

分担研究報告書

カネミ油症患者の低濃度患者における 2,3,4,7,8-PeCDF の濃度の変化（半減期）と半減期の変化に関する研究

分担研究者	赤羽 学	奈良県立医科大学	公衆衛生学講座	准教授
研究協力者	松本 伸哉	奈良県立医科大学	公衆衛生学講座	博士研究員
	今村 知明	奈良県立医科大学	公衆衛生学講座	教授
	神奈川 芳行	奈良県立医科大学	公衆衛生学講座	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、2,3,4,7,8-PeCDF の濃度別、生年別に、濃度の変化率（半減期）と濃度の変化率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。油症発生以降に生まれた患者は（いわゆる「二世患者」）では、血中で 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度が低く、増加している傾向がみられた。2,3,4,7,8-PeCDF 濃度が、10~20 pg/g lipid の患者は、多くが油症発生以前に生まれている（いわゆる「一世患者」）が、二階微分は負の患者が多く、平衡状態に低濃度の側から近付いていることが推測される。

A . 研究目的

平成 14 年度以降の油症検診でダイオキシン類濃度が測定されている。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 年度の研究として、ダイオキシン類の半減期の変化を求めたところ、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、一般人よりも油症患者において濃度が低いダイオキシン類では、半減期が短くなる傾向であった[4]。平成 27 年度の研究では、各異性体における半減期と半減期の変化の関係から、平衡状態との関係を示した[5]。

これまでの研究では、ダイオキシン類の摂取よりも排出が多い高濃度の患者を対象に分析を実施してきた。油症発生以降に生まれた（いわゆる「二世患者」）のように胎児期や生まれた直後に暴露した場合は、成長期に急激に体重を増加させるため、一般人に近い濃度となり、摂取と排出の量は拮抗する。

本研究では、低濃度の患者における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 298 名を対象とした。表 1 に性と 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度別の分布を示す。

B . 2 . 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

各患者に対して、回帰式を求め、その分布の評価を行った。

第1に、低濃度の患者における、一階微分(半減期)と二階微分(半減期の変化率)の生年ごとの分布の傾向を確認した。

第2に、高濃度の患者における分布の傾向を確認した。

第3に、濃度ごと、生年ごとに、分布がどのようなになっているか象限ごとの人数で確認をした。二つの軸であらわされる場合に、それぞれの軸の正負に

より、4つの象限に分割される。それぞれの象限の意味と現象について、図3に示す。一階微分と二階微分ともに正の場合が第1象限であり、一階微分が正で二階微分が負の場合が第2象限、一階微分と二階微分ともに負である場合が第3象限である、一階微分が正で二階微分が負の場合が第4象限である。図4に、環境中の濃度減少を前提とした平衡状態に対する位置づけと体内負荷量の一階微分と二階微分の正負の関係を示します。どの象限に存在するかにより、平衡状態に対してどのような位置にいるかを推定することができる。

C . 研究結果

C . 1 . 低濃度患者の生年別散布図

図5に、2,3,4,7,8-PeCDFの血中脂質あたり濃度が、10 pg/g lipid以下の患者における、濃度の変化率(半減期)と半減期の変化率の分布を示す。

なお低濃度の患者では、一階微分(縦軸)が正、つまり、濃度が増加している患者が多かった。

C . 2 . 高濃度患者の生年別散布図

図6に、2,3,4,7,8-PeCDFの血中脂質あたり濃度が、100 pg/g lipid以上の患者における、濃度の変化率(半減期)と半減期の変化率の分布を示す。

低濃度の患者のグラフと比較して、値の分布幅が狭いため、グラフのスケールを変えている。

C . 3 . 生年別・濃度別高濃度患者の生年別散布図

表2に、各患者の2,3,4,7,8-PeCDFの濃度ごと、生年ごとによる濃度の変化率(半減期)と濃度の変化率(半減期)の変化率を正負で分類した象限ごとの人数を示す。

表の右下部分は、患者がいなかった。つまり、1965年以前に生まれた患者には高濃度の患者が含まれていたが、1965年以降に生まれた患者は、20 pg/g lipid以下の患者だけであった。

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。

乳幼児期に暴露を受けた患者や胎児期に暴露をうけた「二世患者」は、体重当たりの暴露量が相当なものであったとしても、成長とともに体重が増加することで、体重当たりのダイオキシン類量、つまり、濃度は相当程度減少していると考えられる。表2に示すように、1965年以降に誕生した患者は、20 pg/g lipid以上の濃度を示す患者は存在しなかった。それ以降に誕生した患者の濃度も減少している。

表2の赤枠で示した、1965年以降に生まれた患者の内、5 pg/g lipid以下の患者は、第1象限と第2象限に多い。これは、一階微分が正の患者、つまり濃度が増加している患者が多い。これは、濃度が低く平衡状態に達していない患者は、濃度が増加していくことを示している。

表2の緑枠で示した1959年以前に生まれた患者の内、高濃度の患者は、第4象限に位置する患者が多い。一階微分が負(=濃度が減少)で、二階微分が正(=半減期が伸びている)の患者が多い。これは、高濃度の側から、平衡状態に近づいていく場合に現れる。

200 pg/g lipid以上の患者では、第3象限に位置する患者も多い。これは、偶然の影響も考えられるが、患者自身

の半減期が伸びている可能性もある[6]

10~20 pg/g lipidの患者は、第2象限に位置する患者が多い。つまり、濃度が増加しつつ、増加率が鈍化している状態である。これは、平衡状態に低濃度の側から近づいている場合の特徴である。これらの患者の平衡状態は、さらに低濃度の患者の平衡状態よりも高いことが推測される。

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
- 5) 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：平成27年度総括・分担研究報告書
- 6) Matsumoto S, Akahane M,

Kanagawa Y, Kajiwara J, Mitoma C, Uchi H, Furue M and Imamura T. (2016) Change in decay rates of dioxin-like compounds in Yusho patients. Environmental Health, 15(1), 95.

F. 研究発表

1. 論文発表

Matsumoto S, Akahane M, Kanagawa Y, Kajiwara J, Mitoma C, Uchi H, Furue M and Imamura T. (2016) Change in decay rates of dioxin-like compounds in Yusho patients. Environmental Health, 15(1), 95.

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし