

油症患者における体脂肪率推定式の作成と半減期の再検証

松本, 伸哉
奈良県立医科大学公衆衛生学講座

赤羽, 学
国立保健医療科学院医療・福祉サービス研究部

神奈川, 芳行
奈良県立医科大学公衆衛生学講座

古江, 増隆
九州大学大学院医学研究院皮膚科学分野

他

<https://doi.org/10.15017/4483195>

出版情報：福岡醫學雑誌. 112 (2), pp.110-119, 2021-06-25. Fukuoka Medical Association
バージョン：
権利関係：



油症患者における体脂肪率推定式の作成と半減期の再検証

¹⁾ 奈良県立医科大学 公衆衛生学講座

²⁾ 国立保健医療科学院 医療・福祉サービス研究部

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²⁾, 神奈川芳行¹⁾, 古江増隆³⁾, 辻 学⁴⁾, 今村知明¹⁾

Estimation Formula of Body Fat Ratio and Revalidation of the Half-Lives of Dioxin-Like-Compounds in the Blood of Yusho Patients

Shinya MATSUMOTO¹⁾, Manabu AKAHANE²⁾, Yoshiyuki KANAGAWA¹⁾,
Masutaka FURUE³⁾, Gaku TSUJI⁴⁾ and Tomoaki IMAMURA¹⁾

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

²⁾ *Department of Health and Welfare Services, National Institute of Public Health, Japan*

³⁾ *Department of Dermatology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University*

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

Abstract :

Since dioxins are fat-soluble, the total amount of dioxins in the body is estimated by multiplying the concentration per lipid by the amount of body fat. The formula commonly used to estimate body fat mass was created nearly 30 years ago. Late-stage elderly patients, such as patients with oil disease, were not included in the development of this formula. In this study, we created a formula to estimate body fat percentage based on the measured value of body fat percentage in the Yusho annual check-ups. Body fat percentage increased in women until their late 60s and in men until their mid-70s, but then tended to decrease. Using this formula for estimating body fat percentage, we verified two studies with half-lives published so far. The first study reported the existence of a group of approximately 10 years reported so far and a group of infinite half-lives with almost no emission. The second study was conducted in the same way as the first study, at a different time, but the number of people in the group of about 10 years decreased and the number of people in the group with infinite half-life increased. When that was done in the study using the new formula for estimating the body fat percentage, the same conclusion was obtained, although there were some differences.

Key words : Yusho, Dioxins, Half-life, body fat

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、長期に亘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、環境中に存在するダイオキシン類が食物とともに新たに摂取され、半減期に影響するため簡単には評価できない。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。

当初の研究では、半減期は7～10年程度と推定されていた^{6)~9)}。我々のグループも油症患者の半減期について研究を行い、油症患者においてはダイオキシン類がほとんど排出されない、つまり半減期が無限大の患者が多くいることを示した¹⁰⁾¹¹⁾。

ダイオキシン類は体内の総量（体内負荷量）を直接測定することができないため、血液中の脂質濃度を測定することで代用している。ダイオキシン類が全身の脂質に万遍なく分布していると仮定し、血中の脂質当たり濃度と脂質の量の積により体内負荷量を推定可能である。体脂肪率を推定する式は、Deurenberg らによって提案されているが¹²⁾、ある程度の年齢幅をもった人々を元にして推定式を作成したものである。しかし、その推定式の算出には油症患者に多い75歳以上の高齢者のデータは含まれていない。

最近の油症一斉検診では、体脂肪率を計測している。本研究では、油症検診の体脂肪率計測結果をもとに油症患者にあった体脂肪率推定式を作成し、これを用いた場合に我々がこれまでに報告した研究結果がどのように変化するか検証した。

研 究 方 法

1. 体脂肪率推定式の作成

(1) 対象患者

2016年度の油症一斉検診において、体脂肪率を測定した患者570名（男性271名、女性299名）を対象とした。年齢別の分布を図1に示す。

(2) 解析方法

Deurenberg らが作成した推定式と同じ変数を用いた推定式と同じ変数を出発点として、年齢による変化の複雑度を増やして、4パターンの推定式を作成した。

・推定式①

Deurenberg らと同様に、性・年齢・BMIによる体脂肪率推定式を作成する。Deurenberg らと同じ変数を用いることで、差を把握する。

・推定式②

年齢の変動に対してどのように影響するか検討するため、最も単純な二次の項目を加えて推定式を作成した。

・推定式③

男女別に年齢の影響を把握するため、男女別に年齢を区分し線形の推定式を作成した。

・推定式④

二次式では急激な変化を表現できないので、二次式の次に上に凸な形状を示す四次式を用いて推定式を作成した。

2. 個人の半減期の分布

(1) 対象患者

2001年から2006年までの間に3回以上ダイオキシン類測定を行った患者を対象とした。濃度別の人数の分布を表1に示す。

(2) 解析方法

①濃度、②四次推定式による推定体内負荷量、③ Deurenberg らによる推定体内負荷量に対して対数を取り線形回帰を行い各患者の半減期を求め、分布を確認した。また、男女別、年齢別で分布も確認した。

3. 半減期の変化

(1) 対象患者

油症発生からの経過年数における半減期の変化を観察するために、上記2の「個人の半減期の分布」で対象とした患者を前期とし、2002年から2010年までの間に3回以上ダイオキシン類測定を行い、最初の測定から最後の測定まで3年以上の患者を後期として、分析した。濃度別の分布を表2に示す。

(2) 解析方法

上記2の「個人の半減期の分布」と同様に、①

濃度, ②四次推定式による推定体内負荷量, ③ Deurenberg らによる推定体内負荷量に対して対数を取り線形回帰を行い各患者の半減期を求めた. 前期と後期の分布形状の比較を行った.

結 果

1. 体脂肪率推定式の作成

(1) 推定式①

Deurenberg らと同じ変数を用いると, 次の体脂肪率 (BF%) の推定式が作成された.

$$BF\% = 1.45 \times BMI + 0.0223 \times \text{年齢} - 7.82 \times \text{性} - 3.37$$

結果の統計量を表 3 に示す.

年齢の P 値が 0.11 を超えており変数として使用すべきではないという結果であった. また, 今回作成した推定式は, Deurenberg らの作成した式と異なる結果となった.

(2) 推定式②

年齢による影響が線形でない可能性を考慮し, 年齢の二次の項を含めて体脂肪率の推定式を作成したところ, 次のようになった.

$$BF\% = 1.42 \times BMI + 0.497 \times \text{年齢} - 0.00382 \times \text{年齢}^2 - 7.79 \times \text{性} - 16.9$$

結果の統計量を表 4 に示す. すべての変数で P 値が 0.001 未満となっており, 影響があると判定された. 年齢の二乗の係数が負であり, 上に凸な形状, つまり, 年齢とともに体脂肪は上昇するがある年齢から減少することを示している.

(3) 推定式③

年齢を「60 歳未満」「60 歳～75 歳未満」「75 歳以上」の 3 区分に分割した. 各区分における患者の分布を図 1 に示す. 年齢別・性別で作成された推定式の係数を表 5 に示す. BMI を 22 に固定し, それぞれの回帰直線を描いたグラフを図 2 に示す. 男性が青系統, 女性が赤系統で, 年齢が若い区分を明るい色で描いている. 推定の基準となった年齢範囲では直線で, 対象範囲から逸脱した年齢範囲は破線で描いている.

男女で傾きや傾きが変化する年齢が異なるので, 男女別に推定式を作成したほうがよいと考えられる. 若い年齢での増加速度とその後の減少速度が異なるため, 二次式での推定では難しく, 二次式の次に凸な形状を示す四次式にしたほうがよいと判断できる.

(4) 推定式④

高次式で回帰を行う場合には, 独立変数の平均が 0 からずれていることで, 各係数の評価に影響を与えることがある. 今回は, いったん四次までの項をすべて投入し, 三次の項がキャンセルされるように年齢をスライドすることにした.

男性患者の体脂肪率の推定式は次のようになった.

$$BF\% = 1.41 \times BMI + 0.127 \times (\text{年齢} - 50.68) - 2.29 \times 10^{-6} \times (\text{年齢} - 50.68)^4 - 10.0$$

年齢二次の項は P 値が大きくなったため除外した. 各係数の統計量を表 6 に示す.

女性患者の体脂肪率の推定式は次のようになった.

$$BF\% = 1.47 \times BMI + 0.113 \times (\text{年齢} - 42.36) - 2.1 \times 10^{-6} \times (\text{年齢} - 42.36)^4 - 3.27$$

年齢二次の項は P 値が大きくなったため除外した. 各係数の統計量を表 7 に示す.

作成された推定式を用いて, BMI を 22 に固定して, 体脂肪率の年齢での推移を図 3 にグラフ化した.

2. 個人の半減期の分布

図 4 に個人の半減期の分布を示す. 1 段目に濃度, 2 段目に四次の体脂肪率推定式を用いた体内負荷量, 3 段目に Deurenberg らの体脂肪率推定式を用いた体内負荷量を用いて半減期を計算した. 左から 2,3,4,7,8-PeCDF の濃度が 500 pg/g 以上, 200 以上 500 pg/g 未満, 100 以上 200 pg/g 未満, 50 以上 100 pg/g 未満の患者グループの半減期の結果を示す.

濃度の半減期では, 100～200 pg/g の患者で, 半減期 10 年程度のグループと半減期無限大のグループが存在した. 今回作成した体脂肪率推定式による体内負荷量の半減期では, 200～500 pg/g の範囲の患者で, 半減期 10 年のグループと半減期無限大のグループが存在した. Deurenberg らの体脂肪率推定式を用いた体内負荷量の半減期の推定では, 200～500 pg/g の範囲で, 半減期 10 年のグループと半減期無限大のグループが存在した.

図 5 に男女別の半減期の分布を示す. 濃度の半減期では, 半減期無限大は女性が主体であった.

100~200 pg/g で、男性で半減期 10 年のグループと半減期無限大のグループが存在した。今回作成した体脂肪率推定式による体内負荷量の半減期では、半減期無限大は女性が主体であった。200~500 pg/g の範囲では女性で半減期 10 年のグループと半減期無限大のグループが存在した。

図 6 に年齢別の半減期の分布を示す。青色棒が高齢患者で、朱色棒は非高齢患者を示す。濃度の半減期では、100~200pg/g の範囲で、若年群で、半減期 10 年のグループと半減期無限大のグループが存在した。今回の体脂肪率推定式による体内負荷量の半減期では、高齢、非高齢のグループともに、200~500pg/g の範囲で半減期 10 年のグループと半減期無限大のグループが存在した。Deurenberg らの体脂肪率推定式による体内負荷量の半減期では、高齢・非高齢のグループともに、200~500pg/g の範囲で半減期 10 年のグループと半減期無限大のグループが存在した。

3. 半減期の変化

図 7 に後期における個人の半減期を示す。1 段目に濃度、2 段目に四次の体脂肪率推定式を用いた体内負荷量、3 段目に Deurenberg らの体脂肪率推定式を用いた体内負荷量を用いて半減期を計算した結果を示す。左から 2,3,4,7,8-PeCDF の濃度が 500pg/g 以上、200 以上 500pg/g 未満、100 以上 200pg/g 未満、50 以上 100pg/g 未満の患者グループの半減期の結果を示す。

濃度の半減期、今回の体脂肪率推定式による体内負荷量の半減期、Deurenberg らの推定式による体内負荷量の半減期、それぞれで、半減期無限大に近い患者が多く、半減期 10 年という患者のグループは存在しなかった。

図 8 に前期と後期の比較を示す。前期では、二つのグループが存在した。しかし、後期における半減期は、濃度、今回の体脂肪率推定式、Deurenberg らの推定式のすべてにおいて、半減期の 10 年の患者のグループが消えていた。

考 察

Deurenberg らと同様の変数を用いた体脂肪率の推定式①では、年齢の P 値が 10% を超えており、年齢と体脂肪率と関係がない（線形の関係がない）という結果が得られた。年齢の二次の変数

を投入すると、上に凸な形状であることが得られた。さらに、推定式④のように年齢の四次の変数を投入したところ非常に良好なモデルが得られた。これを用いて BMI を 22 に固定した体脂肪率の推定値をグラフ化すると（図 3）、60 歳程度まで、男女が並行してほぼ直線的に上昇している。つまり、60 歳以下の対象者で体脂肪率の推定式を作成した場合には、Deurenberg らが報告する変数に到達することになると考えられ、Deurenberg らの推定式と矛盾するものではないと考えられる。

前期の患者・期間では、「濃度」「今回の体脂肪率推定式による体内負荷量」「Deurenberg らの推定式による体内負荷量」における半減期推定の結果、半減期 10 年程度のグループが存在した。体脂肪率の推定式によらず、同様の結果が得られた。後期の患者・期間では、「濃度」「今回の体脂肪率推定式による体内負荷量」「Deurenberg らの推定式による体内負荷量」における半減期推定の結果、半減期 10 年程度のグループは存在しなかった。体脂肪率の推定式によらず、同様の結果が得られた。つまり、体脂肪率推定の方法によらず、後期の患者では半減期 10 年程度の群が存在せず、半減期は伸びていることを示唆すると考えられる。

ま と め

油症患者の体脂肪率推定式は Deurenberg らの体脂肪率推定式とは異なった式が得られたが、本研究における推定式作成では、高年齢も対象としていることにより、差異が現れたと考えられる。また、このような差異があったとしても、これまでに我々が報告してきた半減期の長さについては大きな変化はみられなかった。

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) 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 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, 飛石和大, 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). 福岡医学雑誌 94: 126-135, 2003.
 - 6) 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.
 - 7) 増田義人, 原口浩一, 黒木広明, John Jake Ryan: 台湾及び福岡油症患者の血液中 PCDF および PCB の 25 年間の濃度推移 福岡医学雑誌 86: 178-183, 1995.
 - 8) 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.
 - 9) 飯田隆雄, 中川礼子, 平川博仙, 松枝隆彦, 森田邦正, 濱村研吾, 中山樹一郎, 堀喜昭, 郭育良, 張峰鳴, 斎博文, 林克昭, 余梅琳, 頼徳仁, 陳信昭, 徐澄清: 台湾 Yu-Cheng 患者における PCDDs, PCDFs 及び Coplanar PCBs の血中濃度および糞便中排泄量. 福岡医学雑誌 86: 234-240, 1995.
 - 10) 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.
 - 11) 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.
 - 12) Deurenberg P, Weststrate JA and Seidell JC: Body mass index as a measure of body fatness: age-and sex-specific prediction formulas. British journal of nutrition 65: 105-114, 1991.

(Received for publication March 3, 2021)

表 1 分析 2 半減期の分布：濃度別対象患者の分布

	濃度範囲	患者数
1	500 pg/g 以上	22
2	$200 \leq x < 500$	63
3	$100 \leq x < 200$	40
4	$50 \leq x < 100$	36
5	$20 \leq x < 50$	65
6	20 pg/g 未満	98
	総 計	324

表 2 分析 3 半減期の変化：対象患者濃度別の分布

	濃度範囲	前期	後期
1	500 pg/g 以上	22	18
2	$200 \leq x < 500$	63	61
3	$100 \leq x < 200$	40	44
4	$50 \leq x < 100$	36	42
5	$20 \leq x < 50$	65	83
6	20 pg/g 未満	98	151
	総 計	324	399

表 3 推定式①の統計量

	係数	標準誤差	t	P - 値
切片	- 3.37	1.4934	- 2.2595	0.024
BMI	1.45	0.0492	29.4556	< 0.001
性	- 7.82	0.3645	- 21.4543	< 0.001
年齢	0.0223	0.0142	1.5691	0.117

表 4 推定式②の統計量

	係数	標準誤差	t	P - 値
切片	- 16.9	2.9430	- 5.7360	< 0.001
BMI	1.42	0.0483	29.4686	< 0.001
性別	- 7.79	0.3563	- 21.857	< 0.001
年齢	0.497	0.0908	5.4682	< 0.001
年齢 ²	- 0.00382	0.0007	- 5.2847	< 0.001

表 5 推定式③年齢別・性別の BMI と年齢による推定式

		60 歳未満	60~75 歳未満	75 歳以上
切片	女性	- 10.8	- 1.2	31.7
	男性	- 21.8	- 17.5	6.3
BMI	女性	1.60	1.39	1.44
	男性	1.50	1.32	1.49
年齢	女性	0.108	0.025	- 0.428
	男性	0.192	0.169	- 0.202

表 6 推定式④男性患者の四次回帰式の統計量

	係 数	t	P - 値
切片	- 10.0	- 4.5161	< 0.001
BMI	1.41	15.6567	< 0.001
年齢 - 50.68	0.127	4.3105	< 0.001
(年齢 - 50.68) ⁴	$- 2.29 \times 10^{-6}$	- 2.8983	0.004

表 7 推定式④女性患者の四次回帰式の統計量

	係 数	t	P - 値
切片	- 3.27	- 2.8101	< 0.001
BMI	1.47	31.1651	< 0.001
年齢 - 42.36	0.113	4.7226	< 0.001
(年齢 - 42.36) ⁴	$- 2.1 \times 10^{-6}$	- 7.4959	< 0.001

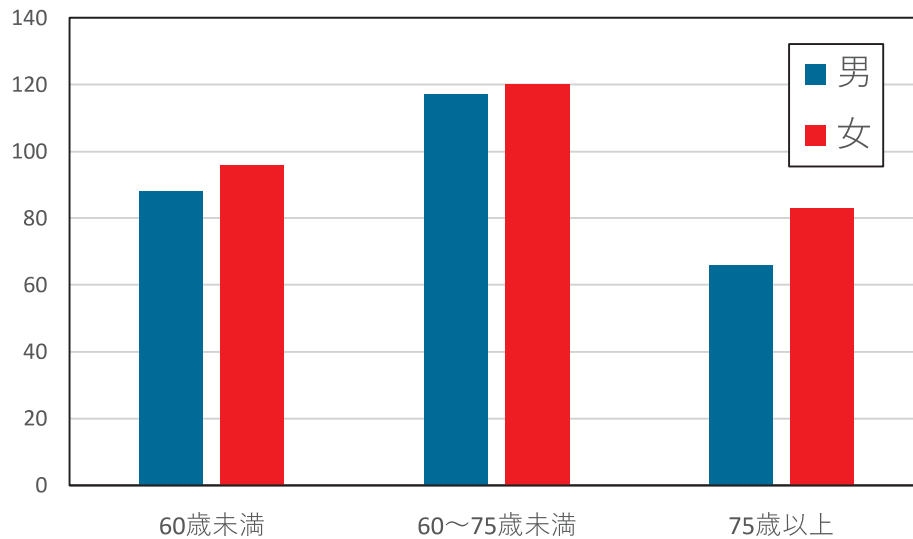


図1 体脂肪推定式作成用患者の年齢区分ごとの患者の分布

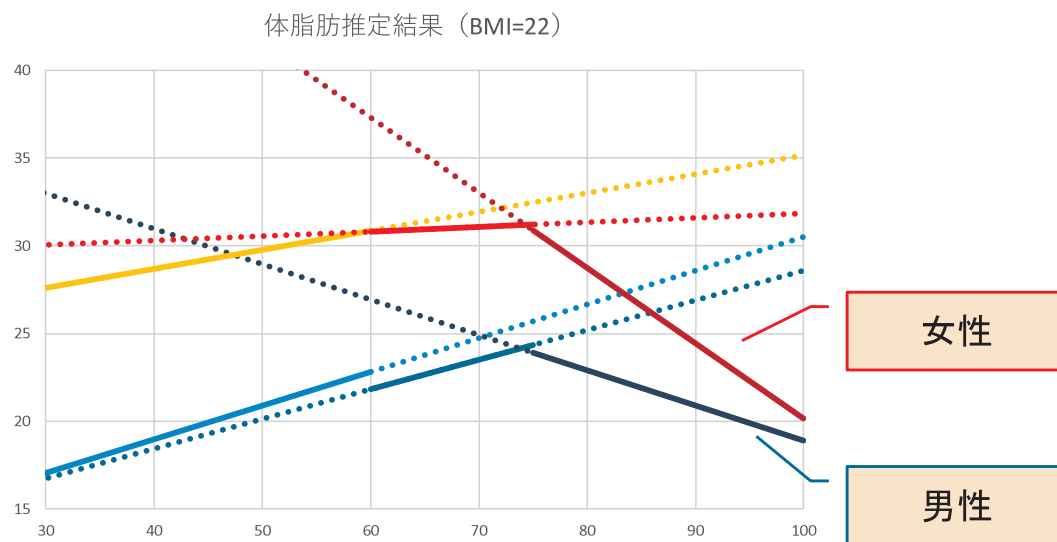


図2 年齢別・性別の推定結果 (BMI=22 に固定)

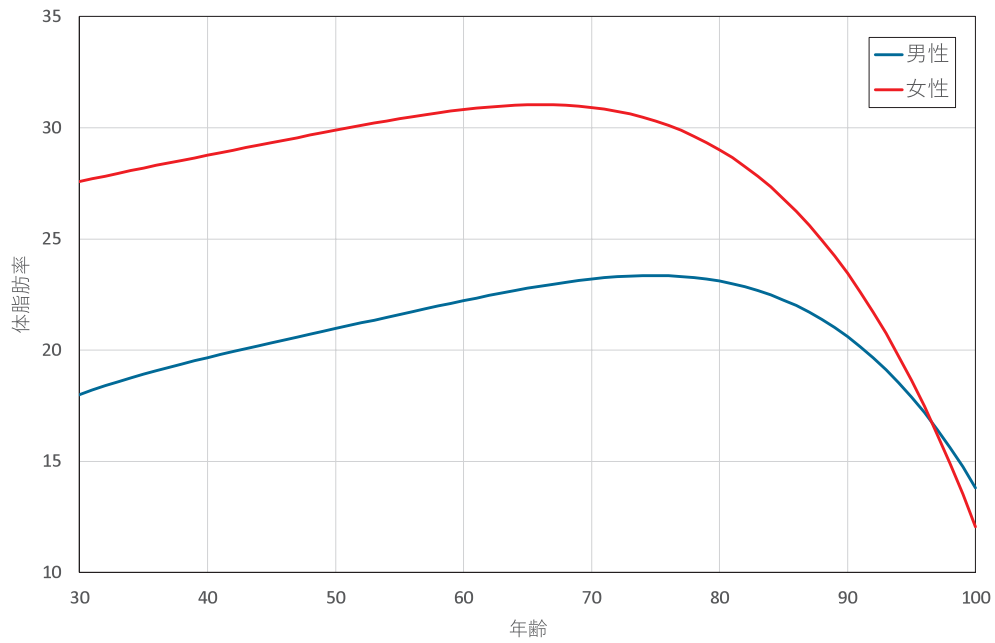


図3 四次の体脂肪率推定式 (BMI=22) に固定

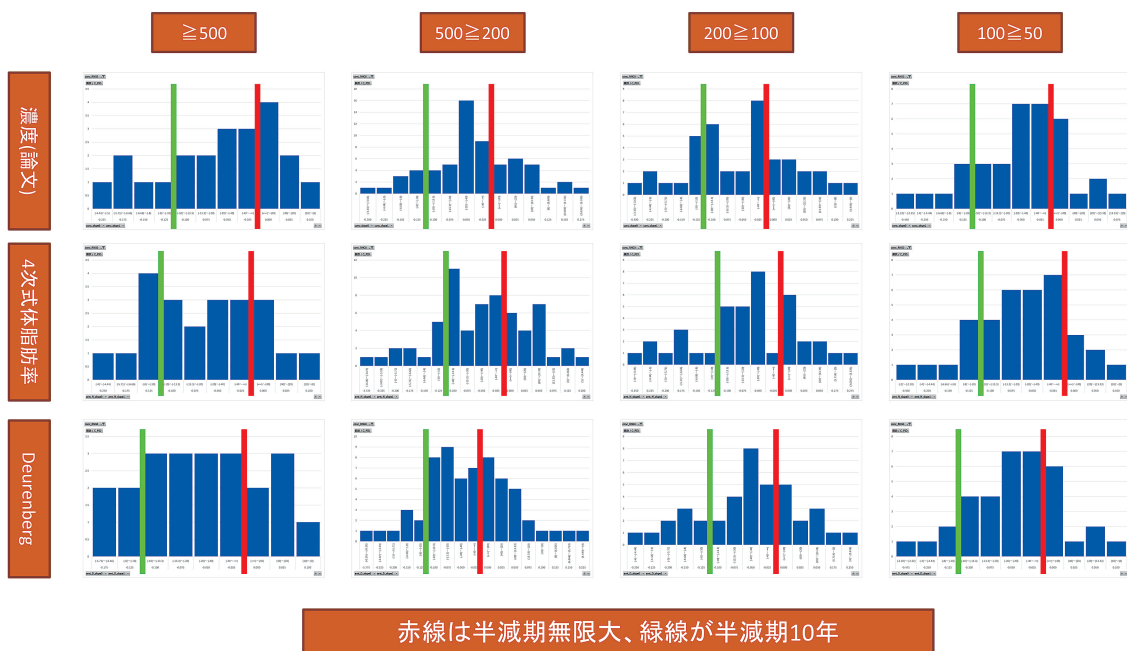


図4 半減期の分布



図5 男女別半減期の分布

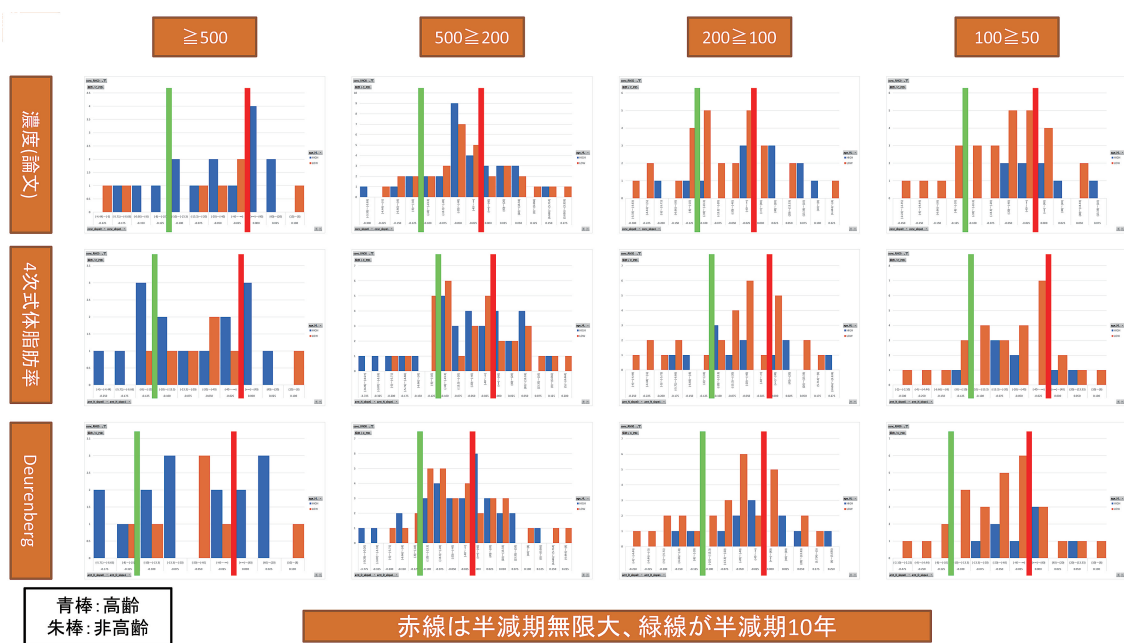


図6 年齢別半減期の分布

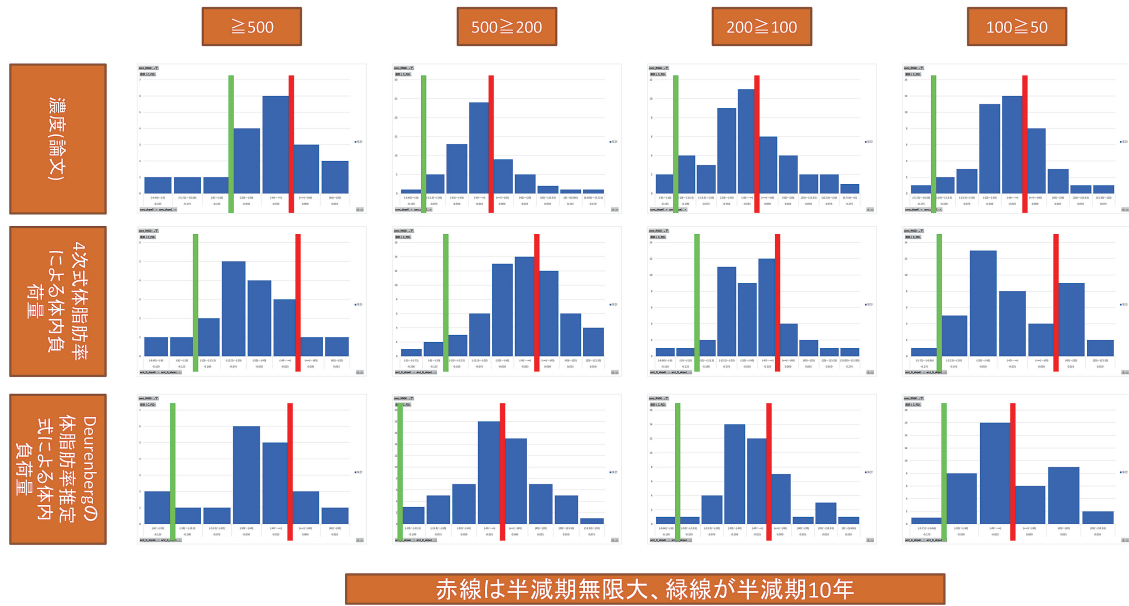


図7 個人の半減期の分布

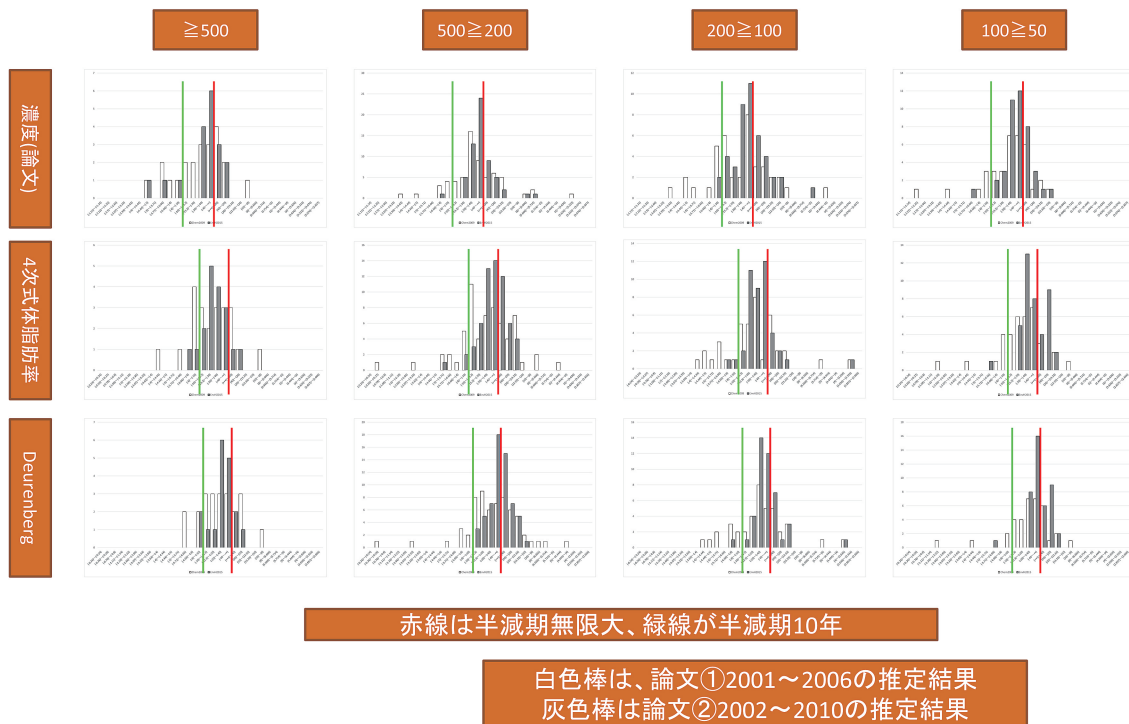


図8 半減期の変化（前期と後期の比較）