

分担研究報告書

油症患者の血液中ポリ塩化ビフェニール濃度に及ぼすコレステミドの影響に関する研究

研究分担者	戸高 尊	公益財団法人北九州生活科学センター	室長
研究協力者	広瀬勇氣	公益財団法人北九州生活科学センター	検査員
	上原口奈美	公益財団法人北九州生活科学センター	検査員
	山本貴光	公益財団法人北九州生活科学センター	主幹
	境 泰史	公益財団法人北九州生活科学センター	検査員
	本多彰紀	公益財団法人北九州生活科学センター	次長
	福島 直	公益財団法人北九州生活科学センター	理事
	今地政美	公益財団法人北九州生活科学センター	理事長
	梶原淳睦	福岡県保健環境研究所 保健化学部	部長
	平川博仙	福岡県保健環境研究所 生活化学課	専門研究員
	高尾佳子	福岡県保健環境研究所 企画情報管理課	主任技師

研究要旨 コレスチミドによるダイオキシン類やポリ塩化ビフェニールの体外排泄促進が、健常人で認められたため、この報告を基に油症患者で臨床試験が行われた。この試験に参加した油症患者の血液中ダイオキシン類濃度をコレステミド投与前と投与後で比較した結果、2,3,4,7,8-pentachlorodibenzo-furan(pentaCDF)は統計学的に有意に減少したが、その低下率は1%程度であった。今回、ポリ塩化ビフェニールの異性体分析を行い、コレステミドの影響を検討した結果、ダイオキシン類の結果と同様にコレステミドによる明確な有効性は確認されなかった。

A. 研究目的

油症はポリ塩化ビフェニールおよびダイオキシン類が混入したカネミオイルを摂取して発症した複合中毒である。患者は痤瘡様皮疹、面皰、嚢腫などの皮膚症状、眼瞼浮腫や眼脂過多などの眼症状、口腔粘膜や皮膚の色素沈着、痰や咳などの呼吸器症状、しびれや頭痛などの神経症状、全身倦怠感などの全身症状など多彩な症状を発症した。油症の発生から45年以上経過しているが、いまでも何人かの患者が、ダイオキシン類特有の症状に悩まされている。これら患者の血液中ポリ塩化ビフェニールやダイオキシン類濃度は健常人に比べて高濃度である^{1,2)}。近

年、臨床的に高コレステロール血症の治療薬であるコレステミドが血液中ダイオキシン類濃度を低下させることが報告された^{3,4)}。この情報を基に、油症患者の血液中ダイオキシン類濃度をコレステミドが低下させるか否かについて、臨床試験が行われた。その結果、2,3,4,7,8-pentaCDFは統計学的に有意に減少したが、その変化は僅かであり、コレステミド投与の明確な有効性は得られなかった。油症患者の体内には、ポリ塩化ジベンゾダイオキシン及びポリ塩化ジベンゾフランより高濃度のポリ塩化ビフェニールが残存している。今回、これらポリ塩化ビフェニールの異性体分析を

行い、その測定結果を基にコレステミドの影響を検討した。

B . 研究方法

1. 対象者

この臨床試験は、2008年4月より開始され、油症患者の血液中ダイオキシン類濃度に及ぼすコレステミドの影響について、疫学・統計学的解析が行われた。今回、この試験に参加した油症患者の中で、コレステミドを1日3gの用量で6ヶ月間投与し、投与前と投与後の採血を行った26名を測定対象とした。

2. 血液中ポリ塩化ビフェニール濃度の測定

血液中ダイオキシン類の抽出・精製は、血液を高速溶媒抽出装置で抽出した後、硫酸処理を行い、硝酸銀シリカゲルと活性炭を連結したカラムで分画を行う。その際、ポリ塩化ビフェニール画分とダイオキシン類画分に分離され、各画分を濃縮した後、ダイオキシン類画分は測定に供し、ポリ塩化ビフェニール画分は-20で冷凍保存する。この保存した画分は必要に応じて、再精製を行った後、各異性体の濃度を測定する。今回、血液中ポリ塩化ビフェニール濃度の測定は、油症患者の血液中ダイオキシン類濃度に及ぼすコレステミドの影響を検討した時に得られたポリ塩化ビフェニール画分を用いて行った。保存していた26名のコレステミド投与前と投与後のポリ塩化ビフェニール画分を再精製し、異性体分析を行った。測定はガスクロマトグラフ/高分解能質量分析装置を用いて行い⁴⁾、解析にはWilcoxon signed-rank testを用いた。

(倫理面への配慮)

油症患者の血液中ダイオキシン類濃度に及ぼすコレステミドの影響について、この試験計画は九州大学倫理委員会によ

り承認を得て行われた。今回、油症患者の血液中ポリ塩化ビフェニールの異性体分析を行うに際し、データの解析は個人情報特定されないよう、匿名化データとして解析を行った。

C . 研究結果

臨床試験を行った油症患者26名の投与前と投与後の血液中ポリ塩化ビフェニールの各異性体濃度を比較した(表1)。血液中ポリ塩化ビフェニールの投与前および投与後の平均総濃度は、それぞれ957および975 ng/g lipidで、コレステミドによる顕著な減少効果は認められなかった。投与前のtriCBs, tetraCBs, pentaCBs, hexaCBs, heptaCBs, octaCBsおよびnonaCBsの濃度は、それぞれ1.8、20、31、402、414、79および7.8 ng/g lipidで、投与後は、それぞれ1.9、20、33、412、420、79および7.6 ng/g lipidを示し、投与後の濃度は、ほとんど投与前と同じであった。さらに、各異性体濃度を投与前と投与後で比較した結果、統計学的に有意な濃度低下を示す異性体は確認されなかった。

D . 考察

油症は2,3,4,7,8-pentaCDFを主としたダイオキシン類とポリ塩化ビフェニールの複合中毒である。1968年にきわめて高濃度であったと推定される血液中2,3,4,7,8-pentaCDF濃度は経年的に減少しているが、47年経過した現在でも、油症患者の血液中には、一般健常人の10倍以上の濃度が検出されている^{1,2)}。コレステ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に吸着して、便として対外に排泄させる。同時に、その脂肪に溶け込んだダイオキシン類やポリ塩化ビフェニールも体外排泄されることが期待され、その効果が健常人で認められたため、油症患者で臨床

試験が行われた。今回、ポリ塩化ビフェニールの異性体分析を行い、コレステミドの影響を検討した結果、コレステミドによる排泄促進効果は確認されなかった。本試験は油症患者にコレステミドを1日3gの用量で6ヶ月間投与した。コレステミドによる腹部膨満感や便秘などの副作用を考慮すると、6ヶ月以上の長期服用は困難であると考えられる。

E . 結論

コレステミドによる血液中ダイオキシン類やポリ塩化ビフェニールの体外排泄促進効果が、健常人で認められたため、この情報を基に油症患者で臨床試験が行われた。この試験を行った油症患者26名の血液中ポリ塩化ビフェニール濃度をコレステミド投与前と投与後で比較した結果、ダイオキシン類の場合と同様にコレステミドによる明確な有効性は確認されなかった。

F . 研究発表

- 1 . 論文発表
なし
- 2 . 学会発表
なし

G . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

- 1 . 特許取得
なし
- 2 . 実用新案登録
なし
- 3 . その他
なし

H . 参考文献

1. Todaka T, *et al.* Concentrations of polychlorinated dibenzo-*p*-dioxins,

- polychlorinated dibenzofurans, and non-*ortho* and mono-*ortho* polychlorinated biphenyls in blood of Yusho patients. *Chemosphere* 2007; 66: 1983-1989.
2. Todaka T, *et al.* Concentrations of polychlorinated biphenyls in blood of Yusho patients over 35 years after the incident. *Chemosphere* 2009; 74: 902-909.
3. Sakurai K, *et al.* Pilot study to reduce dioxins in the human body. *Intern Med.*2004; 43: 792-795
4. Sakurai K, *et al.* Colestimide reduces blood polychlorinated biphenyls (PCB) levels. *Intern Med.*2006; 45: 327-328.

