

カネミ油症におけるダイオキシン類の排出速度研究の進展

松本, 伸哉
奈良県立医科大学公衆衛生学講座

赤羽, 学
奈良県立医科大学公衆衛生学講座

神奈川, 芳行
奈良県立医科大学公衆衛生学講座

梶原, 淳睦
福岡県保健環境研究所

他

<https://doi.org/10.15017/1810709>

出版情報：福岡醫學雑誌. 108 (3), pp.118-123, 2017-03-25. 福岡医学会
バージョン：
権利関係：

カネミ油症におけるダイオキシン類の排出速度研究の進展

¹⁾奈良県立医科大学 公衆衛生学講座

²⁾福岡県保健環境研究所

³⁾九州大学大学院医学研究院 皮膚科学分野

⁴⁾九州大学病院 油症ダイオキシン研究診療センター

松本伸哉¹⁾, 赤羽 学¹⁾, 神奈川芳行¹⁾, 梶原 淳睦²⁾,
三苦千景³⁾⁴⁾, 内 博史³⁾, 古江増隆³⁾⁴⁾, 今村 知明¹⁾

The Progress of Excretion Rate of Dioxin-Like-Compounds in Yusho

Shinya MATSUMOTO¹⁾, Manabu AKAHANE¹⁾, Yoshiyuki KANAGAWA¹⁾, Jumboku KAJIWARA²⁾,
Chikage MITOMA³⁾⁴⁾, Hiroshi UCHI³⁾, Masutaka FURUE³⁾⁴⁾ and Tomoaki IMAMURA¹⁾

¹⁾Department of Public Health, Health Management and Policy, Nara Medical
University School of Medicine

²⁾Fukuoka Institute of Health and Environmental Sciences

³⁾Department of Dermatology, Graduate School of Medical Science, Kyushu University

⁴⁾Research and Clinical Center for Yusho and Dioxin, Kyushu University Hospital

Abstract

Yusho, the mass food poisoning, occurred in western Japan in 1968. PCBs and dioxin like compounds such as PCDDs and PCDFs were detected as causal chemicals of Yusho. The Yusho Study Group has conducted annual check-ups for Yusho victims for more than 45 years. Measurement of blood concentration of dioxins became possible on 2002. In this paper, we report the latest findings of the Yusho study regarding the half-lives of dioxins, and discuss the prospects for study of dioxin half-lives in Yusho victims.

Key words : Yusho, Dioxins, Half-life,

はじめに

1960年代のカネミ油症事件、1970年代の台湾 Yu-Cheng と、食品中に混入したダイオキシン類による健康被害が発生している¹⁾²⁾。当初は PCB が原因と考えられていたが、研究の結果、現在では、2,3,4,7,8-PeCDF が原因であると考えられている^{1)~5)}。原因物質であるダイオキシン類は、いったん体内に取り込まれると排出されにくく、長期に亘り健康被害が持続している。

体内に取り込まれたダイオキシン類の排泄速度

は、濃度や体内総量に比例して代謝・排泄されるものと想定されることから、半分になるまでの期間を半減期として評価している。1年間で減少する割合の逆数に定数をかけたものが半減期である。

筆者らのグループは、油症患者におけるダイオキシン類の排出速度に関する研究を行ってきた^{6)~8)}。その結果、既存の研究とは、排出速度が異なることを報告してきた。本論文では、我々のグループが行ってきた排出速度の研究について、解説を行う。

Corresponding author : Shinya MATSUMOTO

Department of Public Health, Health Management and Policy, Nara Medical University School of Medicine Faculty of Medicine, 840 Shijocho, Kashihara, Nara 634-8521, Japan

Tel : + 81-744-22-3051 Fax : + 81-744-22-0037



図1 ダイオキシン類の摂取と排出の模式図

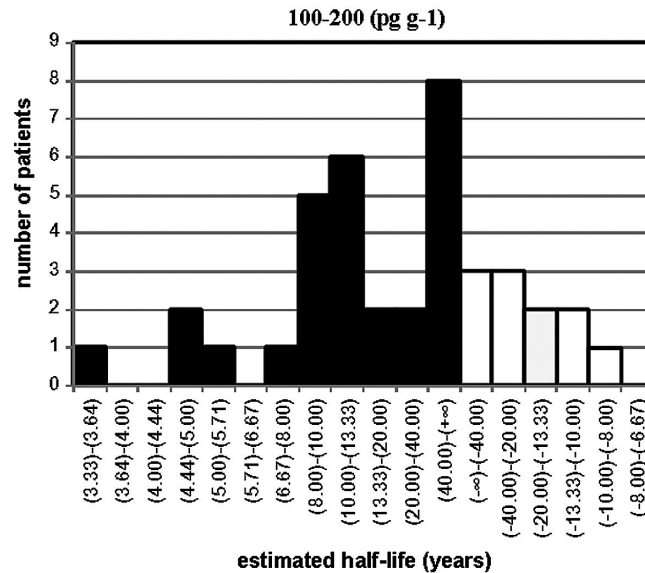


図2 2,3,4,7,8-PeCDF 血中濃度 100~200 pg/g · lipid の患者の濃度の変化率（半減期）の分布

既存の研究

ダイオキシン類 (Dioxins and dioxin-like compounds) 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。これらは塩素で置換された2つのベンゼン環という共通の構造を持ち、類似した毒性を示す。

ダイオキシン類は、化学的に安定しており、工業的に利用されていた。その後、油症事件を含むいくつかの事件などを踏まえて、ダイオキシン類の毒性が明らかになり、その使用等が規制されるようになったが、規制されるまでの間には、環境中にダイオキシン類は放出されていた。

体内のダイオキシン類の量 (体内負荷量) は、油症事件のように、一時的な暴露だけではなく、PCB 類を生産する現場などの従業員も暴露されていた。そして、体内のダイオキシンは徐々に排

出されていく一方で、食事などを通して、環境から新たに体内に摂取されていた (図1)。

排出の半減期は、事故などで大きな暴露を受けたすぐ後では、2年程度の半減期であり、その後は、7年程度の半減期であると報告されてきた^{10)~12)}。

二つの半減期グループ⁶⁾

2001年より、油症一斉検診において、血中ダイオキシン類濃度を計測している¹³⁾。ダイオキシン類の計測期間が、既存研究における半減期 (7~10年) を超えたことより、安定的に半減期が推定できると考えられた。このことから、油症の各患者における血中ダイオキシン類濃度の変化率 (半減期) の推定を行った。

各油症患者を血中濃度別に濃度の変化率 (半減期の逆数) の分布を確認した。図2 (Chemosphere 2009, Fig. 4 (C)) は、油症の診断基準【50 pg/g · lipid】よりも高い、100~200 pg/g ·

表1 個人の症状に基づく、2,3,4,7,8-PeCDF 濃度の変化率の推定

	Items correlated with a high excretion rate (shortened PeCDF half-life)	F-value	Equation to estimate the rate of change (x indicates an item)	p value	R squared
1	Increased red blood cell count	6.607	$0.1577034 - 0.0004599 \cdot x$	0.01232	0.08738
2	Black comedones	5.243	$-0.001301 - 0.026198 \cdot x$	0.02510	0.07061
3	Positive results for viscous secretions from the meibomian glands	4.701	$-0.006176 - 0.027205 \cdot x$	0.03359	0.06379
4	Cedar pollen allergy	4.421	$-0.036677 - 0.015482 \cdot x$	0.03914	0.06022
5	Increased bone mineral density	3.960	$0.0129792 - 0.0007208 \cdot x$	0.05056	0.05428
6	Male sex	2.791	$-0.08383 + 0.02491 \cdot x$	0.09931	0.03888
7	Smoking status	2.741	$-0.01588 - 0.02062 \cdot x$	0.10230	0.03821
8	General fatigue	2.500	$-0.05342 - 0.01971 \cdot x$	0.11840	0.03497
9	Past pigmentation	2.159	$-0.08726 + 0.02774 \cdot x$	0.14630	0.03034

lipid の範囲の患者の濃度の減少率を示している⁶⁾。今まで報告されていた、7~10年を示す患者のグループと、ほとんど減少していない患者のグループの二グループが存在した。

濃度の変化は、排出による減少の影響だけではなく、摂取による増加の影響も受ける。また、体重の変化は、濃度を求める分母の変化となるので、濃度の変化にも影響を与える。さらに、測定値は、測定誤差の影響を受ける。一般人は摂取の影響により油症診断基準まで上昇する可能性は少なく、油症の診断基準よりも高い濃度の患者では、摂取の影響による濃度を維持しているとは考えにくい。また、一定濃度で推移しているグループでは、摂取の影響があるとも考えられるが、一定量の摂取がなければ、この推移は発生しないと考えられる。しかし、2,3,4,7,8-PeCDF を油症の診断基準を超える量に維持するほどの量を定常的に摂取することは困難であり、摂取の影響であるとは考えにくい。他の要因もいくつか想定できるが、二つのグループが生み出されるような外的要因は存在しない。

以上の事から、半減期が二つのグループに分かれた要因として、濃度の変化率は、個人毎に（あるいは内因的に）異なっているものと推察された。

半減期と症状の関係⁷⁾

以前の論文において、血中ダイオキシン類の半減期については、7~10年の半減期を示すグループと、ほとんど濃度が変化しないグループが存在

することを示した⁶⁾。これらの違いを決定する要因を見つけ出すために、体の状態（自覚症状や診察所見、検査データ、生活習慣等）と半減期の間の関係を求めることを行った。

その結果、表1 (Chemosphere 2013, Table 2)⁷⁾のように、「赤血球の数」「黒色面皰」「マイボーム腺からのチーズ様物質圧出」「杉アレルギー」「骨密度」「男性」「喫煙」「全身倦怠感」「色素沈着」が、半減期と関係が強いという結果が得られた⁷⁾。

油症特有の症状としては皮膚・眼科症状があり、杉アレルギーや赤血球も含まれていた。「黒色面皰」は皮脂との関連があり、「マイボーム腺からのチーズ様物質圧出」は目脂との関連があり、「杉アレルギー」は、咳・痰などと関連がある。皮脂、目脂、痰など、体液を体外に排出する際に、その体液に含まれる脂質に含まれる形で、ダイオキシン類が排出されることが想定された。さらに、性と年齢による半減期の違いでは、図3 (Chemosphere 2013, Fig. 2)⁷⁾のように年齢とともに半減期が伸びていく傾向が見られた⁷⁾。

半減期の延長⁸⁾

血中ダイオキシン濃度の半減期に2つのグループが存在していた (Chemosphere 2009)⁶⁾が、時間経過に伴い、半減期の分布の変化の有無や、変化の状態を確認した。

図4 (Environmental Health 2015, Fig. 3 (C))⁸⁾は、2015年論文で同様の検討を行ったものであるが、顕著なダイオキシン類濃度の変化があった濃

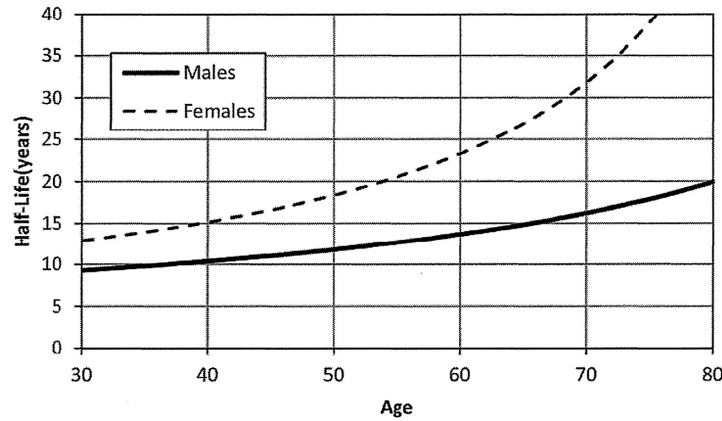


図3 性と年齢による、半減期の推定値

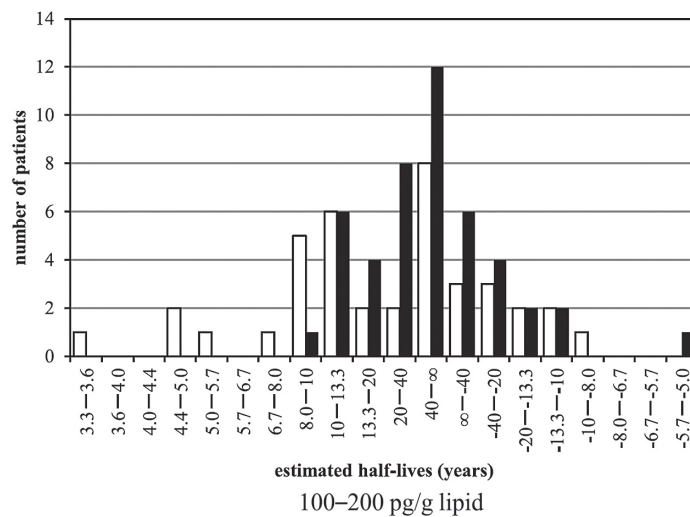


図4 2,3,4,7,8-PeCDF 血中濃度 100~200 pg/g · lipid の患者の濃度の変化率（半減期）の分布の経年変化

度群における半減期の変化を示している⁸⁾。白い棒は、以前（2009年）の論文⁶⁾で求められた半減期を示している。半減期が7~10年のグループと、無限大の半減期を有するグループが存在していた。黒い棒は、この論文（2015年）⁸⁾で新たに推定した濃度の変化率（半減期）である。半減期が7~10年のグループが減少し、ほとんど排出しない無限大の半減期のグループが増加していた。

7~10年のグループの人数が減少し、無限大の半減期のグループの人数が増加していたということは、半減期が延長していることを示している。グループの中心となる半減期が移動しているのではなく、二つのグループの人数が増えたり、減ったりしていた。単純に半減期が徐々に伸びている

のではなく、急激に半減期が伸びていく可能性を示していた。

しかし、グループとしての評価をしており、患者個人の変化を評価しておらず、異なる患者を評価している可能性を否定できなかった。

濃度変化の変化⁹⁾

松本らの2015年論文では、患者全体として、半減期のグループの状況の変化を報告している⁸⁾。しかし、各患者が、どのように変化をしているかは評価できていなかった。そこで次の研究では、環境中のダイオキシン類の濃度が減少していることを前提に、摂取量の変化を含めて定式化し、各患者の濃度変化の変化を確認した。濃度の変化率

表2 2,3,4,7,8-PeCDF 体内負荷量の見かけの変化率と変化率の変化

Concentration range (pg/g lipid)	Second-order (equivalent to minus change in apparent elimination rate in 2006)		First-order (equivalent to minus apparent elimination rate)	
	coefficient	p-value	coefficient	p-value
0-10	-0.000596	0.599665	-0.004032	0.165814
10-20	0.000464	0.463854	-0.000462	0.786707
20-50	0.000643	0.182574	0.001669	0.229181
50-100	0.002124	7.99×10^{-5}	-0.005452	0.000216
> 100	0.001436	9.68×10^{-7}	-0.008294	$< 2 \times 10^{-16}$

は、半減期の逆数である。濃度の変化率の変化を計算することで、半減期の変化を評価することができる。

表2 (Environmental Health 2016, Table 2) は、血中 2,3,4,7,8-PeCDF の濃度別の、濃度変化の割合と、濃度変化の変化割合を示している。高濃度の患者で、半減期が伸びていることが示された⁹⁾。

これまでは、半減期が伸びていることの原因として、食事などからの摂取によって定常状態へ近づいていることが原因と考えられてきた。濃度の低い患者の半減期が食事などからの摂取によって半減期が伸びていることは、定常状態に近づいていることで説明可能である。しかし、高濃度の患者においても、半減期が伸びているが見つかった。これは、食事などからの摂取では説明することはできず、何らかの作用により、半減期が伸びていると考えられる。

ま と め

ダイオキシン類の排出半減期は、従来は、15年を超えないと推定されてきた¹⁴⁾¹⁵⁾。しかし、我々の研究の結果、半減期は伸びていく傾向があり、半減期が100年を超えるようにゆっくりと排出する患者も存在していた。

この結果は、今までには報告されていない結果であり、その主たる要因が何であるかは特定されていない。今後、その要因を明らかにしていくことが必要である。

謝 辞

本研究は厚生労働科学研究費補助金によるものである。ここに記して謝意を表します。

参 考 文 献

- 1) Yoshimura T : Yusho in Japan. Ind. Health 41 : 139-148, 2003.
- 2) Furue M, Uenotsuchi T, Urabe K, Ishikawa T and Kuwabara M : Overview of Yusho. J. Dermatol. Sci. 1 : S3-S10, 2005.
- 3) 今村基雄, 増田義人, 平山千里 : 絶食による血液 PCB 濃度の変化. 医学のあゆみ 2 : 78-79, 1977.
- 4) 豊田正武, 内部博泰, 柳俊彦, 河野洋一, 堀就英, 飯田隆雄. 日本における食事経由の PCDDs, PCDFs 及び Coplanar PCBs の摂取量. 食品衛生学雑誌, 40 : 98-110, 1999.
- 5) 飯田隆雄, 戸高尊, 平川博仙, 飛石和夫, 松枝孝彦, 堀就英, 中川礼子, 古江増隆 : 油症患者血中ダイオキシン類レベルの追跡調査 (2001 年). 福岡医誌 94 : 126-135, 2003.
- 6) Matsumoto S, Kanagawa Y, Koike S, Akahane M, Uchi H, Shibata S, Furue M and Imamura T : Variation in half-life of penta-chlorodibenzofuran (PeCDF) blood level among Yusho patients. Chemosphere. 77 : 658-662, 2009.
- 7) Matsumoto S, Akahane M, Kanagawa Y, Kajiwara J, Todaka T, Yasukawa F, Uchi H, Furue M and Imamura T : 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 : 772-777, 2013.
- 8) Matsumoto S, Akahane M, Kanagawa Y, Kajiwara J, Mitoma C, Uchi H, Furue M and Imamura T : Unexpectedly long half-lives of blood 2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofuran (PeCDF) levels in Yusho patients. Environmental Health. 14 : 76, 2015.
- 9) Matsumoto S, Akahane M, Kanagawa Y, Kajiwara J, Mitoma C, Uchi H, Furue M and

- Imamura T : Change in decay rates of dioxin-like compounds in Yusho patients. *Environmental Health*, 15 : 95, 2016.
- 10) 増田義人, 吉村健清, 梶原淳陸. 油症発生より38年間の患者血液中 PCBs, PCDFs の濃度変遷. *福岡医誌*. 98 : 182-195, 2007.
- 11) Ryan JJ, Levesque D, Panopio LG, Sun WF, Masuda Y and Kuroki H : Elimination of polychlorinated dibenzofurans (PCDFs) and polychlorinated biphenyls (PCBs) from human blood in the Yusho and Yu-Cheng rice oil poisonings. *Arch Environ Contam Toxicol*. 24 : 504-512, 1993.
- 12) 飯田隆雄, 平川博仙, 松枝隆彦, 中川礼子, 森田邦正, 濱村研吾, 中山樹一郎, 堀嘉昭, 郭育良, 張峰鳴, 蕭博文, 林克召, 余梅琳, 頼徳仁, 陳信昭, 徐澄清 : 台湾 Yu-Cheng 患者における PCDDs, PCDFs および Coplanar PCBs の血液中濃度および糞便中排泄量. *福岡医誌* 86 : 234-240, 1995.
- 13) Tokunaga S, Iida T, Furue M and Study Group for Yusho : The concepts of the new criteria for Yusho poisoning. *Journal of Dermatological Science Supplement*, 1 : S95-S104, 2005.
- 14) Shirai JH and Kissel JC : Uncertainty in half-lives of PCBs in human : impact in exposure assessment. *Sci Total Environ*. 187 : 199-210, 1996.
- 15) Ritter R, Scheringer M, MacLeod M, Moeckel C, Jones KC and Hungerbuhler K : Intrinsic human elimination half-lives of polychlorinated biphenyls derived from the temporal evolution of cross-sectional biomonitoring data from the United Kingdom. *Environ Health Perspect*. 119 : 225-231, 2011.

(Received for publication March 30, 2017)