

厚生労働科学研究費補助金（食品の安全確保推進研究事業）
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 29 年度 分担研究報告書

地域住民における血中ダイオキシン類濃度と疾病および
疾病マーカーの関係の検討

研究分担者 二宮 利治

（九州大学大学院医学研究院 衛生・公衆衛生学分野・教授）

研究協力者 吉田 大悟

（九州大学大学院医学研究院 衛生・公衆衛生学分野・助教）

研究要旨 ダイオキシン類は細胞に酸化ストレスを与えるため、様々な病態を引き起こすと考えられている。しかしながら、ダイオキシン類による人体影響の実態は未だ不明な点が多い。平成 29 年度は、平成 27 年度に地域一般住民を対象に実施した断面調査の成績を用いて、血中ダイオキシン類濃度と調査した疾患の有病率および各疾患バイオマーカー値との関係を検討した。地域住民 495 人における 2,3,4,7,8-PentaCDF の濃度は中央値で 10.5 pg/g lipid であった。血中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度の上昇に伴い、肝・胆道系機能マーカーの平均値は有意に上昇したが基準値の範囲内であった。この関係は多変量調整後も認められた。血中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度と肝・胆道系障害を有するリスクについては、総ビリルビン値の異常において有意な正の関係を認めるも、異常値を有する頻度は低かった。

今後は、本調査で得られた地域住民の成績と油症患者の成績を比較することにより、ダイオキシン類が人体に及ぼす影響を明らかにする予定である。

A. 研究目的

ダイオキシン類は、ポリ塩化ジベンゾパラジオキシン (PCDD)、ポリ塩化ジベンゾフラン (PCDF)、ダイオキシン様ポリ塩化ビフェニル (DL-PCB) の総称である。主に物が燃焼するとき生成されるため、自然界に環境汚染物質として拡散し、食物連鎖のなかで微量ながらも人体を汚染している。

ダイオキシン類は、ダイオキシン受容体に結合することにより細胞に強い酸化ストレスを与える。そのため、様々な病態を引き起こすと考えられているが、地域住民におけるダイオキシン類による人体影響の実態は未だつかめていない。

本研究では、平成 27 年度に地域一般住民を対象に実施した断面調査の成績を用いて、地域住民における血中

ダイオキシン類濃度の年齢階級別分布を明らかにする。さらに、血中ダイオキシン類濃度と調査した疾患の有病率および各疾患バイオマーカー値との関係を検討する。

B. 研究方法

本研究では、平成 27 年 10 月 23 日から 11 月 29 日に本研究に同意の得られた福岡県久山町の地域住民 495 人（平均年齢 62 歳）を対象に断面調査を実施し、血中ダイオキシン類濃度測定のための採血と心血管病や悪性疾患、生活習慣病などの有病率調査および様々な疾病マーカー測定を行った。

断面調査では検診票を用いて自覚症状、既往歴、現病歴、生活歴等の調査を行い、内科、眼科、皮膚科の医師の診察により身体所見を検査した。さらに、胸部 X 線写真、心電図、腹部エコー、骨密度測定、皮膚 AGE 検査を実施した。採血では血中ダイオキシン類濃度に加え、血液生化学検査および免疫学的検査、ホルモン学的検査を行った。

血中ダイオキシン類濃度の測定は北九州生活科学センターに依頼した。ダイオキシン類濃度はポリ塩化ジベンゾダイオキシン（PCDD）7 種，ポリ塩化ジベンゾフラン（PCDF）10 種，ノンオルソ PCB 4 種の 21 異性体について測定した。

真空採血管を用い血液を 30 ml 採取し、ダイオキシン類濃度測定まで冷蔵保存した。血液 5g を凍結乾燥し

た後、内標準を添加し高速溶媒抽出器（ASE）でダイオキシン類を抽出した。さらに、硫酸処理した後、硝酸銀シリカゲルカラムおよび活性炭カラムを直結して精製した。続いて、ダイオキシン画分を濃縮し、溶媒除去大量試料注入装置（SCLV）を装着した高分解能 GC/MS を用いて測定した。

ダイオキシン類の毒性等価量（TEQ）の計算には WHO が 2005 年に発表した毒性等価係数（TEF：WHO-05）を用いて計算し、検出限界以下の異性体は検出限界値の 1/2 をその濃度として計算した。

血中ダイオキシン濃度を 3 分位したのち疾病及び疾病マーカーとの関連を検討した。解析には共分散分析とロジスティック回帰分析を用い、性、年齢、BMI、収縮期血圧、総コレステロール、HDL コレステロール、HbA1c、運動習慣、飲酒習慣、喫煙習慣を交絡因子として調整した。

（倫理面の配慮）

本研究は、「疫学研究に関する倫理指針」に基づき研究計画書を作成し、九州大学医学部倫理委員会の承認を得て行われた。また研究対象者から書面にて研究参加への同意を取得した上で実施された。研究者は、対象者の個人情報漏洩を防ぐ上で細心の注意を払い、その管理に責任を負う。

C. 研究結果

本年度は、平成 27 年度に久山町の

地域住民 495 人に対して実施した断面調査のデータを用いて、血中ダイオキシン類濃度と疾病及び疾病マーカーとの関連について検討した。

本研究対象者における血中ダイオキシン類濃度の測定結果を図 1 に示す。測定されたダイオキシン類のうち、油症の主要原因物質とされている 2,3,4,7,8-PentaCDF の濃度の中央値は 10.5pg/g lipid、25%タイル値は 7.1 pg/g lipid、75%タイル値は 15.2 pg/g lipid であった。男女で明らかな差を認めなかった。

次に調査参加者の年齢階級別に 2,3,4,7,8-PentaCDF の濃度を検討した(図 2)。2,3,4,7,8-PentaCDF の濃度は、年齢階級が上がるとともに直線的に上昇した。最も濃度が高かった 80 歳以上における 2,3,4,7,8-PentaCDF 濃度は 17.9 pg/g lipid であった。

続いて 2,3,4,7,8-PentaCDF の濃度を 3 分位し対象者の臨床背景について検討した(表 1)。2,3,4,7,8-PentaCDF の濃度が上昇するとともに膵臓疾患の既往者が増加し、腹部エコー異常を有する者や喫煙習慣がある者の頻度は減少した。

次に 2,3,4,7,8-PentaCDF の濃度別に性年齢調整した血液検査値を比較した(表 2)。2,3,4,7,8-PentaCDF の濃度が上昇するとともに AST、 γ -GTP、総ビリルビン値が有意に上昇した。この関係は性、年齢、BMI、収縮期血圧、総コレステロール、HDL コレステロール、HbA1c、運動習慣、飲酒習慣、喫煙習慣を調整後も認められた(表 3)。

一方、その他の検査値では 2,3,4,7,8-PentaCDF の濃度と明らかな関連を認めなかった。

最後に 2,3,4,7,8-PentaCDF の濃度と肝・胆道系疾病マーカーの基準値を超える障害を有するリスクについてロジスティック回帰分析を用いて検討した。2,3,4,7,8-PentaCDF の濃度が上昇するとともに総ビリルビン値 1.5mg/dL 以上を有するオッズ比は多変量調整後も直線的に上昇したが、異常値を有する頻度は低かった。一方、2,3,4,7,8-PentaCDF 濃度と AST、ALT、 γ -GTP 異常との間に明らかな関連を認めなかった。

D. 考察

本年度は、平成 27 年度に福岡県久山町に在住する地域住民 495 人を対象に実施した血中ダイオキシン類濃度の測定を含む断面調査のデータを用いて、血中ダイオキシン類濃度と疾病マーカーの関連について解析を行った。

久山町地域住民 495 人における血中 2,3,4,7,8-PentaCDF の濃度は、中央値 10.5 pg/g lipid と著しく低かった。一方、年齢階級の上昇に伴い、血中 2,3,4,7,8-PentaCDF の濃度が上昇したことから、食事に含まれる極微量なダイオキシン類が年齢とともに集積している可能性が考えられる。しかし、いずれの年齢においても油症の診断基準値に比べ、低値であった。

血中の 2,3,4,7,8-PentaCDF 濃度が上昇するとともに AST、 γ -GTP、総ビ

リルビン値の平均値が上昇していた。また、総ビリルビン高値のリスクと正の関連を示した。2,3,4,7,8-PentaCDFの代謝には肝臓、胆のうが関係しているためAST、 γ -GTP、総ビリルビン値が上昇している可能性がある。しかし、いずれも基準値範囲であり、これらのマーカーが異常値を有する頻度は2,3,4,7,8-PentaCDFの各群において1~3%と著しく低かったことから、臨床的に有害性は低いと考えられる。

E. 結論

本研究では、地域住民において血中ダイオキシン類濃度と様々な疾患や疾病マーカーとの関連を検討する。今年度の研究成果により、地域一般住民における血中ダイオキシン類の濃度は、加齢に伴い上昇したが、これと相關する临床上明らかな異常所見は認めなかった。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hata J, Fukuhara M, Sakata S, Arima H, Hirakawa Y, Yonemoto K, Mukai N, Kitazono T, Kiyohara Y, Ninomiya T. White-coat and masked hypertension are associated with albuminuria in a general population: the Hisayama Study. *Hypertens Res* 40:937-943, 2017
- 2) Sakata S, Hata J, Fukuhara M, Yonemoto K, Mukai N, Yoshida D, Kishimoto H, Ohtsubo T, Kitazono T, Kiyohara Y, Ninomiya T. Morning and evening blood pressures are associated with intima-media thickness in a general population: the Hisayama Study. *Circ J* 81 :1647-1653, 2017
- 3) Oishi E, Ohara T, Sakata S, Fukuhara M, Hata J, Yoshida D, Shibata M, Ohtsubo T, Kitazono T, Kiyohara Y, Ninomiya T. Day-to-day blood pressure variability and risk of dementia in a general Japanese elderly population: the Hisayama Study. *Circulation* 136:516-525, 2017
- 4) Nagata M, Hata J, Hirakawa Y, Mukai N, Yoshida D, Ohara T, Kishimoto H, Kawano H, Kitazono T, Kiyohara Y, Ninomiya T. The ratio of serum eicosapentaenoic acid to arachidonic acid and risk of cancer death in a Japanese community: the Hisayama Study. *J Epidemiol* 27: 578-583, 2017
- 5) Mukai N, Ohara T, Hata J, Hirakawa Y, Yoshida D, Kishimoto H, Koga M, Nakamura U, Kitazono T, Kiyohara Y, Ninomiya T. Alternative measures of hyperglycemia and risk of Alzheimer's disease in the community: the Hisayama Study. *J Clin Endocrinol Metab* 102:3002-3010, 2017
- 6) Ozawa M, Yoshida D, Hata J, Ohara T, Mukai N, Shibata M, Uchida K, Nagata M, Kitazono T, Kiyohara Y, Ninomiya T. Dietary protein intake

- and stroke risk in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Stroke* 48:1478-1486, 2017.
- 7) Umehara K, Mukai N, Hata J, Hirakawa Y, Ohara T, Yoshida D, Kishimoto H, Kitazono T, Hoka S, Kiyohara Y, Ninomiya T. Association Between Serum Vitamin D and All-Cause and Cause-Specific Death in a General Japanese Population - The Hisayama Study. *Circ J* 81:1315-1321, 2017
- 8) Ohara T, Hata J, Yoshida D, Mukai N, Nagata M, Iwaki T, Kitazono T, Kanba S, Kiyohara Y, Ninomiya T. Trends in dementia prevalence, incidence, and survival rate in a Japanese community. *Neurology* 88:1925-1932, 2017
- 9) Takeuchi K, Ohara T, Furuta M, Takeshita T, Shibata Y, Hata J, Yoshida D, Yamashita Y, Ninomiya T. Tooth loss and risk of dementia in the community: the Hisayama Study. *J Am Geriatr Soc* 65:e95-e100, 2017
- 10) Hirakawa Y, Ninomiya T, Kiyohara Y, Murakami Y, Saitoh S, Nakagawa H, Okayama A, Tamakoshi A, Sakata K, Miura K, Ueshima H, Okamura T; Evidence for Cardiovascular Prevention From Observational Cohorts in Japan Research Group (EPOCH-JAPAN). Age-specific impact of diabetes mellitus on the risk of cardiovascular mortality: An overview from the evidence for Cardiovascular Prevention from Observational Cohorts in the Japan Research Group (EPOCH-JAPAN). *J Epidemiol* 27:123-129, 2017
- 11) Shimazaki Y, Fu B, Yonemoto K, Akifusa S, Shibata Y, Takeshita T, Ninomiya T, Kiyohara Y, Yamashita Y. Stimulated salivary flow rate and oral health status. *J Oral Sci* 59:55-62, 2017
- 2 . 学会発表 なし
- G. 知的所有権の取得状況
1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

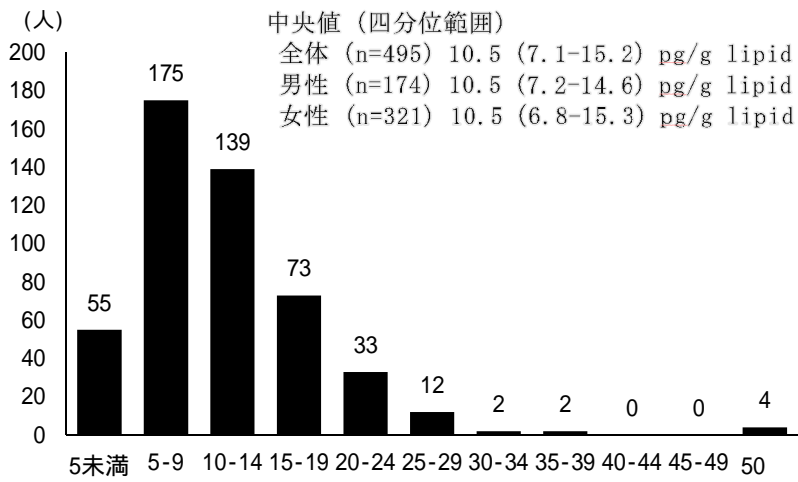


図1 . 2,3,4,7,8-PentaCDF 濃度の分布, 久山町男女 495 人

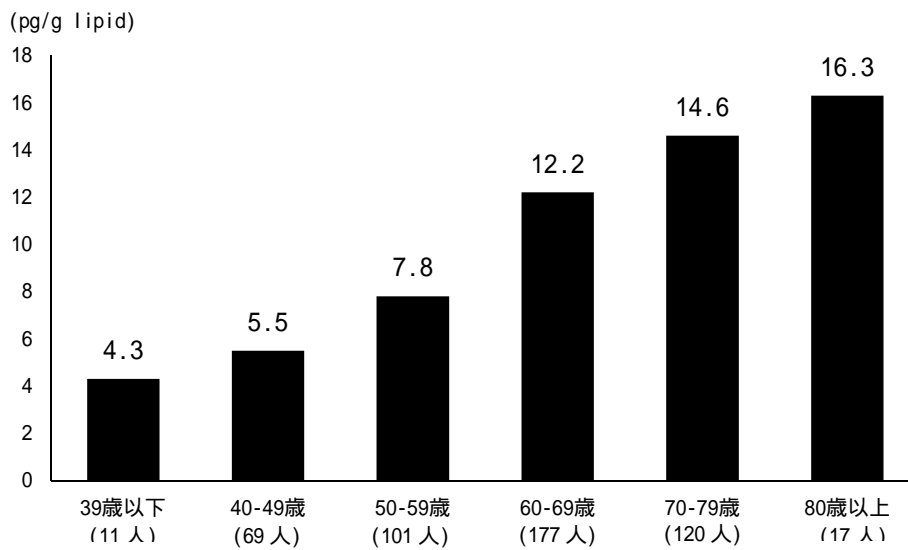


図2 . 年齢階級別 2,3,4,7,8-PentaCDF 濃度の分布, 久山町男女 495 人

表 1. 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度別の対象者の臨床背景因子 (性年齢調整)

臨床背景因子	2,3,4,7,8-PeCDF (pg/g lipid)			傾向性 P
	Q1 (0.9-7.9)	Q2 (8.0-13.0)	Q3 (13.1-170.7)	
	n=163	n=166	n=166	
収縮期血圧 (mmHg)	133	129	133	0.89
拡張期血圧 (mmHg)	75.0	74.9	74.2	0.58
BMI (kg/m ²)	22.8	22.8	23.1	0.53
身長 (cm)	158.6	158.5	156.8	0.02
体重 (kg)	57.6	57.3	56.9	0.54
骨密度 (g/cm ²)	0.62	0.62	0.61	0.31
Young Adult Mean (%)	89	89	87	0.10
癌の既往 (%)	5.1	8.3	8.9	0.28
脳血管疾患の既往 (%)	22.5	15.0	17.2	0.38
心疾患の既往 (%)	19.2	21.6	22.5	0.57
肝臓疾患の既往 (%)	20.2	19.2	14.5	0.25
膵臓疾患の既往 (%)	5.9	16.5	15.8	0.046
腎臓疾患の既往 (%)	31.0	39.5	23.8	0.19
内科診察異常所見 (%)	13.8	11.5	14.9	0.80
皮膚科診察異常所見 (%)	28.6	32.8	29.8	0.88
眼科診察異常所見 (%)	2.6	5.2	6.3	0.21
心電図異常 (%)	3.1	6.7	7.2	0.22
胸部レントゲン異常 (%)	8.2	4.4	3.2	0.07
腹部エコー異常 (%)	23.0	22.1	13.0	0.045
運動習慣 (%)	54.9	59.3	63.3	0.24
喫煙習慣 (%)	14.7	5.8	4.6	0.003
飲酒習慣 (%)	45.6	52.0	47.6	0.84

表 2. 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度別にみた血液検査値の比較 (性年齢調整)

	2,3,4,7,8-PeCDF (pg/g lipid)			傾向性 P
	Q1 (0.9-7.9)	Q2 (8.0-13.0)	Q3 (13.1-170.7)	
総蛋白(g/dL)	7.3	7.3	7.3	0.89
アルブミン(g/dL)	4.4	4.5	4.5	0.41
AST(U/L)	22	25	26	0.01
ALT(U/L)	20	24	23	0.17
LDH(U/L)	182	194	192	0.05
ALP(U/L)	226	233	221	0.52
-GTP(U/L)	26	35	44	0.049
総ビリルビン(mg/dL)	0.7	0.8	0.8	0.02
直接ビリルビン(mg/dL)	0.2	0.2	0.2	0.34
コリンエステラーゼ(U/L)	361.5	376.0	354.1	0.42
アミラーゼ(U/L)	91.4	88.9	86.3	0.38
LAP(U/L)	52.7	55.4	55.4	0.10
総コレステロール(mg/dL)	213.1	214.4	212.0	0.80
HDL コレステロール(mg/dL)	65.1	68.5	67.6	0.31
中性脂肪(mg/dL)	108.1	109.0	115.2	0.53
LDL コレステロール(mg/dL)	126.5	124.7	121.7	0.27
リポ蛋白(mg/dL)	342.9	336.5	339.3	0.80
尿酸(mg/dL)	5.1	5.2	5.2	0.54
尿素窒素(mg/dL)	14.8	15.4	14.8	0.86
クレアチニン(mg/dL)	0.7	0.7	0.7	0.83
eGFR (ml/分/1.73m ²)	73.6	73.1	75.4	0.33
Na(mEq/L)	140.4	140.6	140.3	0.64
K(mEq/L)	4	4	4	0.81
Ca(mEq/L)	9.3	9.4	9.3	0.47
無機リン(mEq/L)	3.4	3.5	3.5	0.30
空腹時血糖(mg/dL)	95.4	97.7	99	0.12
HbA1c(%)	5.6	5.7	5.7	0.24
CRP(ng/mL)	853.9	855.3	803	0.80
HBs 抗原陽性(%)	0	0	0	0.90
HCV 抗体陽性(%)	0.4	0.1	0.6	0.68

性年齢調整後の平均値または%を示す

2,3,4,7,8-PeCDF は、定量下限値(1.0 pg/g lipid)未満の場合は0.9を代入した。

表 2 続き

	2,3,4,7,8-PeCDF (pg/g lipid)			傾向性
	Q1 (0.9-7.9)	Q2 (8.0-13.0)	Q3 (13.1-170.7)	P
SpA (ng/mL)	35.1	33.7	35.0	1.00
SpD (ng/mL)	61.4	60.4	56.1	0.36
リウマチ因子 (IU/mL)	15	18.6	4.5	0.23
抗 CCP 抗体 (U/mL)	1.6	2.8	2.8	0.67
MMP-3 (ng/mL)	58.8	56.7	56.8	0.54
SSA 抗体 (U/mL)	14.5	9.3	15.2	0.87
SSB 抗体 (U/mL)	8.7	7.6	8.2	0.87
抗トポイソメラーゼ 1 抗体 (U/mL)	9.7	7.3	8.0	0.55
抗セントロメア抗体 (I.D)	5.2	5.5	6.2	0.32
甲状腺刺激ホルモン TSH (μ IU/mL)	2.7	3.3	3.3	0.34
Free-T4 (ng/dL)	1.2	1.2	1.2	0.16
抗 TSH レセプター抗体 (IU/mL)	0.5	0.6	0.4	0.63
総 IgE (IU/mL)	183.5	182.8	246.2	0.28
TRACP5b (mU/dL)	401.5	418.9	380.1	0.3
P1NP (μ g /L)	45.9	48.7	43.8	0.43
白血球数 (μ L)	5302	5022	5072	0.25
白血分画 (%)				
桿状核球	3.1	3.2	3.3	0.57
分葉核球	52.4	50.4	52.5	0.89
リンパ球	34.7	36.8	34.9	0.97
単球	5.8	5.3	5.5	0.28
好酸球	3.3	3.6	3.2	0.80
好塩基球	0.7	0.8	0.7	0.50
赤血球数 ($\times 10^4 / \mu$ L)	458	462	450	0.07
血色素量 (g/dL)	13.7	13.9	13.8	0.79
ヘマトクリット (%)	42.1	42.5	42.1	0.98
血小板数 ($\times 10^4 / \mu$ L)	24.8	24	24.2	0.55

性年齢調整後の平均値または%を示す

2,3,4,7,8-PeCDF は、定量下限値(1.0 pg/g lipid)未満の場合は0.9を代入した。

表 3. 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度別にみた肝・胆道系機能マーカーの平均値 (多変量調整)

	2,3,4,7,8-PeCDF (pg/g lipid)			傾向性 P
	Q1 (0.9-7.9)	Q2 (8.0-13.0)	Q3 (13.1-170.7)	
AST (U/L)	22.4	24.9	25.3	0.045
ALT (U/L)	20.6	23.4	22.6	0.31
-GTP (U/L)	25.7	35.1	44.2	0.04
総ビリルビン (mg/dL)	0.68	0.75	0.76	0.04
LDH (U/L)	183.8	193.7	190.9	0.17
ALP (U/L)	223.9	235.8	220.7	0.63

多変量調整：性、年齢、BMI、収縮期血圧、総コレステロール、HDL コレステロール、HbA1c、運動習慣、飲酒習慣、喫煙習慣

表 4. 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度別にみた肝・胆道系機能障害を有するリスク

	2,3,4,7,8-PeCDF (pg/g lipid)			傾向性 P
	Q1 (0.9-7.9)	Q2 (8.0-13.0)	Q3 (13.1-170.7)	
AST>30U/L				
有病者数(人)	15	29	30	
オッズ比 (95%CI)				
性年齢調整	1.00 (基準)	1.77 (0.86-3.62)	1.70 (0.77-3.80)	0.24
多変量調整	1.00 (基準)	1.65 (0.79-3.43)	1.52 (0.67-3.43)	0.40
ALT>30U/L				
有病者数(人)	24	30	24	
オッズ比 (95%CI)				
性年齢調整	1.00 (基準)	1.37 (0.72-2.61)	1.10 (0.52-2.34)	0.83
多変量調整	1.00 (基準)	1.35 (0.68-2.68)	0.97 (0.44-2.16)	0.90
-GTP>50U/L				
有病者数(人)	20	17	17	
オッズ比 (95%CI)				
性年齢調整	1.00 (基準)	1.16 (0.53-2.51)	1.72 (0.72-4.12)	0.23
多変量調整	1.00 (基準)	1.24 (0.55-2.82)	1.98 (0.76-5.12)	0.16
総ビリルビン>1.5mg/dL				
有病者数(人)	2	3	5	
オッズ比 (95%CI)				
性年齢調整	1.00 (基準)	2.77 (0.40-19.16)	8.28 (1.08-63.28)	0.04
多変量調整	1.00 (基準)	5.26 (0.52-53.54)	15.47 (1.37-174.29)	0.02

調整変数：性、年齢、BMI、収縮期血圧、総コレステロール、HDL コレステロール、HbA1c、運動習慣、飲酒習慣、喫煙習慣