

## 分担研究報告書

カネミ油症患者におけるダイオキシン類異性体の濃度変化と症状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 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** ダイオキシン類は、各種症状を誘発することが知られている。しかし、ダイオキシン類の個々の異性体がどのような症状を引き起こすのかを判別するのは難しい。そこで、患者毎に異性体の濃度の変化率と症状・測定項目の変化率を求め、異性体と症状・測定項目の相関係数を求めることで、異性体の濃度変化に伴って変化する症状・測定項目を調査した。その結果、男性では、1,2,3,7,8-PeCDFと赤血球数の変化が同様の傾向があった。女性では、Total PCDDと総ビリルビンの変化が同様の傾向にあった。しかし、相関係数は0.6以下であり、強い相関という結果は得られなかった。

### A. 研究目的

ダイオキシン類によって各種の症状が誘発される。しかし、ダイオキシン類による症状は動物種間での差異が大きいため、動物実験の結果をヒトに単純に当てはめることは難しい。

ヒトにおける大規模ダイオキシン暴露として、事件・事故による暴露事例が複数発生した[1]。短期・長期にわたる経過を調査した研究報告が行われてきたが、事件・事故毎のダイオキシン類異性体の組成が同一であるため、各異性体がどのような症状を引き起こすかを明確に示すことは未だにできていない。ダイオキシン類による症状の個人差が大きいために症状との関係を明確にすることを難しくしている要因の一つである。

平成14年度以降の油症検診で、各患者に対してダイオキシン類濃度が複数回測定されている。各患者において、異性体の濃度が減少することに伴って、症状が軽減するならば、当該異性体が症状を引き起こしている可能性が考えられる。

本研究では、ダイオキシン類各異性体の濃度の変化と症状の変化の相関係数を求めることで、症状を引き起こしている異性体の候補を求め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回以上ダイオキシン類を計測している患者で、2,3,4,7,8-PeCDFの濃度が50pg/g lipid以上の患者226名（男性82名、女性144名）を対象とした。

#### B.2. 解析手法

##### B.2.1. 症状項目の数値化

油症一斉検診に症状・検査のうち、(+、++、+++ )のように、数値化されていない項目が存在する。数値的な評価を行うために、このような項目については、順番に数値を割り振り数値化した。

##### B.2.2. 変化率の計算

患者ごとに、各症状が、時間経過により、変化している程度を線形回帰を

用いて求める。測定年を独立変数として測定年における症状を従属変数として単変量の線形回帰を行う。独立変数の係数（傾き）が時間経過に伴う症状の変化を表す。数式としてあらわすと、患者  $i$ 、項目  $j$  に対して、次の回帰式で係数を求める。

$$y_{ijt} = a_{ij} \cdot t + b_{ij}$$

求められた係数  $a_{ij}$  が、変化率である。ダイオキシン類の異性体は、濃度の対数を目的変数として実施した。

### B.2.3. 変化無の患者割合

ほとんど変化していない症状・項目がいくつか存在した。また、いくつかのダイオキシン類の異性体は、多くの患者では測定限界値以下であった。このような場合には、変化無と評価される。また、症状項目では、測定項目と比較して値のバリエーションが少なく、値が変化していないことも多い。

### B.2.4. 相関係数

濃度の変化率と症状・測定項目の変化率の組み合わせに対して、ピアソンの積率相関を求めた。ほとんどの値が 0、つまり変化無の場合に、少数の患者が両項目において変化有となった場合には、相関係数が大きく評価されてしまう。そのため、変化していない患者（変化無）の割合が 50% を超える項目は対象外とした。また、標準偏差の 3 倍を超えるデータは計算対象外とした。

相関係数が大きい組み合わせに対して、その検討を実施する。

## C. 研究結果

### C.1. 男性：正の相関が強い組合せ

表 1 に、男性の正の相関が強い上位の組み合わせを示す。

最も正の相関が強かったのは、1,2,3,7,8-PeCDF と赤血球数の組み合わせであり、1,2,3,7,8-PeCDF の変化無割合は 4.76% で、赤血球数の変化無割合は 1.19% で、相関係数は 0.4747 であ

った。これは、1,2,3,7,8-PeCDF の減少が強い患者と赤血球数の減少が強い患者が重なっていることを示している。

2 番目、3 番目に強かったのは、3,3,4,4,5,5-HxCB と 3,3,4,4,5-PeCB と咳嗽の組み合わせで、3,3,4,4,5,5-HxCB と 3,3,4,4,5-PeCB の変化無割合は 0.00% で、咳嗽の変化無割合 25.00%、相関係数はそれぞれ、0.4381、0.4087 であった。

### C.2. 男性：負の相関が強い組合せ

表 2 に、男性の負の相関が強い上位の組み合わせを示す。

最も負の相関が強かったのは、1,2,3,4,6,7,8-HpCDD とアミラーゼの組み合わせであり、双方とも変化無割合は 0.00% で、相関係数は -0.5417 であった。これは、1,2,3,4,6,7,8-HpCDD の減少が強い患者は、無機リンが増加するという関係があったことを示している。

### C.3. 女性：正の相関が強い組合せ

表 3 に、女性の正の相関が強い上位の組み合わせを示す。

最も正の相関が強かったのは、TotalPCDD と総ビリルビンの組み合わせであった。TotalPCDD の変化無割合は 0.00% で、総ビリルビンの変化無割合は 0.68% で、相関係数は 0.3036 であった。

### C.4. 女性：負の相関が強い組合せ

表 4 に、女性の負の相関が強い上位の組み合わせを示す。

最も負の相関が強かったのは、1,2,3,4,7,8-HxCDF と体重の組み合わせであった。1,2,3,4,7,8-HxCDF の変化無割合は 0.00% で、体重の変化無割合は 0.00% で、相関係数は -0.5117 であった。

## D. 考察

ダイオキシン類は、多量に摂取すると健康に被害を及ぼすことが知られている。ダイオキシン類は症状を誘発し、

各種症状は、ダイオキシン類の排泄に影響を与える[2]。

油症発生以来、時間が経過しており、だんだんと症状は緩和されている。ダイオキシン類の直接的症状なのか慢性的な症状なのかの判別は困難である。

我々のグループでは、ここ数年、ダイオキシン類濃度の半減期、つまり濃度の変化に関する研究を行ってきた。ダイオキシン類による直接的な症状であるならば、濃度の変化に伴い、症状も変化すると考えられた。

ダイオキシン類濃度と関係が強い項目として、体重が指摘されていた。その理由として、体内に蓄積されているダイオキシン類は、脂質中に溶け込んでいると考えられているため、体重の増減により脂質が増減する。ダイオキシン類の血中脂質濃度の分母は、脂質量である。脂質が増減することで濃度が変わることが考えられる。女性で負の相関の項目として、体重が上位に表れていた。男性の負の相関としては、女性より弱い相関であった。

本研究において、相関係数を求めたところ、いずれも 0.6 以下であり、強い関係（相関係数 0.7 以上）は見られなかった。しかし、症状との関係が強いと考えられる異性体がいくつか見つけ出すことができた。

## E. 参考文献

- 1) Furue M, Uenotsuchi T, Urabe K, Ishikawa T, Kuwabara M, Study Group for Yusho. (2005). Overview of Yusho. Journal of Dermatological Science Supplement, 1(1), S3-S10.
- 2) Matsumoto S, Akahane M, Kanagawa Y, Kajiwara J, Todaka T, Yasukawa F, Uchi H, Masutaka F, Imamura, T (2013). Individuals' half-lives for 2, 3, 4, 7, 8-penta-chlorodibenzofuran

(PeCDF) in blood: Correlation with clinical manifestations and laboratory results in subjects with Yusho. Chemosphere, 92(7), 772-777.

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Matsumoto S, Akahane M, Kanagawa Y, Kajiwara J, Mitoma C, Uchi H, Furue M, Imamura T. (2016) Change in decay rates of dioxin-like compounds in Yusho patients. Environmental Health, 15(1), 95.
- 2) Akahane M, Matsumoto S, Kanagawa Y, Mitoma C, Uchi H, Yoshimura T, Furue M, Imamura T. Long-term health effects of PCBs and related compounds: a comparative analysis of patients suffering from Yusho and the general population, Archives of Environmental Contamination and Toxicology (2017). doi: 10.1007/s00244-017-0486-6. [Epub ahead of print]

### 2. 学会発表 なし

## G. 知的財産権の出願・登録状況 なし