

分担研究報告書

油症患者における患者ごとの 2,3,4,7,8-PeCDF 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 我々のグループは、ダイオキシン類の排出速度が変化し、排出が遅くなってきていることを報告してきた。しかしながら、直接的には患者全体として排出が遅くなってきていることしか示すことができていなかった。個々の患者において半減期が伸びていることを示すことを目的とした。2001 年～2016 年を前後半に分割し、前半で示した半減期と後半で示した半減期の比較を実施した。個々の患者から得られた半減期は、体重の変動の影響や、摂取の影響により誤差を含む。このため、分布のばらつきがみられたが、全体的には、半減期が伸びている傾向がみられた。

A . 研究目的

ダイオキシン類は一度体内に取り込まれると非常にゆっくりと排出される。排出速度は半減期として評価される。ダイオキシン類の半減期は、初期の研究においては 7 年から 10 年程度と報告された。我々のグループは、ダイオキシン類がほとんど排出されていない、つまり半減期が無限大の患者がいることを報告した[1]。その後、半減期の長さは患者の症状と関係があることを報告した[2]。本研究は、各患者の半減期が変化することで、排出速度がどの程度に低下しているかを明らかにすることを目的とした。

B . 研究方法

B . 1 . 解析方法

油症研究においては、2001 年からダイオキシン類の血中濃度を測定している。本研究では次の 2 つの検討を行った。

1 つ目として、これまでに血中濃度測定が行われた最大の期間である 2001 年～2016 年を 1 つの期間とし、この期

間において各患者の半減期（濃度の変化率）を求め、分布を検討した。

2 つ目として、2001 年～2007(前半)年と 2008 年～2016 年(後半)に 2 分割し、各患者のそれぞれの半減期(濃度の変化率)を求め、各患者における変化を検討した。

半減期の計算方法は 2,3,4,7,8-PeCDF の濃度の対数を従属変数とし、測定年度を独立変数として、患者ごとに線形回帰を行った。傾きの逆数の負が半減期となる。油症の主要な発生原因物質と考えられている 2,3,4,7,8-PeCDF は、油症患者では一般人よりもかなり濃度が高い。一般人の上限と考えられる濃度 20pg/g lipid を基準に濃度帯別に評価を行った。

B . 2 . 対象患者

1 つ目の検討である 2001 年～2016 年を一つの期間とした分析では、期間内に 3 回以上測定した患者 743 名を対象とした。

2 つ目の検討の 2001 年～2007(前半)年と 2008 年～2016 年(後半)に分割し

た分析では、期間内に2回以上測定し、期間の幅が4年以上ある患者(前半289名、後半605名)を対象とした。

C . 研究結果

C . 1 . 全体を一つの期間とした分析

図1に全体を一つの期間とした場合の、濃度別の半減期の分布を示す。500pg/g lipid以上の患者において、濃度が減少していない患者が多く存在した。200-500pg/g lipidの患者もほとんど濃度が減少していない患者が多く存在した。100-200pg/g lipidの患者においては、分布が若干減少側にシフトしていた。50-100pg/g lipidの患者においては、半減期が13年から20年の範囲で正規分布からの偏りがみられた。20-50pg/g lipidの患者では、増加と減少が同数程度存在した。20pg/g lipid未満の患者では、増加と減少が同数程度存在した。半減期が7年から10年程度を示す患者が若干存在した。200-500、100-200、50-100pg/g lipidの患者では、やや濃度が低下する患者のほうが多いが、増減が拮抗するレベルを中心に分布していた。一般人に近い20-50pg/g lipidや20pg/g lipid未満の患者では、減少している患者だけではなく、増加もほぼ同数存在した。摂取の影響による増加が考えられる。

C . 2 . 二つの期間とした分析

図2に2001年~2007年(前半)において2回以上測定した患者の半減期の分布を示す。500pg/g lipid以上の患者では、若干減少側が多かった。200-500pg/g lipidの患者では減少側が少し多かった。100-200pg/g lipidの患者では、ほとんど減少しない患者と、半減期10~13.3年の患者が多かった。50-100pg/g lipidの患者は、半減期20~40年の患者と8年から10年の患者が多かった。濃度が変化しない値を中心に広がっていた。20pg/g lipid未満の患者では、濃度が変化しない値を中心

に広がっていた。50~100pg/g lipidと100~200pg/g lipidの範囲の患者において、半減期が無限大に近い患者と、7年~10年程度の半減期を示す患者の2グループがみられた。

図3に2008年~2016年(後半)において2回以上測定した患者の半減期の分布を示す。500pg/g lipid以上の患者では、濃度がほとんど変化しないあたりを中心に広がっていた。200-500pg/g lipidの患者では、若干減少するほうに偏っていた。100-200pg/g lipidの患者では、半減期が10~13.3年の患者が少し多く分布していた。50-100pg/g lipidの患者では、若干減少に偏っていた。20-50pg/g lipidでは、ほとんど変化しない値を中心に分布していた。20pg/g未満の患者では、濃度がほとんど変化しない値を中心に分布していた。多くの患者は、無限の半減期を中心に正規分布のような両側に存在した。100~200pg/g lipidの範囲では、7~10年を示す患者が少し存在した。前半において二峰性を示していた50~200pg/g lipidの患者が後半においては、半減期が無限大に近くになっていた。

表1に、各患者が前半と後半での半減期の分布を示す。前半と後半で同じ半減期を示しているならば、対角線上に表れる。対角線と比べて、左下にいる患者のほうが人数は多かった。対角線より下にいる患者は、半減期が伸びている。

D . 考察

濃度から半減期を求める場合には、摂取や体重変動の影響を受ける[3]。しかし、環境中の濃度は減少している。低濃度の患者は、摂取の影響により濃度が上昇するが、高濃度の患者では、摂取の影響により濃度が上昇する可能性はない。体重変動の影響は正にも負にも表れるため、その影響は濃度の変化率(半減期の逆数)においても正にも負

にも表れる。どちらかに一方にバイアスを受けることはない。分布が広がりを持っていることを前提として評価を行う必要がある。表 1 で左下側に全体的な中心が存在しており、半減期が伸びていることが示すことができた。

我々は半減期が伸びていることを報告してきた。しかしながら、各患者において、半減期が伸びているかは示すことはできていなかった。本研究において、各患者の半減期が伸びて、ほとんど排出されない半減期が無限大となっている患者が多いことが明らかになった。

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

なし

2. 学会発表

松本伸哉、神奈川芳行、赤羽学、今村知明 油症患者における患者ごとの 2,3,4,7,8-PeCDF 半減期の変化 第 77 回日本公衆衛生学会総会 2018 年 10 月

24-26 日 ビックパレットふくしま(奈良県)

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし