

分担研究報告書

カネミ油症患者のダイオキシン類の半減期の変化と体重の変化の関係に関する研究

分担研究者 赤羽 学 奈良県立医科大学 健康政策医学講座 准教授
研究協力者 松本 伸哉 奈良県立医科大学 健康政策医学講座 博士研究員
今村 知明 奈良県立医科大学 健康政策医学講座 教授
神奈川芳行 奈良県立医科大学 健康政策医学講座 非常勤講師

研究要旨 ダイオキシン類は徐々に排出され、濃度は低下していくものと考えられているが、その排出経路や濃度の変化に関して不明な点も多い。半減期の変化と体重の変動の関係を確認した。体重が減少すると、半減期が伸びる可能性があることが示された。まだ、傾向として弱いものであり、今後、追加の測定結果を用いて、より安定した結果を得ることが必要である。

A . 研究目的

これまで、平成 14 年度以降に油症検診の際にダイオキシン類濃度の計測をしている。我々は、測定されたダイオキシン類濃度データを用いて、ダイオキシン類の半減期に関する研究を行っており、平成 20 年度の研究では各患者の半減期が異なることを示した[1]。平成 21 年度の研究では半減期と症状の関係を明らかにし [2]、平成 23 年度の研究では即時的な影響と体内負荷量の変動を分離した[3]。平成 24 年度の研究では、ダイオキシン類の半減期の変化を求め、一般人より高濃度のダイオキシン類は、半減期が長くなる傾向にあるのに対して、一般人よりも濃度が低いダイオキシン類では、半減期が短くなる傾向にあることを示した[4]。

本研究では、ダイオキシン類の半減期の変化と体重の変化の関係を確認することを目的とした。

B . 研究方法

B . 1 . 対象患者

油症一斉検診を受診している患者のうち、2001 年～2013 年の間に 5 回以上ダイオキシン類濃度の測定を実施し、最初の測定から最後の測定までの間が

5 年以上の患者で、平均血中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度が 200 pg/g lipid 以上で、IgE 抗体検査、骨密度検査を 1 回以上行ったことがある患者、53 名を対象とした。表 1 に性別・年齢別の分布を示す。

また、体重として、200kg を超える異常値が含まれている場合があったので、当該測定結果を除いて計算を行った。

B . 2 . 分析手法

半減期は、濃度の対数の変化率の逆数であるため、半減期と濃度の対数の変化率とみなして評価が可能である。さらに、半減期の変化は、濃度の対数の変化率の変化と考えることできる。つまり、濃度の対数に対する二階微分を評価することで、半減期の変化を評価することができる。二階微分を有するもっとも単純な式（二次方程式 = 放物線）に、各患者の濃度の対数を目的変数として係数を求めることで、その二階微分値を評価する。すなわち、半減期の変化を評価することができる。

$$\log_2 C_{it} = c_i + b_i t + a_i t^2$$

t : 測定年度

また、体重の変化は、体重の対数を目的変数とする線形回帰式で求めた。

$$\log_2 W_{it} = b_i - a_i t$$

t : 測定年度

C . 研究結果

C . 1 . 体重変化の分布

図 1 に体重変化の分布を示す。体重の変化率の数値は、半減期の逆数の負である。つまり、-0.01 は、100 年で体重が半分になることを示す。多くの患者は、変化率が 0 の近辺に集中している。また、若干負の傾向が強く、全体としては、体重が減少していることを示す。

C . 2 . 半減期の変化（濃度の二階微分の変化）

図 2 に濃度の対数の二階微分の係数を示す。全体的な分布は、0 から少しだけ正の側に移動した正規分布に近い分布をしている。

C . 3 . 体重の変化と半減期の変化の関係

図 3 に体重変化と濃度の対数の二階微分の散布図を示す。右上（体重が増加、濃度の 2 階微分が正）の領域に外れ値と考えられる患者がいるが、おおむね、体重が減少している患者は、濃度の二階微分が大きくなる傾向を示している。

D . 考察

本研究における対象患者において、体重の変動は、0 の前後に分布していた。若干体重減少する患者のほうが多かったが、大きな傾向は見られなかった。

濃度の二階微分では、全体的な傾向としては、0 から正に少しずれた位置性を中心とする正規分布に近い形であった。本研究における対象患者は、一般人よりも高い濃度を有する患者であるため、濃度は一般人に近づいていく傾向を示している。つまり、濃度は減少していく傾向を示している。この状

況で、二階微分が正であるとは、半減期が長くなる状況を示している。また、1 名であるが、全体から離れている患者がいた。

濃度の半減期の変化と体重の変動の図(図 3)では、右上（体重が増加、濃度の二階微分が正）に非常に大きな濃度の二階微分の値を示す患者がいた。この患者の濃度変化と二次関数による推定を図 4 に示す。濃度変化を見ると、2002 年から 2006 年まで減少しているのに対して、2010 年では一転して濃度が増加している。本研究で用いた、二次関数への近似では、今回のように離れている一点が偶然の影響を受けると、二次の係数が大きく影響を受ける。偶然の誤差を大きく拾ってしまった可能性が高い。

この右上に存在する患者を外れ値として除くと、体重が減少している患者は濃度の二階微分が大きくなる傾向がみられた。言い換えると、体重が減少している患者は、半減期が長くなる傾向がみられた。

体重の変動と濃度の変動に関しては多くの研究で指摘されているが、半減期の変動と体重の変動に関して報告はない。体重変動と半減期の変化の間に直接の関係があるとは考えにくい。たとえば、ダイオキシン類を高濃度で蓄積することができる器官が体内に存在し、年齢が高くなったり、痩せたりすると、ダイオキシン類を維持する能力が低下し、流れ出すと仮定すると、今回の現象の説明が可能である。たとえば、脂肪組織中に蓄積されるなどの可能性があるのではないだろうか。

我々は正常対照群と油症群の症状の比較も行ってきたが、体重や身長などの個人の身体的データの比較も行う必要があると判断した。油症実態調査データと以前に我々が実施した対照群調査データを分析することにし、現在統合作業を行っている。

2007年以降は、ダイオキシン類の測定が3年おきとなっている。2014年の測定結果を加え、測定期間が長い患者を対象とすることで、より安定した結果が得られるもの考えられる。

G. 知的財産権の出願・登録状況
なし

E. 参考文献

- 1) 今村知明、小池創一、松本伸哉、神奈川芳行、赤羽学：油症の各患者の血中 PECDF 濃度の半減期のバリエーションに関する研究：食品を介したダイオキシン類等の人体への影響の把握とその治療法の開発等に関する研究：平成 20 年度総括・分担研究報告書：2009 年 3 月
- 2) 油症患者の血中 2,3,4,7,8-PECDF の半減期と症状の関係に関する研究：食品を介したダイオキシン類等の人体への影響の把握とその治療法の開発等に関する研究：平成 21 年度総括・分担研究報告書
- 3) カネミ油症患者の症状と 2,3,4,7,8-PECDF の半減期の関係に関する研究：食品を介したダイオキシン類等の人体への影響の把握とその治療法の開発等に関する研究：平成 23 年度総括・分担研究報告書
- 4) カネミ油症患者のダイオキシン類の体内負荷量変化率の変化に関する研究：平成 24 年度総括・分担研究報告書

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

赤羽学、松本伸哉、神奈川芳行、吉村健清、今村知明 カネミ油症患者と一般成人の健康調査結果の比較 第 73 回日本公衆衛生学会総会 2014 年 11 月 5-7 日 宇都宮東武ホテルグランデ(栃木)

