)	

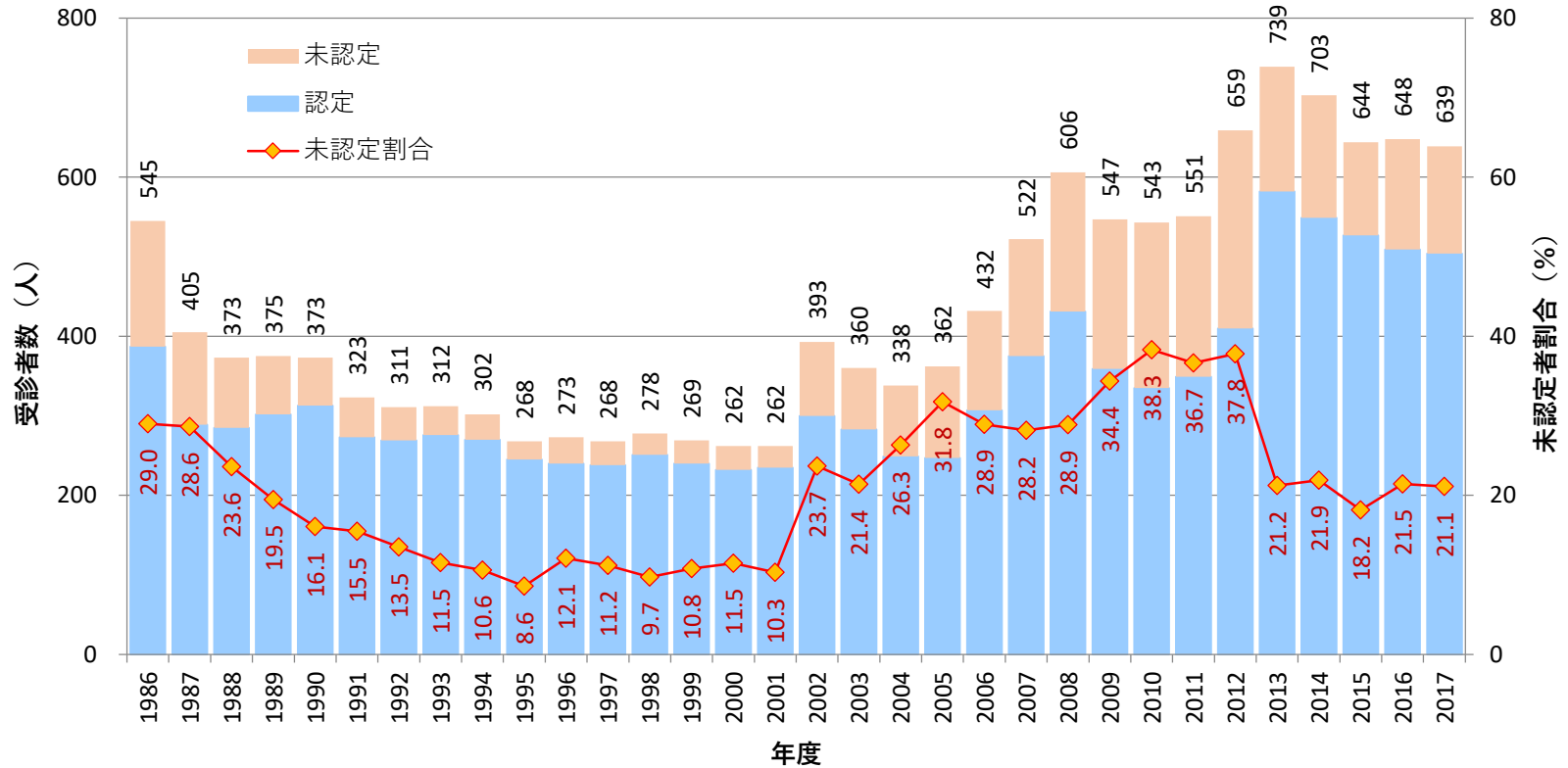
ダイオキシンの対外排泄促進は極めて困難

生体内で分解されず、脂肪内に蓄積される。

食物残渣中の脂肪に溶け込んで排泄。しかし再吸収もされている。
最も重要な排泄系路は皮脂、母乳、喀痰などである。

Mitoma C, et al. Current state of yusho and prospects for therapeutic strategies. Environ Sci Pollut Res Int. in press
Morokuma Set al. The Vernix Caseosa is the Main Site of Dioxin Excretion in the Human Foetus. Sci Rep. 2017;7:739.

全国油症検診受診者数の推移



油症検診受診者血中ダイオキシン類濃度調査結果(2017年)

(pg/g lipid)

	2017年検診結果								一般の人			
	認定(N=148)				未認定(N=135)				(2004年, N=127)			
Congeners	Mean	SD	Min	Max	Mean	SD	Min	Max	Mean	SD	Min	Max
2,3,7,8-TCDD	1.2	0.83	ND	4.1	1.2	0.91	ND	4.4	1.9	0.84	ND	4.3
1,2,3,7,8-PeCDD	6.1	4.0	ND	19	5.5	3.7	ND	19	9.0	3.4	3.2	20
1,2,3,4,7,8-HxCDD	5.1	39.1	ND	48	2.1	1.7	ND	11	3.6	1.9	ND	13
1,2,3,6,7,8-HxCDD	30	28	ND	160	16	14	ND	96	28	11	7.3	70
1,2,3,7,8,9-HxCDD	2.5	1.8	ND	9.4	2.9	2.4	ND	15	4.5	2.8	ND	16
1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	32	43	6.1	500	37	42	5.8	380	78	55	18	470
OCDD	420	281	76	2200	500	550	80	4200	1200	640	180	7600
Total PCDDs	500	322	99	2700	570	600	100	4600	1300	1000	210	8200
2,3,7,8-TCDF	2.5	1.7	ND	8.0	2.2	2.6	ND	14	1.0	0.72	ND	4.5
1,2,3,7,8-PeCDF	1.0	0.9	ND	8.7	1.1	1.1	ND	5.4	0.67	0.55	ND	4.6
2,3,4,7,8-PeCDF	67	111	2.6	560	14	12	1.4	79	17	7.7	6.0	63
1,2,3,4,7,8-HxCDF	14	29	ND	260	3.7	3.2	ND	25	5.0	2.7	ND	20
1,2,3,6,7,8-HxCDF	7.1	10	ND	84	3.8	3.5	ND	28	5.7	2.6	ND	16
2,3,4,6,7,8-HxCDF	1.2	0.66	ND	5.6	1.2	0.61	ND	5.4	1.2	0.8	ND	5.2
1,2,3,7,8,9-HxCDF	ND				ND				ND			
1,2,3,4,6,7,8-HpCDF	2.4	3.5	ND	34	1.7	1.3	ND	9.5	2.2	2.1	ND	14
1,2,3,4,7,8,9-HpCDF	ND				ND				ND			
OCDF	2.1	0.9	ND	13	ND				2.1	1.4	ND	18
Total PCDFs	99	148	13	910	32	20	10	140	37	14	15	86
344'5-TCB(81)	5.4	2.3	ND	22	5.3	1.6	5.0	16	5.6	2.3	ND	24
33'44'-TCB(77)	9.5	6.4	ND	39	11	6.8	5.0	36	8.4	4.8	ND	31
33'44'5-PeCB(126)	69	52	ND	260	77	84	5.0	510	110	80	17	520
33'44'55'-HxCB(169)	130	120	11	650	73	65	5.0	300	64	27	16	190
Total Non-ortho PCBs	220	151	36	770	170	147	20	830	190	110	59	740
Total	810	480	160	2900	770	707	140	5200	1600	1000	290	8500
◆【WHO-98】◆												
PCDDs-TEQ	11	8.2	1.8	58	9	6.2	1.5	35	15	5.7	5.0	34
PCDFs-TEQ	36	59	1.9	310	8	7	1.2	41	10	4.3	3.5	33
Non-ortho PCBs-TEQ	8.2	5.8	1.1	27	8.5	9.0	0.55	54	12	8.2	2.0	54
Total TEQ	56	67	5.4	350	26	20	3.2	97	37	16	12	100
◆【WHO-05】◆												
PCDDs-TEQ	12	8.2	1.8	58	9	6.3	1.5	36	16	5.9	5.1	35
PCDFs-TEQ	23	37	1.4	200	5.5	4.2	0.9	25	6.6	2.5	2.3	14
Non-ortho PCBs-TEQ	11	7.4	1.7	33	10	10	0.65	59	13	8.6	2.6	58
Total TEQ	45	47	5.2	250	25	19	3.1	94	37	16	12	100
Lipid(%)	0.27	0.08	0.15	0.65	0.33	0.07	0.19	0.52	0.33	0.05	0.22	0.49

表2 油症認定患者及び一般人の血中PCDDs、PCDFs及びノンオルソPCB濃度測定結果
(2001-2017年)

Congeners	油症患者(N=1045)					一般の人(N=127、2004年)				
	Mean	SD	Min	Max	Median	Mean	SD	Min	Max	Median
2,3,7,8-TCDD	1.6	1.1	ND	8.6	1.4	1.9	0.84	ND	4.3	1.8
1,2,3,7,8-PeCDD	8.7	5.6	ND	48	7.5	9.0	3.4	3.2	20	8.7
1,2,3,4,7,8-HxCDD	2.9	15	ND	480	2.2	3.6	1.9	ND	13	3.2
1,2,3,6,7,8-HxCDD	36	36	ND	320	24	28	11	7.3	70	25
1,2,3,7,8,9-HxCDD	3.8	3.1	ND	26	3.0	4.5	2.8	ND	16	3.9
1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	42	48	5.5	1200	33	78	55	18	470	62
OCDD	580	524	72	7900	470	1200	640	180	7600	940
Total PCDDs	680	575	99	9200	560	1300	1000	210	8200	1000
2,3,7,8-TCDF	2.4	4.7	ND	83	1.4	1.0	0.72	ND	4.5	ND
1,2,3,7,8-PeCDF	1.2	1.3	ND	13	ND	0.67	0.55	ND	4.6	ND
2,3,4,7,8-PeCDF	100	178	2.6	1800	33	17	7.7	6.0	63	16
1,2,3,4,7,8-HxCDF	24	54	ND	580	5.9	5.0	2.7	ND	20	4.4
1,2,3,6,7,8-HxCDF	11	18	ND	170	5.4	5.7	2.6	ND	16	5.2
2,3,4,6,7,8-HxCDF	1.2	0.77	ND	8.7	ND	1.2	0.8	ND	5.2	ND
1,2,3,7,8,9-HxCDF	1.0	0.38	ND	13	ND	ND				
1,2,3,4,6,7,8-HpCDF	2.3	2.8	ND	36	ND	2.2	2.1	ND	14	ND
1,2,3,4,7,8,9-HpCDF	1.0	0.72	ND	24	ND	ND				
OCDF	2.1	1.6	ND	38	ND	2.1	1.4	ND	18	ND
Total PCDFs	152	247	12	2600	57	37	14	15	86	35
344'5'-TCB(#81)	5.6	3.4	ND	49	ND	5.6	2.3	ND	24	ND
33'44'-TCB(#77)	8.6	9.7	ND	150	ND	8.4	4.8	ND	31	ND
33'44'5'-PenCB(#126)	95	82	ND	680	74	110	80	17	520	90
33'44'55'-HxCB(#169)	160	140	10	1300	120	64	27	16	190	58
Total Non-ortho PCBs	270	200	25	1500	220	190	110	59	740	160
Total	1100	770	161	9700	930	1600	1000	290	8500	1300
◆【WHO-98】◆										
T PCDDs-TEQ	15	10	1.7	77	13	15	5.7	5.0	34	15
T PCDFs-TEQ	56	96	1.9	970	18	10	4.3	3.5	33	10
T Non-ortho PCBs-TEQ	11	9.0	0.61	77	9.0	12	8.2	2.0	54	9.5
Total-TEQ	83	110	5.4	1100	45	37	16	12	100	35
◆【WHO-05】◆										
T PCDDs-TEQ	14	9.6	1.8	76	12	16	5.9	5.1	35	11
T PCDFs-TEQ	32	54	1.3	440	11	6.6	2.5	2.3	14	10
T Non-ortho PCBs-TEQ	14	11	0.82	94	11	13	8.6	2.6	58	9.5
Total-TEQ	60	67	5.2	560	39	37	16	12	100	31
Lipid(%)	0.30	0.07	0.13	0.80	0.29	0.33	0.05	0.22	0.49	0.31
Age(years)	66.4	13	31	98	67	68.1	5.4	60	86	67

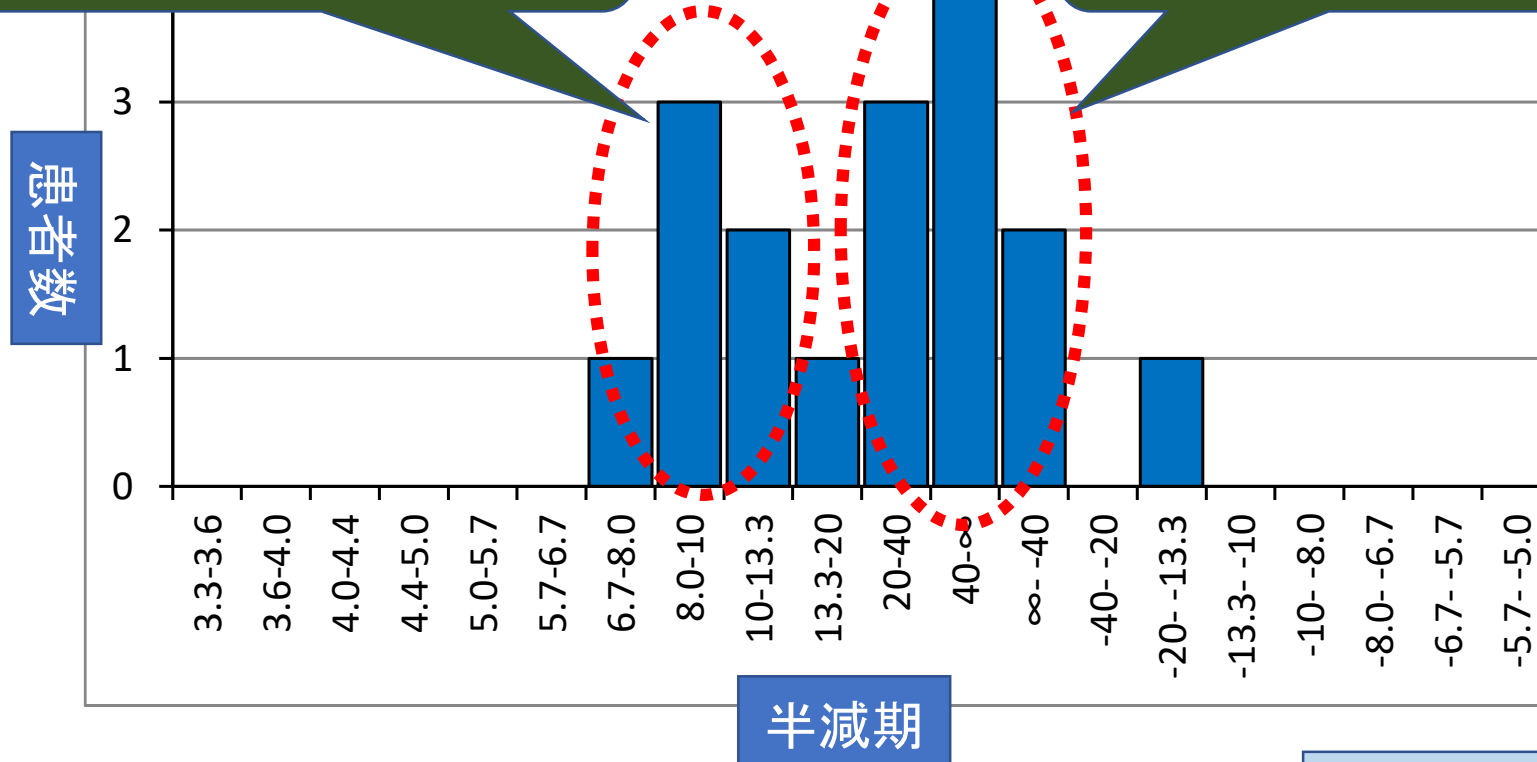
個人の半減期の分布

濃度 50-100 pg/g lipidの患者の半減期の分布

二つの半減期のグループが存在した。

半減期が8年程度（今までの報告と同程度のグループ）

半減期が無限大（ほとんど変化しないグループ）



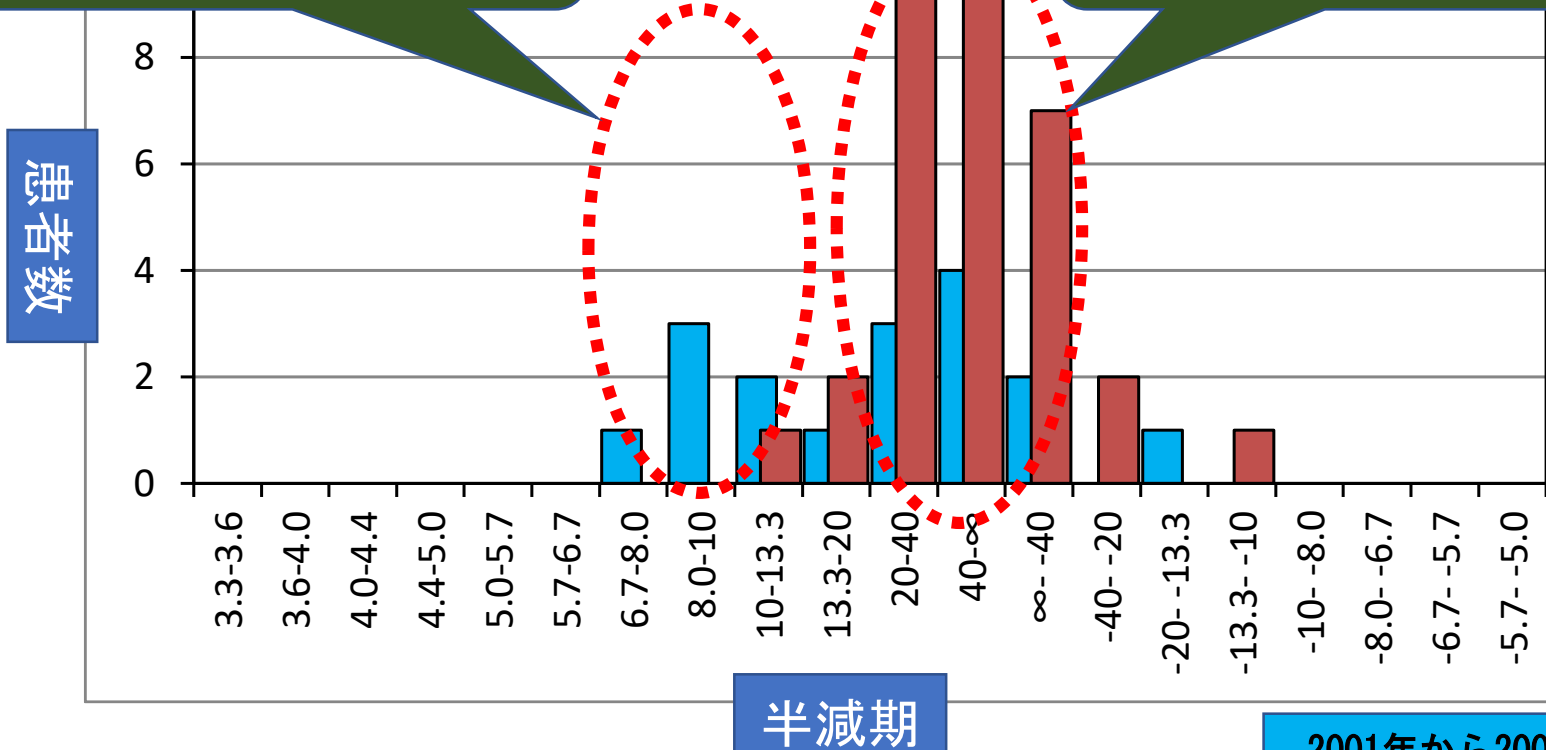
個人の半減期の分布の変化

濃度 50-100 pg/g lipidの患者の半減期の分布

二つの半減期のグループの割合が変化した。

半減期が8年程度のグループの人数は減少した

半減期が無限大のグループの人数は増加した



2001年から2007年のデータ

2002年から2010年

ダイオキシンの対外排泄促進は極めて困難

生体内で分解されず、脂肪内に蓄積される。

食物残渣中の脂肪に溶け込んで排泄。しかし再吸収もされている。
最も重要な排泄系路は皮脂、母乳、喀痰などである。

Mitoma C, et al. Current state of yusho and prospects for therapeutic strategies. Environ Sci Pollut Res Int. in press
Morokuma Set al. The Vernix Caseosa is the Main Site of Dioxin Excretion in the Human Foetus. Sci Rep. 2017;7:739.

非吸収性脂肪 (Olestra) を内服させる。
非吸収性コレスチラミンやコレスチミドと食物繊維を内服させる。

→ 激しい腹部膨満感、便秘、内服継続不可能。

Jandacek RJ. Intervention to reduce PCBs: learnings from a controlled study of Anniston residents. Environ Sci Pollut Res Int. 2016;23:2022-6.

Todaka T, et al. Effect of colestimide on the concentrations of polychlorinated dibenzo-p-dioxins, polychlorinated dioxofurans, and polychlorinated biphenyls in blood of Yusho patients. Environ Health. 2016;15:63.

Mitoma C, et al. Current state of yusho and prospects for therapeutic strategies. Environ Sci Pollut Res Int. in press

麦門冬湯： 油症の咳・痰の症状を有意に軽快させる。

Uchi H, Tokunaga S, Mitoma C, Shibata S, Hamada N, Nakanishi Y, Kajiwarra J, Yoshimura T, Furue M. 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;2011:589724. doi:10.1093/ecam/nep209.

Dioxin類

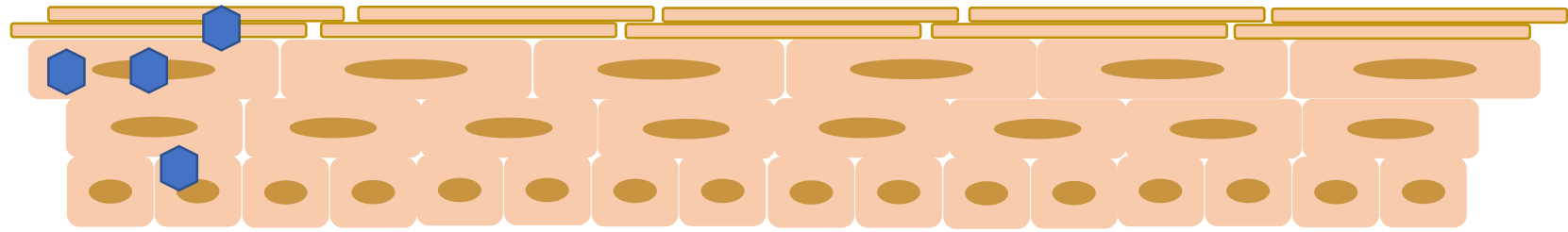
PCB類

Tobacco
benzopyrene

アーティチョーク

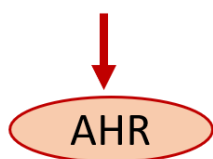
ウチワサボテン

ドクダミ

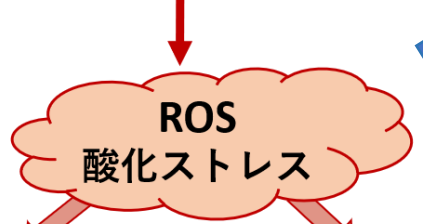


Aryl hydrocarbon receptor (AHR)

Dioxins

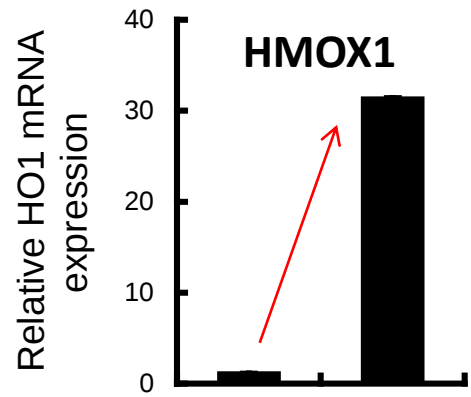
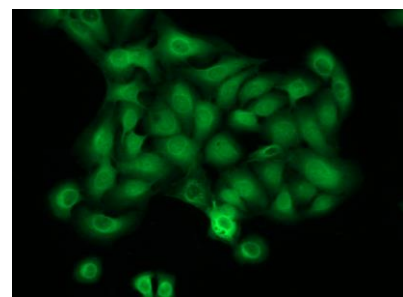
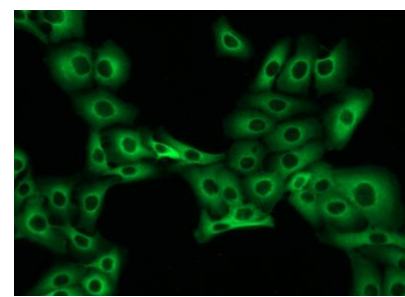


CYP1A1



DNA 障害 炎症

NRF2

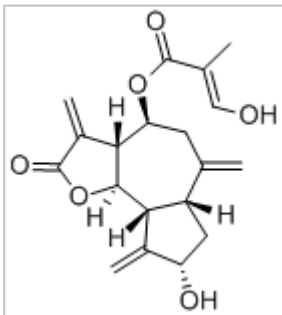


Tsuji G, et al. Identification of ketoconazole as an AhR-Nrf2 activator in cultured human keratinocytes: the basis of its anti-inflammatory effect. J Invest Dermatol. 2012;132:59-68. 17

アーティチョーク



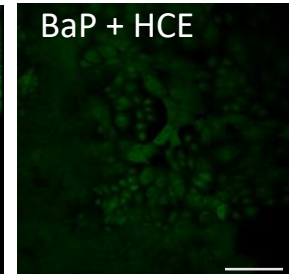
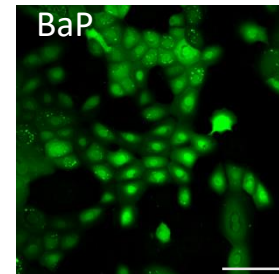
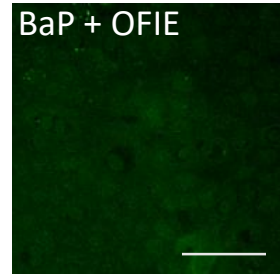
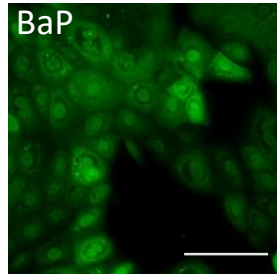
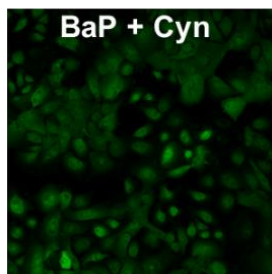
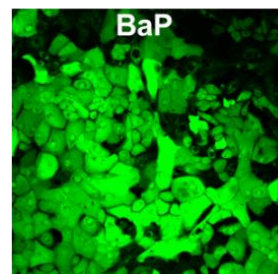
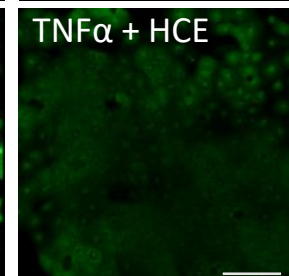
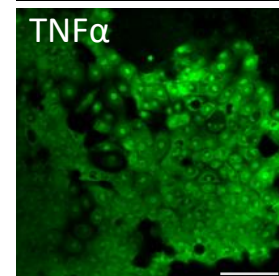
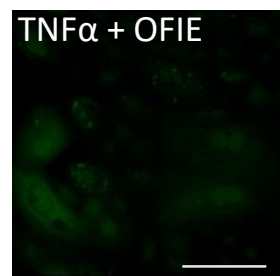
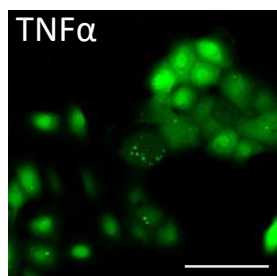
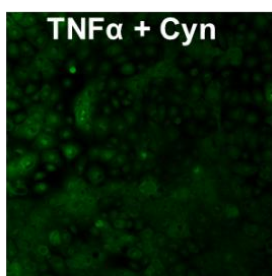
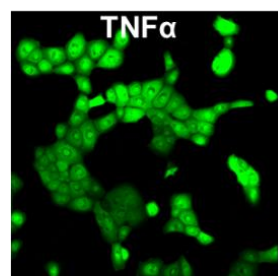
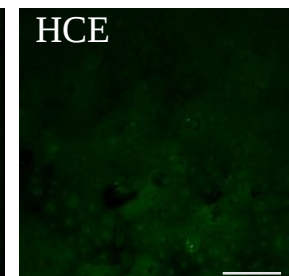
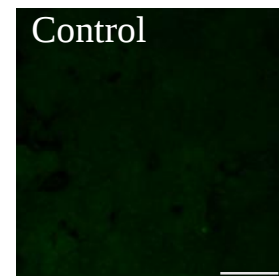
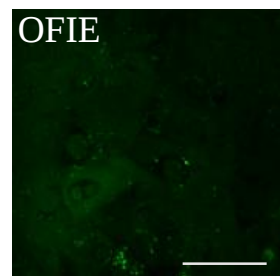
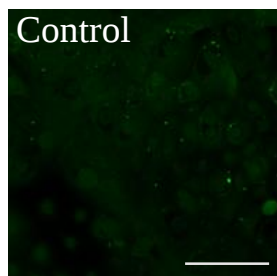
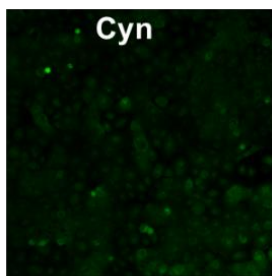
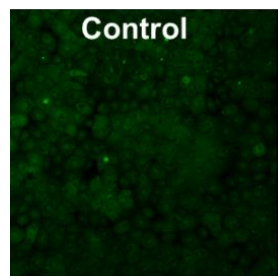
MW: 346.4



ウチワサボテン



ドクダミ

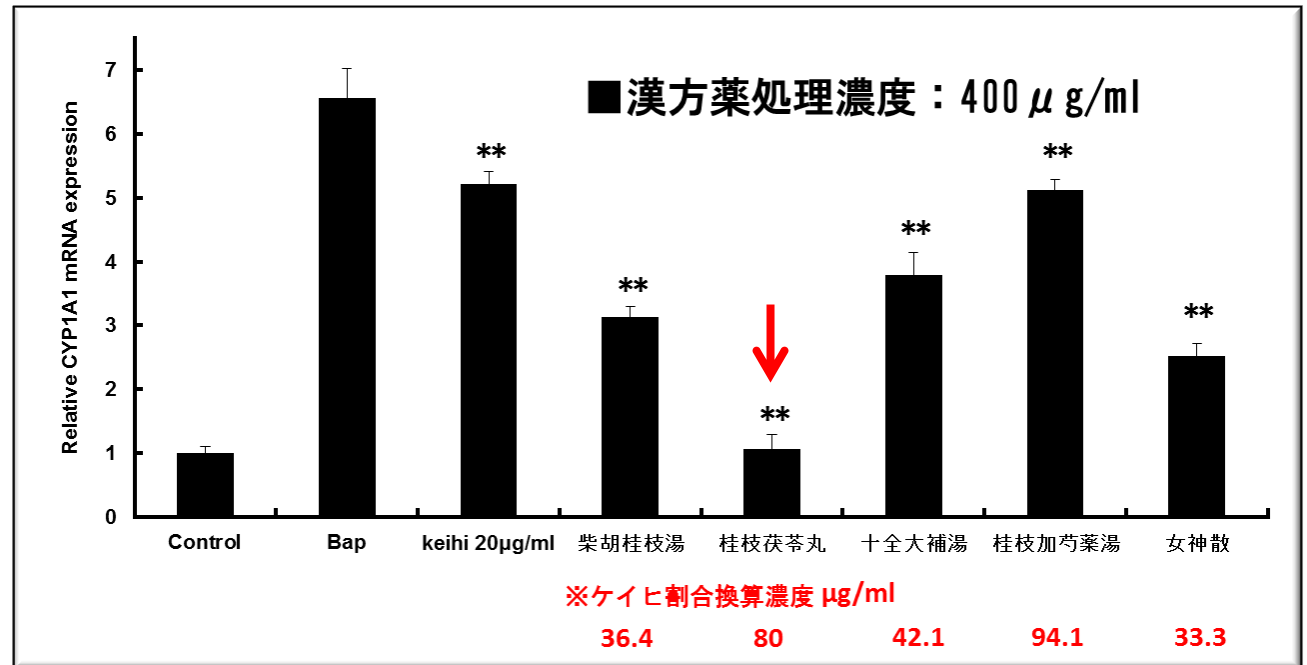
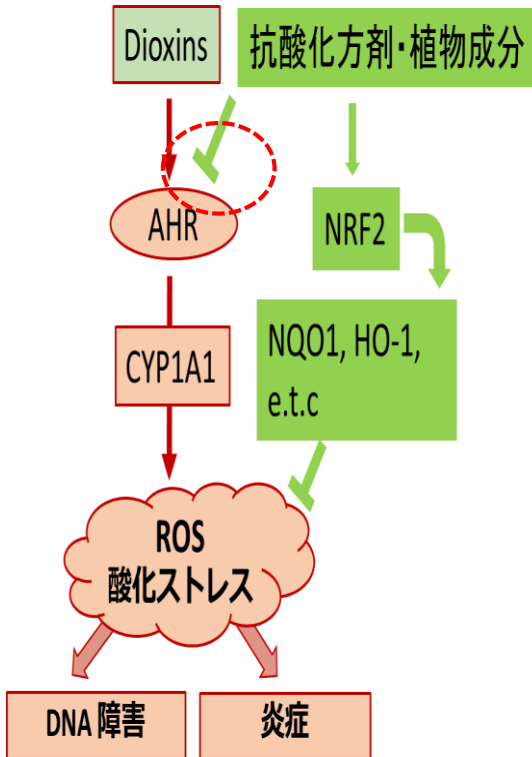
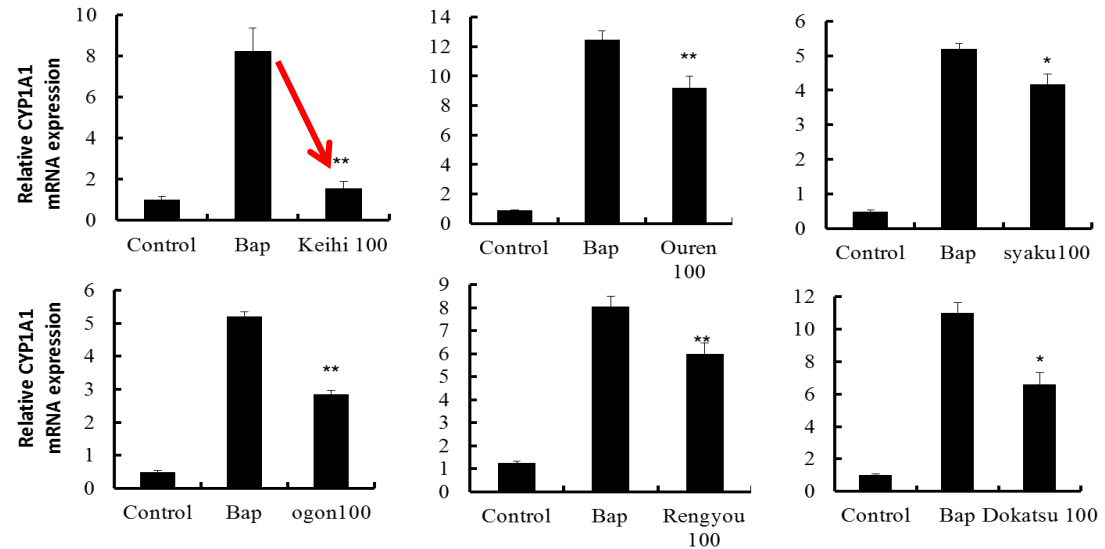


Takei et al. Toxicol Lett. 2015;234:74.

Nakahara et al. J Med Food.
2015;18:1143.

Doi et al. Fukuoka Igaku Zasshi.
2014;105:205.

CYP1A1の発現誘導抑制効果がみられた生薬：
 ケイヒ・オウゴン・オウレン・レンギョウ・シャクヤク・ドクカツ



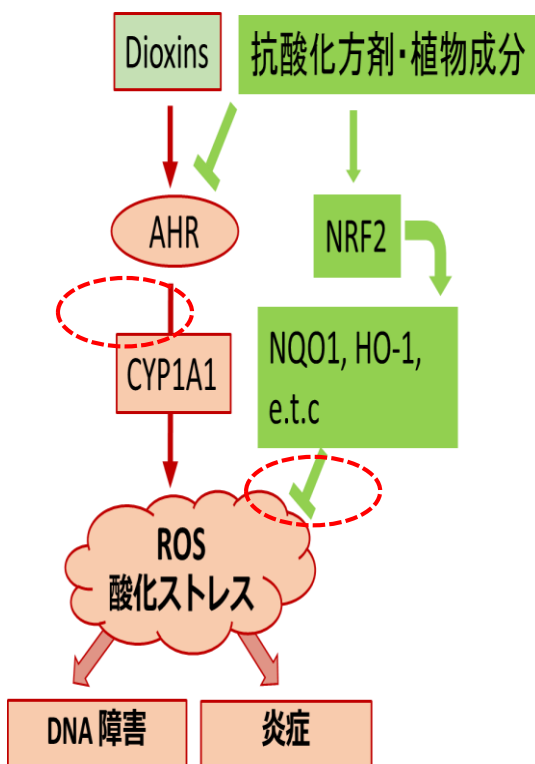
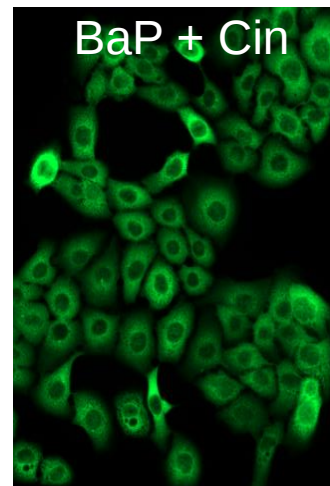
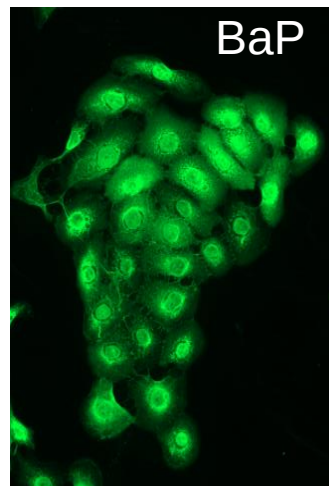
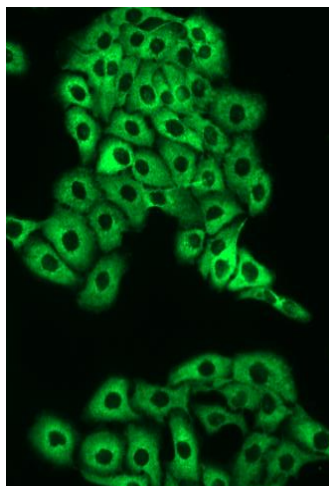


Cinnamaldehyde

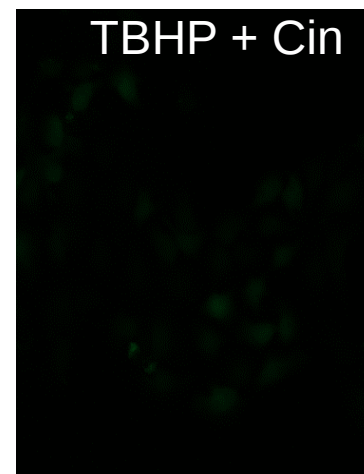
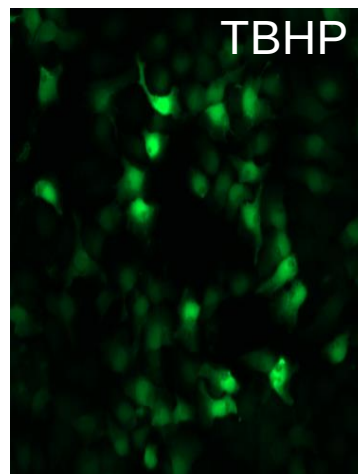
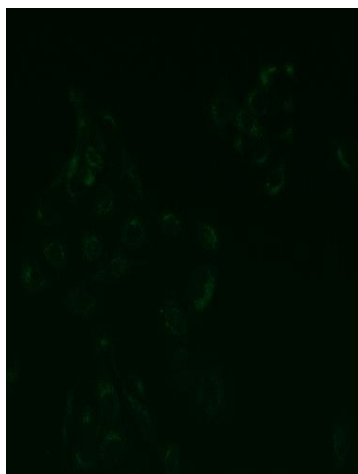
桂皮

桂枝茯苓丸

AHR



ROS



TBHP: Tert-butyl hydroperoxide

臨床試験開始

桂枝茯苓丸の臨床効果（3ヶ月間投与）

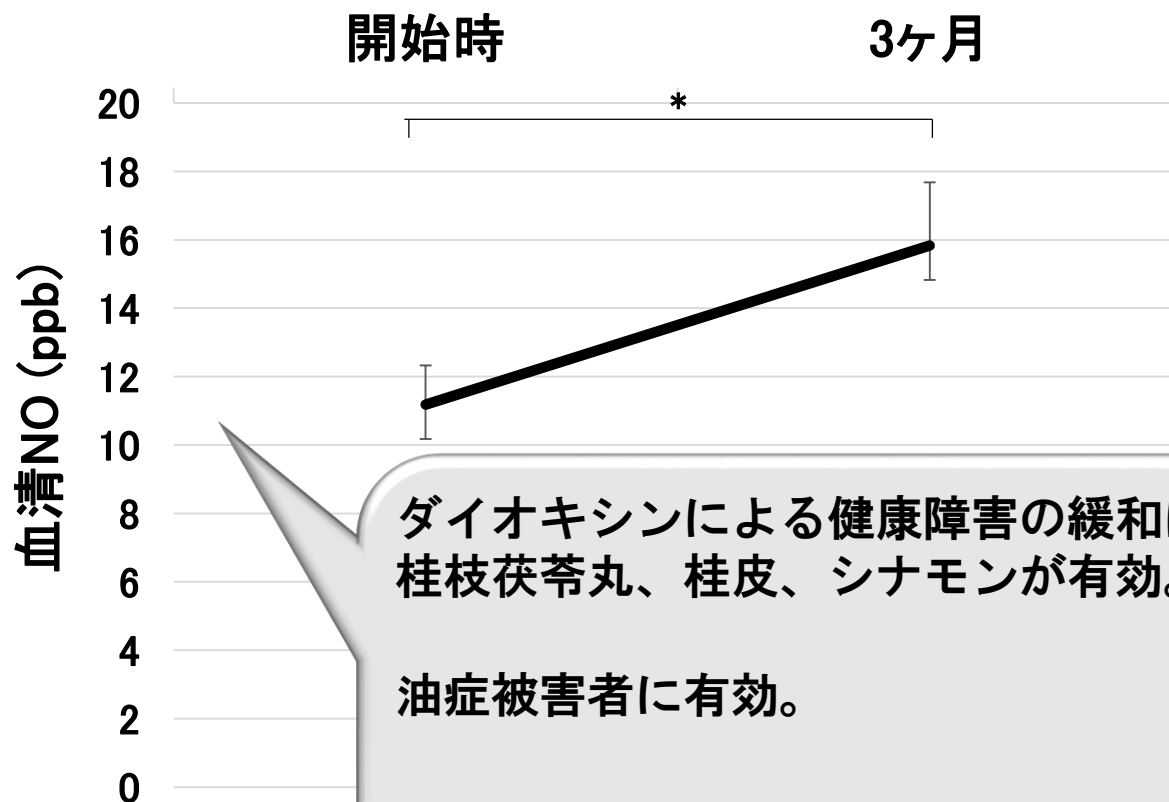
症状	投与期間	N	Mean±SD	p value (95% CI)
全身倦怠感	投与前	52	6.08 ± 2.4	
	1M	49	4.53 ± 2.44	<0.0001 (-2.09, -0.85)
	3M	42	4.44 ± 2.26	<0.0001 (-2.25, -0.94)
末梢神経の痛み・しびれ	投与前	52	4.77 ± 3.15	
	1M	49	4.43 ± 2.75	0.41 (-0.94, 0.39)
	3M	42	4.28 ± 2.74	0.1 (-1.29, 0.12)
皮膚症状（ニキビなど）	投与前	52	3.1 ± 3.22	
	1M	49	2.49 ± 2.35	0.02 (-1.26, -0.13)
	3M	42	1.78 ± 2.02	<0.0001 (-1.94, -0.75)
せき・痰	投与前	52	3.58 ± 2.67	
	1M	49	3.27 ± 2.3	0.35 (-0.88, 0.31)
	3M	42	2.9 ± 2.37	0.0497 (-1.26, 0)

Quality of Life (SF36)

	投与期間	N	Mean±SD	p value (95% CI)
身体的スコア	投与前	52	36.76 ± 15.57	
	1M	49	40.23 ± 12.95	<0.0012 (1.64, 6.41)
	3M	42	38.73 ± 13.49	<0.0056 (1.08, 6.14)
精神的スコア	投与前	52	45.36 ± 8.79	
	1M	49	47.57 ± 9.62	0.0484 (0.01, 3.71)
	3M	42	47.49 ± 8.17	0.0516 (-0.01, 3.9)
役割・社会的スコア	投与前	52	43.54 ± 13.49	
	1M	49	46.92 ± 13.19	0.0661 (-1.18, 5.6)
	3M	42	48.54 ± 13.72	<0.0046 (1.41, 7.54)

元来、瘀血（おけつ）に対する漢方薬

桂枝茯苓丸内服後、血清NOの濃度が上昇した



ダイオキシンによる健康障害の緩和には、
桂枝茯苓丸、桂皮、シナモンが有効。

油症被害者に有効。

東南アジアに散在するダイオキシン汚染地
域でも、安価に手に入る。

ご清聴ありがとうございました

