

油症患者におけるPeCDF半減期の推定および二つの再 吸収機構を考慮した排泄シミュレーション

赤羽, 学

奈良県立医科大学健康政策医学講座

松本, 伸哉

東京大学医学部附属病院企画情報運営部

神奈川, 芳行

東京大学医学部附属病院企画情報運営部

梶原, 淳睦

福岡県保健環境研究所保健科学部

他

<https://doi.org/10.15017/14911>

出版情報：福岡醫學雑誌. 100 (5), pp.172-178, 2009-05-25. 福岡医学会

バージョン：

権利関係：

油症患者における PeCDF 半減期の推定および二つの再吸収機構を考慮した排泄シミュレーション

¹⁾ 奈良県立医科大学 健康政策医学講座

²⁾ 東京大学医学部附属病院 企画情報運営部

³⁾ 福岡県保健環境研究所 保健科学部

⁴⁾ 九州大学大学院医学研究院 皮膚科学分野

⁵⁾ 九州大学病院 油症ダイオキシン研究診療センター

赤羽 学¹⁾, 松本伸哉²⁾, 神奈川芳行²⁾, 梶原淳睦³⁾, 戸高 尊⁴⁾,
平川博仙³⁾, 小池創一²⁾, 古江増隆⁴⁾⁵⁾, 今村知明¹⁾

Estimated Half-Life of Penta-Chlorodibenzofuran (PeCDF) and Simulation of PeCDF Excretion

Manabu AKAHANE¹⁾, Shinya MATSUMOTO²⁾, Yoshiyuki KANAGAWA²⁾, Jumboku KAJIWARA³⁾,
Takashi TODAKA⁴⁾, Hironori HIRAKAWA³⁾, Soichi KOIKE²⁾,
Masutaka FURUE⁴⁾⁵⁾ and Tomoaki IMAMURA¹⁾

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

²⁾ *Department of Planning Information and Management, The University of Tokyo Hospital*

³⁾ *Fukuoka Institute of Health and Environmental Sciences*

⁴⁾ *Department of Dermatology, Graduate School of Medical Science, Kyushu University*

⁵⁾ *Research and Clinical Center for Yusho and Dioxin, Kyushu University Hospital*

Abstract The half-life of 2,3,4,7,8-penta-chlorodibenzofuran (PeCDF) in the *Yusho* patients has been reported to be approximately seven years. In the present study, we estimated the half-life of PeCDF using data from the medical check-ups of more than 300 *Yusho* patients. We performed linear regression analysis with a binary logarithm of PeCDF blood level in *Yusho* patients as the dependent variable, and the measurement year as the independent variable. Our results showed that there were many patients who had shown no reduction of their blood PeCDF level for several years. This result contradicts the previously reported half-life period. Therefore, we believe that a more complicated excretion model needs to be established to explain the discrepancy we found. We hypothesized that there might be two mechanisms of PeCDF assimilation in human digestive tract. In the present study, we also used our hypothesis to simulate PeCDF excretion in *Yusho* patients.

はじめに

カネミ油症（油症）事件は、1968年に北部九州

を中心に西日本で広く発生した米糠油による食品中毒である¹⁾²⁾。その主な原因物質は、米糠油の製造工程において熱媒体として利用されていたポリ塩化ビフェニル (PCBs) 及び PCBs が熱変性した結果できたダイオキシン類である polychlorinated dibenzofurans (PCDFs) と考えられている^{1)~6)}。特に PCDF の異性体である 2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofuran (以下 PeCDF) は、油

Address for Correspondence :

Manabu AKAHANE

Department of Public Health, Health Management and Policy, Nara Medical University School of Medicine, Shijo-cho 840, Kashihara, Nara 634-8521, Japan.

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

Email : makahane@naramed-u.ac.jp

症におけるダイオキシン類の約 70% を占める主要な原因物質であると報告されている⁷⁾。

一般的に、ダイオキシン類は代謝されにくい物質であるとされており、しかも脂肪との親和性が高いため、一度体内に取り込まれると、ヒトにおいてはその排泄が容易ではないとされている^{8)~11)}。しかし、ダイオキシン類の排泄には、種によって大きな差があり、ラットにおける半減期は、ヒトの約 150 倍も早いと報告されている⁸⁾。このため、ヒトにおける PeCDF の半減期を推定する目的で、動物を用いた研究を行ったとしても、その研究結果からヒトにおける半減期を推定することは困難と考えられる。ヒトにおける PeCDF の半減期としては、油症患者の測定結果を用いて推定されたものがあり、約 7 年と報告されている¹²⁾。しかし、その推定に用いられた患者数は、必ずしも十分な人数であったとは言い難い。

近年のダイオキシン類の測定技術の進歩により、血中ダイオキシン類の定量は比較的容易になり、2001 年度の油症検診からは、希望者に対してその測定が行われている³⁾⁵⁾⁶⁾。その後現在までに、多数の受診者の血中 PeCDF 値の測定結果が蓄積されてきたので、本研究では 2001 年からの 6 年間に 3 回以上油症検診を受診した 326 名の血中 PeCDF 値を用いて、その半減期を推定した。その結果、これまでの報告とは異なる半減期を示す受診者群が存在し、血中 PeCDF 値の変化に関して 2 つのタイプが異なる受診者群があることが示唆された。本論文では、これらの結果とともに、排泄および再吸収機序に関する数理モデルを用いた検討も行ったので報告する。

方 法

1. 対象

2001 年から 2006 年までの油症定期検診の受診者で、血中 PeCDF 値の測定を 3 回以上受けた 326 名を対象とした。本研究は、半減期を計算することを目的としているため、PeCDF 値を測定した全受診者を対象とした。6 回測定した受診者は 38 名、5 回は 124 名、4 回は 74 名、3 回は 90 名であった。

2. 分析方法

血中 PeCDF 値を、2 を底とする対数に変換し

た値を従属変数とし、測定年を独立変数として、以下に示す関数を用いて、線形回帰分析を行った。

$$\log_2 C_{\text{year}} = a \cdot \text{year} + b$$

半減期は得られた「傾き」の逆数となる。その「傾き」が「マイナスの数」であれば、血中 PeCDF 値は減少することを示す。例えば、「傾き」がマイナス 0.1 であれば、10 年で従属変数の値が 1 減少し、PeCDF 値が半分になるため、半減期は 10 年となる。しかし、その「傾き」が「プラスの数」であれば、その患者においては、血中 PeCDF 値が増加することを示す。

油症検診では血中 PeCDF 値の測定は、単一の測定装置を用いて行われているために、測定機器の違いによる測定値の偏差は存在しないと考えられる。

3. 排泄および再吸収に関するシミュレーション

前述の分析で、PeCDF 値の変化に 2 つのタイプ (PeCDF が約 7 年の半減期で減少する群と減少しない群) が存在することが判明した (詳細は結果に記述, 図 6)。しかし、この結果を説明し得る機序はこれまで提唱されていないため、2 つの「吸収機序」を想定した数理モデルでシミュレーションを試みた。なお、ここでのシミュレーションは、血中 PeCDF が高値 (200pg/g 以上) の受診者の中で、典型的と考えられる 3 名の結果 (表 1) を用いて、腸管内に排泄された PeCDF が、再吸収される機序が存在すると仮定し、そこに次の 2 つのルートを想定した。1) 再吸収能は低いが、吸収量に「限界のない」もの、2) 再吸収能は高いが吸収量の「限界がある」もの、である。

図 1 はその模式図であり、V0 は摂取量、V1 は体内から腸管などへの排泄量であり、体内からの排泄量 V1 は体内の総脂肪量 QL に比例すると仮定する。これらの和が腸管を通過する量 V2 となり、「限界のない」吸収機序での吸収量 V3 は、通

表 1 PeCDF 濃度の典型的変化例

	患者 1	患者 2	患者 3
2001 年	166.3	1139.1	283.1
2002 年	94.8	1399.1	337.1
2003 年	100.7	1170.4	262.0
2004 年	98.4	1155.5	226.7
2005 年	95.4	1284.3	229.2
2006 年	85.1	1237.5	236.7

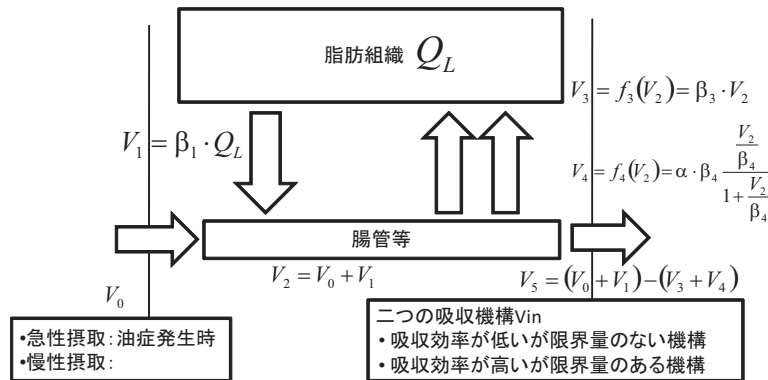


図1 排泄および再吸収に関する想定モデル

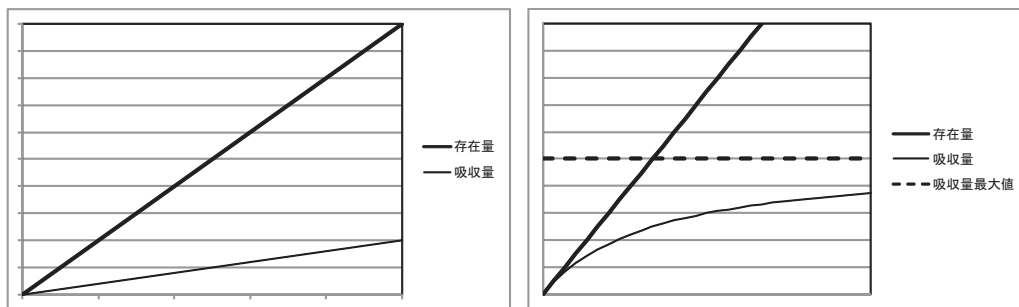


図2 2つの吸収モデル

過量 V_2 に比例すると仮定する。「限界がある」吸収機序での吸収量 V_4 は、通過量 V_2 とこの機序の限界量および吸収能力で規定されるシグモイド関数と仮定する。図2は、2つの吸収機序のイメージであり、これらを年単位に離散化し、シミュレーションを実施し、 $a, \beta_1, \beta_3, \beta_4$ を4つの引数として、各患者の計測値との差異の二乗を誤差関数とし、この誤差関数を最小化するように係数を求めた。なお、シミュレーション途中で、対数計算と足し算を実施し、計算上の誤差が蓄積しやすく、コンピュータで通常に用意されている数値型では、計算誤差のために適切な結果が得られないため、平山の可変長演算パッケージ MPPACK¹³⁾ を用いて計算を行った。まず、4つの引数に対して推定を行ったが、現実と矛盾する結果となった(結果は提示せず)。そこで、事件発生当初からの10年程度は、「制限のある」吸収機序のはたす割合が非常に小さいことを加味し、 β_1, β_3 を半減期が4年になるように固定して、 a と β_4 を推定することとした。

結 果

1. 受診回数および濃度区分別の推定半減期とその傾向

受診回数別、濃度区分別の各患者の「傾き」の平均値を表2に示す。ここでの濃度区分は、2004年の推定値によるものである。血中 PeCDF 値が20 から 50pg/g の受診者では、「傾き」の平均値は各受診回数群のいずれにおいても0に近く、これは血中 PeCDF 値の増減が小さいことを示している。これに対し、血中 PeCDF 値が50 から 200pg/g の受診者では、各受診回数群の推定される半減期はほぼ15年から25年の範囲である。このことから体内の PeCDF がゆっくりではあるが、減少していることがわかる。しかし、血中 PeCDF 値がさらに高い群では、半減期がより長くなる傾向がある。

2. 5回以上受診患者における血中 PeCDF 値区分別の傾き

図3～図5は、横軸は線形回帰分析の「傾き」0.025刻みに対応する推定半減期で区分した度数分布グラフであり、縦軸はそこに含まれる患者数を示している。

(1) 血中 PeCDF 値：200pg/g 以上

図3は、血中 PeCDF 値が200pg/g 以上の受診者群における度数分布グラフである。半減期が

表2 受診回数別濃度区分ごとの傾きの平均値

2004年推定濃度		200-	50-200	20-50	-20
6回受診	患者数	16	11	8	3
	傾き平均	-0.0308	-0.0682	-0.0080	-0.1289
	標準偏差	0.0456	0.0576	0.1090	0.0672
	半減期(年)	32.46	14.67	125.56	7.76
	半減期 95%信頼区間	-17.06年以下 又は 8.32年以上	-22.37年以下 又は 5.52年以上	-4.86年以下 又は 4.51年以上	-354.35年以下 又は 3.84年以上
5回以上受診	患者数	45	44	36	37
	傾き平均	-0.0358	-0.0576	0.0048	-0.0061
	標準偏差	0.0544	0.0928	0.0806	0.1041
	半減期(年)	27.93	17.36	-209.13	163.46
	半減期 95%信頼区間	-14.13年以下 又は 7.02年以上	-8.04年以下 又は 4.17年以上	-6.15年以下 又は 6.53年以上	-5.05年以下 又は 4.76年以上
4回以上受診	患者数	61	60	50	65
	傾き平均	-0.0364	-0.0457	0.0125	-0.0054
	標準偏差	0.0670	0.0868	0.0763	0.1212
	半減期(年)	27.48	21.90	-79.86	186.90
	半減期 95%信頼区間	-10.54年以下 又は 5.96年以上	-8.03年以下 又は 4.63年以上	-6.17年以下 又は 7.30年以上	-4.31年以下 又は 4.12年以上
3回以上受診	患者数	85	76	65	100
	傾き平均	-0.0288	-0.0432	0.0083	-0.0057
	標準偏差	0.0841	0.0945	0.1408	0.1325
	半減期(年)	34.76	23.14	-120.31	176.01
	半減期 95%信頼区間	-7.35年以下 又は 5.17年以上	-7.04年以下 又は 4.38年以上	-3.52年以下 又は 3.74年以上	-3.94年以下 又は 3.77年以上

20年から40年と推定された受診者が10名と最も多く、ついで40年以上と推定された受診者が7名であった。驚くことに、この群では45名中13名が血中PeCDF値の増加傾向を示していた(図3の灰色部分)。そのうちの7名は40年以上で、5名は20年から40年で、1名は13年から20年で血中PeCDF値が増加すると推定された。

これまで報告されている推定半減期(約7年)よりも、かなり半減期が長い症例が存在する可能性が示唆された。

(2) 血中PeCDF値：50以上200pg/g未満

図4は、血中PeCDF値が50以上200pg/g未満の受診者群における度数分布グラフである。この群では、推定半減期に2つのピークが認められた。半減期が40年以上と推定される受診者が12名と最多であり、ついで6名で8年から10年と推定された。

この群においても、合計8名の受診者では血中PeCDF値が増加する可能性が示された(図4の

灰色部分)。

(3) 血中PeCDF値：20以上50pg/g未満

半減期5年から6.67年の範囲に3名の受診者が認められるものの、大部分の分布は、血中PeCDF値が減少傾向を示す者(図5の黒色部分)と増加傾向を示す者(図5の灰色部分)の両方に広がっていた。

3. PeCDF減少に関するバリエーション

図6は、前述の結果から得られた傾向をイメージしたものであり、次の2つのタイプが存在する可能性を示唆している。

1. いわゆる「半減期」として認識されている割合で、PeCDFが減少している群(図6の患者A)
2. 初期の排出速度は速かったが、その後PeCDF排出速度が鈍化した群(図6の患者B)

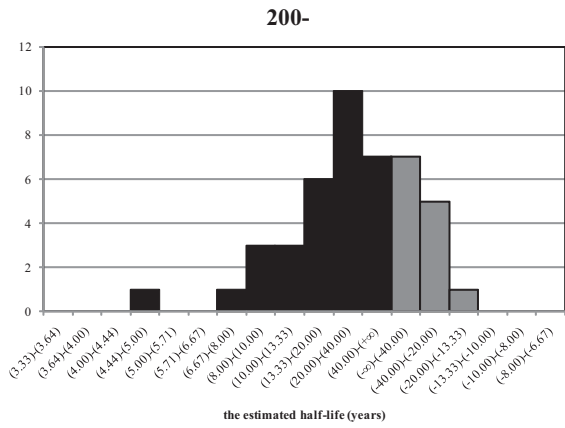


図3 度数分布グラフ (血中 PeCDF 値 : 200pg/g 以上)

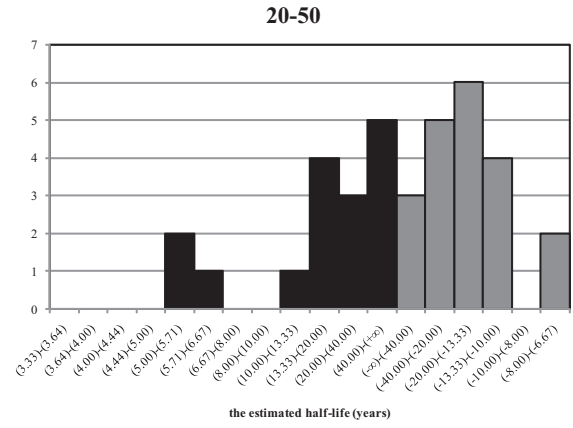


図5 度数分布グラフ (血中 PeCDF 値 : 20 以上 50pg/g 未満)

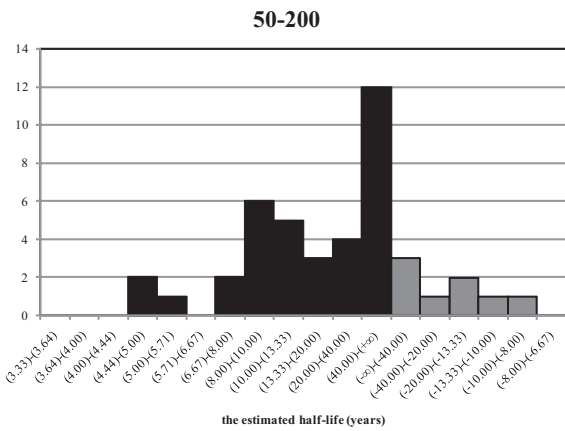


図4 度数分布グラフ (血中 PeCDF 値 : 50 以上 200pg/g 未満)

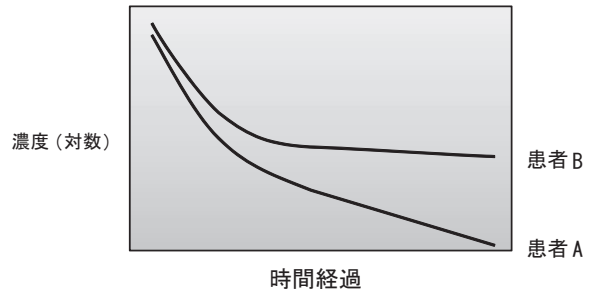


図6 想定される PeCDF 値減少のイメージ図

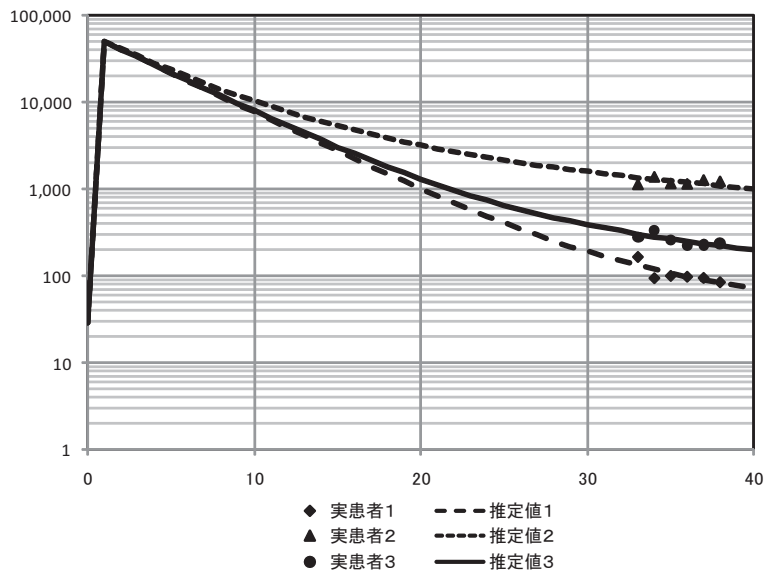


図7 シミュレーション結果

表3 係数 (2 係数推定)

	$\beta 1$	$\beta 3$	$\beta 4$	α
患者 1	0.19505	0.03000	2.22E-07	0.970000
患者 2	0.19505	0.03000	9.43E-06	0.970000
患者 3	0.19505	0.03000	1.06E-06	0.970000

4. シミュレーション結果

表3および図7にシミュレーション結果を示す。「実患者1」は、現在もPeCDFが減少している受診者で、このケースはほぼ一定の半減期でPeCDFが減少してきたが、30年目頃に減少傾向の鈍化が起きている。「実患者2」は、早い段階で鈍化が起これ、PeCDF値が高値で維持されているケースである。「実患者3」は、これら2つの中間的なケースであり、20年目頃に減少傾向の鈍化がみられる。

考 察

ダイオキシン類による健康被害としては、日本の油症、台湾のYuchengおよびSevesoでの被害が代表的である。Leungらは、5名の油症患者と3名のYucheng患者の調査結果からPeCDFの半減期を推定し報告している。それによると血中PeCDFが高値であれば半減期は1.1年、低値では7.2年とされており、半減期はその濃度と患者の年齢に依存するとされている¹⁰⁾。ダイオキシン類の半減期が濃度と年齢に依存しているとする研究結果は、Sevesoで被害を受けた小児の調査を行ったKergerらも報告している⁹⁾。

我々の本研究は、300名以上の油症検診受診者の結果を用いており、これまでの報告よりも大きな対象群からPeCDFの半減期を推定したものである。我々の結果は、血中PeCDF値が〈20以上50pg/g未満〉という比較的低濃度の受診者においては、その半減期は比較的長く、増加している患者さえ存在することを示した。これは、生体からのPeCDFの「排泄による減少」と自然界からの「摂取による増加」が拮抗している状態であろうと考えられる。血中PeCDF値が〈50以上200pg/g未満〉あるいは〈200pg/g以上〉であった受診者群では、その値が高くなるにつれて、推定半減期が長くなる傾向が認められた。特に、高値の群では、約30%の受診者で血中PeCDF値の減少はほとんど見られないと推定された。

これまでの報告では、PeCDFが高値であるほど半減期が短く、低値になるとともに半減期が長くなる傾向が報告されている。しかし、今回の我々の結果からは、血中PeCDF値に依存した半減期に従って排泄されるだけではないことが示唆された。図6に示す「患者B」群のように、少なくとも

PeCDF値の半減期が20年以上あるいは増加している群があるため、これまでのモデルではこの現象を説明することが困難である。これを説明するためには、次の2点、1) PeCDF摂取後の時期により排泄率が異なる、2) 排出率の鈍化が起こる濃度が異なる、に留意したモデルを用いたシミュレーションが必要であると考え試みた。この2点は、個人差あるいは性別によるものであると考えられ、ヒトにおけるPeCDF値の生体内変化を考える上で重要なポイントであると思われる。

我々がシミュレーションで想定したように「限界のない」吸収機序および「限界がある」吸収機序の2つを仮定することにより、現在の血中PeCDF値の状況を適切に再現することが可能である。「限界のない」吸収機序としては、浸透圧に依存する機序が、「限界がある」吸収機序としては、特定の化合物を選択的に回収する機序が考えられる。しかし、この推定では、初期暴露量と半減期が各患者において同じであったと仮定し、初期における減少傾向はほとんど同じである。これがどの程度現実を反映しているのに関しては更なる検証が必要である。

さらに今回は、2つの「吸収機序」を想定し数理モデルでのシミュレーションを行ったが、今後は複数の「排泄機序」が存在することも加味したモデルの想定も行う必要があると考えられる。一般的に、ダイオキシン類の排泄は、経腸管的とされているが、皮脂等からの排泄も報告されているため¹⁴⁾、これを加味すべきかもしれない。また、検診におけるPeCDF濃度は血液中脂肪重量当たりで計算しているため、採血時の受診者の状態によって、血液中脂肪量に変化する可能性がある。体内でのPeCDFの存在状態がどのようなものか、またそれらと血液中の濃度の関係が未解明であることが、半減期の推測を難しくしている要因であると考えられる。今後、PeCDFを含めたダイオキシン類の半減期の解明には、これらに関する研究も必要であると考えられる。

すでに事件発生後40年が経過しており、現在のPeCDF値から発生直後のPeCDF値を推定することは困難である。各患者間の個人差を加味した吸収・排泄モデルが確立できれば、発生直後の暴露量を推定することも可能であり、各症状に関する詳細な分析ができるかもしれない。そのため

には、今後さらに継続して血中 PeCDF 値の変化を観察し、半減期の推定精度を上げることが必要である。

ま と め

我々は、2001年から2006年の油症検診時に行われた PeCDF 値測定の結果を用いて、ヒトにおける PeCDF の半減期を推定した。本研究は、血中 PeCDF 値にかかわらず、血中 PeCDF の増減が少ない受診者群が存在することを示した。

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) Furue M, Uenotsuchi T, Urabe K, Ishikawa T and Kuwabara M: Overview of Yusho. *J Dermatol. Sci. (Suppl 1)* : 3-10, 2005.
- 2) Yoshimura T: Yusho in Japan. *Ind. Health* 41 : 139-148, 2003.
- 3) 飯田隆雄, 戸高尊, 平川博仙, 飛石和大, 松枝隆彦, 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), *福岡医学雑誌* 94 : 126-135, 2003.
- 4) 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* 101 : 78-79, 1977.
- 5) 豊田正武, 内部博泰, 柳 俊彦, 河野洋一, 堀就英, 飯田隆雄: 日本における市販食品中の PCDDs, PCDFs 及び CoplanarPCBs 含有量食事系経路の PCDDs, PCDFs 及び Coplanar PCB の摂取量, *日本食品衛生学会誌* 40, 98-110, 1999.
- 6) Kanagawa Y and Imamura T : Relationship of clinical symptoms and laboratory findings with the blood levels of PCDFs in patients with Yusho, *J Dermatol. Sci. Suppl 1* : 85-93, 2005.
- 7) Masuda Y : Approach to risk assessment of chlorinated dioxins from Yusho PCB poisoning, *Chemosphere* 32 : 583-594, 1996.
- 8) Geyer HJ, Schramm KW, Feicht EA, Behechti A, Steinberg C, Brüggemann R, Poiger H, Henkelmann B and Kettrup A : Half-lives of tetra-, penta-, hexa-, hepta-, and octachlorodibenzo-p-dioxin in rats, monkeys, and humans--a critical review, *Chemosphere* 48 : 631-644, 2002.
- 9) Kerger BD, Leung HW, Scott P, Paustenbach DJ, Needham LL, Patterson DG Jr, Gerthoux PM and Mocarelli P : Age- and concentration-dependent elimination half-life of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in Seveso children, *Environ. Health Perspect.* 114 : 1596-1602, 2006.
- 10) Leung HW, Kerger BD, Paustenbach DJ, Ryan JJ and Masuda Y : Concentration and age-dependent elimination kinetics of polychlorinated dibenzofurans in Yucheng and Yusho patients, *Toxicol. Ind. Health* 23 : 493-501, 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) Masuda Y : Fate of PCDF/PCB congeners and change of clinical symptoms in patients with Yusho PCB poisoning for 30 years. *Chemosphere*, Volume 43, Issues 4-7, May 2001, 925-930.
- 13) 平山弘: 「多倍長演算パッケージ MPPACK の高速化」情報処理学会研究報告. 計算機アーキテクチャ研究会報告 Vol.98, No.18 (19980305) pp. 1-6.
- 14) Iida T, Hirakawa H, Matsueda T, Takenaka S, Yu ML and Guo YL : Recent trend of polychlorinated dibenzo-p-dioxins and their related compounds in the blood and sebum of Yusho and Yu Cheng patients. *Chemosphere.* 1999 38 : 981-993.

(Received for publication April 1, 2009)