

## 分担研究報告書

### カネミ油症患者のダイオキシン類異性体ごとの濃度の変化（半減期）の変化に関する研究

研究分担者 赤羽 学 奈良県立医科大学 健康政策医学講座 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** 体内のダイオキシン類は、徐々に排出される一方、食事などから継続的に摂取しているため、その濃度は変化している。濃度の変化率は、「半減期」として評価されてきた。今回、ダイオキシン類の異性体ごとの濃度の変化率（半減期）の変化を確認することを目的とした。濃度の変化率（半減期）の変化は、濃度の対数の二階微分として評価できる。もっとも単純な二階微分を有する二次方程式に近似して、二階微分の係数を評価した。その結果、1,2,3,6,7,8-HxCDDは、二階微分は負であった。このことは、濃度は上昇から減少に変化しているか、半減期が短くなっていることを示唆する。

#### 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、ダイオキシン類の各異性体の半減期の変化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、3 期間(2002 ~ 2006、2007 ~ 2010、2011 ~ 2014)のそれぞれで、1 回以上ダイオキシン類を計測し、体重・身長を計測している患者を対象とした。表 1 に性と 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度別の分布を示す。

##### B . 2 . 対象異性体

次の 8 種類のダイオキシン類異性体を対象とした。

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)

各異性体が測定限界値以下ののべ回数を表 2 に示す。濃度が測定限界以下になった場合には、測定限界値とみなして計算を行った。対数をとるので、0 とすることができない。

##### B . 3 . 解析手法

半減期は、濃度の対数の変化率の逆

数であるため、半減期の変化は、濃度の対数の変化率の変化と考えることができる。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。二階微分が正である状況を図1に示す。二階微分が正である場合には、濃度の減少率が徐々に減少している。つまり、半減期が伸びている状況である。また、摂取量が増加し、濃度が減少から増加に転じた場合にも、二階微分は正となる。二階微分が負の状況を図2に示す。二階微分が負であるとは、濃度の減少率が増えている。つまり、半減期が短くなっている。または、濃度が増加から減少に転じていることが考えられる。一般人は、食事などからのダイオキシン類の摂取で濃度が上昇する。しかし、環境中のダイオキシン類濃度が減少しており、ある時点から濃度の減少していく。このような場合には、二階微分は負となる。

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

回帰式の評価は、各係数が「0」とすべきか、つまり、その変数を使用する価値があるかの検定を実施している。二階微分の項が0であるかの検定のために、統計ツールのRでは、統計量としてT値を求めている。つまり、T検定を行っている。T値の絶対値が、1.96以下だと、P値は5%を超える。係数は「0」が適切であると考えられる。絶対値が1.96を超える場合には、その係数が値を持つべきであるとみなす。T値の符号は、係数の符号と一致する。このT値を評価することで、二階微分が価値を持つかと、その正負を判定した。油症

特有の異性体である2,3,4,7,8-PeCDFの濃度別のグラフを作成し、濃度別の状況を確認した。

### C. 研究結果

図3に各異性体の濃度別の2次の係数のT値の分布を示す。横軸は、2,3,4,7,8-PeCDFの濃度による区分を示す。縦軸は二次の係数のT値を示す。各折れ線は、各異性体を示す。多くの異性体のT値は、2,3,4,7,8-PeCDFが低濃度(10-20 pg/g)の患者では負であり、高濃度(50-200 pg/g)の患者では正となる傾向がみられた。

1,2,3,6,7,8-HxCDFは、全濃度において、正の値となっていた。

1,2,3,6,7,8-HxCDDとOCDDは、全濃度において負となっていた。

### D. 考察

ダイオキシン類は、食事にも含まれており、継続的に摂取している。一般人は、継続的な暴露によって、平衡状態に濃度の低い側から近づいていく。油症患者は、米ぬか油に含まれた2,3,4,7,8-PeCDFによって、高濃度の暴露があった。このような場合には、平衡状態よりも高濃度となっており、高濃度の側から平衡状態に近づいていく。また、環境中のダイオキシン類の濃度は、ダイオキシン類の規制により、年々減少しており、平衡状態の濃度が減少している。

図4に2,3,4,7,8-PeCDFの濃度変化を示す。2,3,4,7,8-PeCDFのような油症患者特有の異性体の場合には、二階微分の係数は、高濃度の患者では正となる。つまり、濃度の変化率は、徐々に緩やかになる。言い換えると半減期は長くなる。逆に、一般人の二階微分は負となる。つまり、濃度の増加から減少に変化しているか、半減期が短くなっている。低濃度でT値が負となっており、高濃度で正となっている他の多

くの異性体も、油症患者特有に高濃度の特有の状況であると考えられる。

図5にOCDDの濃度変化を示す。OCDDのように油症患者特有に濃度が低い異性体の場合には、一般人よりもさらに濃度が低い方から平衡状態に近づく。このため、一般人、油症患者ともに、二階微分は負である。

今回の結果において、3,3,4,4-TCBは、すべての濃度域で、2次の係数は正であった。2,3,4,7,8-PeCDFとは異なり、低濃度の患者においても、正になっている。この異性体は、濃度が低く、検出限界に近く、安定的に計測結果が得られない。3,3,4,4-TCBは、表2にあるように2/3が検出限界の最低値であった。図6に示すように、検出限界近くの濃度で減少を続けた場合には、検出限界を下回った場合には、半減期が伸びているような測定結果となる。また、3,4,4,5-TCBは、測定限界以下の測定結果が多い。しかし、多すぎるために、解析結果として不安定になり、T値は0に近かったものと考えられる。

1,2,3,6,7,8-HxCDDは、OCDDと同様に、二階微分は負の係数となっていた。しかし、この異性体は、OCDDとは異なり、油症患者特有に濃度が低いわけではない。つまり、濃度の低い側から近づいて行っているわけではない。一つの可能性として、環境中の濃度の減少が加速していることが考えられる。しかし、高濃度の患者にとって、環境からの摂取は、濃度の変化(半減期)への影響は小さいと考えられる。環境からの影響の可能性は少ない。もう一つの可能性としては、個人の排泄半減期が短くなっていることが考えられる。2,3,4,7,8-PeCDFと正負が逆であり、ダイオキシン類全体の傾向ではなく、異性体固有の状況であると考えられる。半減期が伸びるのは、老化が要因として発生することが考えられる。しかし、半減期が短くなることは考えにくい。

今後、更に、研究を深める必要がある。

## 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

Shinya Matsumoto, Manabu Akahane, Yoshiyuki Kanagawa, Jumboku Kajiwara, Chikage Mitoma, Hiroshi Uchi, Masutaka Furue and Tomoaki Imamura. Unexpectedly long half-lives of blood 2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofuran (PeCDF) levels in Yusho patients Environmental Health. Sep 17;14 (1):76.2015.

### 2. 学会発表

なし

**G. 知的財産権の出願・登録状況**

なし