

全国油症検診者における2,3,4,7,8-塩化ジベンゾフラン血中濃度の時間変化

徳永, 章二
九州大学病院メディカル・インフォメーションセンター

<https://doi.org/10.15017/19726>

出版情報：福岡醫學雑誌. 102 (4), pp.87-91, 2011-04-25. 福岡医学会
バージョン：
権利関係：



全国油症検診者における2,3,4,7,8-塩化ジベンゾフラン血中濃度の時間変化

九州大学病院 メディカル・インフォメーションセンター

徳 永 章 二

The Temporal Change Rate of 2,3,4,7,8-PCDF Level among Examinees of Annual Health Checkups of Yusho

Shoji TOKUNAGA

Medical Information Center, Kyushu University Hospital

Abstract

Background : Yusho is an incidence of food poisoning caused by rice bran oil in 1968. Its main causal agent is considered as 2,3,4,7,8-penta-chlorodibenzofuran (PeCDF). The patients have been suffered by the various symptoms, and their blood concentration of PeCDF is still higher than the general population.

Objectives : The purpose of this study is to estimate the change rate of PeCDF concentration among the examinees of annual health examination of Yusho patients.

Results and conclusions : PeCDF concentration of 118 men and 140 women who received the health examination four times or more from 2001 to 2008 was statistically analyzed. The estimated annual change rate of the PeCDF concentration was low; 1.43% reduction and 1.03% increase were observed, respectively, for men and women who have low PeCDF concentration, and 3.6% and 3.7% reductions, respectively, for men and women who have high concentration of PeCDF. The reduction rate was associated with age and smoking habit in men, and drinking habit in women.

Key words : Yusho, 2,3,4,7,8 Polychlorinated dibenzofuran, Half-life, Non-linear regression model, Weighted regression

はじめに

2,3,4,7,8-塩化ジベンゾフラン (2,3,4,8,7-PCDF, 以下 PeCDF と略す) は油症の主要な原因物質と見なされている¹⁾。油症発生から約 40 年経過した時点でも油症被害者の体内には PeCDF などのダイオキシン類異性体や PCB 類が一般住民以上の血中濃度で残存している²⁾。

油症発生後の PeCDF 血中濃度の変化については関心が持たれてきたが, PeCDF 血中濃度の変化速度には様々な要因との関連が指摘されている³⁾⁴⁾。また, 血中 PeCDF 血中濃度の時間変化 (半減期) には対象者間で大きなばらつきがあることが報告されている⁵⁾。しかし, そのばらつきの一部は測定誤差や受診者の身体的要因などによるランダムな変動と考えられる。

本解析では, ダイオキシン類血中濃度が継続的に測定された全国油症検診者を対象に, その血中 PeCDF 血中濃度の時間的変化を調べた。その際に, 直線回帰への適合度で加重する事により, パラメーター推定の際にランダム変動の程度を考慮した。直線回帰に適合している事はランダム変動が小さい事と完全に一致してはいないが, 適合度による加重でランダム変動による外れ値の影響を小さくできると期待できる。その結果得られた PeCDF 濃度変化を非線形回帰モデルにより解析し, PeCDF 濃度との関連について推定した。さらに多重回帰を行うことにより, PeCDF 濃度変化速度に関わる可能性のある, 年齢, 体脂肪割合, 飲酒・喫煙習慣と PeCDF 濃度変化速度の関連も解析した。

研究方法

全国油症患者追跡検診は、油症患者の健康増進と慢性的となった患者の健康状況や病状を把握する目的で1986年より毎年行われている⁶⁾。この検診は受診を希望する者が自発的に参加して行われる。認定された油症患者だけでなく、自らを潜在的な患者と見なす「未認定者」も受診することができる。油症検診では希望者から血液サンプルを採取し、血中ダイオキシン濃度を分析している。血液中ダイオキシン濃度の測定は飯田・戸高(2003)の方法により福岡県保健環境研究所で行われた⁷⁾。

本解析の対象者は認定患者、未認定者を問わず油症発生以後に出生した2001年から2008年までの全国油症検診受診者で、4回以上血中ダイオキシン類血中濃度が測定され、かつ、身長、体重、飲酒・喫煙習慣について情報が得られた者である。ただし、3名のみはPeCDF時間変動が他の対象者に比べ例外的に大きかったため、解析から除外した。

各個人のPeCDF血中濃度の時間変化は、PeCDF血中濃度対数変換値を測定年に対して直線回帰を行い、その傾きから推定した。様々な要因がダイオキシン類血中濃度の時間変化に関連している事が指摘されているので、本解析ではPeCDF血中濃度変化速度と、各個人の観察期間中の平均PeCDFレベル、年齢、体脂肪割合、喫煙習慣、飲酒習慣との関連を解析した。

各個人の観察期間中のPeCDF血中レベルは対数変換後の測定値の平均値で代表した。1回目の測定値のみを説明変数とすると、平均への回帰(regression to the mean)によりパラメーターの推定値が偏る可能性があるためである。PeCDF血中濃度の時間変化とPeCDF血中レベルとの関連を以下の非線形モデルにあてはめた。

$$y=c+a \cdot e^{b \cdot level} \dots \dots \dots \text{式1}$$

y はPeCDF血中濃度の時間変化、 $level$ は観察期間中のPeCDF血中濃度対数変換値の平均値で、観察データより係数 c 、 a 、 b が推定された。

さらに、PeCDF血中濃度の時間変化と年齢、体脂肪割合、喫煙習慣、飲酒習慣との関連を以下の非線形多重回帰モデルにより検討した。

$$y=c+a \cdot e^{b \cdot level}+d_1x_1+d_2x_2+d_3x_3+d_4x_4 \dots \text{式2}$$

y 、 $level$ 、 c 、 a 、 b は式1と同じである。 x_1 、 x_2 、 x_3 、 x_4 は検討する各項目、 d_1 、 d_2 、 d_3 、 d_4 はそれぞれの係数である。年齢は観察中の平均値を用い、体脂肪割合の推定はGallagherらの方法により求めた⁸⁾。一度でも飲酒、または、喫煙が報告された場合に、飲酒経験、または、喫煙経験ありとし、二値変数として解析した。

なお、PeCDF血中濃度の時間変化の推定において、対象者により直線回帰モデルへの適合度が異なっていた。そこで、非線形モデルでの回帰に当たっては、傾きの標準誤差の二乗の逆数で重み付けを行った。統計解析はStata MP version 11.1 (StataCorp, Texas)を用いて行った。検定は両側検定で、有意水準(α)は0.05である。

倫理面に配慮し、データ解析は匿名化済みのデータを用いて行われた。解析用コンピュータ、及び、バックアップ用機器内のデータは暗号化され、アクセスに際してはパスワードを設定するなど、個人情報保護に厳重な配慮がなされた。

結 果

解析対象者は258人(男性118人、女性140人)であった。表1に対象者の背景を示す。観察期間中の平均年齢は男性68歳、女性67歳で、油症発生時の平均年齢は男性32歳、女性30歳であった。PeCDF血中濃度の幾何平均値及び最大値は、女性が男性の2倍程度であった。PeCDF血中濃度の変化を図1に示す。

各対象者における平均PeCDF血中濃度とPeCDF血中濃度変化速度の関連を図2と表2に示す。PeCDF血中濃度変化速度は対象者により差異があるが、平均するとPeCDF血中濃度変化速度は僅かである。式1の c の推定値より、平均PeCDF血中濃度が低い時にPeCDF血中濃度は男性で1.43%/年の減少、女性で1.03%/年の増加とごく僅かの時間変化と推定された。

男女共に式1の a が負である事から、PeCDF血中濃度が高いほど減少速度が増す傾向が認められた。しかしながら、対象者のうち血中濃度レベル高位5%の者でも、予測された減少率の平均は、男女でそれぞれ、年3.6%、3.7%と僅かな減少であった。これは半減期に換算すると、それぞれ、

表1 患者背景

	男性 (n = 118)	女性 (n = 140)
観察期間中の平均年齢	68 (38-88)	67 (37-90)
年齢 (油症発生時)	32 (1-51)	30 (0-53)
BMI	23 (18-30)	23 (17-32)
体脂肪割合 (%)	22 (12-29)	32 (22-42)
喫煙経験	96 (82)	13 (9)
飲酒経験	91 (78)	42 (30)
2,3,4,7,8-PCDF 血中濃度 (初回測定時 pg/g lipid)	40 (5.4-789)	73 (3.6-1771)
測定回数		
	4 38 (32)	41 (29)
	5 59 (50)	55 (39)
	6 16 (14)	36 (26)
	7 5 (4)	8 (6)
受診班		
	福岡県 41 (35)	59 (42)
	長崎県 17 (14)	46 (33)
	その他 60 (51)	35 (25)

※中央値 (範囲) または人数 (%)

表2 2,3,4,7,8-PCDF 血中濃度変化速度の非線形回帰モデルへのあてはめ.

項	男性		女性	
	回帰係数	SE	回帰係数	SE
c	-0.006259	0.003656	0.004429	0.002587
a	-3.98×10^{-06}	0.00008	-0.000011	0.000037
b	2.854	7.471	2.523	1.181

※非線形回帰モデル $y=c+a \cdot e^{b \cdot level}$ にあてはめた。y は 2,3,4,7,8-PCDF 血中濃度 (pg/g lipid) 変化速度 (常用対数変換値の年あたりの変化), level は各対象者の観察期間中の 2,3,4,7,8-PCDF 血中濃度 (pg/g lipid) 常用対数値の平均である。各対象者の 2,3,4,7,8-PCDF 血中濃度 (pg/g lipid) の常用対数値を経過時間に対して直線回帰を行って変化速度を求め、その回帰係数の分散の逆数で加重している。

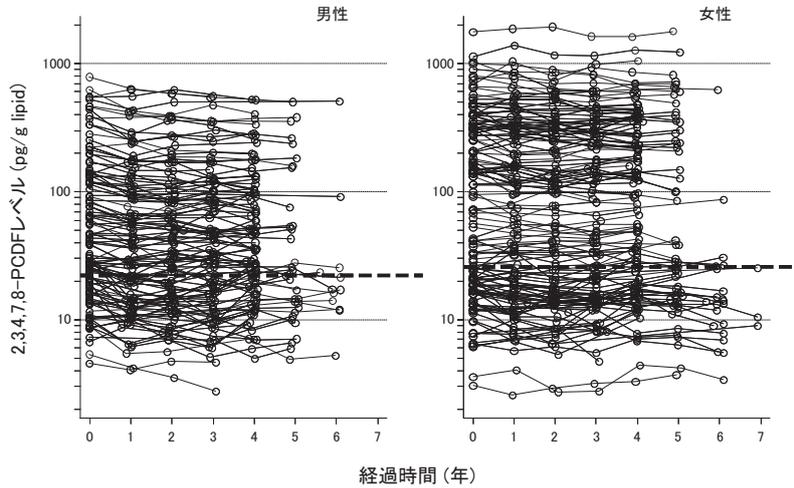


図1 2,3,4,7,8-PCDF 血中濃度の時間変化. 波線は一般住民で報告された値の最大値である.

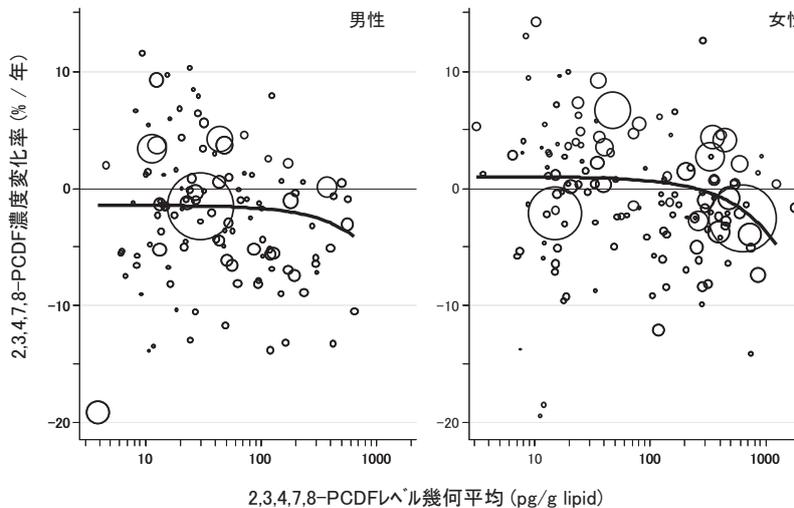


図2 2,3,4,7,8-PCDF 血中濃度の変化率と各対象者の観察期間中の幾何平均 2,3,4,7,8-PCDF 血中濃度との関連. プロット (○) の大きさは減少率一定のモデルへの適合度の高さを示す.

19年と18年に相当する。

多重非線形回帰モデルに当てはめた結果を表3に示す。PeCDF 血中濃度の時間変化に関連する要因に性差が見られ、男性では観察中の平均年齢が PeCDF 血中濃度の時間的増加と、喫煙経験有りが PeCDF 血中濃度の時間的減少と統計学的に有意に関連していた。これらは、それぞれ、年あたり 0.21% の増加、7.3% の減少に換算される。女性では、飲酒経験有りが PeCDF 血中濃度の時間的減少（年あたり 2.9% 減少）と関連していた。

表3 多重非線形回帰モデルへのあてはめによる対象者の背景と 2,3,4,7,8-PCDF 血中濃度変化速度の関連。

	男性		女性	
	回帰係数	p	回帰係数	p
観察中の平均年齢(年)	0.0009	<0.001	0.00023	0.28
体脂肪割合 (%)	-0.0008	0.22	-0.00007	0.85
喫煙経験(有/無)	-0.033	<0.001	0.0061	0.41
飲酒経験(有/無)	0.011	0.08	-0.013	<0.001

※()内は単位。観察期間中の平均 2,3,4,7,8-PCDF 血中濃度を非線形モデルにより統計学的に調整している。

考 察

今回の解析結果から、全国油症検診受診者において近年の血中 2,3,4,7,8-PCDF 血中濃度の減少傾向は非常に小さい事が分かった。高い血中 PeCDF 濃度の対象者は低 PeCDF 血中濃度の者より PeCDF 血中濃度の減少の程度が大きかったが、それでも年に 4% 程度の減少、半減期に換算して 18 年以上と推定された。

この推定値は、以前のいくつかの研究に比べ低い減少率である。Milbrathら(2009)はダイオキシン類レベルの体内での減少率について総説し、従来の報告では半減期が 0.23 年から 19.6 年まで分布し、大部分が 10 年未満である事を報告している⁴⁾。また、Masuda(2001)は、1982 年から 1998 年の油症患者 5 名の血液中 PeCDF の半減期は 7.7 年であったと報告している⁹⁾。

一方、近年の血中 PeCDF 濃度が比較的低下した油症検診受診者については、Matsumotoら(2009)により血中濃度の半減期が推定されている⁵⁾。彼らは 2001 年から 2006 年までの血中 PeCDF 濃度を解析し、低 PeCDF レベル (50 pg/g lipid 未満) ではほぼ一定か増加傾向、中か

ら高 PeCDF レベル (50 pg/g lipid) 以上では、半減期が 21 年から 44 年と報告している。これは年に 1.6~3.2% の減少に相当する。

徳永(2010)は異なった統計学的手法を用いて解析している¹⁰⁾。これは個々の対象者の減少速度を推定するのではなく、集団全体の減少傾向から減少速度を推定する方法(ランダム効果モデル)を用いている。男性では PeCDF レベルと年齢が減少速度に関連し、低 PeCDF レベル群では減少が見られず、それ以外の群では一部を除いて、年に 3~11% の減少が見られている。女性では PeCDF レベルと体脂肪割合により減少速度が異なり、減少が見られないか増加する群が多く、減少が見られても年に 2% 程度の減少であった。

今回の解析ではこれら従来の解析結果と同様に、近年の血中 2,3,4,7,8-PCDF 血中濃度の減少速度が非常に小さいと推定された。油症検診受診者の大部分は PeCDF 血中濃度が比較的高い油症認定患者である。推定された低い PeCDF 血中濃度の減少速度を考えると、自然経過のみによって油症認定患者の PeCDF 血中濃度が近い将来に一般住民の範囲まで低下する事は期待し難しい。今回の結果は、血中 PeCDF 血中濃度低下を促す療法の臨床試験や油症の症状緩和に関する臨床研究の重要性を示すものである。

謝 辞

本研究は厚生労働科学研究費補助金による。

参 考 文 献

- 1) Kashimoto T, Miyata H, Kunita S, Ohi G, Nakagawa J, Yamamoto S, Tang TC, Hsu ST, Chang KJ and Tang SY: Role of polychlorinated dibenzofuran in Yusho (PCB poisoning). Arch Environ Health. 36: 321-326, 1981.
- 2) Tokunaga S, Iida T, Furue M, on behalf of the Study Group for Yusho (Japan): The concepts of the new criteria for Yusho poisoning. J Derm Sci 1: S95-104, 2005.
- 3) Masuda Y on behalf of the Study Group for Yusho: Behavior and toxic effects of PCBs and PCDFs in Yusho patients for 35 years. J Derm Sci 1: S511-520, 2005.
- 4) Milbrath MO, Wenger Y, Chang CW, Emond C, Garabrant D, Gillespie BW and Jolliet O: Apparent half-lives of dioxins, furans, and

- polychlorinated biphenyls as a function of age, body fat, smoking status, and breast-feeding. *Environ Health Perspect* 117 : 417-425, 2009.
- 5) Matsumoto S, Akahane M, Kanagawa Y, Koike S, Yoshimura T, Mitoma C, Shibata S, Uchi H, Furue M and Imamura T : Variation in half-life of penta-chlorodibenzofuran (PeCDF) blood level among Yusho patients. *Chemosphere* 77 : 658-662, 2009.
 - 6) Hirota Y, Kataoka K and Hirohata T : Annual health examination of Yusho patients, In Kuratsune M, Yoshimura H, Hori Y, Okumura M, Masuda Y (eds). *Yusho-A Human Disaster Caused by PCBs and Related Compounds*. pp. 249-266, Kyushu University Press Fukuoka, 1996. (訳: 廣田良夫, 片岡恭一郎, 廣畑富雄. 油症患者の追跡検診. 小栗一太, 赤峰昭文, 古江増隆(編). 油症研究 : 30年の歩み. 241-256. (財)九州大学出版会. 福岡. 2000.)
 - 7) Iida T and Todaka T : Measurement of dioxins in human blood: improvement of analytical method. *Ind Health*. 41 : 197-204, 2003.
 - 8) Gallagher D, Steven B Heymsfield SB, Heo M, Jebb SA, R Murgatroyd PR Sakamoto Y : Healthy percentage body fat ranges : an approach for developing guidelines based on body mass index. *Am J Clin Nutr* 72 : 694-701, 2000.
 - 9) Masuda Y : Fate of PCDF/PCB congeners and change of clinical symptoms in patients with Yusho PCB poisoning for 30 years. *Chemosphere* 43 : 925-930, 2001.
 - 10) 徳永章二. 2010 : 全国油症検診受診者における2,3,4,7,8-塩化ジベンゾフラン(PCDF)レベルの時間変化. 古江増隆, 赤峰昭文, 佐藤伸一, 山田英之, 吉村健清(編) 油症研究Ⅱ - 治療と研究の最前線 - pp. 79-88, 九州大学出版会, 福岡, 2010.

(Received for publication March 25, 2011)