

Half-Lives of Dioxin-Like-Compounds in Blood are Prolonged in Yusho Patients

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/10.15017/2328857>

出版情報：福岡醫學雑誌. 110 (2), pp.67-72, 2019-06-25. Fukuoka Medical Association
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は延長している

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

松本伸哉¹⁾, 赤羽 学¹⁾, 神奈川芳行¹⁾, 梶原 淳睦²⁾,
三苫千景³⁾, 内 博史³⁾, 古江増隆³⁾, 今村 知明¹⁾

Half-Lives of Dioxin-Like-Compounds in Blood are Prolonged in Yusho Patients

Shinya MATSUMOTO¹⁾, Manabu AKAHANE¹⁾, Yoshiyuki KANAGAWA¹⁾, Junboku KAJIWARA²⁾,
Chikage MITOMA³⁾, Hiroshi UCHI³⁾, Masutaka FURUE³⁾ 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 Sciences, Kyushu University*

Abstract

Yusho, the mass food poisoning, occurred in western Japan in 1968. PCBs and dioxin like compounds such as 2,3,4,7,8-PeCDF were detected as causal chemicals for Yusho. Our group have measured blood concentrations of dioxin-like compounds and analyzed their half-lives. In our previous studies, we have found two groups ; one group has 7-10 years of half-lives as reported by other researchers, and the other group has near infinite half-lives. In addition, the number of patients in group showing 7-10 years of half-lives decreased and the number in group with near infinite half-lives increased. However, those changes were not evaluated in individual patient since follow-up period was relatively short to analyze the individual half-life. Therefore, we now intend to evaluate the long-term change of half-life in individual patient. Our preliminary analysis indicates that the half-life of 2,3,4,7,8-PeCDF appears to be prolonged in each patient. Considering the recent low levels of environmental contamination of dioxins and their related compounds, the prolonged half-life of blood concentration of 2,3,4,7,8-PeCDF points its deteriorated excretion.

Key words : Yusho, Dioxins, Half-life

はじめに

1968年に、北部九州を中心に食用油の製造過程で混入したダイオキシン類による健康被害（食中毒）が発生した¹⁾²⁾。当初はPCBが原因と考えられていたが、研究の結果、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、長期にわたり健康被害が発生する。

ダイオキシン類の排出速度は、体内負荷量（体内の総量）に比例して排出されることを想定して、半分になるまでの期間を半減期として評価している。ダイオキシン類の半減期は非常に長く、年単

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

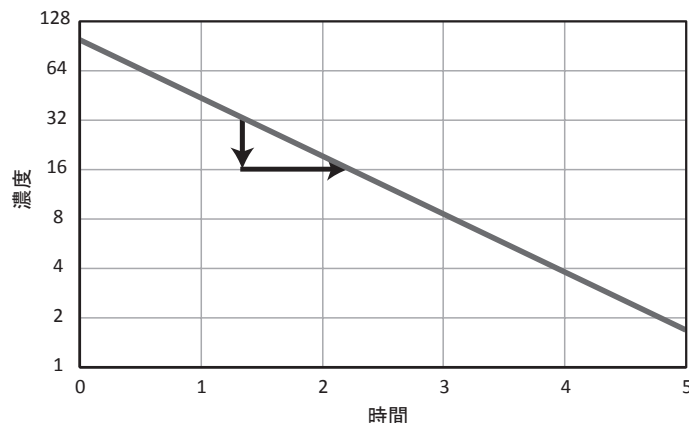


図 1

位で評価される。ダイオキシン類は体内から排出されるだけでなく、環境中に存在するものが食物とともに新たに摂取され、半減期に影響する。体外への排出による減少速度を「排出半減期」と呼ぶのに対し、血液検査等の測定結果から計算される半減期を「見かけの半減期」と呼ばれる。見かけの半減期は、排出とともに摂取の影響を受けるだけでなく、測定時点における体重変動などの影響も受ける。

本稿では、これまでに我々が分析してきた血中のダイオキシン類濃度の半減期（見かけの半減期）の研究について解説する。

半減期の計算方法

薬物動態の教科書で半減期の計算式として記載されている式は、自然対数を用いており煩雑になっている。

消失速度 K_e は、1 回目の測定時刻 t_1 における濃度 C_1 と、2 回目の測定 t_2 における濃度 C_2 を用いて次の式で計算される。

$$K_e = -\frac{\ln C_2 - \ln C_1}{t_2 - t_1}$$

半減期 $t_{1/2}$ は、消失速度 K_e から次の式で計算する。

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{K_e} = \frac{0.693}{K_e}$$

より精緻に現象をとらえるためには、摂取時の増加や、体内での分布などを考慮する必要がある、さらに複雑な式が必要である。

通常、対数を使用する場合には、 e を底とする自然対数や、10 を底とする常用対数が用いられる。

自然対数は微分や積分を行っても形が変わらないため、自然科学で多く用いられる。常用対数は、10 進数と相性がよいため、経済的な解析などでよく用いられる。底はなんでもよく、濃度などが半分になることを表現することができる。ここで、測定濃度を 2 を底とする対数をとることで、簡便に表すことができる。この軸上では 1 減ることが半分になることを表す。図 1 において、Y 軸の濃度の対数で一目盛下がるのが半分になることを表す。半分になるまでの時間が半減期である。つまり、直線の傾きの逆数に負をかけたものが半減期である。直線の傾きを求めることは線形回帰により可能である。

測定回数が少ない場合には、測定ごとの状態の変化が傾きに影響を与える。測定回数が多いと測定ごとの変化は誤差項に含まれるようになり、本質的な傾きが得られるようになる。つまり、適切な半減期が得られるようになる。体重の増加は体内の脂肪量の増加を招く。ダイオキシン類は脂質に分布するため、脂質量の増加はダイオキシン類の濃度の低下となる。測定回数が 2 回の場合には、線形回帰を実施しても傾きに体重変動などの測定時の影響が含まれる。測定回数が 3 回以上の場合には、線形回帰を実施すると、体重変動などの測定ごとに増加したり減少したりする変動は線形回帰における残差として処理される。傾きはより正確な傾きを推定可能である。ただし、成長期などの継続的な体重増加は、濃度の減少をもたらすため、見かけの半減期と排出半減期の分離は困難である。

環境中のダイオキシン類濃度が減少している状

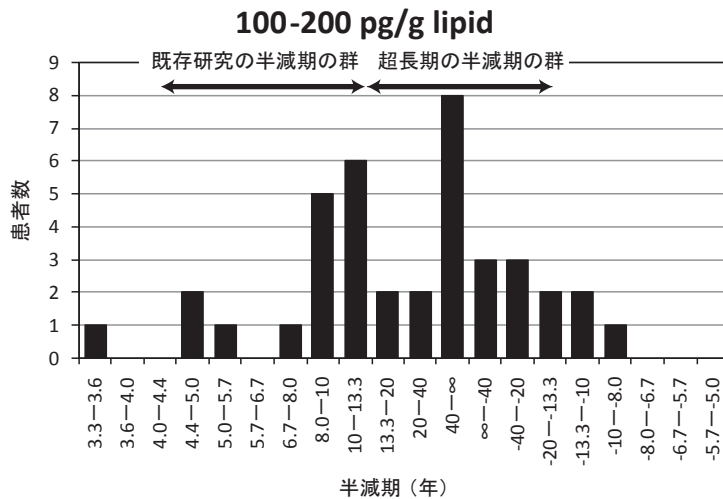


図 2

況においては、継続的な摂取量も減少する。環境中の減少速度が排出速度よりも遅いならば、環境中の減少速度が律速段階となり、「見かけの排出速度」は、個人の排出速度によらず、環境中の減少速度に収束する。逆に、排出速度のほうが遅いならば、「見かけの排出速度」は、個人の排出速度に収束する。そして、環境中のダイオキシン類濃度が高い時期に環境から曝露した高齢の方のほうが、濃度が高くなる⁶⁾。

半減期が 10 年程度とほとんど排出しない 二つのグループが存在⁷⁾

2001 年より、油症一斉検診において、ダイオキシン類の濃度を計測している⁸⁾。ダイオキシン類の計測期間が、既存研究における半減期を超えたことより、安定的に半減期が推定できると考えられたため、油症の各患者における濃度の変化率（半減期）の推定を行い、分析結果を 2009 年に Chemosphere に発表した⁷⁾。

図 2 は油症の認定基準の 50 pg/g lipid よりも高い、100~200 pg/g lipid の範囲の患者の濃半減期を示している。既存研究で報告されていた、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超長期の半減期の患者の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。しかしながら、摂取濃度は油症の認定基準よりも極めて低

い濃度であり、摂取の影響とは考えにくい。また、濃度が変化しなかった患者は、一定濃度で推移しており、一定濃度を維持するための一定量を摂取し続けていなければ発生しない現象である。2,3,4,7,8-PeCDF を油症の認定基準を超える量に維持する量を継続的に摂取する状況は現実的ではなく、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、二つのグループを生み出すような要因は存在しない。二つのグループは、濃度の変化率だけではなく、排出速度が個人ごと異なり、ほとんど排出しない個人が存在する事が考えられた。

半減期が 10 年程度のグループが減少し、 ほとんど排出しないグループが増加⁹⁾

半減期に二つのグループが存在することを指摘⁷⁾した後、検診結果の積み重ねを待って、半減期の分布が変化したのか、変化したとすればどのように変化したのかを再解析した。

図 3 は、顕著な変化がみられた濃度群における変化を示している。図中の白い棒は、[7] の論文において推定した半減期を示している。半減期が 7~10 年のグループと、超長期の半減期を有するグループが存在していた。黒い棒は、[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超長期の半減期のグループが増加していた。つまり、半減期が延長していることを示している。

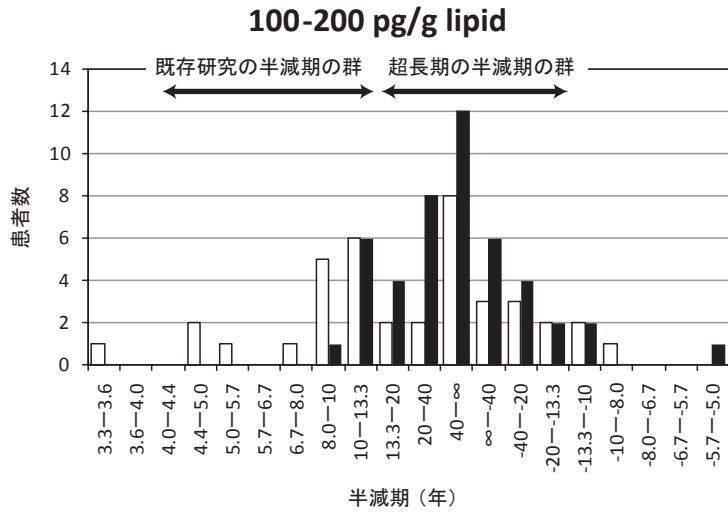


図3

表1 2,3,4,7,8-PeCDFの半減期の前後の比較

		後半 (2008~2016) における半減期													対象外	計	
		>-10	-13.33~-10.00	-20.00~-13.33	-40.00~-20.00	-∞~-40.00	40.00~+∞	20.00~40.00	13.33~20.00	10.00~13.33	8.00~10.00	6.67~8.00	5.71~6.67	5.00~5.71			
前半 (2001~2007) における半減期	-6.67~-5.71															1	1
	-10.00~-8.00															1	1
	-13.33~-10.00								1							2	3
	-20.00~-13.33						1	1			1					2	5
	-40.00~-20.00							1								7	8
	-∞~-40					1	3	2	3							8	17
	40.00~+∞	1			1	4	5	4	3							11	29
	20.00~40.00						9	9								12	30
	13.33~20.00					1	2	1	4			1				6	15
	10.00~13.33	1					4	2	1							5	13
	8.00~10.00					2	3	2	2	1						2	12
	6.67~8.00						1	1								3	5
	5.71~6.67															1	1
	5.00~5.71						1										1
	< 5 years						2		1	1							4
計	2			1	8	31	23	15	2	1	1				61	145	

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、第1のグループの人数が減り、第2のグループの人数が増加したと考えた。すなわち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、この研究ではグループとしての評価であり、患者個人内の変化を直接観察しているわけではなかった。

測定時期による患者個人の半減期の影響 [最新の研究成果]

先に述べたようにこれまでの我々の研究では、異なる半減期を示す二つのグループが存在する。そのうえ興味深いことに、既存研究で報告されている7~10年程度の半減期を示す患者群が減少し、ほとんど血中ダイオキシン濃度が減少しない患者群が増加していた。しかしながら、これらの結果は患者個人を評価して得られたものではなく、患者群（グループ）を対象にして得られた結果であるため、患者個人の半減期の変化に着眼した研究が必要である。

油症一斉検診が継続して実施され血中ダイオキシン濃度の測定結果も長期間にわたって蓄積されてきたため、患者個人の半減期がどのように変化したかを観察することが可能になった。現在我々は、油症一斉検診における測定期間（2001年~2016年）を前半（2001年~2007年）と後半（2008年~2016年）の二つの期間に分割し、それぞれの期間で、各患者の半減期を求める研究を行っているのでその一部を紹介する。

表1は各患者の前半での半減期と後半での半減期の分布の関係を示している。この表の対角線（網掛け部分）に存在すれば、前半と後半で半減期が同じであることを示しているが、左下側に存在すれば、前半において半減期が短く、後半において半減期が長くなっている状況を示している。今回の我々の分析結果では、表1の左下側に存在する患者が多くみられ、個人内でも確かに半減期が伸びていることが示唆された。

ま と め

既存研究では、ダイオキシン類の排出半減期は、15年を超えないと推定されてきた¹⁰⁾¹¹⁾。しかしながら、我々がこれまでに行った分析結果では、

半減期が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。このような結果はこれまでは報告されておらず、主たる要因が何であるかも特定できていない。今後さらに追加分析を行い、半減期に影響を与える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. (Suppl. 1)*, 3-10, 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* 101 : 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路の 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). *福岡医学雑誌* 94 : 126-135, 2003.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) Shirai JH and Kissel JC : Uncertainty in half-

- lives of PCBs in human : impact in exposure assessment. *Sci Total Environ.* 187 : 199-210, 1996.
- 11) 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 28, 2019)