

分担研究報告書

「クロレラ服用と血中ダイオキシン濃度との関連」の検証解析

研究分担者 徳永章二 九州大学病院メディカル・インフォメーションセンター 講師

研究要旨 カネミ油症患者がクロレラを服用すると血中ダイオキシン濃度が減少したという主張がなされた。本研究ではこの根拠となるデータを解析し、主張の妥当性を検証した。解析の結果、クロレラ服用後の血中ダイオキシン類濃度(脂質ベース) 減少を示す明確な結果は得られなかった。一部のダイオキシン類では血中濃度が増加した可能性が示唆されるなど、解釈しがたい解析結果も得られた。

A. 研究目的

長山淳哉氏(福岡工業大学環境科学研究所、以下N氏と略す)によりカネミ油症患者に市販のクロレラ製品による介入研究が行われた。N氏はクロレラ投与により油症患者の血中ダイオキシン類濃度が低下したと主張している。本研究はN氏により提供された臨床試験の原データを解析し、クロレラ投与と血中ダイオキシンレベルとの関連を検証した。

B. 研究方法 対象者と方法

N氏の試験対象者は44名で、試験デザインはクロスオーバー・デザインであった。症例数の設定根拠は不明である。適格基準、除外基準は明確でない。22人ずつの2群に分け、片方には最初の8ヶ月間クロレラを投与し、次の8ヶ月間はクロレラを投与しなかった。残りの片方には最初の8ヶ月間クロレラを投与せず、次の8ヶ月間はクロレラを投与した。無作為な割付と推測されるが、層別化の有無や無作為化の方法など割付方法の詳細は不明である。

統計学的方法

ダイオキシン類の血中濃度は脂質中濃度を採用した。ダイオキシン類、及び、TEQのいずれも血中濃度は強く裾を引いた分布を示したため、対数変換を行った値を解析した。

ダイオキシン類の毒性等価量(TEQ)の計算にはWHOが1998年及び2005年に発表した毒性等価係数を用いて計算した。検出限界以下の異性体は検出限界値の1/2の値を代入した。

変化量については個人で複数回測定される事を考慮して変量効果モデル(random effects model)を適用し、パラメーターを最尤推定法により推定した。現在ではダイオキシン類血中濃度が環境から取り込まれるなどの要因で増加するとは考えにくいいため、クロレラ投与後にダイオキシン類濃度が変化しない事を仮定したモデルとした。採用したモデルのシェーマを図1に示す。

感度分析:血中濃度がこのモデルに適合しない挙動を示す可能性を検討するため、モデルに依らない単純な比較も行った。対数変換した濃度変化値を同一患者でのク

クロレラ投与期間の前後で 1 標本 t 検定により比較した。加えて、クロレラ投与期間での変化値と無投与期間での変化値を 1 標本 t 検定により比較した。

対数変換値を解析したため、結果は変化割合を百分率 (%) で表した。検定にあたっては変化が起きた可能性を可能な限り検出するため片側検定を採用し、 $P < 0.05$ をもって統計学的に有意と判定した。統計学的解析は統計解析ソフト Stata ME Release 13.1 (Stata Corp. College Station, Texas, USA) によった。

(倫理面への配慮)

本研究においては匿名情報のみを取り扱った。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た。機器の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。

今回の解析データが得られた N 氏による臨床試験については試験計画が倫理委員会で承認されたのか不明である。患者に文書による同意が取られたかも不明である。

C. 結果

割付状況や試験期間中の対象者数の変化を図 1 に示す。適格性の検討が行われた人数は不明で、不適格者や拒否者の人数も不明である。ランダム化の対象は 44 人で、22 人ずつの 2 群に割り付けられた。試験期間前半にクロレラを投与された群は 2 人脱落し、3 回目のダイオキシン類濃度測定の対象となったのは 20 人であった。一方、後半にクロレラを投与された群は、前半の無投与の期間は脱落が無く、後半のクロレラ投与期間に 5 人の脱落があり、3 回目のダイオキシン類濃度測定の対象とな

ったのは 17 人であった。

患者の背景要因を表 1 に示す。性、居住県の分布は 2 群で同じであったが、理由は不明である。女性が 72.7% を占め、長崎県に居住する患者が 54.5% とやや多かった。1, 2, 3, 7, 8, 9-HxCDF、1, 2, 3, 4, 7, 8, 9-HpCDF、OCDF は全症例で検出限界未満であったため解析項目から除外した。

解析結果を表 2 に示す。クロレラ投与後に血中濃度が統計学的に有意な減少を示したのは 2, 3, 7, 8-TCDF のみであった。1, 2, 3, 7, 8-PeCDD、33' 44' 55'-HxCB (#169) では統計学的に有意な増加が見られた。他に、Non-ortho PCBs 合計、Coplanar PCB 合計でも有意な増加を示し、TEQ では、PCDDs-TEQ (WHO-98)、PCDDs-TEQ (WHO-2005)、Non-ortho PCBs-TEQ (WHO-2005)、Coplanar PCBs-TEQ (WHO-2005) のいずれでも有意な増加が見られた。

感度分析として、クロレラ投与期間での血中濃度変化、及び、クロレラ投与期間での変化値と無投与期間での変化値についても検討したが、クロレラ投与期間に有意な減少が見られたのは 2, 3, 7, 8-TCDD のみで、有意な増加が見られた場合もあった(解析結果の詳細は示していない)。

D. 考察

本研究はクロレラ投与の血中ダイオキシン類濃度減少効果を検証したとされる介入試験のデータを再解析しものである。その結果、明確な血中ダイオキシン類濃度減少効果は確認できなかった。

対象とした本試験では、計画や実施の段階における倫理性や研究デザインを確認する為に必要な情報が得られなかった。介入試験の結果を報告する国際的なガイドラインである CONSORT Statement では研究の倫理性や研究デザインなどの情報を

報告する事を求めているが、N氏はそれらの情報を明らかにしていない。例えば、患者の書面による試験参加の同意が得られたか、適格基準や除外基準、症例数の設定根拠が不明である。割付方法やデータの管理体制も不明である。

実施時の情報にも欠けている点がある。何人に参加の希望をつのり、拒否や不適格が何人なのかが不明である。クロレラ投与時には脱落が 7 例見られたが無投与時には脱落が報告されていない。脱落は有害事象によるものかもしれないが、これについても情報は無い。このような情報の欠落は N 氏の試験の結果の評価を困難にしている。

本研究では血中ダイオキシン類濃度や T EQ を 34 項目解析したが、クロレラ投与後に統計学的に有意に減少したのは 1 種類のみで、統計学的に有意に増加した項目も複数あった。

感度分析 (sensitivity analysis) として単純な差を検討したが、クロレラ投与で減少することが示唆された 1 項目は主たる解析で減少が見られた項目とは異なっていた。

本解析では 30 以上の項目を検定しているので、 α エラーが 0.05 であることを考慮すると、全くランダムな変動によっても 1 項目の減少が見られた事は説明可能である。

以上のように N 氏の試験結果はクロレラ投与が血中ダイオキシン濃度を減少させる明確な根拠を提供できなかった。試験デザインや倫理的配慮について明確でなかったため、結果の妥当性の評価も困難であった。

E. 結論

N 氏が提出した臨床試験データを再解析した結果、クロレラ投与が血中ダイオキシ

ン類濃度を減少させる効果を示唆する解析結果は得られなかった。

F. 研究発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

H. 参考文献

Schulz KF, Altman DG, Moher D for the CONSORT group. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomized trials. *Ann Int Med* 2010;152:1-27.

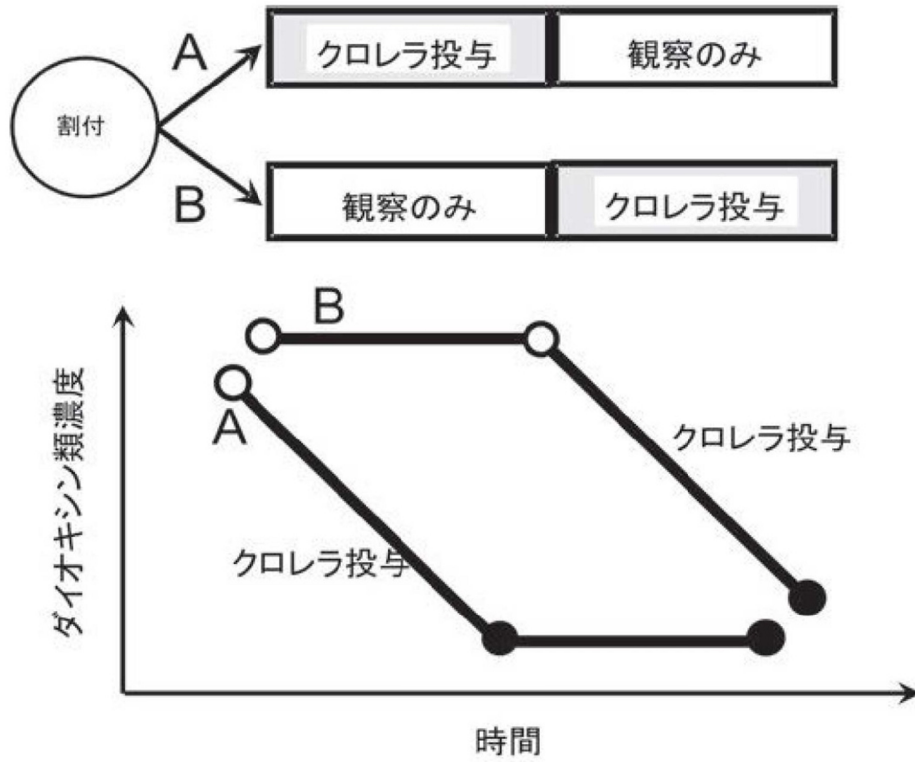


図 1. 変量効果モデルのシェーマ

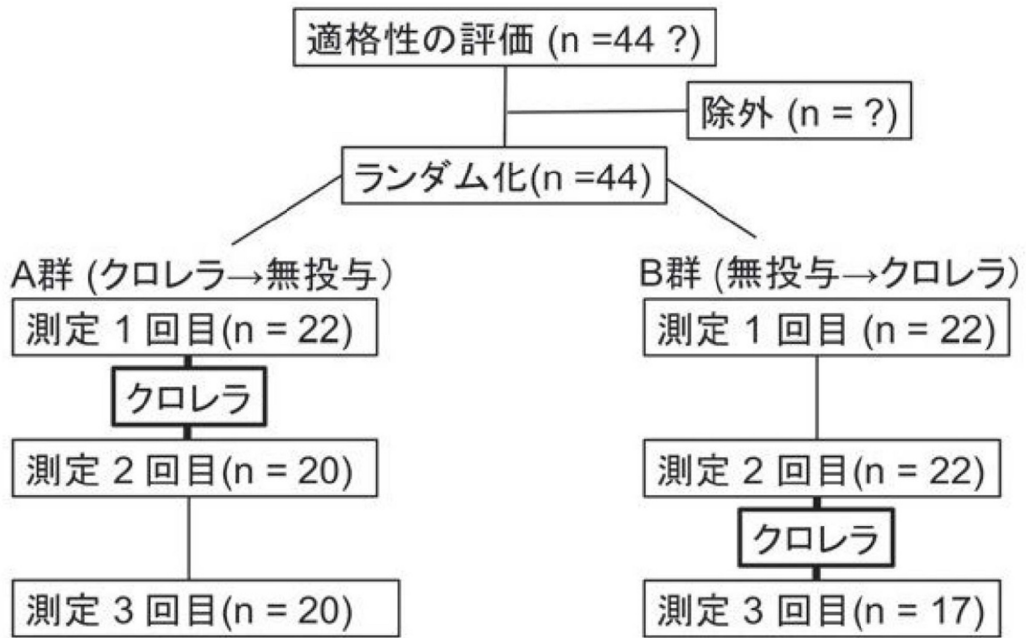


図 2. 被験者数のフローチャート

表 1. 参加者の背景要因

項目	割付群		合計 N=44
	A 群 (投与→無投与) N=22	B 群 (無投与→投与) N=22	
性			
男性	6 (27.3)	6 (27.3)	12 (27.3)
女性	16 (72.7)	16 (72.7)	32 (72.7)
年齢 (2010 年 3 月 31 日)	69.0 (39-75)	68.5 (54-76)	69.0 (39-76)
県			
福岡	10 (45.5)	10 (45.5)	20 (45.5)
長崎	12 (54.5)	12 (54.5)	24 (54.5)
脱落			
1 回目の測定後脱落	2 (9.1)	0 (0.0)	2 (4.5)
2 回目の測定後脱落	0 (0.0)	5 (22.7)	5 (11.4)
完遂	20 (90.9)	17 (77.3)	37 (84.1)
ダイオキシン類 (pg/lipid)			
2, 3, 7, 8-TCDD	1.8 (0.5-4.4)	2.0 (0.5-4.4)	1.9 (0.5-4.4)
1, 2, 3, 7, 8-PeCDD	10.6 (2.7-26.3)	9.9 (6.5-24.9)	10.4 (2.7-26.3)
1, 2, 3, 4, 7, 8-HxCDD	2.5 (1.0-8.1)	2.9 (1.0-6.7)	2.8 (1.0-8.1)
1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDD	37.9 (9.2-129.9)	35.3 (16.1-121.0)	35.5 (9.2-129.9)
1, 2, 3, 7, 8, 9-HxCDD	2.8 (1.0-8.4)	3.0 (1.0-10.8)	3.0 (1.0-10.8)
1, 2, 3, 4, 6, 7, 8-HpCDD	38.5 (15.6-90.3)	37.0 (19.0-64.6)	38.1 (15.6-90.3)
OCDD	683 (304-1489)	685 (435-1462)	685 (304-1489)
2, 3, 7, 8-TCDF	2.2 (0.5-19.6)	1.9 (0.5-6.9)	2.1 (0.5-19.6)
1, 2, 3, 7, 8-PeCDF	1.4 (0.5-13.8)	0.8 (0.5-7.7)	1.1 (0.5-13.8)
2, 3, 4, 7, 8-PeCDF	123.3 (8.0-875.8)	122.3 (29.8-621.4)	122.3 (8.0-875.8)
1, 2, 3, 4, 7, 8-HxCDF	30.9 (1.0-221.3)	23.9 (3.5-135.0)	27.6 (1.0-221.3)
1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDF	13.9 (1.0-78.6)	14.7 (3.7-51.2)	14.4 (1.0-78.6)
2, 3, 4, 6, 7, 8-HxCDF	1.0 (1.0-3.9)	1.0 (1.0-8.2)	1.0 (1.0-8.2)
1, 2, 3, 4, 6, 7, 8-HpCDF	2.3 (1.0-6.1)	1.5 (1.0-24.2)	2.2 (1.0-24.2)
344'5-TCB(#81)	5.0 (5.0-41.7)	5.0 (5.0-16.5)	5.0 (5.0-41.7)
33'44'-TCB(#77)	5.0 (5.0-118.3)	5.0 (5.0-51.1)	5.0 (5.0-118.3)
33'44'5-PenCB(#126)	118.2 (15.9-475.5)	98.2 (46.5-325.1)	106.2 (15.9-475.5)
33'44'55'-HxCB(#169)	206.1 (24.6-560.0)	188.4 (121.3-418.4)	197.3 (24.6-560.0)

人数 (%) または中央値 (最小値-最大値)

注: 1, 2, 3, 7, 8, 9-HxCDF、1, 2, 3, 4, 7, 8, 9-HpCDF、OCDF も測定しているが、全患者で検出限界未滿であったため示していない。

表 2. クロレラ投与とダイオキシン類濃度及び TEQ の変化

ダイオキシン類	変化量(単位%) (90% 信頼区間)	P-value*
2, 3, 7, 8-TCDD	-2.37 (-5.48, 0.85)	0.11
1, 2, 3, 7, 8-PeCDD	2.47 (0.72, 4.26)	0.01
1, 2, 3, 4, 7, 8-HxCDD	0.01 (-4.63, 4.87)	0.50
1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDD	1.77 (0.61, 2.93)	0.006
1, 2, 3, 7, 8, 9-HxCDD	3.01 (-2.31, 8.61)	0.18
1, 2, 3, 4, 6, 7, 8-HpCDD	2.23 (-0.47, 5.01)	0.09
OCDD	1.16 (-0.88, 3.24)	0.18
2, 3, 7, 8-TCDF	-4.30 (-8.08, -0.36)	0.037
1, 2, 3, 7, 8-PeCDF	-1.64 (-6.64, 3.63)	0.30
2, 3, 4, 7, 8-PeCDF	0.97 (-1.73, 3.74)	0.28
1, 2, 3, 4, 7, 8-HxCDF	-0.40 (-3.63, 2.93)	0.42
1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDF	-0.02 (-2.70, 2.73)	0.49
2, 3, 4, 6, 7, 8-HxCDF	-0.26 (-3.08, 2.64)	0.44
1, 2, 3, 4, 6, 7, 8-HpCDF	1.02 (-2.26, 4.41)	0.31
344' 5-TCB(#81)	-1.21 (-2.69, 0.29)	0.09
33' 44' -TCB(#77)	-2.75 (-6.22, 0.85)	0.10
33' 44' 5-PenCB(#126)	1.84 (-0.16, 3.88)	0.07
33' 44' 55' -HxCB(#169)	4.26 (2.63, 5.92)	<0.0001
Total PCDD	1.33 (-0.62, 3.31)	0.13
Total PCDF	0.45 (-1.91, 2.87)	0.38
Total PCDD/PCDF	1.35 (-0.31, 3.04)	0.09
Total Non-ortho PCBs	3.11 (1.61, 4.63)	<0.001
Total Coplanar PCB	3.11 (1.61, 4.63)	<0.001
Total PCDDs-TEQ(WHO-98)	1.84 (0.62, 3.08)	0.007
Total PCDFs-TEQ(WHO-98)	0.84 (-1.79, 3.53)	0.30
Total PCDDs/PCDFs-TEQ(WHO-98)	1.24 (-0.95, 3.48)	0.18
Total Non-ortho PCBs-TEQ(WHO-98)	2.35 (0.53, 4.20)	0.017
Total TEQ(WHO-98)	1.51 (-0.42, 3.48)	0.10
Total PCDDs-TEQ(WHO-2005)	1.84 (0.62, 3.08)	0.006
Total PCDFs-TEQ(WHO-2005)	0.78 (-1.82, 3.44)	0.31
Total PCDDs/PCDFs-TEQ(WHO-2005)	1.30 (-0.74, 3.38)	0.15
Total Non-ortho PCBs-TEQ(WHO-2005)	2.85 (1.19, 4.54)	0.002
Total Coplanar PCBs-TEQ(WHO-2005)	2.85 (1.19, 4.54)	0.002
Total TEQ(WHO-2005)	1.74 (0.00, 3.51)	0.05

*片側検定