

図1 新規血液中ダイオキシン類検査受診者数の推移
(2001-2008年)

分担研究報告書

油症患者血液中 PCB 等追跡調査における分析法の改良およびその評価に関する研究

研究分担者	吉村健清	福岡県保健環境研究所	所長
研究協力者	梶原淳睦	福岡県保健環境研究所	生活化学課 専門研究員
	平川博仙	福岡県保健環境研究所	生活化学課 専門研究員
	堀 就英	福岡県保健環境研究所	生活化学課 専門研究員
	安武大輔	福岡県保健環境研究所	計測技術課 主任技師
	戸高 尊	九州大学医学部	学術研究員
	飯田隆雄	(財)北九州生活科学センター	理事長

研究要旨 油症追跡調査で血液中 PCB 濃度の測定を行っているが、分析データの信頼性を確保するため、国内の 5 分析機関に依頼し同一試料を用いたクロスチェックを実施した。その結果、Total PCB 濃度をはじめ主要同族体及び異性体濃度は各分析機関ともよく一致していた。従って、今回クロスチェックに参加した分析機関の血液中 PCB 濃度の分析法の精度は充分確保されていると判断した。

A. 研究目的

「血中 PCB 濃度及び性状の異常」は油症診断基準の所見のひとつである。「血中 PCB 濃度」は一般人でも高い場合があるため「血中 PCB の性状」の異常が重要である。「PCB の性状」とは、PCB のパックドカラムガスクロマトグラムピークパターン (GC パターン) のことであり、その異常とは油症患者の PCB GC パターンが一般人とは異なる特有の GC パターンを示すことをさしている。具体的には油症患者では血中 PCB GC パターンのピーク 1 が相対的に低く、ピーク 5 が相対的に高いことに基づいており、最も濃度の高いピーク 2 を基準として、これに対する比を取ることで、油症患者と一般人の違いを非常に明確にすることができる¹⁾。

PCB の分析はパックドカラムによる GC/ECD 検出器による分析法が行われてきたが、PCB のパックドカラムによる GC パターン法のピーク 1、ピーク 2 およびピーク 5 の比が、それぞれのピークを構成する主成分の PCB# 118、PCB# 153 および PCB# 156 の相対比で置き換えられる

ことが明らかになった²⁾。すなわち、PCB# 118、PCB# 156 および PCB# 153 の 3 つの PCB を分離定量することで、PCB 同族体パターン解析をより厳密に行うことができる。福岡県では PCB 同族体をゲル浸透クロマトグラフィー (GPC) 及び高分解能ガスクロマトグラフィー/高分解能質量分析法 (HRGC/HRMS) により迅速・精密に分離分析できる分析法を開発し実施している³⁾。

PCB やダイオキシン類を対象とする化学分析の精度を維持するには定期的なクロスチェックが欠かせないが、生体試料を対象としたクロスチェックの機会はほとんど無いのが現状であった。そこで国内の 5 分析機関に依頼し同一試料を用いたクロスチェックを実施した。

B. 研究方法

4名のボランティアから採取したプール血液を国内の 5 分析機関 (A~E) に配布し PCB 類の分析を依頼した。分析試料は同一試料であることを告げずに 1 機関あたり 20ml ずつ 5 検体の分析を依頼した。

各分析機関の PCB 分析法の概要を表 1 に示した。PCB 類の分析手法は当所では ASE による脂肪抽出、硫酸処理、カラムクリーンアップの後、GPC による精製を用いた分析法 (Method 4) を用い、国内の 5 分析機関はそれぞれ各分析機関で通常行っている分析法を用い分析を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は PCB の分析方法の精度管理を目的としたもので、個人情報等は扱っていない。ボランティアから採血した血液はプールし分析しているので個人を特定されるデータは存在しない。

C. 結果及び考察

表 2 に配布した血液試料中 PCB 濃度の分析機関ごとの測定結果を示した。また、図 1 に分析機関ごとの Total PCB 濃度の平均値と最大値、最小値を示した。全分析機関の Total PCB 濃度の平均値は 815.4pg/血液 1g、変動係数 (CV) は 5.8% であり、各分析機関の分析結果は良く一致した。次に、Total PCB 濃度の全データ (6 機関×5 検体=30) を用いて Z-スコア (〔測定値-平均値〕/標準偏差) を計算したが、すべて 2 未満であり良好な結果であった。この中で福岡県保健環境研究所 (F) の分析値のばらつきが最も大きい、我々の分析法はダイオキシン-PCB 類一斉分析法であり、PCB 分析に最適化されたものではないことが考えられる。しかし、福岡県保健環境研究所の機関内の CV は 5% 以内であり、6 機関間のばらつき (CV=5.7%) より小さいことから許容範囲内であると判断した。機関内に比べ機関間の CV が大きい原因を推定するため分析法の違いを調査したが、分析法が同じ A、D 及び B、C 間のばらつきは分析法が異なる機関間のばらつきに比べ小さくはない。従って、分析法の他に各分析機関で用いている標準物質、内部標準物質等の影響が考えられた。

PCB の同族体ごとの組成は各分析機関でよく一致した (図 2)。主要な同族体濃

度の変動率もほぼ 10% 程度 (8.8~12.5%) でありよく一致した。今回の配布試料中では HxCBs が最も主要な同族体 (43%) であり、HxCBs 濃度の変動が Total PCB 濃度の変動に最も大きく影響していると推察された。また、6 機関中我々を含む 2 機関は MoCBs、DiCBs の定量を行っていないが両同族体は合計でも Total PCB 濃度の約 0.3% であり、Total PCB 濃度の測定にはほとんど影響しない。主要な異性体の順位は #153、#180、#138、#182、#118 の順であり、これら 5 異性体で Total PCB 濃度の約 55% を占めているが、この結果も各分析機関でほぼ一致していた。異性体別濃度の高い順に 10 異性体の濃度と CV を表 3 に示した。最も濃度の高い異性体である PCB#153 (21%) を始め 6 塩化異性体の濃度のばらつきが他の異性体のばらつきに比べ大きい傾向が見られた。

D. まとめ

血液中 PCB 濃度測定について分析データの信頼性を確保するため、国内の 5 分析機関とクロスチェックを行い、我々の分析法の妥当性を検証した。その結果、Total PCB 濃度をはじめ主要同族体及び異性体濃度は各分析機関ともよく一致していた。従って、今回クロスチェックに参加した分析機関の血液中 PCB 濃度の分析法の精度は充分確保されていると判断した。

E. 知的財産権の出願・登録状況 なし。

F. 参考文献

- 1) Masuda Y.: Health status of Japanese and Taiwanese after exposure to contaminated rice oil. *Environ. Health Perspect.* 60: 321-325, 1985
- 2) 中川礼子、芦塚由紀、堀 就英、平川博仙、飛石和大、飯田隆雄: 血中 PCB パターン判定における従来法と異性体分析法の同等性について. *福岡医誌* 94: 144-147, 2003.
- 3) 堀 就英、飛石和大、芦塚由紀、中川

礼子、戸高 尊、平川博仙、飯田隆雄：ゲル浸透クロマトグラフィー (GPC) 及び高分解能ガスクロマトグラフィー／高分解能質量分析法 (HRGC/HRMS) による血中 PCB 異性体分析. 福岡医誌 96 : 220-226, 2005.

表 1 分析フローの概要

	分析フロー概要						分析機関		
Method 1	溶媒抽出	→	カラム精製*	→			GC/MS測定	A, D	
Method 2	アルカリ分解	→	溶媒抽出	→	カラム精製*	→	GC/MS測定	B, C	
Method 3	溶媒抽出	→	アルカリ分解	→	溶媒抽出	→	カラム精製**	→ GC/MS測定	E
Method 4	ASE抽出	→	硫酸処理	→	カラム精製***	→	GPC精製	→ GC/MS測定	F

* : 多層シリカゲルカラム
 ** : フロリジルカラム
 *** : 硝酸銀シリカゲルカラム

表 2 各分析機関のPCBs 分析結果

Congener	Institute						Mean	Ratio	SD	Max	Min	CV
	A	B	C	D	E	F						
MoCBs	1.7	0.5	-	2.0	ND	-	1.4	0.2%	-	2.0	0.5	-
DiCBs	0.4	0.4	-	1.9	ND	-	0.9	0.1%	-	1.9	0.4	-
TrCBs	6.2	5.8	5.9	5.4	4.3	5.4	5.5	0.7%	0.68	6.2	4.3	12.5%
TeCBs	40	36	33	29	38	37	35.6	4.4%	4.23	40.4	28.6	11.9%
PeCBs	106	90	83	81	91	93	90.7	11.1%	8.79	106.0	81.0	9.7%
HxCBs	316	423	351	330	366	330	352.6	43.2%	38.63	422.7	316.0	11.0%
HpCBs	284	256	246	250	276	263	262.5	32.2%	15.01	284.0	245.6	5.7%
OcCBs	65	55	48	56	66	55	57.4	7.0%	6.70	66.0	48.3	11.7%
NoCBs	7.2	8.6	6.4	6.3	7.0	7.4	7.2	0.9%	0.83	8.6	6.3	11.6%
DeCBs	3.1	3.6	3.2	2.8	3.3	3.0	3.1	0.4%	0.28	3.6	2.8	8.8%
Total PCBs	830	878	777	760	854	794	815.4	100.0%	46.15	878.0	760.0	5.7%

(pg/g)

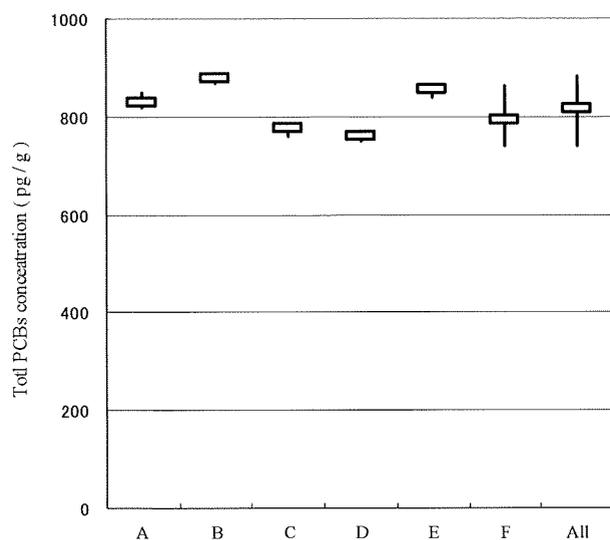


図 1 血液中Total PCBs 濃度

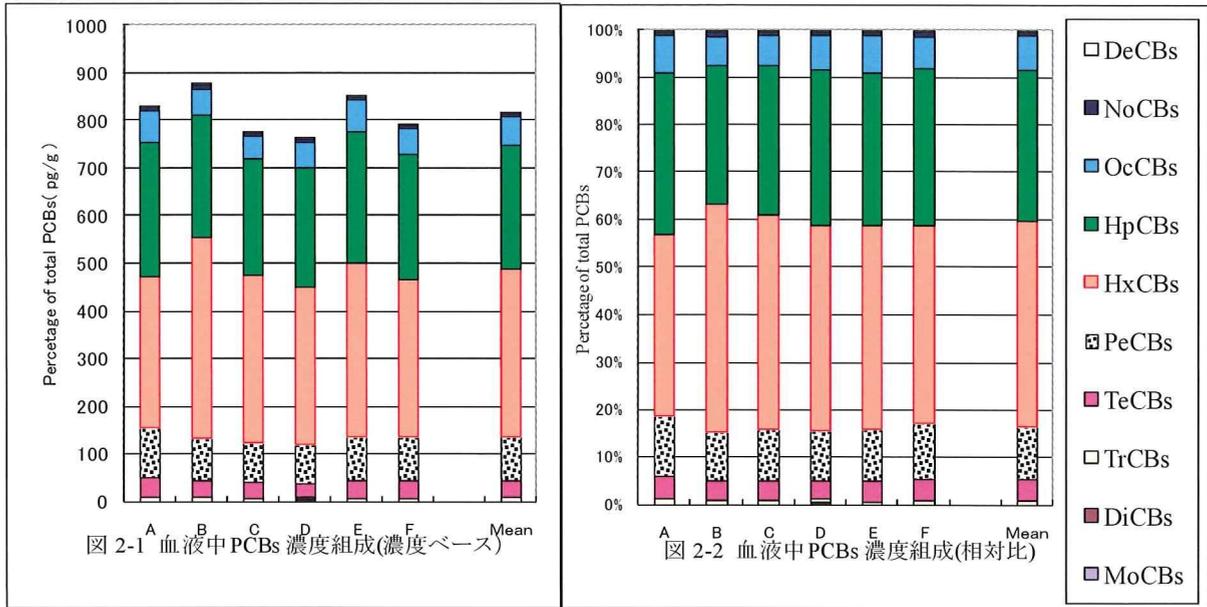


表 3 血液中PCB 異性体別濃度

		Mean	SD	Min	Max	Ratio	CV
1	22'44'55'-HxCB(#153)	170	21.32	146	203	21.0%	12.5%
2	22'344'55'-HpCB(#180)	120	5.45	114	126	14.7%	4.6%
3	22'344'5'-HxCB(#138)	78	8.40	64	86	9.6%	10.8%
4	22'344'56'-HpCB(#182)	56	3.41	50	59	6.9%	6.1%
5	23'44'5'-PeCB(#118)	43	2.62	41	47	5.3%	6.1%
6	233'4'5'6'-HxCB(#164)	37	6.42	30	47	4.5%	17.4%
7	22'33'44'5'-HpCB(#170)	36	5.64	26	40	4.4%	15.8%
8	244'5'-TeCB(#74)	27	2.17	24	30	3.4%	7.9%
9	22'34'55'-HxCB(#146)	25	3.20	21	28	3.1%	12.8%
10	22'44'5'-PeCB(#99)	24	3.24	20	28	2.9%	13.6%

(pg/g)

分担研究報告書

油症についての疫学・統計学的研究

—油症検診受診者における 2, 3, 4, 7, 8-塩化ジベンゾフラン血中濃度の時間変化—

研究分担者 徳永章二 九州大学病院医療情報部 助教

研究要旨 ダイオキシン類レベルが継続的に測定された全国油症検診者を対象にして、油症患者で特徴的なダイオキシン類のうち、特に 2, 3, 4, 7, 8-PCDF (以下、PeCDF と略す) に注目して血中レベルの時間的変化を調べた。2001 年から 2007 年までの受診者のうち 340 人を解析の対象者とした。男女とも PeCDF レベル濃度が高いほど PeCDF が速かった。男性では年齢が高いほど、女性では体脂肪割合が高いほど PeCDF が減少し難い傾向があった。血中レベルの半減期は 6 ~ 34 年で、一部の対象者群では減少が見られなかった。解析対象者の約 2 / 3 を占める高・中 PeCDF レベルの者は、このまま自然の減少を待っても一般住民の範囲まで PeCDF レベルが低下する事を期待し難い。

A. 研究目的

油症発生から 40 年以上経過しているが、未だに油症被害者の体内には一部のダイオキシン類異性体や PCB 類が一般住民以上のレベルで残存している(1)。油症発生時に比べて時間と共に PeCDF レベルが減少し、年齢が高くなっている。これらの変化が PeCDF レベルの変化速度に影響している可能性がある(2, 3)。そこで、ダイオキシン類レベルが継続的に測定された全国油症検診者を対象にして、油症患者で特徴的なダイオキシン類のうち、特に 2, 3, 4, 7, 8-PCDF(以下、PeCDF と略す) に注目して血中レベルの時間的変化を調べた。その時間変化と関連する要因を探るとともに、その減少率および半減期を推定した。

B. 研究方法

対象者

本解析の対象者は認定患者、未認定者を

問わず油症発生以後に出生した者で、同検診でこれまでに 3 回以上血中ダイオキシン類濃度が測定され、身長、体重、飲酒・喫煙習慣について情報が得られた者である。

統計学的方法

PeCDF レベルの時間変化の分析は、対数変換した PeCDF レベルを従属変数としたランダム効果モデル (random effects model) によった。ランダム効果モデルによる回帰直線の傾きは、各個人における PeCDF レベルの時間変化の、解析集団を代表する値 (平均値) と解釈できる。

様々な要因がダイオキシン類レベルの時間変化に関連している事が指摘されている(4)。このため、本解析では、PeCDF レベル、年齢、体脂肪割合、喫煙習慣、飲酒習慣について、時間との交互作用を検定することによりその要因が PeCDF レベルの時間変化に関連しているかを調べた。時間は第一回測定時からの経過時間とした。

PeCDF レベルは各個人の測定値の幾何平均値を、年齢は第一回目の測定時の値を用い、体脂肪割合の推定は Gallagher らの方法により求めた。時間（連続変数）以外の説明変数は男女別に 3 分位に分けた。一度でも飲酒、または、喫煙が報告された場合に、飲酒経験、または、喫煙経験ありとし、二値変数とした。

尤度比検定 (likelihood ratio test) により各説明変数の時間との交互作用を検定した。さらに、モデルを単純化して、最終的なモデルを選択した。男女別に制約付き最尤推定法 (restricted likelihood method) によりパラメーターの推定、及び、統計学的検定を行った。統計解析は Stata SE version 10.1 (StataCorp, Texas) を用いて行った。

(倫理面への配慮)

データ解析は、匿名化されたデータを用いて行われた。解析用コンピュータ、及び、バックアップ用機器内のデータは暗号化され、アクセスにはパスワードを不可欠とするなど、個人情報保護に厳重な配慮がなされた。

C. 結果

PeCDF レベルは 2001 年から 2007 年までから 809 人が測定された。このうち、解析対象となったのは 340 人であった。このうち認定者は 274 人 (81%) であった。

表 1 に血中 PeCDF レベルの測定回数、第 1 回測定時の平均年齢、体脂肪割合、表 2 に PeCDF のレベル幾何平均値を示す。平均測定回数は 4.4 回、油症発生時の年齢は男性 28.6 歳、女性 28.0 歳で、PeCDF レベルは幾何平均値、最大値共に女性は男性の 2 倍以上であった。

PeCDF レベルの時間変化に関連する要因に性差が見られ、男性では平均 PeCDF レ

ベルと年齢が時間変化と関連していた。女性では、平均 PeCDF レベルと体脂肪割合が時間変化と関連していた。このため、男性では各対象者の PeCDF レベルの幾何平均値の 3 分位ごとに測定第 1 回目の年齢の 3 分位で分けて、女性では各対象者の PeCDF レベルの幾何平均値の 3 分位ごとに体脂肪割合の 3 分位で分けて PeCDF レベルの時間変化を解析した。

男性について PeCDF レベルの時間変化の解析結果を表 3a に示す。低 PeCDF レベル群ではどの年齢群でも PeCDF レベルは有意な時間変化を示さなかった。中 PeCDF レベル群では第 1 回測定時の年齢が 58~69 歳の群のみ 1 年に 5.9%の統計学的に有意な減少が見られ ($P < 0.01$)、半減期は 11.5 年 (95%信頼区間 6.9~33 年)であった。高 PeCDF レベル群ではいずれの年齢群でも 1 年あたり 3~11%の統計学的に有意な減少が見られ、半減期は 5.8 年から 21 年であった。年齢と共に減少率が低くなった。

女性について、PeCDF レベルの時間変化を表 3b に示す。低 PeCDF レベル群の高体脂肪割合群では 1 年あたり 3.0%統計学的に有意に増加すると推定された。中 PeCDF レベル群では統計学的に有意な変化は観察されなかった。高 PeCDF レベル群では PeCDF レベルに減少が見られたが、統計学的に有意に減少したのは中体脂肪割合群のみで、1 年に 2.1%と僅かな減少にとどまった。体脂肪割合が増すほど PeCDF レベルの減少速度が小さい傾向が見られた。

D. 考察

一般住民の血中 PeCDF レベルは、男性で 2.2 から 22 pg/g (脂質)、女性で 2.3 から 26 pg/g (脂質)の範囲が観察されている (1)。したがって、男女とも低 PeCDF

レベルのカテゴリーは、ほぼ一般住民で観察される範囲である。このレベルでは男女ともに統計学的に有意な減少は認められなかった。女性では体脂肪割合が最も高い群では統計学的に有意な増加さえみられている。この要因の一部は環境からの摂取によるのかもしれない。

PeCDF レベル以外に、男性では年齢が、女性では体脂肪割合が、PeCDF レベルの変化率と関連している事が見出された。男性では中 PeCDF レベル群の一部で、高 PeCDF レベル群ではいずれの年齢群でも減少傾向が統計学的に有意であった。高 PeCDF レベル群では年齢が高いほど半減期が長く、一方、女性では中・高 PeCDF レベル群では体脂肪割合が高いほど半減期が長い傾向にあった。

今回の解析結果から、油症患者を含む全国油症検診受診者において近年の血中 2, 3, 4, 7, 8-PCDF レベルの減少傾向は小さい事が分かった。特に女性では男性に比べさらに僅かな減少にとどまっていた。男女ともに油症検診受診者の特性によっては減少傾向が認められない場合もあった。減少が見られた対象者群でも年に数パーセントという小さな値が推定され、半減期は大部分で 10 年以上と推定された。彼らの平均年齢は現在既に 60 歳以上である。従って、解析対象者の約 2 / 3 を占める高・中 PeCDF レベルの者は、一般住民の範囲まで PeCDF レベルが低下する事を期待し難しいであろう。

E. 結論

血中 PeCDF レベルの減少は非常に緩やかで、時間が油症の問題を解決しない事が示された。油症研究班で進行中の血中 PeCDF レベル低下を目指す療法の臨床研究や油症の症状を緩和する薬剤を探索す

る臨床研究は、今後も重要性が増すものと思われる。

F. 研究発表

徳永章二. 2010. 「全国油症検診受診者における 2, 3, 4, 7, 8-塩化ジベンゾフラン (PCDF) レベルの時間変化」. 古江増隆ら編著. 油症研究 II - 治療と研究の最前線 - p. 79-88.

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

参考文献

- (1) Tokunaga S, Iida T, Furue M, on behalf of the Study Group for Yusho (Japan). The concepts of the new criteria for Yusho poisoning. J Derm Sci 1:S95-104, 2005.
- (2) Masuda Y, Schechter A, Pöpke O. Concentrations of PCBs, PCDFs and PCDDs in the blood of Yusho patients and their toxic equivalent contribution. Chemosphere. 37:1773-1780, 1998.
- (3) Masuda Y on behalf of the Study Group for Yusho. Behavior and toxic effects of PCBs and PCDFs in Yusho patients for 35 years. J Derm Sci 1:S511-520, 2005.,
- (4) Milbrath MO, Wenger Y, Chang CW, Emond C, Garabrant D, Gillespie BW, Jolliet O. Apparent half-lives of dioxins, furans, and polychlorinated biphenyls as a function of age, body fat, smoking status, and breast-feeding. Environ Health Perspect 117:417-425, 2009

表 1. 測定回数と対象者の背景 (その 1)

	男性 (n = 150)		女性 (n = 190)	
	人数 (%)		人数 (%)	
測定回数				
3	38 (25)		58 (31)	
4	37 (25)		42 (22)	
5	55 (37)		53 (28)	
6	20 (13)		36 (19)	
7	0 (0)		1 (1)	

表 2. 対象者の背景 (その 2)

	男性 (n = 150)		女性 (n = 190)	
	平均値 (SD)	最小-最大値	平均値 (SD)	最小-最大値
第 1 回測定時の年齢	63.3 (12.0)	[35 - 86]	62.9 (11.6)	[33 - 88]
油症発生時 (1968 年) の年齢	28.6 (12.0)	[1 - 51]	28.0 (11.7)	[0 - 53]
体脂肪割合 (%)	21.5 (3.6)	[12.0 - 30.5]	32.3 (4.6)	[20.5 - 43.6]
BMI (kg/m ²)	23.2 (2.6)	[17.9 - 31.6]	22.8 (3.1)	[16.7 - 33.7]
	幾何平均値 (25-75%tile)	最小-最大値	幾何平均値 (25-75%tile)	最小-最大値
第 1 回測定時の 2, 3, 4, 7, 8-PCDF レベル (pg/g 脂肪)	35.6 (16.3 - 118)	[4.5 - 789]	93.9 (18.7 - 317)	[2.9 - 1771]

表 3a. ランダム効果モデルにより推定した血中 2,3,4,7,8-PCDF レベルの時間変化と半減期(男性)

PeCDF レベルの						
幾何平均値 (pg/g 脂肪)*	人数	測定 1 回 目の年齢	変化 (% / 年)**	P	半減期 (年) **	
4-19.5	23	35-57	-2.86 (-6.70, 1.15)	0.16	23.9 (10.0, -60.6)	
	17	58-69	-1.18 (-4.73, 2.51)	0.53	58.6 (14.3, -28.0)	
	11	70-86	0.41 (-2.92, 3.85)	0.81	-170.0 (23.4, -18.3)	
20-64	17	35-57	0.19 (-2.00, 2.43)	0.87	-362.6 (34.3, -28.8)	
	15	58-69	-5.87 (-9.50, -2.09)	<0.01	11.5 (6.9, 32.8)	
	18	70-86	-0.17 (-2.42, 2.14)	0.89	417.1 (28.3, -32.7)	
66-638	6	35-57	-11.31 (-19.36, -2.46)	0.01	5.8 (3.2, 27.8)	
	19	58-69	-4.13 (-5.72, -2.52)	<0.001	16.4 (11.8, 27.2)	
	24	70-86	-3.31 (-5.19, -1.38)	<0.001	20.6 (13.0, 49.7)	

表 3b. ランダム効果モデルにより推定した血中 2,3,4,7,8-PCDF レベルの時間変化と半減期(女性)

PeCDF レベルの						
幾何平均値 (pg/g 脂肪)*	人数	体脂肪%	変化 (% / 年)**	P	半減期 (年) **	
3-23	19	20.5-30.1	-0.94 (-3.44, 1.63)	0.47	73.7 (19.8, -42.9)	
	27	30.2-34.8	2.94 (-0.74, 6.75)	0.12	-23.9 (93.2, -10.6)	
	16	34.9-43.6	3.04 (0.25, 5.90)	0.03	-23.2 (-275.3, -12.1)	
24-221	25	20.5-30.1	-1.50 (-3.08, 0.11)	0.07	46.0 (22.2, -611.4)	
	20	30.2-34.8	-0.64 (-2.71, 1.48)	0.55	108.4 (25.2, -47.2)	
	20	34.9-43.6	1.02 (-1.19, 3.27)	0.37	-68.6 (57.9, -21.5)	
241-1775	17	20.5-30.1	-2.53 (-5.27, 0.30)	0.08	27.1 (12.8, -234.3)	
	20	30.2-34.8	-2.05 (-3.51, -0.56)	<0.01	33.5 (19.4, 123.1)	
	26	34.9-43.6	-0.84 (-2.88, 1.24)	0.42	81.7 (23.7, -56.5)	

* 1 回目の測定値を用いると平均への回帰の問題が起るため、各個人の幾何平均値を用いた。 ** () 内は 95%信頼区間。半減期が負の場合、その絶対値は 2 倍になるまでの期間を示す。

分担研究報告書

油症患者の血中ダイオキシン類の半減期に関する研究

研究分担者 赤羽 学 奈良県立医科大学 健康政策医学講座 講師
研究協力者 松本 伸哉 東京大学医学部附属病院企画情報運営部 客員研究員
今村 知明 奈良県立医科大学 健康政策医学講座 教授
小池 創一 東京大学医学部附属病院企画情報運営部 准教授
神奈川芳行 東京大学医学部附属病院企画情報運営部

研究要旨

油症検診で希望する患者に対して、ダイオキシン類の血中濃度が測定され始めてから、8年が経過している。本研究は、油症患者の測定結果からダイオキシン類の半減期を求めることと、さらに、化合物間の半減期の関係について比較することを目的とした。

油症患者の各ダイオキシン類濃度に対して、2を底とする対数に変換したものを従属変数とし、計測年を独立変数として、線形回帰分析を実施した。この線形回帰分析で得られた1次の係数は、半減期の逆数である。2004年時点の推定濃度と半減期の逆数に対して、関係を確認した。

今回調査したダイオキシン類のうち、2,3,4,7,8-PeCDFと強い相関を示す化合物が存在した。これらの化合物のうち、2化合物が、推定濃度対数の相関係数よりも半減期逆数のほうが大きな値を示した。この2化合物のうち、3,3,4,4,5,5-HxCBは、ライスオイル中の濃度比は50倍以上の差があったが、現在はほぼ同程度の濃度となっている。2,3,4,7,8-PeCDFが高値の患者の場合には、低値の患者に比べて、3,3,4,4,5,5-HxCBの濃度が高い。油症患者特有に3,3,4,4,5,5-HxCBを供給する機構が存在する可能性あると考えられる。

A. 目的

近年、PeCDFを含むダイオキシン類の測定技術が発達したことによって、通常の血液検査に必要な血液量で、血中のダイオキシン類の定量が可能となった。油症検診におけるダイオキシン類の測定開始から6年が経過し、患者の測定値を用いた各患者の半減期の推定が可能になった。昨年度の研究では、100名を超える油症患者に対して測定したPeCDF濃度の変化を元に、PeCDFの半減期を推定した[1]。本年度はダイオキシン類の半減期を推定す

ることを目的とした。

B. 研究方法

B. 1. 対象データ

2001年から2008年までの油症定期検診において、ダイオキシン類の血中濃度を4回以上測定された患者267名を対象とした。

対象患者の内、2004年の2,3,4,7,8-PeCDF推定濃度が50 pg/g lipid以上の患者126名、50 pg/g未満の患者141名及び全体267名に対して、

2, 3, 4, 7, 8-PeCDF と、以下に示すダイオキシン類間で濃度対数と半減期逆数の関係を調査した。

- 2, 3, 7, 8-TCDD
- 1, 2, 3, 7, 8-PeCDD
- 1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDD
- 1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDF
- 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8-HpCDF
- 3, 3, 4, 4, 5-PeCB (126)
- 3, 3, 4, 4-TCB (77)
- 3, 4, 4, 5-TCB (81)
- 3, 3, 4, 4, 5, 5-HxCB (169)

B. 2. 想定モデル

血液脂質中のダイオキシン類濃度に対して 2 を底とする対数に変換した値を従属変数とし、測定年を独立変数として、以下に示す関数を用いて、線形回帰分析を行った。

$$\log_2 C_{\text{year}} = a \cdot \text{year} + b$$

これによって得られた傾きの逆数が半減期を示す。例えば、傾きが-1 であれば、1 年で従属変数の値が 1 減少し、PeCDF 濃度が半分になるため、半減期は 1 年となる。傾きが-0.1 であれば、10 年で従属変数の値が 1 減少し、PeCDF 濃度が半分になるため、半減期は 10 年である。

C. 結果

C. 1. 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF と 2, 3, 7, 8-TCDD の濃度及び半減期逆数の関係

図 1 は 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF と 2, 3, 7, 8-TCDD の濃度と半減期逆数を示している。2, 3, 4, 7, 8-PeCDF と 2, 3, 7, 8-TCDD の濃度及び半減期逆数の間に関係はみられない。PeCDF 濃度が低い群においては、濃度が比例するグループが存在した。

C. 2. 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF と

1, 2, 3, 7, 8-PeCDD の濃度及び半減期逆数の関係

図 2 は 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF と 1, 2, 3, 7, 8-PeCDD の濃度と半減期逆数を示している。濃度は強い相関がみられた。特に、高濃度では、2, 3, 4, 7, 8-PeCDF と 1, 2, 3, 7, 8-PeCDD の濃度及び半減期逆数の間に関係がみられた。

C. 3. 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF と

1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDD の濃度及び半減期逆数の関係

図 3 は 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF と 1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDD の濃度と半減期逆数を示している。半減期逆数と濃度は強い相関がみられた。半減期逆数の相関係数が高く、強い関係がみられた。

C. 4. 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF と

1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDF の濃度及び半減期逆数の関係

図 4 は 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF と 1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDF の濃度と半減期逆数を示している。半減期逆数と濃度は強い相関がみられた。濃度の相関係数が高く、強い関係がみられた。

C. 5. 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF と

1, 2, 3, 4, 6, 7, 8-HpCDF の濃度及び半減期逆数の関係

図 5 は 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF と 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8-HpCDF の濃度と半減期逆数を示している。濃度の半減期逆数に相関はみられなかった。

C. 6. 3, 3, 4, 4, 5-PeCB (126) の濃度及び半減期逆数の関係

図 6 は 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF と 3, 3, 4, 4, 5-PeCB の濃度と半減期逆数を示している。PeCDF 濃度 50 未満の半減期濃度において、強い相関がみられた。

C. 7. 3,3,4,4-TCB (77) の濃度及び半減期逆数の関係

図 7 は 2,3,4,7,8-PeCDF と 3,3,4,4-TCDB の濃度と半減期逆数を示している。濃度と半減期逆数双方において、相関がみられなかった。

C. 8. 3,4,4,5-TCB (81) の濃度及び半減期逆数の関係

図 8 は 2,3,4,7,8-PeCDF と 3,4,4,5-TCB の濃度と半減期逆数を示している。多くの対象者が測定限界以下となっており、濃度と半減期逆数を求めることができなかった。

C. 9. 3,3,4,4,5,5-HxCB (169) の濃度及び半減期逆数の関係

図 9 は 2,3,4,7,8-PeCDF と 3,3,4,4,5,5-HxCB の濃度と半減期逆数を示している。濃度、半減期逆数において相関がみられた。PeCDF 濃度 50 以上の患者では、濃度よりも半減期逆数が強い相関がみられた。

C. 10. 異性体と PeCDF との半減期逆数と濃度対数の相関係数

表 1 は、各化合物と 2,3,4,7,8-PeCDF の間の濃度と半減期逆数の相関係数を示している。2,3,4,7,8-PeCDF 濃度が 50pg/g lipid 以上の患者は、自然暴露の影響が少なく、油症特有の状況が存在していると考えられる。50 pg/g lipid 以上の患者では、1,2,3,6,7,8-HxCDD と 3,3,4,4,5,5-HxCB (169) に対して、濃度よりも、半減期逆数の相関係数が高かった。

D. 考察

半減期は濃度の変化であり、半減期と濃度の関係が存在する。二つの化合物の間で、半減期と濃度で相関係数が高い場合には、化合物の間で何らかの関係がある可能性があるものと推察される。濃度

と半減期逆数で関係があるため、相関係数を有するほうが原因であると考えられる。

今回分析を実施した化合物の内、半減期逆数と濃度の相関係数を比較した場合、1,2,3,6,7,8-HxCDD と 3,3,4,4,5-HxCB (169) の 2 化合物が濃度の相関係数よりも半減期逆数の相関係数が高い値を示している。半減期が原因であり、濃度が結果である可能性が考えられる。また、半減期逆数の散布図をみると、単に比例しているだけではなく、同じ値を示しているとみえる。

次の状況が仮定できると考えられる。

- (1) 半減期逆数が同じである
- (2) 初期の暴露量は大きな差がある。
- (3) 現在の濃度は大きな差がない。
- (4) 現在の濃度が油症患者特有で濃度として高い

表 2 に、ライスオイル中の PCDD、PCDF、PCB 異性体の濃度を示す。1,2,3,6,7,8-HxCDD と 3,3,4,4,5,5-HxCB のライスオイル中の濃度は、2,3,4,7,8-PeCDF の濃度との間では、33 分の 1、50 分の 1 の開きが存在した。これに対し、現在の濃度の比は、1,2,3,6,7,8-HxCDD は、2,3,4,7,8-PeCDF に対して、5 分の 1 程度の濃度であった。3,3,4,4,5,5-HxCB の濃度は、2,3,4,7,8-PeCDF の濃度に対して、1 倍前後でほぼ同程度の濃度であった。先に挙げた仮定の (3) の現在の濃度が大きな差がないに対しては、3,3,4,4,5,5-HxCB のほうが強く満たしていると考えられる。初期の暴露量が異なっている化合物に対して、半減期が同一であれば、それらの間の存在量の比は維持される。つまり、現在の存在量の比も同一になる。しかし、その存在量の比は、同じレベルであり、減少割合が異なっていた時期が存在し、

その後減少割合が一致するようになったと考えられる。初期に減少割合が異なり、その後、半減期を一致させるような機構が存在したと考えられる。半減期を一致させる機構として、油症患者特有の 3,3,4,4,5,5-HxCB の供給機構が考えられる。つまり、代謝上関係がある可能性がある。

他の可能性として、ある 2 つの化合物間の半減期がほぼ一致している場合に、それらが非常に似た排泄メカニズムを共用している可能性が考えられる。本研究では、2,3,4,7,8-PeCDF の半減期逆数に対して、1,2,3,6,7,8-HxCDD の半減期逆数の相関係数が 0.80 と高かった。初期の暴露量の比が、33 : 1 (PeCDF : HxCDD) であったものが現在は 5 : 1 程度となっているが、これは、2,3,4,7,8-PeCDF の体内濃度が極端に高値である期間は、両化合物が拮抗し 2,3,4,7,8-PeCDF が優先的に排泄メカニズムを利用して減少した結果、初期の暴露量の比が保たれず、時間経過とともに現在の濃度比になった可能性もあるかもしれない。

これと同様に、3,3,4,4,5,5-HxCB と 2,3,4,7,8-PeCDF の間の半減期逆数の係数も 0.69 と高く、排泄メカニズムを共有している可能性は考えられるが、先に述べたように 3,3,4,4,5,5-HxCB の現在の濃度は、2,3,4,7,8-PeCDF とほぼ同一のレベルであることから、前述の可能性、つまり、3,3,4,4,5,5-HxCB に関しては、2,3,4,7,8-PeCDF との間に代謝上の関係がある可能性の方が高いと考えられる。

図 10 に示すような代謝関係が存在する場合で、律速段階と次の段階で代謝速度に大きな差がない場合には、律速段階が次の段階の供給源となり、律速段階の半減期により規定され、図 11 のように、律速段階前後の物質は同様の半減期で減少

する

2,3,4,7,8-PeCDF と 3,3,4,4,5,5-HxCB の関係は、同一の代謝経路上に存在する可能性がある。

E. 参考文献

- 1) Shinya Matsumoto, Manabu Akahane, Yoshiyuki Kanagawa, Soichi Koike, Takesumi Yoshimura, Chikage Mitoma, Satoko Shibata, Hiroshi Uchi, Masutaka Furue, Tomoaki Imamura: Variation in half-life of penta-chlorodibenzofuran (PeCDF) blood level among Yusho patients. Chemosphere Volume 77, Issue 5, October 2009, Pages 658-662
- 2) 増田義人: 油症研究 30 年の歩み 第 4 章 油症を起こした原因化学物質

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Shinya Matsumoto, Manabu Akahane, Yoshiyuki Kanagawa, Soichi Koike, Takesumi Yoshimura, Chikage Mitoma, Satoko Shibata, Hiroshi Uchi, Masutaka Furue and Tomoaki Imamura. Variation in Half-life of Penta-chlorodibenzofuran (PeCDF) Blood Level among Yusho Patients. Chemosphere. 2009;77(5):658-662.
- 2) Tomoaki Imamura, Shinya Matsumoto, Yoshiyuki Kanagawa, Bunichi Tajima, Shiro Matsuya, Hiroshi Uchi, Satoko Shibata, Masutaka Furue, Manabu Akahane and Soichi Koike. Cutaneous symptoms such as acneform eruption and pigmentation are closely associated with blood levels of 2,3,4,7,8-penta-chlorodibenzofuran

- s in Yusho patients, using data mining analysis. BMC Research Notes[Internet]. 2009;25:2(27).
- 3) 赤羽学、松本伸哉、神奈川芳行、梶原淳睦、戸高尊、平川博仙、小池創一、古江増隆、今村知明. 油症患者における PeCDF 半減期の推定および二つの再吸収機構を考慮した排泄シミュレーション Estimated Half-Life of Penta-Chlorodibenzofuran (PeCDF) and Simulation of PeCDF Excretion. 福岡医学雑誌. 2009;100(5):172-178.
- 4) 神奈川芳行、松本伸哉、赤羽学、小池創一、吉村健清、内博史、古江増隆、今村知明. 2001 年度～2004 年度に血中 PeCDF 値を測定したカネミ油症認定患者の血中検査等の集計結果とその関係に関する研究. 福岡医学雑誌. 2009;100(5):166-171.
- 5) Manabu Akahane, Shinya Matsumoto, Yoshiyuki Kanagawa, Soichi Koike, Chikage Mitoma, Satoko Shibata, Hiroshi Uchi, Takesumi Yoshimura, Masutaka Furue, Tomoaki Imamura. ESTIMATION OF PENTA-CHLORODIBENZOFURAN (PECDF) HALF LIFE IN YUSHO PATIENTS. DIOXIN 2009 Organohalogen Compounds. 2009;71:800-804.
2. 学会発表
- 1) M Akahane, S Matsumoto, Y Kanagawa, S Koike, C Mitoma, S Shibata, H Uchi, T Yoshimura, M Furue, T Imamura. ESTIMATION OF PENTA-CHLORODIBENZOFURAN (PECDF) HALF LIFE IN YUSHO PATIENTS. DIOXIN 2009 29th International Symposium. 2009 年 08 月 23 日～28 日 (Beijing, China)
- 2) 赤羽学、松本伸哉、神奈川芳行、小池創一、吉村健清、今村知明. 油症検診結果にもとづく血中 PeCDF の半減期の推定. 第 68 回日本公衆衛生学会総会. 2009 年 10 月 21 日～23 日 (奈良県文化会館/奈良県新公会堂)
- G. 知的財産権の出願・登録状況**
1. 特許取得
なし
2. 実用新案
なし
3. その他
なし

表1 異性体と PeCDF との半減期逆数と濃度対数の相関係数

	全体		50以上		50未満	
	半減期逆数	濃度対数	半減期逆数	濃度対数	半減期逆数	濃度対数
2,3,7,8-TCDD	0.323724	0.333197	0.166016	0.209353	0.491317	0.577686
1,2,3,7,8-PeCDD	0.609921	0.740159	0.484223	0.749113	0.683515	0.683347
1,2,3,6,7,8-HxCDD	0.801094	0.775253	0.822897	0.781942	0.814205	0.477380
1,2,3,6,7,8-HxCDF	0.707825	0.928768	0.751917	0.921392	0.687944	0.775899
1,2,3,4,6,7,8-HpCDF	0.354433	0.193030	0.325643	0.246103	0.362951	0.127495
3,3,4,4,5-PeCB(126)	0.645941	0.249780	0.529414	-0.111237	0.738860	0.630155
3,3,4,4-TCB(77)	0.131169	-0.011579	0.185365	-0.005612	0.124518	0.222403
3,4,4,5-TCB(81)	0.174939	0.013509	0.068200	-0.108215	0.222308	0.158030
3,3,4,4,5,5-HxCB(169)	0.687296	0.846915	0.792251	0.644195	0.619631	0.780047

表2 ライスオイル中の PCDD,PCDF,PCB 異性体の濃度(出典：油症研究30年の歩み 51 ページ)

	濃度 (ppb)	TEQ (ppb)
1,2,3,6,7,8-HxCDD	40	4
2,3,4,7,8-PeCDF	1350	675
3,3,4,4,5,5-HxCB	27	0.27

図1 2,3,4,7,8-PeCDF と 2,3,7,8-TCDD の濃度及び半減期逆数の散布図

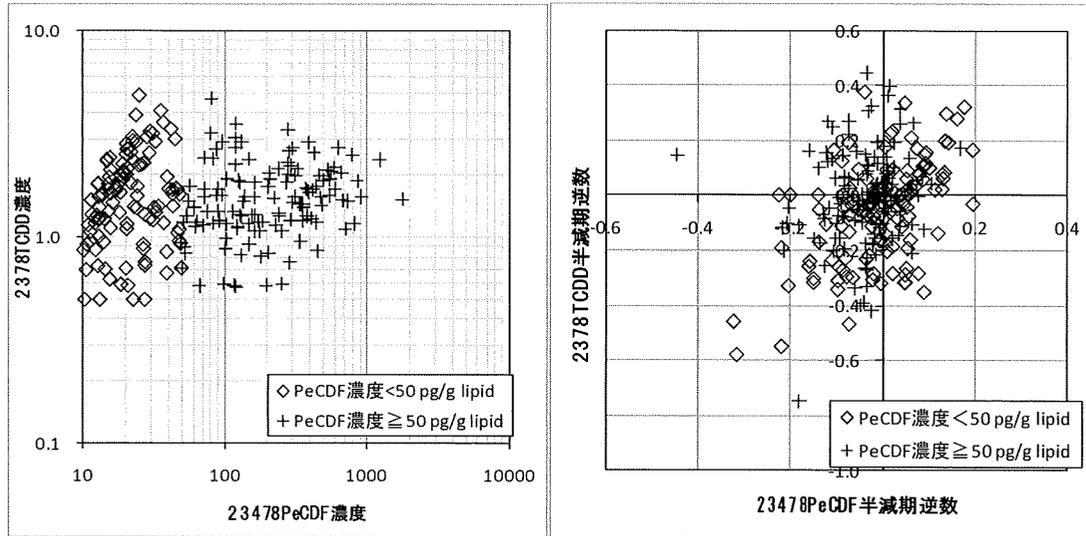


図2 2,3,4,7,8-PeCDF と 1,2,3,7,8-PeCDD の濃度及び半減期逆数の散布図

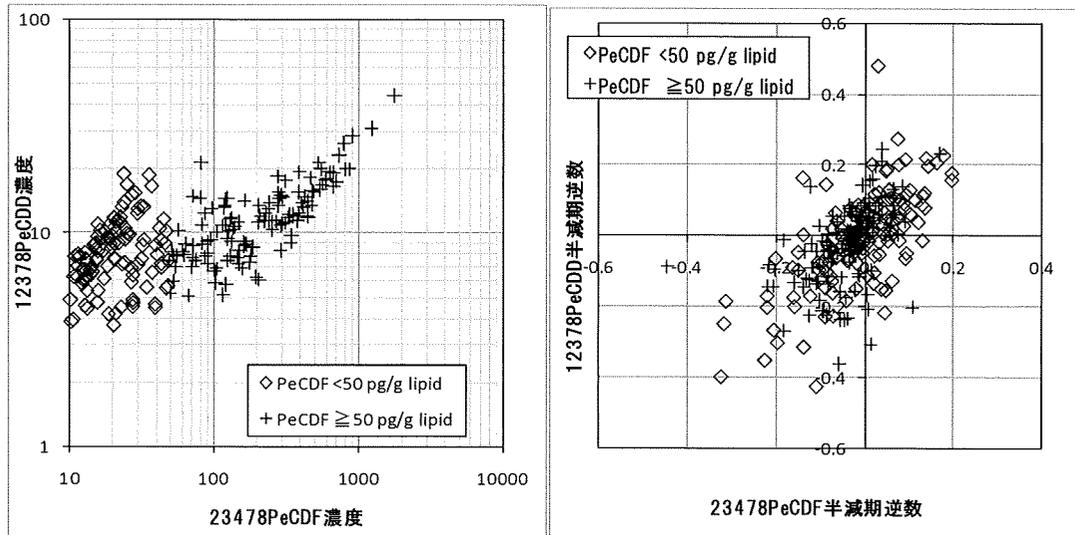


図3 2,3,4,7,8-PeCDF と 1,2,3,6,7,8-HxCDD の濃度及び半減期逆数の散布図

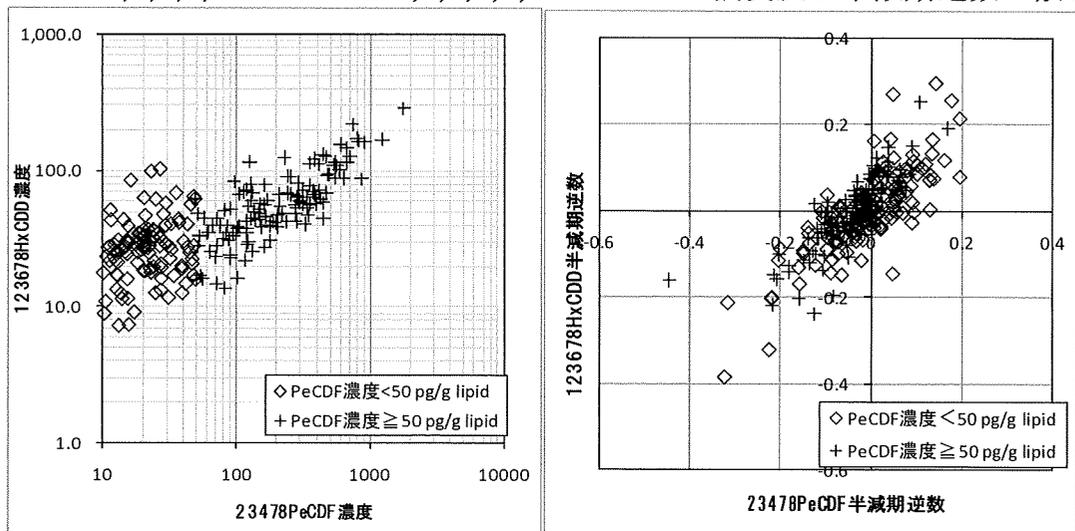


図4 2,3,4,7,8-PeCDF と 1,2,3,6,7,8-HxCDF の濃度及び半減期逆数の散布図

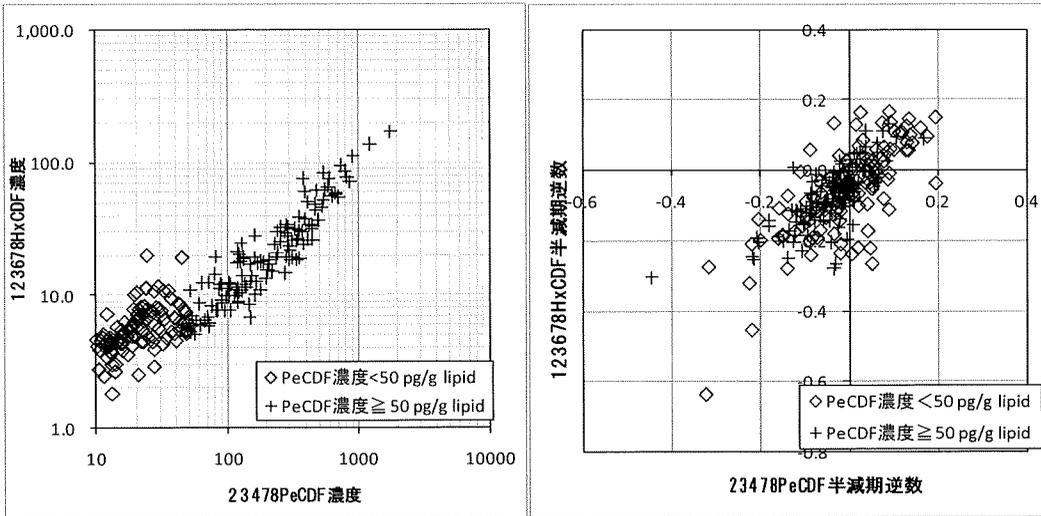


図5 2,3,4,7,8-PeCDF と 1,2,3,4,6,7,8-HpCDF の濃度及び半減期逆数の散布図

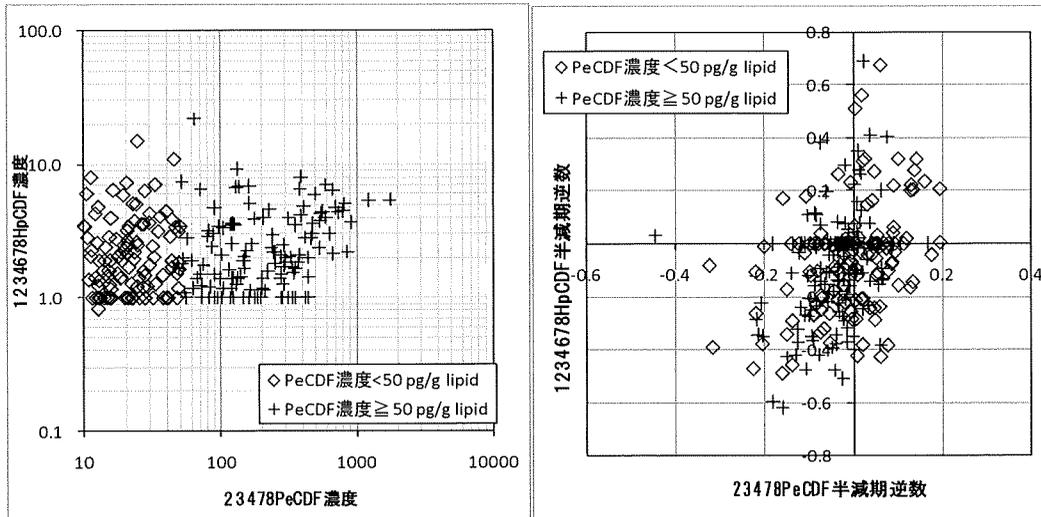


図6 2,3,4,7,8-PeCDF と 3,3,4,4,5-PeCB(126)の濃度及び半減期逆数の散布図

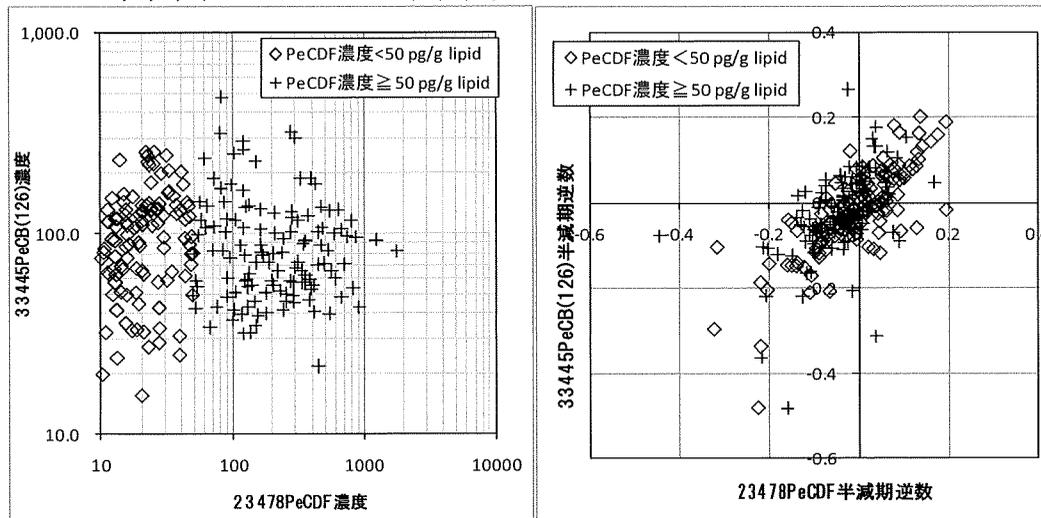


図7 2,3,4,7,8-PeCDF と 3,3,4,4-TCB(77)の濃度及び半減期逆数の散布図

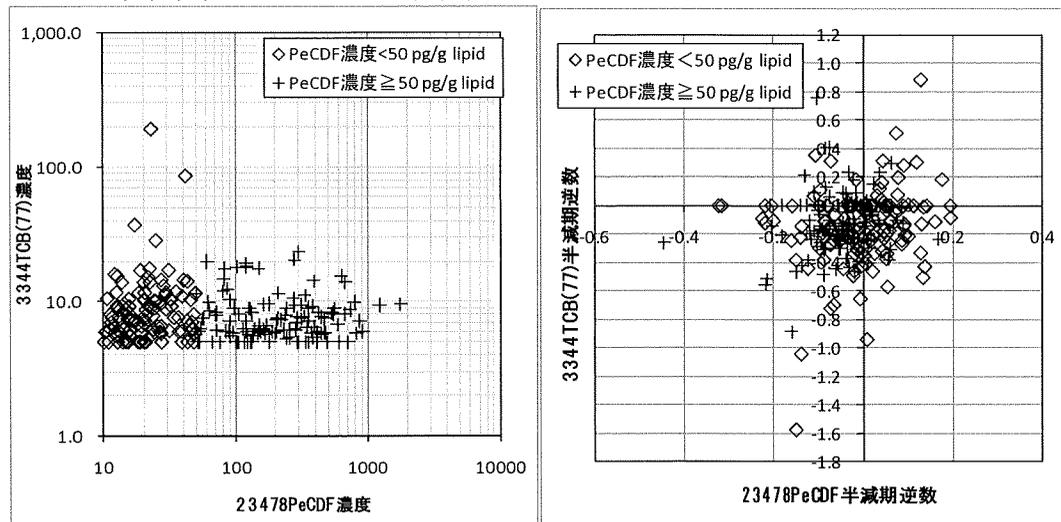


図8 2,3,4,7,8-PeCDF と 3,4,4,5-TCB(81)の濃度及び半減期逆数の散布図

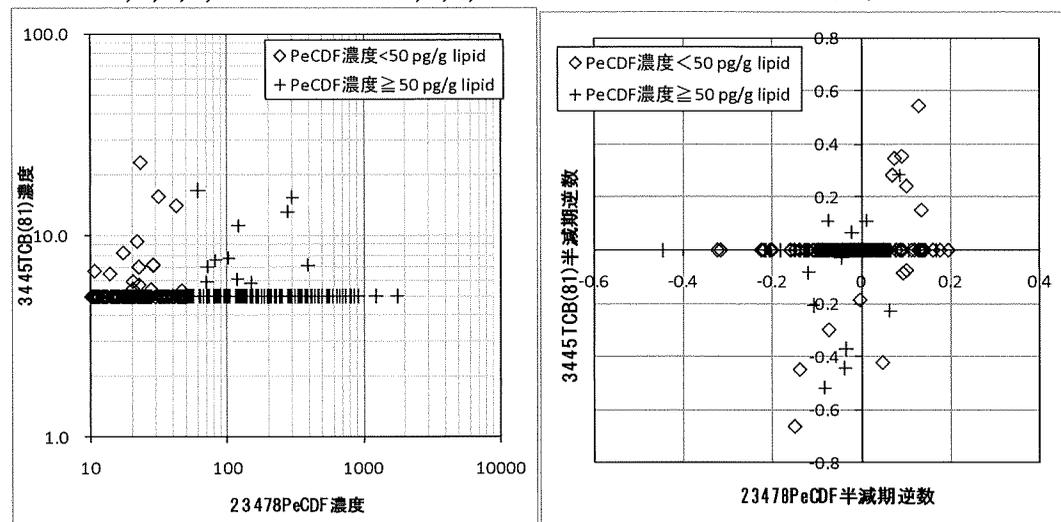


図9 2,3,4,7,8-PeCDF と 3,3,4,4,5,5-HxCB(169)の濃度及び半減期逆数の散布図

