

## 第9章 PCB および PCDF の排泄促進

## 9.1. 動物実験

吉村英敏， 神村英利

油症発生の初期にみられた多彩な特徴的諸症状は、その後30年を経過する現在、かなり回復したといえるが、未だに種々の症状に悩む患者も少なくない。このような長期に及ぶ患者の苦痛は、いまなお体内に残留するコプラナー PCB や PCDF のような特徴的高毒性化合物に起因すると考えられている。悲惨なこれらの病態に加え、さらに憂慮すべき問題は、残留 PCB, PCDF の発癌性に関する危惧である。これらの化合物が動物に対し発癌性を有することは、内外の多くの研究から明らかであり (1, 2, 3, 4), かつ未だ結論とはされていないが、ヒトにおける可能性についても、油症患者に対する予備的な疫学研究からの示唆がある (5)。

このような背景において、体内に残留する病因物質を、速やかに体外に排泄除去する方法を確立することは、何よりも緊急の課題といえることができる。九大油症治療研究班では早くよりこの問題に取り組み、その早期の解決を期して、まずは動物に 2, 3, 4, 7, 8-PenCDF を投与し、その体内からの排泄促進について検討した。この化合物をモデル化合物として選んだ理由は、これが極めて強い毒性と高い体内貯留性を持っており、油症の原因物質として最重要と考えられているからである (6, 7)。

### 9.1.1. 2, 3, 4, 7, 8-PenCDF の生体内運命

PenCDF (特に断らない限り、2, 3, 4, 7, 8-PenCDF を示す。以下同様)の排泄促進を検討するに当たっては、まずその生体内運命を理解しておく必要がある。ラットに PenCDF の 1 mg/kg という比較的高用量を経口投与すると、約 70% が速やかに消化管より吸収され、まず肝を中心に皮膚、脂肪組織など全身に分布する。その後5日まで位に各組織から肝への集中的移動(再分布)が行なわれ、最終的に体内の PenCDF の大部分が肝に貯留することになる。しかも、この高い肝親和性は長期に亘って持続し、投与3週間後も投与量の 50% 近くが肝に残留した。後述のように、投与量の約 30% は未吸収のまま糞中へ排泄されているので、それを考慮すると、体内に吸収された量の約 7 割が、3週間後も肝に残存しているという、極めて特異的な性状が明らかになった (8)。

PenCDF は極めて強い 3-メチルコラントレン (MC) 型のチトクロム P450 誘導能を有しており (6), これに加えて、自らが肝に誘導した P450 分子種 (CYP1A2) と特異的、かつ強固に結合していることが明らかにされている (9)。このような特異的性質が、上述のような PenCDF の肝との高親和性の原因と考えられる。なお、このような肝への特異的蓄積は、PCB 成分で最も高い毒性と MC 型酵素誘導を示す 3, 4, 5, 3', 4'-PenCB にも共通してみられ (10), 一般の PCB 成分が脂肪組織へ蓄積する性質をもつものとは大きく異なり、注目すべき特徴といえる。

ラットに経口投与した PenCDF の約 70% が消化管から吸収されたと前に述べたが、残りの 30% は投与後3日間で糞中に排泄され、これは未吸収の PenCDF と考えられた(図 9.1.1)。図から明らか

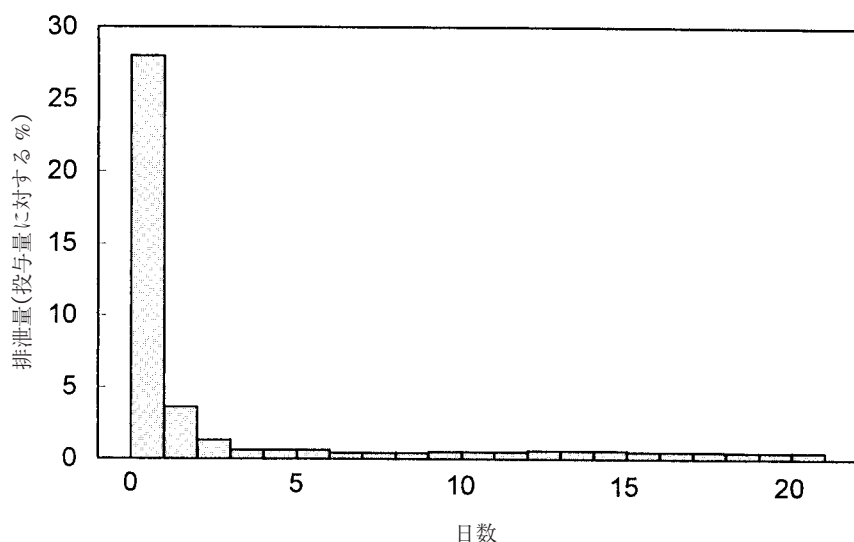


図 9.1.1.  $^{14}\text{C}$ -2, 3, 4, 7, 8-PenCDF を経口投与 (1.0 mg/kg) したラットの糞中への放射能の排泄<sup>8)</sup>  
 毎日の排泄量はラット 3 匹の平均値を示す。

なように、3 日後もごく少量ずつではあるが、毎日一定量の PenCDF が実験期間(3 週間)を通じて途切れることなく排泄された (8)。この長期に亘る微量の糞中排泄は、胆汁を介しての排泄ではなく、小腸壁から小腸管腔内への排出によるものであることが、胆管カニューレーションを施したラットに PenCDF を皮下投与した実験で明らかにされた (11)。

実は、このような多塩素化芳香族炭化水素の小腸壁より管腔への排出に関しては、すでに 1975 年著者らにより、カネクロール 400 (KC-400) の主要成分の一つ 2, 4, 3', 4'-テトラクロロビフェニル (TCB) を用いて、初めて明確に立証されている (12, 13)。すなわち、この TCB を胆管結紮のラットに静脈注射した実験において、一部代謝されて生成したフェノール体 (5-及び 3-ヒドロキシ-2, 4, 3', 4'-TCB) は胆汁中に排泄されるのに対し、未変化の脂溶性 TCB は、胆汁中にはガスクロマトグラフィによっては全く検出されず、その代わり注射量の 0.6% ずつが実験期間(4 日)を通じて毎日糞中へ排泄されることを見いだした。さらに、TCB 静注後 2 時間おきに胃、小腸、大腸の内容物中の未変化 TCB の検出を行なったところ、これが最初に小腸内容物中に現れ、次第に大腸部へ移行することが明らかになった (12)。このことは未変化 TCB が小腸壁から管腔内に排出されていることを如実に示している。PCB のほかにも、これと同様な管腔内への排出を示唆する報告は幾つか行なわれている。たとえば、有機塩素系農薬のディルドリン (14)、ミレックス (15)、クロルデコン (16, 17) の排泄などがそうである。

### 9.1.2. 短期投与実験

すでに明らかにしたように、ラット血中を循環する PenCDF は、PCB などと同様に極めて微量ずつではあるが、直接小腸壁より管腔内に排出されている (exsorption)。その一部は糞とともにそのまま体外に排泄されるであろうが、大部分は腸管から再吸収され、再びリンパ系を介して血中に

戻ってくると思われる。したがって、この PenCDF の再吸収を抑制することができれば、生体に悪影響を及ぼすことなく安全に、その体外排泄を促すことができると考えられる。

この目的に合致するものとして2つの方法が考えられる。その一つは活性炭のような吸着剤の使用である。活性炭の有機化合物に対する強い吸着能についてはよく知られており、胃腸疾患や急性薬物中毒の解毒薬などとして用いられ、日本薬局方にも薬用炭として収載されている。さらに活性炭は、小腸での脂質の消化吸収に必須の胆汁酸を吸着、排泄する性質も有している(18)。胆汁酸は PenCDF のような脂溶性薬物の吸収にも必要で、活性炭による胆汁酸の吸着は、胆汁酸の有効量を低下させて PenCDF の再吸収を抑制し、PenCDF の糞中排泄量の増加をもたらすと考えられる。

一方、血清コレステロールの低下薬、コレステラミンもこの範疇の吸着剤といえる。この薬は一種の陰イオン交換樹脂で、胆汁酸の特異的吸着剤として作用し、腸管からの胆汁酸の再吸収を阻止して糞中へ排泄させてしまう。そのため胆汁酸の肝臓への流入量が減少し、コレステロールよりの胆汁酸生合成が促進され、血清コレステロールの低下をもたらすといわれている。すなわち、活性炭と同じく、胆汁酸吸着による PenCDF 再吸収の阻止という機序がまず考えられる。これに加え、コレステラミン構造中のベンゼン環は、PCB や PCDF との親和性による直接的な吸着能を生じさせるに違いない。つまり、活性炭、コレステラミンはともに PenCDF の直接的吸着に加え、その腸管からの再吸収に必要と考えられる胆汁酸の吸着による間接的機序によっても、糞中への排泄促進を行なう可能性が考えられる。

第2の方法には、PenCDF を溶解することができ、しかもそれ自体は消化管より吸収され難い脂溶性液体が考えられる。つまり、小腸管腔に出てきた PenCDF を溶解してそのまま糞中へ排泄させる方法である。この目的にはまず日本薬局方収載の流動パラフィンが候補となるであろう。流動パラフィンは、炭素数 15-20 の直鎖状飽和炭化水素の混合物で、高い脂溶性をもつ一方、消化管よりの吸収はあまりよくないことが知られている。これに対しスクアランは、コレステロール生合成の中間体スクアレンを水素添加した、炭素数 30 の分枝鎖飽和炭化水素で、分子が大きくなっているぶん、流動パラフィンより腸管吸収は低いと思われ、より効果的な PenCDF の糞中排泄の促進が期待された(19)。

以上の観点から、機構を異にする前記4種の薬物について、PenCDF 投与ラットでの3週間に亘る PenCDF の排泄促進と、毒性軽減効果を検討した(20, 21, 22)。PenCDF は強力な毒性を有しており、ラットについてその排泄量の増加とともに、毒性の低減をもたらすか否かをチェックすることが可能で、この点治療薬の追求法としても目的に合致している。なおこれまでに、有機塩素系炭化水素の排泄促進について、次のような報告がなされている。すなわち、殺虫剤クロルデコンについてコレステラミンが(16)、PCB について流動パラフィン(23)やスクアラン(24)が、それぞれラット糞中排泄量を増加させるという報告である。活性炭については羊、山羊、牡牛で、殺虫剤ディルドリンの糞中排泄促進の報告がある(25)。

4種の薬物を用いた筆者らの治療実験は、図9.1.2に示すような方法で実施された。すなわち、5週齢の Wistar 系雄性ラットに、サラダ油に溶かした PenCDF 1 mg/kg を経口投与し、8日目から28日まで各薬物を餌に混ぜて投与した。薬物投与を8日目から開始したのは、それまでには吸収された PenCDF の糞中排泄も微量、かつ一定となっているからである(8)(図9.1.1)。薬物の餌中の濃

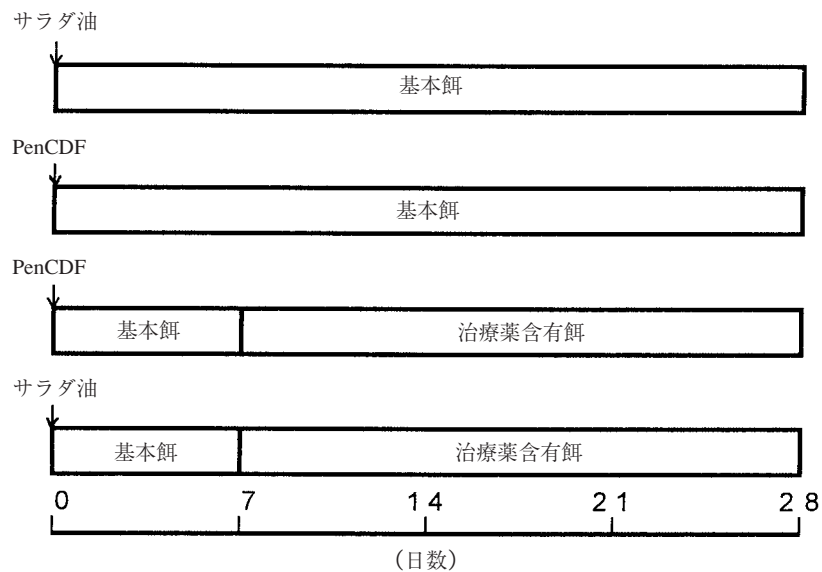


図 9.1.2. 2, 3, 4, 7, 8-PenCDF 及び治療薬含有餌の投与方法<sup>21)</sup>

表 9.1.1. 治療薬含有餌投与の3週間に於ける2, 3, 4, 7, 8-PenCDFのラット糞中への排泄量

実 験	投与餌	
	基本餌	治療薬含有餌
	投与量に対する %	
8% スクアラン <sup>22)</sup>	3.17 ± 0.32 (1.0)	9.07 ± 0.80* (2.9)
8% パラフィン <sup>21)</sup>	2.31 ± 0.39 (1.0)	4.98 ± 0.35* (2.2)
5% コレスチラミン <sup>21)</sup>	1.98 ± 0.26 (1.0)	3.62 ± 0.53* (1.8)
5% 活性炭 <sup>20)</sup>	1.96 ± 0.12 (1.0)	5.44 ± 0.25* (2.8)

各数値は3匹または4匹のラットの平均値 ± 標準誤差を、また括弧内数値は対応する基本餌群の値 (1.0) に対する相対値を示す。

\* 対応する基本餌群に対し有意差あり ( $p < 0.05$ )。

度はスクアラン、流動パラフィンでは8%、コレスチラミン、活性炭では5%とした。なお、活性炭は従来の粉末状のものではなく、粉末活性炭を寒天ゲルに包埋した活性炭ビーズを用いた。この製剤は粉末炭の飛沫性を改善して取り扱いを容易にし、しかも粉末炭の優れた吸着性を保持したものである (26)。

その結果を表 9.1.1 に示す。これから明らかなように、非治療群 (PenCDF-基本餌群) では、8日目より28日までの3週間の PenCDF の総排泄量は投与量の2-3%で、1日当たり投与量の0.1-0.15%

の PenCDF が糞中に排泄された。これに対し、治療群 (PenCDF-治療薬含有餌群) では、この3週間にスクアラン及び活性炭ビーズ投与群で非治療群の約3倍、また流動パラフィン、コレスチラミン投与群で約2倍の有意な排泄増加が認められた (20, 21, 22)。

PenCDF などの有毒多塩素化芳香族炭化水素をラットに投与すると、体重の増加抑制(体消耗)、脂質含量の増加を伴う肝肥大(脂肪肝)、及び胸線の萎縮(免疫能低下)が認められ、これらの値は PenCDF などのよい毒性指標となることが分かった (27)。すなわち、試験化合物をラットに投与し、5日後の体重、臓器重量(肝及び胸線)、並びに肝より抽出した脂質量を秤量するだけの簡便な方法で、その毒性を評価することができる。本研究の最終目的は、単に PenCDF の排泄促進作用のみではなく、油症の治療法の確立にあり、PenCDF などによる毒性を軽減できるか否かである。それ故、前記の指標を用い4薬物の治療効果も評価した。

その結果非治療群では、PenCDF を投与しない対照群にくらべ、体重増加が約50%に抑制された。しかし、この PenCDF による体重増加の抑制は、どの薬物を用いた治療群でも改善されなかった。使用した薬物は3週間の投与によって PenCDF の排泄を促進させたとはいえ、その量は投与量の4-9%に過ぎず(表9.1.1)、薬物投与を終了した28日目においても、なお肝には投与量の約40%の PenCDF が存在した。つまり、この程度の排泄増加では体重の増加抑制を改善させるには至らなかったと考えられる。

一方、臓器重量の変化には明らかな改善が認められた。28日目において非治療群の肝は対照群の約1.4倍に肥大し、胸線は約1/4に萎縮したのに対し、治療群ではいずれの薬物を用いた場合も肝肥大は軽減する傾向を示し、胸線萎縮は流動パラフィン群を除いて有意に改善された(図9.1.3)。これらの結果は、高蓄積性の多塩素化芳香族炭化水素の排泄を促すことで、その毒性の軽減が可能なことを示唆しており、油症患者に残存する PCB や PCDF を体外に追い出すことが、根本的な治療法の一つであるとの予想を裏付けるものである。

その後の研究により、流動パラフィン、スクアランは、それ自体いずれも消化管から吸収され難

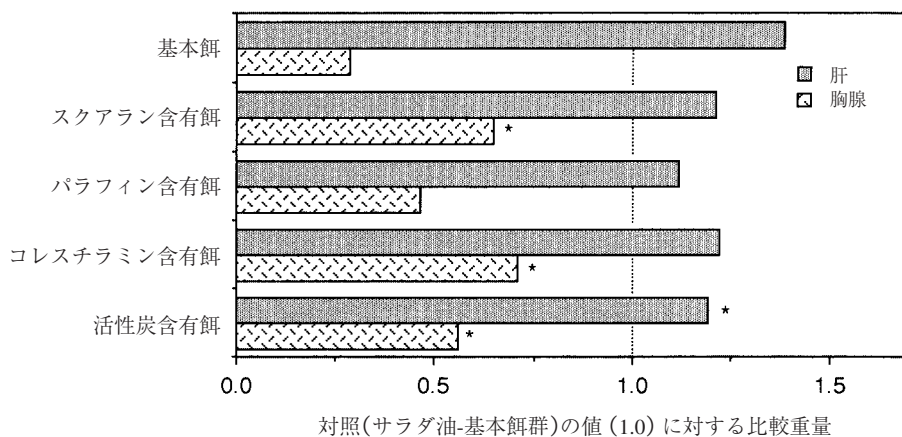


図 9.1.3. ラットにおける 2, 3, 4, 7, 8-PenCDF の毒性に及ぼす 4 治療薬の効果<sup>21)</sup>  
\* 基本餌群に対し有意差あり ( $p < 0.05$ ).

く、PenCDF を溶解して糞中へ排泄させることで、PenCDF の吸収を抑制する能力を有することが明らかにされている (21)。その強さは流動パラフィンより吸収され難いスクアランの方が大であり、その差が PenCDF の排泄効果の差となったと考えられる。活性炭とコレスチラミンの場合は、前者がより強い PenCDF 吸着能を有していることが、より大きな排泄促進効果を示す理由といえる (21)。なお、小腸管腔側の PenCDF がこれら薬物により系外に除かれることで、血液から小腸管腔への排出が促進されると考えられ、これも PenCDF の排泄促進の重要な一因と思われる。

### 9.1.3. 長期投与実験

患者体内に残留する PCB や PCDF は極めて徐々にしか排泄されておらず、薬物による排泄促進を行なったとしても、これを完全に除去し病状を回復させるには、かなり長期間を要するものと考えられる。そのため、3 週間の投与実験で特に優れた排泄促進効果を示したスクアランと活性炭ビーズについて、さらに長期(12 週)の実験を実施した (11, 28)。

実験方法は短期投与実験と同様で、今回も PenCDF を排泄促進する効果のみでなく、毒性の軽減効果についても検討した。すなわち、PenCDF を 0.1 mg/kg ずつ 2 回(実験 1 日目と 5 日目)ラットに経口投与し、実験 13 日目 (PenCDF の 2 回目投与から 8 日目)から 97 日までの 12 週間に亘って、スクアラン及び活性炭ビーズを、いずれも 1% または 5% 含有する飼料を与えた。

図 9.1.4 に示すように、非治療群では微量ずつではあるが、毎日ほぼ一定量の PenCDF の糞中排泄が認められる。これに対し治療群では、スクアラン投与を開始した直後から実験期間を通して、薬物用量に応じた PenCDF の顕著な排泄増加が認められた。ただし、日数の経過とともに体内 PenCDF 貯留量が低下するため、絶対排泄量は徐々に低下する傾向がみられた。活性炭ビーズについてもスクアランとほぼ同様の効果が認められた。表 9.1.2 に示すように、治療期間(12 週)中の PenCDF 総

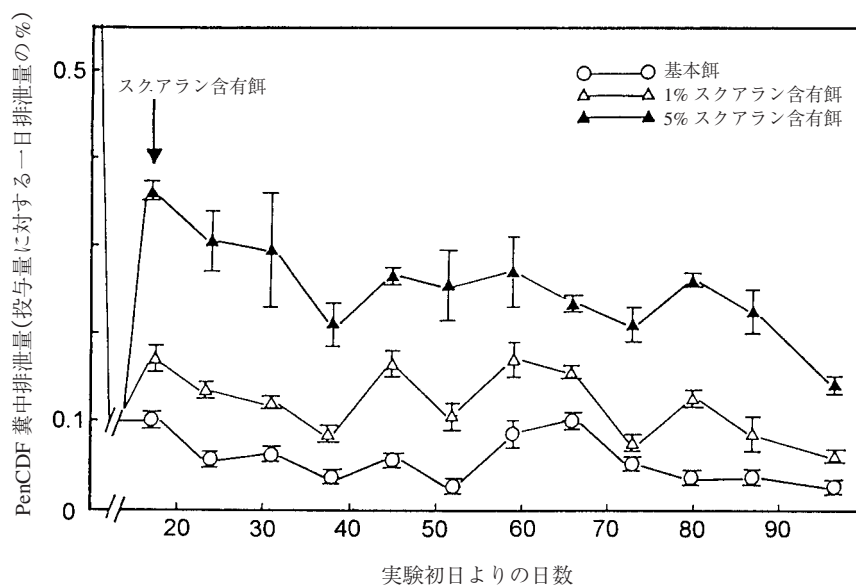


図 9.1.4. 2, 3, 4, 7, 8-PenCDF のラット糞中排泄に及ぼすスクアランの効果<sup>21)</sup>



排泄量は、1% 及び 5% スクアラン群で非治療群とくらべ、それぞれ約 2 倍と 5 倍もの増加を示した。1% と 5% 活性炭ビーズ群では、非治療群のそれぞれ約 2 倍と 4 倍の排泄となった。

両薬物の PenCDF 排泄促進効果は、表 9.1.3 に示す各治療群の肝中 PenCDF 量に反映された。つまり、実験終了時(97 日目)の肝中 PenCDF 量は両薬物の用量に依存しており、非治療群とくらべたそれぞれの減少分は、各治療群の糞中への排泄増加分(表 9.1.2)とほぼ一致した。さらに説明すると、PenCDF の 2 回目投与から 1 週間経過した実験 12 日目(治療開始前日)において、肝中 PenCDF 含量

表 9.1.2. 実験 13 日目より 97 日までの 12 週間における 2, 3, 4, 7, 8-PenCDF のラット糞中排泄に及ぼすスクアラン及び活性炭ビーズ含有餌投与の効果<sup>21)</sup>

投与餌	糞中 Pen CDF 投与量に対する %
基本餌	4.59 ± 0.08 (1.0)
1% スクアラン含有餌	10.38 ± 0.30 <sup>a</sup> (2.3)
5% スクアラン含有餌	21.63 ± 0.53 <sup>ab</sup> (4.7)
1% 活性炭含有餌	9.12 ± 0.45 <sup>a</sup> (2.0)
5% 活性炭含有餌	17.41 ± 0.60 <sup>ac</sup> (3.8)

各数値は 3 匹(基本餌群)または 4 匹のラットの平均値 ± 標準誤差を、また括弧内数値は基本餌群の値 (1.0) に対する相対値を示す。

<sup>a</sup>: 基本餌群に対し有意差あり (p < 0.05).

<sup>b</sup>: 1% スクアラン含有餌群に対し有意差あり (p < 0.05).

<sup>c</sup>: 1% 活性炭含有餌群に対し有意差あり (p < 0.05).

表 9.1.3. 2, 3, 4, 7, 8-PenCDF のラット体内分布に及ぼすスクアラン及び活性炭ビーズ含有餌 12 週間投与の効果<sup>21)</sup>

組織	実験 12 日目	実験 97 日目				
		基本餌	1% スクアラン	5% スクアラン	1% 活性炭	5% 活性炭
肝臓	66.06 ± 2.06	48.56 ± 1.72	36.16 ± 0.96 <sup>a</sup>	27.19 ± 3.67 <sup>ab</sup>	40.28 ± 1.12 <sup>a</sup>	28.85 ± 1.35 <sup>ac</sup>
血液	0.44 ± 0.04 (7.96 ± 0.71)	0.33 ± 0.07 (2.80 ± 0.57)	0.16 ± 0.01 <sup>a</sup> (1.33 ± 0.11) <sup>a</sup>	0.12 ± 0.01 <sup>ab</sup> (0.94 ± 0.03) <sup>ab</sup>	0.29 ± 0.04 (2.39 ± 0.42)	0.15 ± 0.01 <sup>ac</sup> (1.23 ± 0.09) <sup>ac</sup>
脾臓	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
胸腺	N.D.	0.01 ± 0.00	0.01 ± 0.00	0.01 ± 0.00	0.01 ± 0.00	N.D.
肺臓	N.D.	0.02 ± 0.01	0.01 ± 0.00	N.D.	N.D.	N.D.
腎臓	N.D.	0.01 ± 0.00	N.D.	N.D.	0.01 ± 0.00	N.D.
脂肪組織	0.05 ± 0.01	0.21 ± 0.05	0.11 ± 0.02	0.10 ± 0.03	0.09 ± 0.01 <sup>a</sup>	0.09 ± 0.01 <sup>a</sup>
小腸	0.05 ± 0.01	0.69 ± 0.22	0.27 ± 0.04	0.31 ± 0.05	0.59 ± 0.16	0.43 ± 0.66
皮膚	1.01 ± 0.15	2.00 ± 0.53	1.35 ± 0.41	1.32 ± 0.24	1.35 ± 0.33	0.77 ± 0.06 <sup>a</sup>

各数値は 3 匹または 4 匹のラットの分布量を PenCDF 投与量に対する % の平均値 ± 標準誤差で表したもので、括弧内数値は ppb 濃度である。

N.D.: 検出せず, <sup>a</sup>: 基本餌群に対し有意差あり (p < 0.05), <sup>b</sup>: 1% スクアラン含有餌群に対し有意差あり (p < 0.05), <sup>c</sup>: 1% 活性炭含有餌群に対し有意差あり (p < 0.05).



は投与量の約 66% で、これは消化管から吸収された PenCDF のほとんど全量に相当する。この値は非治療群では PenCDF の自然排泄により、実験終了時(実験 97 日目)に投与量の約 49% まで低下している。これに対し 1% 及び 5% スクアラン群では、それぞれ 36% 及び 27% に、また 1% 及び 5% 活性炭ビーズ群では 40% 及び 29% と、非治療群にくらべ一層の低下を示した。

このことから、両薬物は投与期間にほぼ比例して PenCDF の排泄を促進し、PenCDF が最も多く残留する肝中の濃度を低下させることが明らかとなった。表 9.1.3 には PenCDF の血中濃度も、両薬物の用量に依存して有意に低下していることが示されている。

このような両薬物による PenCDF の糞中への排泄促進、並びに肝中濃度の低下は、PenCDF の毒性指標にも有意な改善をもたらした。すなわち、図 9.1.5 に示されるように、治療開始前(実験 12 日目)にみられた肝肥大、胸線萎縮及び肝脂質量増加(脂肪肝)は、非治療群では実験終了時(97 日目)において、なおいずれも観察されるのに対し、5% スクアラン治療群ではどの毒性指標もほぼ完全に改善された。

このような毒性知見に加え、図 9.1.5 には 3-メチルコラントレン型誘導を受けた肝ミクロゾームのチトクロム P450 含量とベンゾ[a]ピレン 3-水酸化酵素(AHH)活性、並びに肝サイトゾールの DT-ジアホラーゼ活性が示してある。これらの値は肝に残留する PenCDF の量に依存するはずであり、PenCDF 含量を裏付けるものである。かくして、PenCDF 投与量の約 50% が残留する非治療群では、実験 97 日目のチトクロム P450 含量が対照群の約 2 倍、AHH 活性は約 13 倍、そして DT-ジアホラーゼ活性は約 6 倍と、依然として高い値が認められた。

これに対しスクアラン群では、これらの誘導率は非治療群にくらべ幾分低下の傾向を示したものの、一部を除き有意性は認められなかった。もっとも、スクアラン群の肝には 97 日目といえども、なおかなり高濃度の PenCDF が残留(1%, 5% スクアラン群でそれぞれ投与量の 36%, 27%)しているわけで、サラダオイルのみの対照群やサラダオイルと 5% スクアランの投与群にくらべると、各酵素の活性(量)は有意に高かった。治療期間をさらに延長すれば、残留 PenCDF 量の低下に伴いこれらの誘導量も減少して、対照群のレベルまで低下するものと期待される。なお、活性炭ビーズの毒性評価結果もスクアラン群のそれとほぼ同様であった。また、両治療群の体重増加量は対照群と非治療群の中間の値を示し、PenCDF による発育抑制に対しても両薬物は改善の傾向を示した。

スクアランの治療効果は PCDFs 投与のサルについても検討された(29, 30)。これらの研究では、カニクイザル一匹当たり 20 µg/日 の用量を週 3 回、バナナまたはリンゴに注入して 3 週間投与し、体重減少や油症様症状(眼瞼の浮腫、爪の剥離、血清トリグリセリドの上昇など)を惹起させ、これに PCDFs 投与終了後 2 週間目より、一匹当たりスクアラン 8 g/日(蒸しパンに混入)を実験終了(20 週間)まで与えた。

このスクアラン処置により、血中の PCDFs レベルは非治療群にくらべ、より速やかに低下し、かつ肝、腎及び心臓中 PCDFs 含量は、非治療群のそれぞれ 80%, 70%, 及び 62% に減少した。また肝のチトクロム P450 含量は両群で変化なかったが、AHH、アミノピリン N-脱メチル化、及び *p*-ニトロアニゾール O-脱メチル化の各活性には若干の低下がみられた。さらに、非治療群でみられた体重減少、血清トリグリセリド上昇、並びに肝の病理組織学的変化(核の萎縮及び変形、空胞形成)に対しても、スクアラン処理は一応の改善効果を示した。

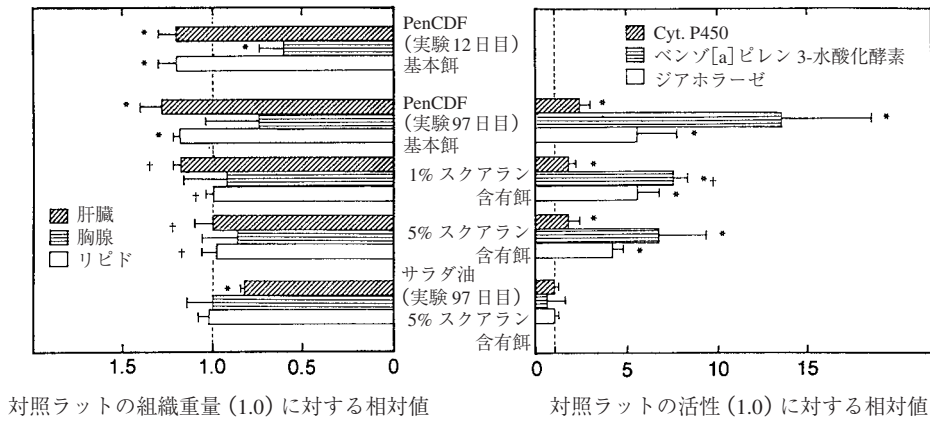


図 9.1.5. PenCDF 投与ラットの肝酵素活性(右)及び組織重量, 肝リピド含量(左)に及ぼすスクアランの効果<sup>1)</sup>  
 対照ラットの活性(平均値±標準偏差): チトクロム P450 (Cyt. P450)  $0.099 \pm 0.030$  nmole/mg protein, ベンゾ[a]ピレン (BP) 3-水酸化酵素  $0.035 \pm 0.004$  nmole 3-OH-BP/min/mg protein, DT-ジアホラーゼ  $0.110 \pm 0.086$  nmole DCPIP/min/mg protein.  
 対照ラットの組織重量(g/100 g 体重)及び肝リピド重量(mg/g 肝): 肝  $5.107 \pm 0.427$  (実験 12 日目),  $2.957 \pm 0.300$  (実験 97 日目), 胸腺  $0.272 \pm 0.022$  (実験 12 日目),  $0.126 \pm 0.022$  (実験 97 日目), 肝リピド  $45.42 \pm 4.61$  (実験 12 日目),  $46.74 \pm 4.30$  (実験 97 日目).  
 \*対照ラットに対し有意差あり ( $p < 0.05$ ). †Pen CDF 投与-非治療群に対し有意差あり ( $p < 0.05$ ).

#### 9.1.4. スクアランの安全性評価

活性炭ビーズにおいても、スクアランとほぼ同様の PenCDF の排泄促進と毒性指標の改善が認められたが、その効果はスクアランがやや優り、また適用の容易さの点からもスクアランが最も有望な治療薬候補と考えられた。ただし、その臨床应用到当たっては、脂溶性ビタミンなど生体に必須の脂質の吸収が抑制される可能性もあるので、その安全性については充分確認する必要がある。

そこでまず、ラットについて医薬品と同様の厳しい安全性評価を行なった。表 9.1.4 に示すように、ラットでは投与したスクアランのほとんどすべてが未吸収のまま糞中へ排泄され、ごく微量のみ吸収されて肝などの臓器に分布する。そのため、12 週の治療期間中及びその後において、成長カーブ、臓器重量、血液生化学的知見を含めて何らの毒性知見も観察されなかった (21)。このように、ラットについてはスクアランの高度な安全性が確立されたが、臨床应用到に先立ち、より大動物でも検討が必要と考えられ、さらにビーグル犬についてラットと同様の実験を行なった。

まずスクアラン 1,200 mg/kg をゼラチンカプセルに充填し単回投与したのち、その吸収率と体内分布について調べた。その結果、投与したスクアランの約 83% が 2 日間の糞中に排泄された。3 日目以降も糞中排泄は少量ずつ認められ、投与後 6 日間の総排泄量は約 86% であった。すなわち、ラットの場合と大きく異なり、投与量の約 10% が消化管より吸収されたことになる。

吸収されたスクアランは、1 日目に主として皮膚、体毛、肝、小腸に分布したのち、急速に皮膚、体毛へと移行する。この両組織中の濃度は 3 日目に最高に達して、投与量の 9.2% (体毛)、1.8% (皮膚) の分布量となり、6 日後にはそれぞれ 2.3%, 0.09% に低下した。肝では 1, 3, 6 日後にそれ

表 9.1.4. スクアランのラット糞中排泄<sup>21)</sup>

投与後の週数	1% スクアラン含有餌(摂取量に対する%)	5% スクアラン含有餌(摂取量に対する%)
2	103.5 ± 2.5	100.2 ± 0.9
6	106.1 ± 3.3	99.5 ± 0.8
11	97.6 ± 1.0	97.3 ± 1.8

スクアラン排泄量は各1週間分の糞について定量した。各数値は4匹のラットの平均値 ± 標準誤差を示す。

ぞれ投与量の0.48%, 0.38%, 0.36%となり, その消失速度はかなり緩慢であった。小腸では1日後約0.43%が, 6日後では0.07%になり, かなり急速に消失した。なお肺と脂肪組織への分布は痕跡程度であった(31)。これらの知見により, イヌでは投与スクアランの一部は消化管から吸収されて体内に入り, 次いで皮膚から体毛を介して速やかに体外へ排泄されるが, 肝に分布したスクアランは極めて徐々にしか消失しないことが明らかとなった。

スクアランの毒性評価については, 雌雄のイヌに毎日一回400 mg/kg及び1,200 mg/kgを13週連続経口投与し, その組織分布量の測定と亜急性毒性試験を実施した。その結果, スクアランの排泄が定常状態にあると思われる投与11週目, 13週目の糞中排泄量は前日投与量の62–87%であった。この値は単回投与と実験の投与2日目までの糞中排泄量にほぼ一致し, 連続投与においても消化管吸収率は単回投与の値におおむね一致することが分かった。

また臓器中の分布量は肝が最も高く, 次いで体毛, 皮膚の順であった。肝中の濃度が最高であったのは, 単回投与で示された肝からのスクアラン消失の緩慢さが, この連続投与での蓄積をもたらしたものと考えられる。肝に取り込まれたスクアランは, 電子顕微鏡下不規則な形状の空胞となって観察されるが, 他の細胞小器官の状態は, 対照群とくらべ特に変化は認められなかった。さらに尿, 血液の検査, 並びに血液生化学的検査などを含む種々の毒性試験においても, 特に異常は認められず, スクアランはイヌにおいても毒性学的に問題はないと考えられた(31)。

ただ, スクアラン連続投与においては, その途中から体毛がスクアラン排泄により光沢を帯び(いわゆる油毛), このことは肝中へのスクアラン蓄積傾向とともに気になる点であった。この油毛はスクアラン投与のサルにおいても観察されている(29)。この気になるイヌでのスクアラン貯留性をさらに明らかにする目的で, 一日当たりスクアラン1,200 mg/kgを2週間経口投与し, その後8週間に亘って休薬し, その間のスクアランの体内動態を検討した(32)。

その結果, スクアラン投与を開始して7日目頃から油毛が観察されたが, これは休薬して2週目頃には消失した。表9.1.5に示すように, 肝中スクアラン濃度は休薬4週目(実験42日目)に, なお約1,116 ppmの高濃度を示したのに対し, 休薬8週目(実験70日目)には約82 ppmまで低下した。これらの値は総排泄量のそれぞれ0.13–0.20%及び0.001–0.01%に相当する。休薬4週目には皮膚, 腸間膜脂肪及び小腸にも検出されているが, これらは休薬8週目にはすべて消失または減少している。

このように, イヌにおいてもラットと同様, スクアランの長期投与が安全性に特に問題はないと結論されたが, スクアランが肝に蓄積するPenCDFを糞中に排泄促進する一方で, PenCDFに代わって肝中に蓄積し, その消失にはかなり長期の休薬が必要という事実や, サル, イヌと同じように, も

表 9.1.5. スクアランのビーグル犬における組織内分布<sup>32)</sup>

組織	実験 42 日目 (ppm)	実験 70 日目 (ppm)
皮膚	120.30	N.D.
肝臓	1,115.92	81.66
肺臓	N.D.	N.D.
腎臓	N.D.	N.D.
脂肪組織	90.19	28.01 <sup>a</sup>
小腸	20.68	N.D.

スクアラン(カプセル) 1,200 mg/kg/day を実験 1 日目より 14 日までイヌに投与した。各数値は 2 匹の平均値を示す。

N.D.: 検出せず(検出限界 0.1 ppm), \*: この数値は 1 匹のみのデータ(他の 1 匹は未検出)。

しヒトでも皮膚を経由する高度の排泄があるとして、皮膚に対する症状の一時的悪化の可能性も考えられ、結局スクアランの臨床応用はこの時点では断念せざるを得なかった。

#### 9.1.5. 追加実験

前記のような理由により、スクアランより効力は多少劣っても、安全性により優れた方法の開発がさらに求められた。そこでまず考えられたのが食物繊維である。さらに、これとは吸着機構を異にするコレステラミンとの併用について、ラットでの PCB 排泄促進効果が検討された (33)。

食物繊維は日常口にしている食物の成分であり、機能性食品の一つとしての理解もある。種々の穀物、野菜の食物繊維につき PCB の吸着能を調べると、その構造中ベンゼン環を有するリグニン含量の高い米ぬか繊維が最も強いことが分かった (33)。一方、コレステラミンは医薬品(血清コレステロール低下剤)として長期連用に対する安全性がすでに確認済みであり、また前述したように、PenCDF の排泄促進効果を有することが明らかにされている。実験の結果、これらの単独使用よりも、両者を併用(10% 米ぬか繊維 + 5% コレステラミン)することで、PCB 投与ラットからの糞中への強い PCB の排泄促進(3 週間で対照の 5.7 倍)が認められた。

この結果をうけ、さらに PCDF、PCDD 投与ラットについての排泄促進効果が 10% 米ぬか繊維と 5% コレステラミンを併用して検討された。その結果、両薬物は小腸からの PCDF、PCDD の再吸収を抑制して糞中への排泄を有意に増加させることが、PCDF、PCDD 各成分ごとの分析から確認された (34)。たとえば、PCDF 中最高毒性を有する 2,3,4,7,8-PenCDF は、本法により対照の 4.2 倍の排泄増加を示すことが分かった。かくして米ぬか繊維とコレステラミンの併用が、安全で有効な臨床応用候補として結論された。ただし、PCB 等の糞便中への一日の排泄量は、体内の残留量にくらべ極めて微量に過ぎず、非治療群より数倍の排泄促進があったとしても、その体内からの完全消失には、かなりの年月を要するものと思われる。

その後の研究によれば、米ぬか、ほうれんそう等各種の食物繊維の効果もさることながら、クロレラ、スピルリナ及びクロロフィリンには、米ぬか繊維より良好な PCDD 排泄増加が認められている (35)。さらに、PCB、PCDF、PCDD を含有する油症原因油を投与したラットに、食物繊維とクロロフィルを併せもつ抹茶を 5 日間与えて、その PCB 等の吸収抑制効果が調べられた (36)。その

結果、10% 抹茶の効果は米ぬか繊維とクロレラのほぼ中間の値を示した。さらにクロロフィル含量の多い緑色野菜(小松菜、みつば、ほうれんそう等)にも、これらに匹敵する高い効果が見いだされている(37)。

以上のことを勘案すると、日常的に緑色野菜や抹茶などを多めに摂取することは、体内残留のPCB及び関連物質の体内からの排泄促進につながるということが出来る。このことは、単に油症患者を対象とするのみならず、現在問題となっている一般人のダイオキシン類の汚染対策にも応用しうるものと考えられる。

## 文 献

- 1) Kimura, N. T., Baba, T. (1973) Neoplastic changes in the rat liver induced by polychlorinated biphenyl. *Gann* 64, 105-108.
- 2) Nagasaki, H., Tomii, S., Mega, T., et al. (1972) Hepatocarcinogenicity of polychlorinated biphenyls in mice. *Gann* 63, 805.
- 3) Nishizumi, M. (1989) Carcinogenicity of 2, 3, 4, 7, 8-pentachlorodibenzofuran and 1, 2, 3, 4, 7, 8-hexachlorodibenzofuran in rats. *Fukuoka Acta Med.* 80, 240-245.
- 4) Kociba, R. J., Keyes, D. G., Beyer, J. E., et al. (1978) Results of a two-year chronic toxicity and oncogenicity study of 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 46, 279-303.
- 5) Ikeda, M., Kuratsune, M., Nakamura, Y., et al. (1987) A cohort study on mortality of Yusho patients. — A preliminary report —. *Fukuoka Acta Med.* 78, 297-300.
- 6) Yoshihara, S., Nagata, K., Yoshimura, H., et al. (1981) Inductive effect on hepatic enzymes and acute toxicity of individual polychlorinated dibenzofuran congeners in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 59, 580-588.
- 7) Masuda, Y., Yoshimura, H. (1984) Polychlorinated biphenyls and dibenzofurans in patients with Yusho and their toxicological significance: A review. *J. Ind. Med.* 5, 31-44.
- 8) Yoshimura, H., Kuroki, J., Koga, N., et al. (1984) High accumulation of 2, 3, 4, 7, 8-pentachlorodibenzofuran to hepatic microsomes of rats. *J. Pharm. Dyn.* 7, 414-419.
- 9) Kuroki, J., Koga, N., Yoshimura, H. (1986) High affinity of 2, 3, 4, 7, 8-pentachlorodibenzofuran to cytochrome P450 in the hepatic microsomes of rats. *Chemosphere* 15, 731-738.
- 10) Yoshimura, H., Yoshihara, S., Koga, N., et al. (1985) Inductive effect on hepatic enzymes and toxicity of congeners of PCBs and PCDFs. *Environ. Health Perspect.* 59, 113-119.
- 11) Oguri, K., Kamimura, H., Koga, N., et al. (1987) Mechanism for stimulated fecal excretion of 2, 3, 4, 7, 8-pentachlorodibenzofuran in rats by treatment with squalene. *Chemosphere* 16, 1707-1712.
- 12) Yoshimura, H., Yamamoto, H. (1975) A novel route of excretion of 2, 4, 3', 4'-tetrachlorobiphenyl in rats. *Bull. Environ. Contamin. Toxicol.* 13, 681-688.
- 13) 吉村英敏, 山本弘明, 木下春喜(1974) PCBの代謝に関する研究(第5報) 2, 4, 3', 4'-テトラクロロビフェニル代謝物の胆汁中排泄について. *福岡医誌* 65, 12-16.
- 14) Williams, R. T., Millburn, P., Smith, R. L. (1965) The influence of enterohepatic circulation on toxicity of drugs. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 123, 110-124.
- 15) Pittman, K., Weiner, M., Treble, D. H. (1976) Mirex kinetics in rhesus monkey. *Drug Metab. Dispos.* 4, 288-295.
- 16) Boylan, J. J., Egle, J. L., Guzelian, P. S. (1978) Cholestyramine: Use as a new therapeutic approach for chlordecone poisoning. *Science* 199, 893-895.
- 17) Boylan, J. J., Cohn, W. T., Egle, J. L., et al. (1979) Excretion of chlordecone by the gastrointestinal tract: Evidence for nonbiliary mechanism. *Clin. Pharmacol. Therap.* 25, 579-585.
- 18) Nakano, N. I., Funada, S., Honda, Y., et al. (1984) In vitro adsorption characteristics of bile salt anions by activated charcoal beads for oral administration. *Chem. Pharm. Bull.* 32, 4096-4102.
- 19) Albro, P. W., Fishbein, L. (1970) Absorption of aliphatic hydrocarbons by rats. *Biochim. Biophys. Acta.* 219, 437-446.



- 20) Yoshimura, H., Kamimura, H., Oguri, K., et al. (1986) Stimulating effect of activated charcoal beads on fecal excretion of 2, 3, 4, 7, 8-pentachlorodibenzofuran in rats. *Chemosphere*. 15, 219–227.
- 21) 神村英利, 吉村英敏 (1987) 油症原因物質の排泄促進. 福岡医誌 78, 266–280.
- 22) 吉村英敏, 神村英利, 小栗一太, 等 (1985) 高毒性 2, 3, 4, 7, 8-pentachlorodibenzofuran のラット糞中排泄に及ぼすスクアランの効果. 福岡医誌 76, 184–189.
- 23) Richter, E., Lay, J. P., Klein, W., et al. (1979) Paraffin-stimulated excretion of 2, 4, 6, 2', 4'-pentachloro[<sup>14</sup>C]phenyl by rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 50, 17–23.
- 24) Richter, E., Schaefer, S. G., Fichtl, B. (1983) Stimulation of the fecal excretion of 2, 4, 5, 2', 4', 5'-hexachlorobiphenyl in rats by squalane. *Xenobiotica* 13, 377–343.
- 25) Nilson, K. A., Cook, R. M. (1970) Use of activated carbon as antidote for pesticide poisoning in ruminants. *J. Agr. Food Chem.* 18, 437–440.
- 26) Nakano, N. I., Shimamori, Y., Umehashi, M., et al. (1984) Preparation and drug adsorption characteristics of activated charcoal beads suitable for oral administration. *Chem. Pharm. Bull.* 32, 699–707.
- 27) Yoshimura, H., Yoshihara, S., Ozawa, N., et al. (1979) Possible correlation between induction modes of hepatic enzymes by PCBs and their toxicity in rats. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 320, 179–192.
- 28) Kamimura, H., Koga, N., Oguri, K., et al. (1988) Enhanced fecal excretion of 2, 3, 4, 7, 8-pentachlorodibenzofuran in rats by a long-term treatment with activated charcoal beads. *Xenobiotica* 18, 585–592.
- 29) 榎本 隆, 堀伸二郎, 尾花裕孝 (1985) PCDFs 中毒サルに対する 13-cis retinoic acid 及びスクアランの治療に関する研究. 福岡医誌 76, 190–195.
- 30) 堀伸二郎, 尾花裕孝, 榎本 隆 (1987) PCDFs 中毒サルに対するスクアランの治療に関する研究. 福岡医誌 78, 281–285.
- 31) 神村英利, 古賀信幸, 小栗一太, 等 (1989) イヌにおけるスクアランの体内動態と安全性. 福岡医誌 80, 269–280.
- 32) 神村英利, 瀨上勝野, 井上秀顕, 等 (1991) スクアランのビーグル犬における 2 週間経口投与による残留試験. 福岡医誌 82, 300–304.
- 33) 竹中重幸, 森田邦正, 高橋克巳 (1991) 米ぬかファイバーおよびコレステラミンを用いたラット糞便中への排泄促進. 福岡医誌 82, 310–316.
- 34) 森田邦正, 平川博仙, 松枝隆彦, 等 (1993) ラットにおける食物繊維の PCDF 及び PCDD 排泄促進効果. 福岡医誌 84, 273–281.
- 35) 森田邦正, 松枝隆彦, 飯田隆雄 (1997) ラットにおける polychlorinated dibenzo-*p*-dioxins の糞中排泄に対するクロレラ, スピルリナ及びクロロフィリンの効果. 衛生化学 43, 42–47.
- 36) 森田邦正, 松枝隆彦, 飯田隆雄 (1997) ラットにおける PCB, PCDF 及び PCDD の消化管吸収に及ぼす抹茶の効果. 福岡医誌 88, 162–168.
- 37) 森田邦正, 松枝隆彦, 飯田隆雄 (1999) ラットにおける PCDD 及び PCDF の消化管吸収に及ぼす緑色野菜の効果. 福岡医誌 90, 171–183.

## 9.2. PCBs および PCDFs の体外排泄促進

飯田隆雄

### 9.2.1. 油症原因油および油症患者組織中の PCBs, PCDFs およびその関連物質

PCBs, PCDFs およびその関連物質の体外排泄促進法を臨床的に検討する前に、油症患者が摂取した原因油中の塩素系化合物を広く検索した。油症患者が使用した原因油中の PCDDs, PCDFs および PCBs の同族体を、<sup>13</sup>C で標識した内部標準物質を用いて高分解能ガスクロマトグラフ・高分解能質量分析計で正確に測定した。表 9.2.1 に示すように多くの PCDDs (29 同族体) および PCDFs (56 同族体) が原因米ぬか油から検出され、PCDDs および PCDFs の総濃度は、それぞれ、700 ng/g および 7,900 ng/g であった。また、表 9.2.2 に示すように、132 種類の PCB 同族体が認められ、その濃度の合計は 745 μg/g であった。PCDFs は実験動物および人間の双方に対して非常に高毒性の化合物であることはよく知られており、患者の PCDFs 濃度レベルを測定することは患者体内に今も残留している PCDFs 濃度と油症症状の関係を把握するために特に重要と考えられた。

1986 年に 18 名の油症患者と 11 名の健常人(彼らはすべてボランティアである)の腹部皮下脂肪組織を採取し PCDFs の分析を行なった (1)。その結果を表 9.2.3 および表 9.2.4 に示す。油症患者の脂肪組織中から検出された PCDFs の主な化合物は 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF と 1, 2, 3, 4, 7, 8- および 1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDFs であった。血中の PCBs のガスクロマトグラムピークパターンが A タイプを示す典型的な油症患者 7 名では、それらの化合物濃度は 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF が 160–3,000 pg/g, 1, 2, 3, 4, 7, 8-HxCDF が 51–1,000 pg/g および 1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDF が 16–220 pg/g であった。健常人においては 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF が 5 名のみで 16–39 pg/g の濃度レベルで検出された。この典型的油症患者 7 名の PCDFs の平均値は 1,900 pg/g で、それは、11 名の健常人の 16 pg/g に比べて 100 倍以上高値であった。おそらく、これらの患者組織中の高濃度の PCDFs は、油症症状の重要な要因と考えられる。表 9.2.3 に示すように、血中の PCBs のガスクロマトグラムピークパターンが BC や C タイプを示す患者脂肪組織の PCDFs の濃度レベルが、A タイプの患者に比べて非常に低かったことも注目される。

これら 7 名の患者と 8 名の健常人の皮下脂肪組織については、PCDDs と coplanar PCBs (Co-PCBs) も測定された (2)。油症患者の皮下脂肪組織では表 9.2.5 に示すように、1, 2, 3, 7, 8-PeCDD, 1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDD および OCDD の濃度レベルは、それぞれ、24–65 pg/g, 56–400 pg/g および 73–430 pg/g であった。これらの PCDDs について、2, 3, 7, 8-TCDD 換算係数 (TEFs) (3, 4) を用いて計算した 2, 3, 7, 8-TCDD 当量 (TEQ) 値は 21–68 pg/g の範囲であった。一方、健常人の脂肪組織では、表 9.2.6 に示すように、2, 3, 7, 8-TCDD, 1, 2, 3, 7, 8-PeCDD, 1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDD および OCDD はそれぞれ、1–5 pg/g, 4–18 pg/g, 21–130 pg/g および 180–1,300 pg/g の範囲で検出され、TEFs によって計算された TEQ 値は 2–10 pg/g の範囲であった。また、油症患者の脂肪組織から、3, 3', 4, 4'-TCB,



表 9.2.1. 油症原因ライソオイル中の PCDDs および PCDFs の濃度 (ng/g)

同族体	濃度	同族体	濃度	同族体	濃度
1, 3, 6, 8-TCDD	1.1	1, 3, 6, 8-TCDF	11	1, 3, 4, 6, 9-PenCDF	1.3
1, 3, 7, 9-TCDD	0.98	1, 3, 7, 8-/1, 3, 7, 9-TCDF	15	1, 2, 3, 4, 8-/1, 2, 3, 7, 8-PenCDF	390
1, 3, 7, 8-TCDD	0.76	1, 3, 4, 7-TCDF	33	1, 2, 3, 4, 6-PenCDF	120
1, 2, 4, 7-/1, 2, 4, 8-/1, 3, 6, 9-TCDD	0.59	1, 4, 6, 8-TCDF	34	1, 2, 3, 7, 9-PenCDF	<0.1
1, 2, 6, 8-TCDD	0.26	1, 2, 4, 7-/1, 3, 6, 7-TCDF	240	1, 2, 3, 6, 7-PenCDF	46
1, 4, 7, 9-TCDD	0.82	1, 3, 4, 8-TCDF	29	1, 2, 4, 6, 9-/2, 3, 4, 8, 9-PenCDF	160
2, 3, 7, 8-TCDD	<0.1	1, 2, 4, 8-/1, 3, 4, 6-TCDF	150	1, 3, 4, 8, 9-PenCDF	4.3
1, 2, 3, 7-TCDD	0.31	1, 2, 4, 6-/1, 2, 6, 8-TCDF	110	1, 2, 4, 8, 9-PenCDF	<0.1
1, 2, 3, 4-/1, 2, 3, 8-/1, 2, 4, 6-/1, 2, 4, 9-TCDD	0.27	1, 4, 7, 8-/1, 3, 6, 9-/1, 2, 3, 7-TCDF	64	1, 2, 3, 6, 9-PenCDF	89
1, 2, 3, 6-/1, 2, 7, 9-TCDD	0.43	1, 2, 3, 4-/1, 6, 7, 8-TCDF	67	2, 3, 4, 6, 8-PenCDF	4.0
1, 2, 7, 8-/1, 4, 6, 9-TCDD	<0.1	1, 2, 3, 6-/1, 2, 3, 8-/1, 4, 6, 7-/2, 4, 6, 8-TCDF	79	1, 2, 3, 4, 9-PenCDF	5.6
1, 2, 3, 9-TCDD	<0.1	1, 3, 4, 9-TCDF	<0.1	2, 3, 4, 7, 8-PenCDF	590
1, 2, 6, 9-TCDD	<0.1	1, 2, 7, 8-TCDF	53	1, 2, 3, 8, 9-PenCDF	<0.1
1, 2, 6, 7-TCDD	<0.1	1, 2, 6, 7-/1, 2, 7, 9-TCDF	170	2, 3, 4, 6, 7-PenCDF	390
1, 2, 8, 9-TCDD	<0.1	1, 4, 6, 9-TCDF	<0.1	1, 2, 3, 4, 6, 8-HxCDF	79
1, 2, 4, 6, 8-/1, 2, 4, 7, 9-PenCDD	38	1, 2, 4, 9-TCDF	<0.1	1, 3, 4, 6, 7, 8-/1, 3, 4, 6, 7, 9-HxCDF	140
1, 2, 3, 6, 8-PenCDD	28	2, 3, 6, 8-TCDF	99	1, 2, 4, 6, 7, 8-HxCDF	120
1, 2, 4, 7, 8-PenCDD	3.6	2, 4, 6, 7-TCDF	510	1, 2, 4, 6, 7, 9-HxCDF	3.3
1, 2, 3, 7, 9-PenCDD	16	1, 2, 3, 9-TCDF	<0.1	1, 2, 3, 4, 7, 8-/1, 2, 3, 4, 7, 9-HxCDF	640
1, 2, 3, 4, 7-/1, 2, 4, 6, 9-PenCDD	2.1	2, 3, 4, 7-TCDF	<0.1	1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDF	110
1, 2, 3, 7, 8-PenCDD	7.9	1, 2, 6, 9-TCDF	<0.1	1, 2, 4, 6, 8, 9-HxCDF	<0.1
1, 2, 3, 6, 9-PenCDD	1.0	2, 3, 7, 8-TCDF	90	1, 2, 3, 6, 7, 9-HxCDF	560
1, 2, 4, 6, 7-/1, 2, 4, 8, 9-PenCDD	2.8	2, 3, 4, 8-TCDF	270	1, 2, 3, 6, 7, 9-HxCDF	<0.1
1, 2, 3, 4, 6-PenCDD	0.12	2, 3, 4, 6-TCDF	64	1, 2, 3, 4, 6, 9-/1, 2, 3, 6, 8, 9-HxCDF	8.0
1, 2, 3, 6, 7-PenCDD	1.2	2, 3, 6, 7-TCDF	82	1, 2, 3, 7, 8, 9-HxCDF	2.3
1, 2, 3, 8, 9-PenCDD	<0.1	3, 4, 6, 7-TCDF	9.4	1, 2, 3, 4, 8, 9-HxCDF	6.6
1, 2, 3, 4, 6, 8-/1, 2, 4, 6, 7, 9-/1, 2, 4, 6, 8, 9-HxCDD	160	1, 2, 8, 9-TCDF	<0.1	2, 3, 4, 6, 7, 8-HxCDF	75
1, 2, 3, 6, 7, 9-/1, 2, 3, 6, 8, 9-HxCDD	120	1, 3, 4, 6, 8-PenCDF	39	1, 2, 3, 4, 6, 7, 8-HpCDF	180
1, 2, 3, 4, 7, 8-HxCDD	12	1, 2, 4, 6, 8-PenCDF	46	1, 2, 3, 4, 6, 7, 9-HpCDF	8.8
1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDD	51	1, 3, 6, 7, 8-PenCDF	89	1, 2, 3, 4, 7, 8, 9-HpCDF	1.4
1, 2, 3, 4, 6, 9-HxCDD	3.7	1, 3, 4, 7, 8-PenCDF	3.7	1, 2, 3, 4, 7, 8, 9-HpCDF	3.2
1, 2, 3, 7, 8, 9-HxCDD	32	1, 3, 4, 7, 9-/1, 2, 3, 6, 8-PenCDF	130	1, 2, 3, 4, 6, 7, 9-OCDF	190
1, 2, 3, 4, 6, 7-HxCDD	7.9	1, 2, 4, 7, 8-PenCDF	360		
1, 2, 3, 4, 6, 7, 9-HpCDD	69	1, 2, 4, 7, 9-/1, 3, 4, 6, 7-PenCDF	67		
1, 2, 3, 4, 6, 7, 8-HpCDD	84	1, 2, 4, 6, 7-PenCDF	300		
1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9-OCDD	55	1, 2, 3, 4, 7-/1, 4, 6, 7, 8-PenCDF	820		

表 9.2.2. 油症原因ライソオイル中の PCBs 濃度 (ng/g)

IUPAC#	濃度	IUPAC#	濃度	IUPAC#	濃度	IUPAC#	濃度	IUPAC#	濃度
Mono-CB		37	6,700	94	<1	144,147	230	174	1,700
1	14	Tetra-CB		102,98,93,95	530	139,149	5,000	181	410
2	0.92	54	4.5	88,91,121	<1	140,143	<1	177	880
3	12	50	<1	92	150	133,134	610	171	1,600
Di-CB		53	44	84	250	131,142	<1	173	380
10,4	99	51	190	89,90	1,600	146,165	2,400	172	920
9,7	20	45	520	101	15,000	153,161	13,000	192	<1
6	59	69,46	250	99,113	4,700	132,168	5,800	180	6,700
8,5	700	52,73	10,000	112,119	<1	141	3,800	193	570
14	16	49,43	7,800	83	<1	137	1,700	191	<1
11	270	47,48,75,65,62	6,900	86,97,109,117,125	20,000	130	2,400	170	5,300
12,13	190	44,59	11,000	87,111,115,116	49,000	163,164	<1	190	1,800
15	260	42	3,700	85,120	<1	138	22,000	189	820
Tri-CB		72,71,41	6,600	110	48,000	158,160	7,200	Octa-CB	
19	440	64,68	15,000	82	8,000	129	5,700	202	130
30	<1	40,57	2,400	124	3,600	166	1,900	200,204	92
18	10,000	67,58	980	107,108	7,100	159	760	197	69
17	2,600	63	2,300	123	2,800	162	480	200	310
24,27	430	74,61	30,000	106,118	62,000	128,167	8,900	198	160
32	6,000	76,70,80	63,000	114	6,500	156	9,400	199	510
16	<1	66	54,000	122	<1	157	2,700	196,203	1,500
23,34	26	55	470	105,127	3,100	169	46	195	580
29	23	60	32,000	126	1,200	Hepta-CB		194	930
26	1,800	56	22,000	Hexa-CB		188	4.5	205	230
25	440	79	460	155	<1	184	16	Nona-CB	
31	48,000	78	660	150	<1	179	310	208	85
28	<1	81	1,300	152	22	176	450	207	90
20,21,33	11,000	77	13,000	145	19	186	34	206	370
22	6,900	Penta-CB		148	45	178	270	Deca-CB	
36	1,100	104	<1	136	800	175	250	209	54
39	630	96	2.0	154	620	182,187	1,200		
38	1,700	103	<1	151	800	183	1,800		
35	370	100	<1	135	860	185	800		

表 9.2.3. 油症患者皮下脂肪組織中の PCDFs および PCBs 濃度 (1986 年)

No.	年齢	性別	PCDFs (pg/g)					PCBs (ng/g)	PCDFs/PCBs (%)	血中 PCB パターン <sup>a</sup> のタイプ
			2,3,7,8-TCDF	2,3,4,7,8-PenCDF	1,2,3,4,7,8-HxCDF	1,2,3,6,7,8-HxCDF	Total PCDFs			
1	50	F	18	3,000	1,000	220	4,200	5,700	0.074	A
2	54	M	N.D.	2,400	900	170	3,500	2,400	0.15	A
3	55	F	N.D.	2,000	230	64	2,300	1,200	0.19	A
4	45	F	N.D.	1,400	590	120	1,700	2,300	0.14	A
5	43	F	N.D.	710	120	37	870	1,300	0.067	A
6	45	M	N.D.	240	51	16	310	1,200	0.025	A
7	50	M	N.D.	160	54	22	220	1,000	0.024	A
8	54	M	N.D.	140	N.D.	N.D.	140	1,300	0.011	BC
9	64	M	N.D.	100	N.D.	N.D.	100	1,700	0.0059	C
10	59	F	11	75	4	N.D.	90	980	0.0092	C
11	60	M	5	61	N.D.	N.D.	66	1,800	0.0037	C
12	58	F	4	55	4	N.D.	63	1,500	0.0042	C
13	62	F	N.D.	59	N.D.	N.D.	59	1,100	0.0054	C
14	62	F	8	52	3	N.D.	63	1,400	0.0045	C
15	57	M	N.D.	55	N.D.	N.D.	55	900	0.0061	C
16	47	M	N.D.	15	N.D.	N.D.	15	820	0.0061	BC
17	54	M	N.D.	12	N.D.	N.D.	12	580	0.0018	C
18	48	F	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	1,100		C

<sup>a</sup>: PCBs の血中ガスクロマトグラムパターン, N.D.: 不検出  
M; 男性, F; 女性

表 9.2.4. 健康人皮下脂肪組織中の PCDFs および PCBs 濃度 (1986 年)

No.	年齢	性別	PCDFs (pg/g)					PCBs (ng/g)	PCDFs/PCBs (%)	血中 PCB パターン <sup>a</sup> のタイプ
			2,3,7,8-TCDF	2,3,4,7,8-PenCDF	1,2,3,4,7,8-HxCDF	1,2,3,6,7,8-HxCDF	Total PCDFs			
1	61	M	19	39	N.D.	N.D.	58	1,200	0.0048	C
2	45	M	N.D.	31	N.D.	N.D.	31	580	0.0053	C
3	45	M	N.D.	21	N.D.	N.D.	21	900	0.0023	C
4	56	M	N.D.	16	N.D.	N.D.	16	1,200	0.0013	C
5	53	F	N.D.	16	N.D.	N.D.	16	660	0.0024	C
6	60	M	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	1,300		BC
7	61	F	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	930		C
8	47	M	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	920		C
9	58	M	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	970		C
10	40	M	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	710		C
11	29	M	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	440		C

<sup>a</sup>: PCBs の血中ガスクロマトグラムパターン, N.D.: 不検出  
M; 男性, F; 女性

表 9.2.5. 油症患者皮下脂肪組織中の PCDDs, PCDFs および Co-PCBs 濃度のレベル (pg/g)

No.	1	2	3	4	5	6	7	平均	標準偏差
年齢	55	50	45	54	50	45	43	49	5
性別	F	M	F	M	F	M	F		
2, 3, 7, 8-TCDD	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
1, 2, 3, 7, 8-PenCDD	24	38	65	53	56	35	25	42	16
1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDD	130	60	190	210	400	56	84	161	121
OCDD	120	73	430	140	120	120	120	160	121
2, 3, 7, 8-TCDF	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
2, 3, 4, 7, 8-PenCDF	2,000	160	1,400	2,400	3,000	240	71	1,300	1,200
1, 2, 3, 4, 7, 8-HxCDF	230	54	590	900	1,000	51	120	421	407
1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDF	120	73	430	140	120	120	120	160	121
1, 2, 3, 4, 6, 7, 8-HpCDF	29	33	110	0	0	0	72	35	42
3, 4, 3', 4'-TCB	6	13	29	8	8	9	8	12	8
3, 4, 5, 3', 4'-PenCB	63	72	130	44	32	75	73	70	31
3, 4, 5, 3', 4', 5'-HxCB	300	220	570	190	160	470	1,100	440	350
Total PCDDs	270	170	690	400	580	210	230	360	200
Total PCDFs	2,400	320	2,500	3,400	4,100	410	380	1,900	1,600
Total Co-PCBs	370	310	730	240	200	550	1,200	510	350
PCDDs TEQ	25	25	52	48	68	23	21	37	18
PCDFs TEQ	1,000	93	800	1,300	1,600	140	60	720	630
Co-PCBs TEQ	9	9	19	6	5	12	19	11	6
Total TEQ	1,100	130	870	1,400	1,700	170	99	770	650

N.D.: 不検出 M; 男性, F; 女性

表 9.2.6. 健常人皮下脂肪組織中の PCDDs, PCDFs および Co-PCBs 濃度のレベル

No.	1	2	3	4	5	6	7	8	平均	標準偏差
年齢	19	24	2	41	52	20	20	47	29	17
性別	M	M	M	M	M	M	F	M		
2, 3, 7, 8-TCDD	1	2	5	3	3	3	2	1	3	1
1, 2, 3, 7, 8-PenCDD	7	10	15	13	18	17	14	4	12	5
1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDD	130	120	68	55	72	120	79	21	83	35
OCDD	280	550	790	1,300	180	320	520	250	530	400
2, 3, 7, 8-TCDF	1	2	7	2	2	1	3	1	2	2
2,3,4,7,8-PenCDF	9	15	29	31	30	19	14	8	19	9
1, 2, 3, 4, 7, 8-HxCDF	3	6	11	13	7	6	7	7	8	3
1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDF	5	6	12	20	8	8	7	3	9	5
1, 2, 3, 4, 6, 7, 8-HpCDF	3	6	4	8	3	4	5	2	4	2
3, 4, 3', 4'-TCB	5	5	8	9	6	7	6	3	6	2
3, 4, 5, 3', 4'-PenCB	59	83	180	160	280	83	190	41	140	82
3, 4, 5, 3', 4', 5'-HxCB	58	79	100	100	200	120	82	47	98	47
Total PCDDs	420	680	870	1,400	270	460	610	280	620	390
Total PCDFs	21	35	47	46	39	26	24	16	32	12
Total Co-PCBs	120	170	290	270	490	210	280	91	240	120
PCDDs TEQ	5	7	9	8	10	10	8	2	7	3
PCDFs TEQ	5	8	15	16	15	10	7	4	10	5
Co-PCBs TEQ	6	9	19	17	30	10	20	5	14	9
Total TEQ	16	24	43	41	55	29	36	11	32	15

M; 男性, F; 女性

3, 3', 4, 4', 5-PenCB および 3, 3', 4, 4', 5, 5'-HxCB が、それぞれ、6–29 pg/g, 32–130 pg/g および 160–1,100 pg/g の濃度範囲で検出され、これらの Co-PCBs の TEQ 値は 9–19 pg/g であった。さらに、Co-PCBs は健常人の脂肪組織からも、それぞれ、3–9 pg/g, 41–280 pg/g および 47–200 pg/g の濃度範囲で検出され、Co-PCBs の TEQ 値は 5–30 pg/g であった。これらをまとめると、TEFs で計算された PCDDs, PCDFs および Co-PCBs の TEQ 値は油症患者では平均で、それぞれ、37 pg/g, 720 pg/g および 19 pg/g であり、健常人では、それぞれ、7 pg/g, 10 pg/g および 14 pg/g であった。それ故、PCDFs は今でも油症の様々な症状の最も重要な要因と考えられ、これらの化合物の排泄促進は油症患者の根本的な治療法になると考えられた。

荒木 (5) は、マウスでの実験で、コレステラミンの投与が消化管内での PCBs の再吸収を減少させることを示した。その後、スクワラン、流動パラフィンおよび活性炭ビーズを用いて動物中に残留しているこれらの化合物を糞中に排泄促進させる多くの実験が行なわれた。吉村と山本 (6) はラットに投与された 2, 3', 4, 4'-TCB のような塩素化芳香族炭化水素は腸管壁を通して徐々に糞中に排泄されるが、胆汁中には検出されないことを報告した。吉村ら (7) は、また、2, 3, 4, 7, 8-PenCDF の糞中排泄はスクワランの投与によって、再吸収が阻害されることを報告した。他方、Boylan ら (8) はクロルデコン (Kepone) によって惹き起こされた慢性の症例において、血液および脂肪中に残留するクロルデコンは陰イオン交換樹脂であるコレステラミンの経口投与により糞中排泄が促進されると報告した。それは、脂溶性化合物である PCDFs による慢性中毒の治療法として有効と考えられた。神村と吉村 (9) はラットによる動物実験の結果から、PCDFs はコレステラミン、活性炭ビーズ、流動パラフィンおよびスクワランの経口投与により排泄が促進され、これらの薬剤は PCDFs の糞中排泄を 1.8–2.9 倍促進すると報告した。さらに、竹中ら (10) はラットを用いた実験で米ぬか繊維とコレステラミンの併用投与で PCBs の糞中排泄が 5.4 倍促進されることを報告した。一方、一人ひとりの患者の体内に残留する PCDFs および PCBs を把握するため、これら化合物の脂肪組織および血中濃度が測定され、さらに糞中排泄量も把握された (11)。これらの結果と動物実験の検討結果から判断して、九州大学油症治療研究班は油症患者でのコレステラミン単独あるいは米ぬか繊維との併用投与による PCDFs および PCBs の排泄を促進するため臨床的な治療実験を行なった (12, 13)。同様の臨床治療実験は台湾の Yucheng 患者に対しても行なわれた (14)。

### 9.2.2. 血液、皮下脂肪および糞中の PCDFs および PCBs レベル

事件後 22 年たった時点で患者の血液、皮下脂肪および糞中の PCDFs および PCBs を測定し、血液および脂肪中に残留する PCDFs および PCBs 濃度レベルと糞中への排泄量の関係について検討した。

#### 9.2.2.1. 血中の PCDFs および PCBs 濃度レベル

表 9.2.7 は油症患者と健常人の血中 PCDFs および PCBs の濃度レベルを示す。患者の 2, 3, 4, 7, 8-PenCDF (PenCDF) と 1, 2, 3, 4, 7, 8- および 1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDFs (HxCDFs) は、それぞれ、0.2–6.6 pg/g および 0.2–6.1 pg/g であった。これらの値は、健常人の最高値と比べても 2–73 倍および 2–61 倍であった。患者 OM と YM は重度の被害を受けており、PenCDF と HxCDFs は他の患者より

も遙かに高濃度であった。また、これらの PCDFs 濃度は女性の方が男性よりも高濃度であった。患者血中の 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8-HpCDF は 0.2–0.6 pg/g で、PenCDF および HxCDFs より低濃度であったが、それは健常人の最高値の 2–6 倍の濃度であった。

血中の PCBs 濃度は OM で 12 ng/g, YM で 22 ng/g であった。一方、その他の 4 名の患者では 7 ng/g 以下であり、健常人の値と同じ程度の濃度レベルであった。

#### 9.2.2.2. 皮下脂肪組織中 PCDFs および PCBs 濃度レベル

表 9.2.8 に示すように患者の脂肪組織中 PenCDF および HxCDFs の濃度レベルは、それぞれ、100–1,730 pg/g および 110–1,440 pg/g であり、それらは健常人の最高値と比べて 4–64 倍および 3–41 倍高い値であった。2, 3, 7, 8-TCDF も 18–34 pg/g 検出され、それらは健常人の最高値と比べ 1.5–3 倍高

表 9.2.7. 油症患者および健常人血中の PCDFs および PCBs 濃度レベル

試料	性別	年齢	重量 (g)	PCDFs (pg/g)				PCBs (ng/g)	
				TCDF <sup>a</sup>	PenCDF <sup>b</sup>	HxCDF <sup>c</sup>	HpCDF <sup>d</sup>		
患者	OM	M	58	15	NA <sup>e</sup>	4.6	5.3	0.4	12
	YM	F	54	14	NA <sup>e</sup>	6.6	6.1	0.4	22
	MK	M	54	13	NA <sup>e</sup>	0.3	0.3	0.2	3
	TK	F	49	10	NA <sup>e</sup>	2.2	2.6	0.6	7
	TM	M	49	15	NA <sup>e</sup>	0.2	0.2	0.2	3
	EM	F	47	14	NA <sup>e</sup>	0.9	0.4	0.3	4
健常人	YY	F	57	96	NA <sup>e</sup>	0.05	0.04	0.1	4
	KT	M	65	53	NA <sup>e</sup>	0.08	0.1	0.08	4
	TI	M	44	86	NA <sup>e</sup>	0.09	0.04	0.1	2

<sup>a</sup>: 2, 3, 7, 8-TCDF, <sup>b</sup>: 2, 3, 4, 7, 8-PenCDF, <sup>c</sup>: 1, 2, 3, 4, 7, 8- および 1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDFs, <sup>d</sup>: 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8-HpCDF, <sup>e</sup>: 活性炭カラムクロマトグラム中の不純物による妨害で定量困難

M: 男性, F: 女性

表 9.2.8. 油症患者および健常人皮下脂肪中の PCDFs および PCBs 濃度レベル

試料	性別	年齢	重量 (g)	PCDFs (pg/g)				PCBs (ng/g)	
				TCDF <sup>a</sup>	PenCDF <sup>b</sup>	HxCDF <sup>c</sup>	HpCDF <sup>d</sup>		
患者	OM	M	58	0.63	24	1,340	1,310	N.D.	2,200
	YM	F	54	0.50	34	1,730	1,440	72	5,700
	MK	M	54	1.02	32	100	150	33	1,000
	TK	F	49	0.93	18	850	770	110	2,300
	TM	M	49	0.43	33	170	110	N.D.	1,200
	EM	F	47	0.47	28	420	160	N.D.	1,300
健常人	YY	F	57	1.00	4	13	10	N.D.	1,300
	KT	M	65	0.61	12	27	35	19	1,200
	TI	M	44	0.78	6	18	9	9	710

<sup>a</sup>: 2, 3, 7, 8-TCDF, <sup>b</sup>: 2, 3, 4, 7, 8-PenCDF, <sup>c</sup>: 1, 2, 3, 4, 7, 8- および 1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDFs, <sup>d</sup>: 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8-HpCDF

M: 男性, F: 女性

い値であった。1, 2, 3, 4, 6, 7, 8-HpCDF は OM, TM および EM からは検出されなかった。一方, YM, MK および TK では 33–110 pg/g の濃度で検出された。さらに, OM, YM および TK の試料から PCBs が健常人より少し高い濃度で検出されたが MK, TM および EM は健常人と同じ程度の濃度レベルであった。

### 9.2.2.3. PCDFs および PCBs の糞中排泄量

表 9.2.9 に, 患者および健常人の PCDFs および PCBs の糞中排泄レベルを示す。各個人の糞便排泄量は一日平均で患者では 64–213 g, 健常人では 97–162 g であった。PenCDF と HxCDFs の糞中排泄量は, 患者では, それぞれ, 200–1,400 pg/日 および 190–1,600 pg/日, 健常人では, それぞれ, 42–54 pg/日 および 28–46 pg/日 であった。他方, 糞中の PCBs 排泄量は患者では, 320–1,370 ng/日, 健常人では, 92–180 ng/日 であった。これらの化合物の糞中排泄量は, 男性よりも女性の方が高かった。また, これら化合物の糞中濃度と糞便排泄量の間には相関は認められなかった。以上の知見は, PenCDF と HxCDFs が油症患者の組織中に残留する PCDFs の主な同族体でそれが糞中に排泄されていることを示している。さらに, PenCDF および HxCDFs の糞中排泄量は, 血中, 皮下脂肪組織中のそれらの濃度レベルに比例していた(図 9.2.1)。また, 6名の患者の糞中に排泄されるこれらの化合物のレベルは, 健常人のそれらのレベルよりかなり高かった。2, 3, 4, 7, 8-PenCDF は主として糞中に排泄されるという吉村ら(7)の動物実験の知見から考えて, 油症患者においても PCDFs は主に糞中に排泄されると考えられる。表 9.2.9 に示すように, PenCDF と HxCDFs は, 一日当たり, それぞれ, 200 から 1,400 pg および 190 から 1,600 pg の割合で糞中に排泄され, それは, それらの化合物が体脂肪 1 g に含まれる量にほぼ相当する。ここで, 油症患者の体に含まれる体脂肪量を 10 kg と仮定すると, 患者の体に残留している PCDFs がすべて体外に排泄されるのに単純に計算すると約 30 年かかることになる。患者および健常人の血液, 皮下脂肪および糞中の PCBs レベルを図 9.2.2 に示す。その結果は PCDFs に類似しているが, それらの値の相関は PCDFs におけるそれより低い。

表 9.2.9. 油症患者および健常人糞便中の PCDFs および PCBs 排泄量

試料	性別	年齢	重量 (g)	PCDFs (pg/日)				PCBs (ng/日)	
				TCDF <sup>a</sup>	PenCDF <sup>b</sup>	HxCDF <sup>c</sup>	HpCDF <sup>d</sup>		
患者	OM	M	58	112 ± 51	91 ± 36	1,050 ± 400	1,030 ± 740	90 ± 50	680 ± 290
	YM	F	54	137 ± 64	38 ± 15	1,380 ± 560	1,530 ± 570	120 ± 64	1,370 ± 600
	MK	M	54	126 ± 36	44 ± 14	200 ± 49	200 ± 61	31 ± 10	570 ± 180
	TK	F	49	213 ± 28	160 ± 160	1,160 ± 500	1,590 ± 740	130 ± 75	1,220 ± 600
	TM	M	49	75 ± 18	44 ± 14	200 ± 52	190 ± 50	38 ± 12	550 ± 90
	EM	F	47	64 ± 21	28 ± 6	330 ± 130	220 ± 69	28 ± 8	320 ± 110
健常人	YY	F	57	157 ± 62	50	42	28	28	180
	KT	M	65	97 ± 25	34	54	46	46	92
	TI	M	44	162 ± 19	36	44	32	32	170

<sup>a</sup>: 2, 3, 7, 8-TCDF, <sup>b</sup>: 2, 3, 4, 7, 8-PenCDF, <sup>c</sup>: 1, 2, 3, 4, 7, 8- および 1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDFs, <sup>d</sup>: 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8-HpCDF.

M: 男性, F: 女性



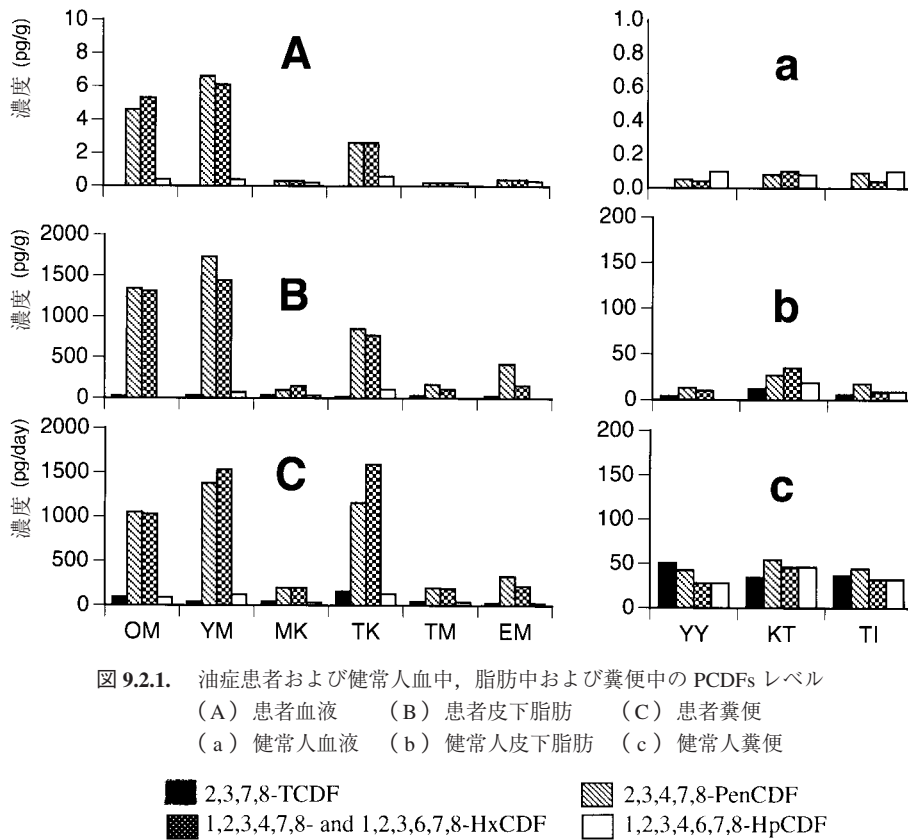


図 9.2.1. 油症患者および健常人血中、脂肪中および糞便中の PCDFs レベル  
 (A) 患者血液 (B) 患者皮下脂肪 (C) 患者糞便  
 (a) 健常人血液 (b) 健常人皮下脂肪 (c) 健常人糞便

■ 2,3,7,8-TCDF  
 ▨ 1,2,3,4,7,8- and 1,2,3,6,7,8-HxCDF  
 ▩ 2,3,4,7,8-PeCDF  
 □ 1,2,3,4,6,7,8-HpCDF

### 9.2.3. コレスチラミン単独投与、米ぬか繊維とコレスチラミンの併用投与による治療の試み

患者体内に残留する PCDFs が動物実験と同様にコレスチラミン単独投与や米ぬか繊維とコレスチラミン併用投与によって排泄促進されるか否かを検討した。米ぬか繊維は Prosky 法 (15) を用いて食物繊維 85% (23.5% Cellulose, 43.2% Hemicellulose および 18.4% Lignin) を含むまで精製した。

#### 9.2.3.1. PCDFs およびその関連物質の糞中排泄におけるコレスチラミンの効果

6名の油症患者は6ヵ月間にわたって、毎食後4gのコレスチラミンを水に懸濁して一日3回服用した。それらの患者群は3組の夫婦であった。彼らの血中PCBsのガスクロマトグラムは油症患者特有のパターンを示していた。コレスチラミンを服用する前、服用開始2ヵ月目、4ヵ月目および6ヵ月目にそれぞれの連続する6日間の糞便をすべて集めた。表9.2.10に、コレスチラミンを服用した患者の糞中PCDFs排泄量の結果をまとめて示す。患者BおよびDの投与期間中の糞便量は投与前と比べて1.7および1.4倍に増加していた。他の4人の患者では糞便重量はコレスチラミン投与前とほとんど変化しなかった。患者Aは、コレスチラミン投与前および投与中のPeCDF排泄量がそれぞれ、一日当たり1,100pgおよび1,300pgであった。そしてHxCDFsのそれらは、それぞれ、一日当たり1,000pgおよび1,300pgであった。これは、糞中のPeCDFおよびHxCDFs排泄量が

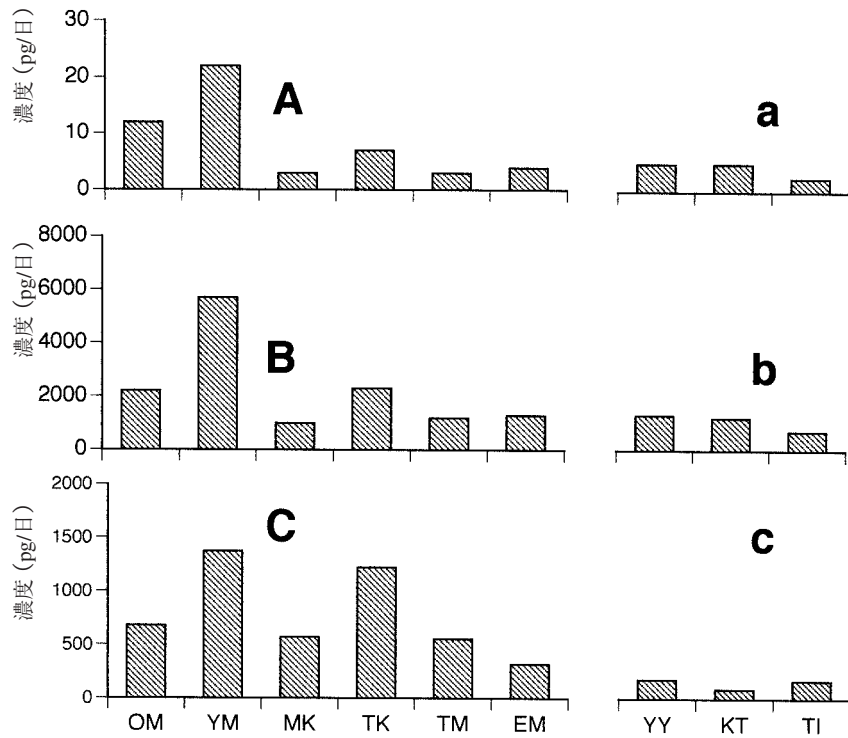


図 9.2.2. 油症患者および健康人血中、脂肪中および糞便中の PCBs レベル  
 (A) 患者血液 (B) 患者皮下脂肪 (C) 患者糞便  
 (a) 健康人血液 (b) 健康人皮下脂肪 (c) 健康人糞便

表 9.2.10. 油症患者におけるコレステラミン投与前、投与中の PCDFs および PCBs の糞便中排泄量

患者	年齢	性別	投与	糞便 (g/日)	PenCDF <sup>a</sup> (pg/日)	HxCDFs <sup>b</sup> (pg/日)	PCBs (ng/日)
A	60	M	投与前	110	1,100	1,000	680
			投与中	110	1,300	1,300	860
B	56	F	投与前	140	1,400	1,500	1,400
			投与中	240	1,600	1,200	1,300
C	53	M	投与前	75	200	190	550
			投与中	76	120	110	370
D	49	F	投与前	64	330	220	320
			投与中	90	330	240	420
E	55	M	投与前	130	200	200	570
			投与中	150	190	200	660
F	53	F	投与前	210	1,200	1,600	1,200
			投与中	230	730	930	850

<sup>a</sup>: 2, 3, 4, 7, 8-PenCDF, <sup>b</sup>: 1, 2, 3, 4, 7, 8- および 1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDFs.

M; 男性, F; 女性

投与中に増加した唯一のケースである。しかし、その増加の割合はわずかであった(約 20%)。よって、コレステラミン単独投与では PCDFs の排泄促進効果は認められないと考えられた。

#### 9.2.3.2. 米ぬか繊維とコレステラミンの併用投与が PCDFs 糞中排泄に与える効果

2 組の油症患者夫婦は 2 週間 10 g の米ぬか繊維と 4 g のコレステラミンを水に懸濁させて毎食後に投与した。各患者の糞便は投与前の 7 日間および投与中の 13 日間それぞれ、全量集めた。表 9.2.11 にそれらの患者の投与前および投与中における PCDFs の糞中排泄量をまとめて示す。患者の糞便重量は投与前に比べて投与中は平均で 1.9 から 2.3 倍に増加した。投与前および投与中における糞中の 2, 3, 4, 7, 8-PenCDF は患者 B では一日当たり 1,100 pg および 1,400 pg であり、患者 G では 420 pg および 630 pg であった。同様に、投与前および投与中における糞中の HxCDFs は、それぞれ、患者 B では一日当たり 1,400 pg および 1,800 pg であり、患者 G では 310 pg および 430 pg であった。これら 2 名の患者では PenCDF および HxCDFs の糞中排泄量が投与前に比べて、それぞれ、30–50% および 40–50% 増加していることが注目される。これに対して他の 2 名ではこのような増加は認められなかった。この食い違いはおそらく患者のアンケートに示されているように糞便試料が完全に回収できなかったことによると考えられる。上記の結果は、コレステラミンと米ぬか繊維の併用投与が PCDFs の糞中排泄促進に効果的であることを示唆した。上記の実験中および実験終了後に患者の臨床症状は医師によって診察され、臨床実験中に皮膚の病気の状態が良くなったという患者はいたが、副作用は何ら認められなかった (16, 17)。

#### 9.2.4. 台湾の Yucheng 患者の血中 PCDDs, PCDFs および Co-PCBs 濃度レベルとそれらの糞便中排泄量

台湾の Yucheng 患者 17 名から採取された血液および糞便試料中の PCDDs, PCDFs および Co-PCBs を測定した (18)。台湾の健常人の測定は行なわなかった。血液は 1993 年 1 月および 1993 年 8 月に、他方、糞便試料は、1993 年 8 月の 3 週間にわたって収集された。糞便試料の収集方法およびこれら

表 9.2.11. 油症患者における米ぬか繊維とコレステラミン投与前、投与中の PCDFs および PCBs の糞便中排泄量

患者	年齢	性別	投与	糞便 (g/day)	糞便中排泄量	
					PenCDF <sup>a</sup> (pg/日)	HxCDFs <sup>b</sup> (pg/日)
A	60	M	投与前	68	1,100	1,400
			投与中	130	870	1,000
B	56	F	投与前	210	1,130	1,170
			投与中	390	1,500	1,800
G	53	M	投与前	75	420	310
			投与中	170	630	430
H	49	F	投与前	80	2,350	2,470
			投与中	150	2,300	2,200

<sup>a</sup>: 2, 3, 4, 7, 8-PenCDF. <sup>b</sup>: 1, 2, 3, 4, 7, 8- および 1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDFs.

M; 男性, F; 女性

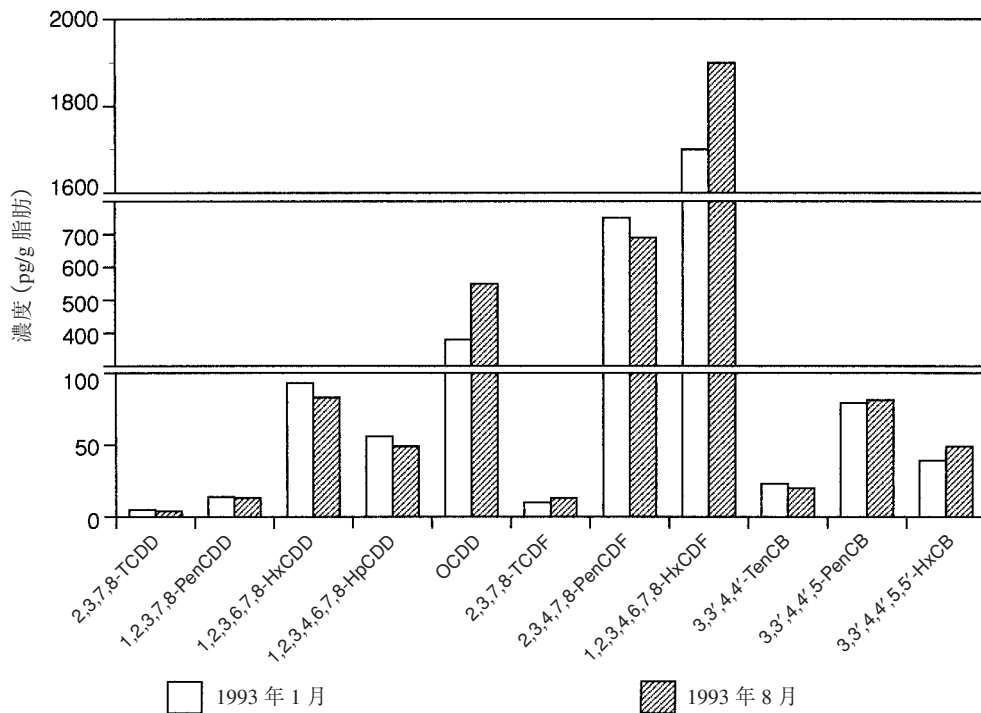


図 9.2.3. 1993 年 1 月および 1993 年 8 月に採取した Yucheng 患者の血中 PCDDs, PCDFs および Co-PCBs 濃度の比較

の化合物の測定方法は、日本の油症患者の研究と同様である。

#### 9.2.4.1. 台湾の Yucheng 患者の血中 PCDDs, PCDFs および Co-PCBs の濃度レベル

表 9.2.12 に 1993 年の 1 月と 8 月に集められた血中の PCDDs, PCDFs および Co-PCBs の濃度の平均値は、それぞれ、590 および 570 pg TEQ/g (脂肪重量)であり、約 7 ヶ月間ではこれらの化合物の血中濃度は低下しないことを示している。また、血中の PCDDs, PCDFs および Co-PCBs の TEQ 濃度は、それぞれ、21, 540 および 10 pg TEQ/g (脂肪重量)であった。PCDFs の同族体の中では HxCDFs の濃度が最も高く、次いで 2,3,4,7,8-PeCDF が高い濃度を示した。他方、日本の健常人 39 名の血中 PCDDs, PCDFs および Co-PCBs 調査結果では、平均で、それぞれ、8, 10 および 14 pg TEQ/g (脂肪重量)であった (19)。したがって、台湾の Yucheng 患者の血中 PCDDs および PCDFs の TEQ 濃度レベルは、日本の健常人と比べて、それぞれ、2.6 倍および 54 倍高い値であり、Co-PCBs は健常人と同程度のレベルであった。

#### 9.2.4.2. 台湾の Yucheng 患者の PCDDs, PCDFs および Co-PCBs 糞便中排泄量

表 9.2.13 に示すように OCDD の糞便中排泄量は PCDD 同族体の中では最も大きかった。PCDF 同族体の中では HxCDFs が最も多く、次いで、PeCDF が多かった。図 9.2.4 はこれらの化合物の

表 9.2.12. Yucheng 患者の血中 PCDDs, PCDFs および Co-PCBs 濃度 (pg / g 脂肪)

同族体	患者																平均	標準偏差	最小	最大	
	A04	A05	B01	B02	B03	B04	B06	C02	C04	D01	D02	D03	D06	D09	D10	D11					D13
2,3,7,8-TCDD	5	4 ND(<7)	6 ND(<2)	7	2	2	2	2	7	7	13	4	8	3	3	3	3	5	3	2	13
1,2,3,7,8-PemCDD	2	2	5	2	2	4	17	5	8	2	8	2	3	4	3	2	1	4	4	1	17
8	11	19	15	10	25	16	13	16	14	10	14	10	11	14	11	13	10	14	4	8	25
8	7	10	14	14	12	7	15	44	13	18	8	8	11	9	14	8	9	13	9	7	44
1,2,3,6,7,8-HxCDD	60	81	120	87	92	63	110	120	91	140	56	78	81	110	110	76	100	93	23	56	140
48	73	79	83	82	46	89	100	110	110	68	60	77	110	96	82	92	83	20	46	110	
1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	55	53	72	60	170	47	15	45	40	82	45	42	42	47	38	41	57	49	26	22	110
44	36	27	54	30	110	29	30	110	22	68	42	42	47	38	41	57	49	26	22	110	
OCDD	610	320	530	410	280	580	310	130	390	250	530	330	510	310	300	270	330	380	130	130	610
2,100	450	420	470	350	800	330	240	700	440	870	470	440	270	320	280	440	550	440	240	2,100	
2,3,7,8-TCDF	10	6	14	11	6	NA	9	6	13	15	14	7	14	9	5	9	7	10	3	5	15
4	6	9	11	6	8	6	8	26	9	12	10	63	11	9	18	13	13	14	4	63	
13	11	15	8	7	92	7	7	11	11	13	10	6	10	9	15	10	15	20	6	92	
7	6	8	7	5	7	5	10	31	9	15	8	7	8	8	16	10	10	6	5	31	
2,3,4,7,8-PemCDF	420	810	840	420	650	350	430	1,300	870	2,100	570	890	460	1,300	610	260	520	750	460	260	2,100
380	850	720	450	550	200	370	1,000	630	2,400	550	650	520	1,300	640	190	330	690	520	190	2,400	
580	1,300	2,200	870	1,500	850	1,600	2,900	1,900	3,900	1,500	1,500	1,200	2,800	1,400	1,500	1,200	1,700	840	580	3,900	
620	1,500	2,300	960	1,600	650	1,400	4,500	1,500	5,200	1,600	1,400	1,300	2,900	1,600	1,800	1,500	1,900	1,200	620	5,200	
1,2,3,4,6,7,8-HpCDF	30	46	75	37	36	67	81	36	39	67	56	49	49	60	33	43	35	49	16	30	81
28	42	67	48	39	31	73	54	85	67	72	56	61	58	41	68	65	56	16	28	85	
3,3',4,4'-TeCB	33	20	38	34	15	9	18	7	16	35	27	13	29	19	9	22	44	23	11	7	44
15	12	21	28	10	19	15	23	11	16	24	15	15	13	30	18	39	30	20	8	10	39
3,3',4,4',5-PenCB	30	29	62	66	66	115	46	140	70	100	47	88	38	52	91	140	170	79	42	29	170
39	40	62	69	56	67	64	160	53	92	82	64	63	96	100	120	150	81	35	39	160	
3,3',4,4',5'-HxCB	24	27	36	49	35	61	30	68	38	45	27	30	24	29	42	37	56	39	13	24	68
33	38	41	65	54	31	49	83	37	57	41	34	41	44	82	34	77	49	17	31	83	
Total-TEQ <sup>a</sup>	290	560	670	330	500	300	400	970	670	1,500	470	630	380	990	480	320	490	590	320	290	1,500
270	590	610	360	460	190	350	1,000	530	1,800	470	490	420	970	520	310	350	570	380	190	1,800	
脂肪含量 (%)	0.44	0.42	0.34	0.46	0.70	0.36	0.40	1.62	0.44	0.56	0.35	0.49	0.35	0.36	0.51	0.37	0.37	0.50	0.30	0.34	1.62
	0.50	0.45	0.42	0.37	0.59	0.33	0.42	0.51	0.43	0.54	0.29	0.37	0.36	0.36	0.42	0.35	0.31	0.41	0.08	0.29	0.59

<sup>a</sup>: TCDD 等量は PCDDs と PCDFs に対しては NATO の、Co-PCBs に対しては WHO の TCDD 毒性等価係数を用いて計算した。

NA: 測定できなかった。

上段のデータは 1993 年 1 月に集められた血中濃度を示し、一方、下段のデータは 1993 年 8 月に集められた血中濃度を示している。

表 9.2.13. Yucheng 患者の PCDDs, PCDFs および Co-PCBs の糞便中排泄量 (pg/日)

同族体	患者																平均	標準偏差	最小	最大	
	A04	A05	B01	B02	B03	B04	B06	C02	C04	D01	D02	D03	D06	D09	D10	D11					D13
2,3,7,8-TCDD	3	1	1	4	3	2	4	5	2	1	6	2	3	2	6	4	1	3	2	1	6
1,2,3,7,8-PeCDF	13	8	6	18	16	13	23	14	25	7	33	10	40	13	57	21	4	19	14	4	57
1,2,3,6,7,8-HxCDD	68	94	65	130	120	57	190	96	67	64	79	140	160	200	240	180	38	120	59	38	240
1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	150	56	40	110	90	140	88	49	49	41	59	85	87	99	97	73	19	78	35	19	150
OCDD	1,800	930	1,100	1,000	1,000	1,200	1,700	940	560	670	1,300	1,200	1,200	2,600	1,300	1,300	330	1,200	520	330	2,600
2,3,7,8-TCDF	7	7	7	13	7	6	18	15	8	6	9	15	13	31	28	23	3	13	8	3	31
1,2,3,7,8-PeCDF	10	11	15	12	14	9	44	29	9	11	15	28	26	73	51	44	7	24	18	7	73
2,3,4,7,8-PeCDF	470	930	570	570	690	230	1,400	960	660	600	820	1,400	980	2,400	1,900	730	170	910	580	170	2,400
1,2,3,4,7,8-HxCDF	900	2,000	1,700	1,300	2,200	940	6,100	3,700	1,100	1,200	2,300	3,100	2,700	6,300	3,300	4,400	620	2,600	1,700	620	6,300
1,2,3,4,6,7,8-HpCDF	52	59	74	67	82	38	200	64	33	30	73	110	79	160	150	140	20	84	51	20	200
3,3',4,4'-TeCB	33	22	17	57	37	40	81	270	26	37	43	48	39	62	160	340	16	78	92	16	340
3,3',4,4',5-PeCB	28	35	36	100	46	63	180	110	49	51	68	89	120	92	490	300	54	110	120	28	490
3,3',4,4',5,5'-HxCB	27	31	24	76	38	42	130	51	41	34	49	60	75	69	220	120	21	65	51	21	220
Total-TEQ <sup>a</sup>	350	690	470	460	600	240	1,400	890	470	450	680	1,000	820	1,900	1,400	880	160	760	460	160	1,900

<sup>a</sup>: TCDD 等量は PCDDs と PCDFs に対しては NATO の、Co-PCBs に対しては WHO の TCDD 毒性等価係数を用いて計算した。

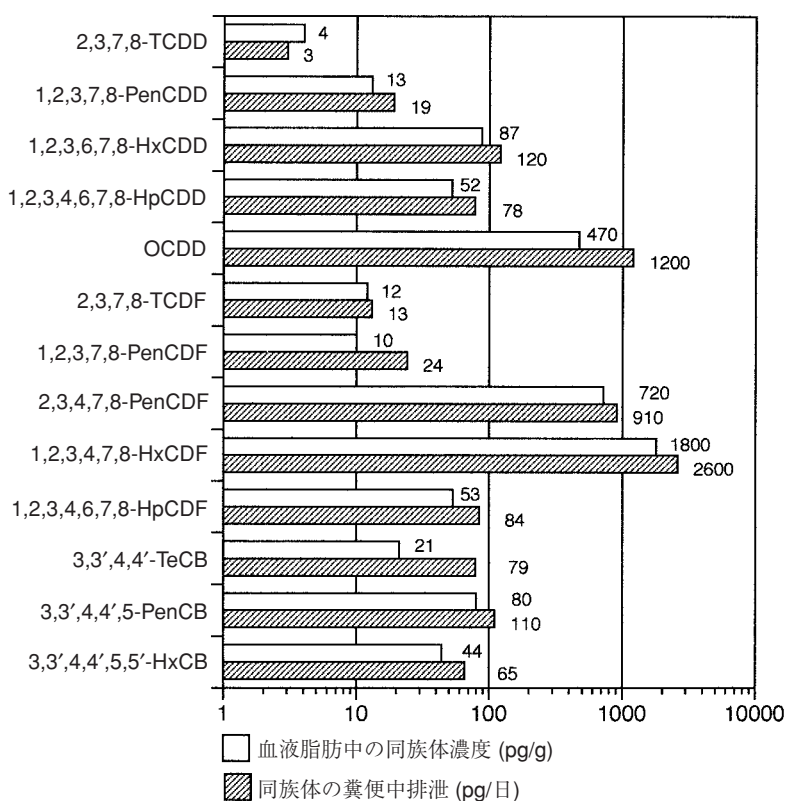


図 9.2.4. Yucheng 患者の PCDDs, PCDFs および Co-PCBs の血中濃度と糞便中排泄レベルの比較

血中濃度と糞便中排泄量を示す。これらの化合物の一日の糞便中排泄量は血中脂肪当たりの濃度と高い相関が認められた。

#### 9.2.4.3. 血中 PCDDs, PCDFs および Co-PCBs の TEQ 濃度とこれら化合物の糞便中排泄量

表 9.2.14 に示すように、血中総 TEQ 濃度の平均は 580 pg/g (脂肪重量)であり、その大部分は PCDFs (94%) である。一方、PCDDs および Co-PCBs の血中総 TEQ への寄与は、それぞれ、わずかに、4% および 2% であった。糞中に排泄されるこれらの化合物の総 TEQ 量の平均値は 760 pg/日である。その大部分は、やはり PCDFs (95%) であり、PCDDs および Co-PCBs は総 TEQ 量の、それぞれ、わずかに 3% および 2% であった。このことから PCDFs は油症のみならず台湾の Yucheng においても最も重要な化合物と考えられた。我々は、以前に一般人の血液脂肪重量当たりの PCDDs, PCDFs および Co-PCBs 濃度が体脂肪組織の濃度とほぼ一致することを報告した (20)。台湾の Yucheng 患者の体脂肪を 10 kg と仮定すると、表 9.2.12 に示したデータを用いて彼らの体の中に残留するこれらの化合物の量を容易に推定することができる。他方、これらの化合物の一年間の糞便中排泄量は表 9.2.13 に示した一日の排泄量のデータに基づいて計算できる。図 9.2.5 は Yucheng 患者の脂肪組織に残留している PCDDs, PCDFs および Co-PCBs のそれぞれの同族体ごとの年間の糞



表 9.2.14. PCDDs, PCDFs および Co-PCBs の Yucheng 患者血中濃度および糞便中排泄レベル

	血液脂肪中濃度 (pg/g)		糞便中排泄レベル (pg/日)	
	平均標準偏差	範囲	Mean ± S.D.	Range
PCDDs-TEQ	21 ± 5 (4 ± 3%) <sup>a</sup>	15–37 (2–9%) <sup>a</sup>	26 ± 13 (3 ± 2%) <sup>a</sup>	7–61 (2–7%) <sup>a</sup>
PCDFs-TEQ	550 ± 340 (94 ± 3%) <sup>a</sup>	210–1,600 (87–98%) <sup>a</sup>	720 ± 440 (95 ± 2%) <sup>a</sup>	150–1,800 (89–98%) <sup>a</sup>
Co-PCBs-TEQ	10 ± 4 (2 ± 1%) <sup>a</sup>	5–19 (1–5%) <sup>a</sup>	15 ± 14 (2 ± 1%) <sup>a</sup>	4–60 (1–4%) <sup>a</sup>
Total TEQ	580 ± 342 (100%)	250–1,600	760 ± 460 (100%)	160–1,900

<sup>a</sup>: Total TEQ に対するパーセント

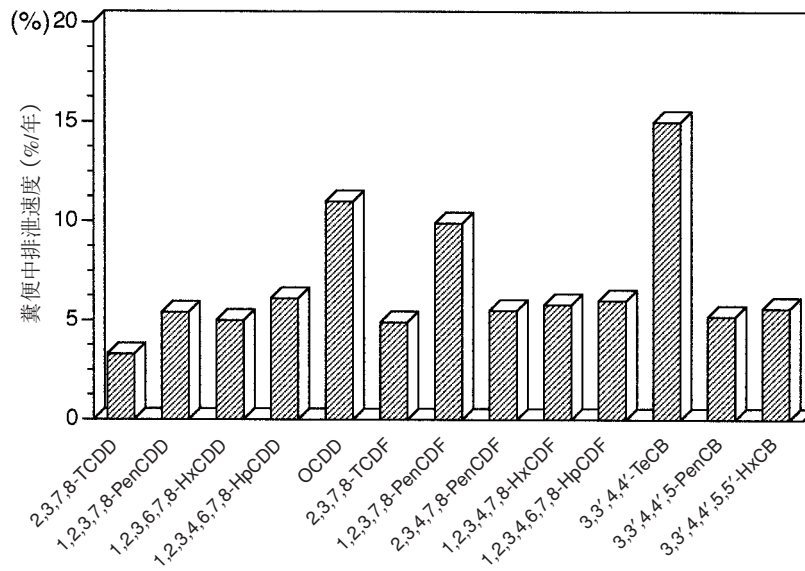


図 9.2.5. 台湾油症患者における PCDDs, PCDFs および Co-PCBs など残留同族体の糞便中への排泄速度(%/年)の推定

便中排泄量の割合を示している。OCDD, 1, 2, 3, 7, 8-PenCDF および 3, 3', 4, 4'-TCB は排泄率が高いことが分かる。2, 3, 7, 8-TCDD の排泄率は最も低いと推定される。その他の化合物の排泄率は年間に体内残留量の 5.0% から 6.1% である。これらの化合物は環境汚染物質としてよく知られている。そして、食品を介したそれらの化合物の毎日の摂取は糞便中排泄量に影響すると推察される。しかし、Yucheng 患者では、体内に残留している PenCDF と HxCDFs は食品からの摂取量に比べて非常に大きいので、食事からの摂取の影響は無視されるであろう。糞便中排泄が唯一の排泄経路と仮定するとき、PenCDF と HxCDFs の半減期は、それぞれ、9.1 および 8.6 年になる。増田ら (21) は 1982 年(油症の発生から 14 年目)から 1991 年まで日本の油症患者の血中 PCDFs 濃度を測定した。彼ら

は one compartment model を用いて PenCDF および HxCDFs の半減期を推定し、半減期を、それぞれ、11.7 年および 7 年と報告した。これらの値は我々が計算した半減期とほぼ一致している。

#### 9.2.5. 台湾の Yucheng 患者における米ぬか繊維とコレステラミンの併用投与による残留 PCDFs および PCBs の体外排泄促進

日本の油症患者の組織中に残留する PCDFs および PCBs レベルはこの 20 年間でかなり減少したので、そのような患者に対する米ぬか繊維とコレステラミンの経口投与は PCDFs や PCBs のレベルを低下させるというような明確な効果は期待できないであろう。そこで、我々は、治療実験には台湾の Yucheng 患者が日本の油症患者に比べてより望ましいと考えた。なぜなら、台湾の Yucheng 患者が日本の油症患者より重症でそれらの化合物の体内レベルが高いためである。幸いにも、油症治療研究グループと台湾の Yucheng 研究チームとの共同研究組織が臨床実験を進めるために組織された。台湾の Yucheng 患者と研究者の献身的な協力で米ぬか繊維とコレステラミンの併用投与がこれらの化合物の糞中排泄を促進するか否かを検討することが出来た。この実験に用いた米ぬか繊維とコレステラミンは油症患者の研究に用いられたものと同じである。8 名の Yucheng 患者は水に懸濁した 6 g の米ぬか繊維と 4 g のコレステラミンを一日 3 回毎食後に服用した。各々の患者から排泄された投与前の 7 日間と投与中の 14 日間の糞便をすべて収集した。また、各患者から投与前と投与終了後に 20 ml の血液を採取した。

##### 9.2.5.1. 血液および糞便中の PCDFs および PCBs のレベル

表 9.2.15 は各患者から臨床実験の前後に採取された血中 PCDDs, PCDFs, Co-PCBs および PCBs 濃度を示している。臨床実験終了後にはほとんどの同族体は投与前と比べて全血中濃度が低下していた。2,3,4,7,8-PenCDF, 1,2,3,4,7,8-HxCDF および総 TEQ 濃度は有意に低下しており ( $p < 0.01$ )、血液脂肪重量当たりの濃度でも有意であった ( $p < 0.05$ )。表 9.2.16 に、投与前、投与 1 週間目および投与 2 週間目の 6 名の患者の PenCDF, HxCDFs および PCBs の糞便中排泄レベルを示す。排泄された糞便重量は、投与前  $220 \pm 61$  g/日、投与 1 週間目  $210 \pm 45$  g/日、投与 2 週間目  $250 \pm 50$  g/日であった。それぞれの期間の PenCDF の糞便中排泄レベルは、投与前  $840 \pm 450$  pg/日、投与 1 週間目  $920 \pm 520$  pg/日、投与 2 週間目  $950 \pm 460$  pg/日であった。一方、HxCDFs の糞便中排泄量は、投与前  $2,900 \pm 1,400$  pg/日、投与 1 週間目  $2,600 \pm 1,200$  pg/日、投与 2 週間目  $2,500 \pm 1,000$  pg/日であった。さらに、PCBs は、投与前  $570 \pm 270$  ng/日、投与 1 週間目  $720 \pm 390$  pg/日、投与 2 週間目  $610 \pm 220$  pg/日であった。これらの実験結果は、米ぬか繊維およびコレステラミンの併用投与によって、PenCDF および PCBs の糞便中排泄量がわずかに増加したことを示している。しかし、HxCDFs の糞便中排泄は、その投与前の排泄量よりも投与期間中の排泄量の方が少なかった。

##### 9.2.5.2. 糞便中のコレステラミン排泄量の測定

表 9.2.17 は、投与期間中の Yucheng 患者から糞便へ排泄されたコレステラミンの量を示す。コレステラミンは、陰イオン交換樹脂であるので吸収または代謝されることはない。ラットでは投与された 96% 以上のコレステラミンは 24 時間以内に糞便中に排泄されると報告されている。すべての

表 9.2.15. Yucheng 患者の血中 PCDDs, PCDFs および Co-PCBs 濃度 (pg/g 全血)

同族体	患 者								
	A01	A02	A03	D04	D05	D12	D14	D15	平均
2, 3, 7, 8-TCDD	N.D.	0.02	0.03	N.D.	N.D.	0.01	0.03	N.D.	0.02
	0.02	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
1, 2, 3, 7, 8-PeCDD	0.05	0.07	0.13	0.02	0.04	0.04	0.04	0.03	0.05
	0.04	0.03	0.08	0.03	0.03	0.03	0.03	0.04	0.04
1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDD	0.31	0.42	0.92	0.18	0.33	0.36	0.36	0.44	0.41
	0.28	0.33	0.72	0.17	0.22	0.18	0.26	0.39	0.32
1, 2, 3, 4, 6, 7, 8-HpCDD	0.21	0.13	0.29	0.23	0.21	0.25	0.15	0.17	0.21
	0.24	0.14	0.24	0.14	0.13	0.15	0.14	0.19	0.17
OCDD	1.7	2.9	4.6	1.3	1.1	2.0	1.8	1.6	2.1
	1.8	2.4	4.0	1.0	1.7	1.4	1.4	1.5	1.9
2, 3, 7, 8-TCDF	0.05	0.07	0.06	0.02	0.04	0.03	0.03	0.03	0.04
	0.03	0.03	0.03	0.02	0.03	0.06	0.04	0.03	0.03
1, 2, 3, 7, 8-PeCDF	0.05	0.06	0.08	0.05	0.03	0.04	0.02	0.03	0.04
	0.04	0.02	0.04	0.02	0.02	0.06	0.03	0.04	0.03
2, 3, 4, 7, 8-PeCDF	2.6	3.5	3.8	1.3	1.9	1.0	1.9	2.7	2.3
	2.0	3.0	2.8	1.0	1.3	0.5	1.2	2.3	1.8
1, 2, 3, 4, 7, 8-HxCDF	5.4	9.7	15.8	3.8	5.2	5.3	4.7	8.7	7.3
	4.9	10.8	13.1	3.1	4.0	3.3	4.2	10.1	6.7
1, 2, 3, 4, 6, 7, 8-HpCDF	0.19	0.40	0.44	0.16	0.21	0.17	0.13	0.16	0.23
	0.20	0.28	0.32	0.16	0.13	0.20	0.24	0.20	0.22
3, 3', 4, 4'-TeCB	0.10	0.16	0.12	0.07	0.06	0.07	0.09	0.05	0.09
	0.17	0.06	0.09	0.06	0.05	0.13	0.10	0.09	0.09
3, 3', 4, 4', 5-PeCB	0.21	0.21	0.53	0.21	0.22	0.34	0.34	0.96	0.38
	0.31	0.14	0.50	0.19	0.17	0.29	0.26	0.65	0.31
3, 3', 4, 4', 5, 5'-HxCB	0.16	0.13	0.41	0.07	0.09	0.18	0.14	0.36	0.19
	0.20	0.11	0.45	0.08	0.11	0.14	0.14	0.31	0.19
Total TEQ <sup>a</sup>	2.0	2.9	3.8	1.1	1.6	1.2	1.6	2.5	2.1
	1.6	2.7	2.9	0.9	1.2	0.7	1.1	2.3	1.7
PCBs (ng/g)	11	10	45	13	23	18	21	64	26
	11	9	32	12	22	19	13	38	20
脂肪含量 (%)	0.46	0.43	0.80	0.34	0.37	0.54	0.44	0.48	0.48
	0.38	0.40	0.56	0.33	0.33	0.41	0.39	0.40	0.40

<sup>a</sup>: TCDD 等量は PCDDs と PCDFs に対しては NATO の, Co-PCBs に対しては WHO の TCDD 毒性等価係数を用いて計算した。N.D.: 検出できなかった。

上段のデータは 1993 年 1 月(治療前)に集められた血中濃度を示し, 一方, 下段のデータは 1993 年 8 月(治療後)に集められた血中濃度を示している。

患者で毎日 12 g のコレステラミンが投与されており, ほぼ同じ量のコレステラミンがその糞便に排泄されると推察される。したがって, 糞便の収集が完全か否かは, その患者によって彼らのそれぞれの糞便中に排泄されたコレステラミンの量を調べることによってチェックが可能である。患者 A01 で, コレステラミン排泄量が投与量より大きかった。今のところ, この矛盾した結果に対する説明はなんらできない。コレステラミンの糞便中排泄が 12 g である患者 A03 を除いて, 患者 A02,

表 9.2.16. Yucheng 患者における PCDFs および PCBs の糞便中排泄量

患者	投与	糞便 (g/日)	PenCDF <sup>a</sup> (pg/日)	HxCDFs <sup>b</sup> (pg/日)	PCBs (pg/日)
A01	投与前	280	1,000	2,800	500
	投与第 1 週	300	980	2,500	600
	投与第 2 週	330	1,100	2,600	650
A02	投与前	220	1,300	3,300	420
	投与第 1 週	200	1,600	3,400	500
	投与第 2 週	210	1,500	2,900	390
A03	投与前	210	900	4,100	540
	投与第 1 週	200	840	2,900	590
	投与第 2 週	230	1,200	3,500	580
D04	投与前	210	430	1,400	380
	投与第 1 週	300	520	1,300	470
	投与第 2 週	190	470	1,300	430
D05	投与前	210	1,200	4,600	1,100
	投与第 1 週	220	1,400	4,200	1,500
	投与第 2 週	180	1,100	3,600	1,000
D12	投与前	140	170	1,100	460
	投与第 1 週	180	210	1,100	630
	投与第 2 週	160	290	1,300	600

<sup>a</sup>: 2, 3, 4, 7, 8-PenCDF, <sup>b</sup>: 1, 2, 3, 4, 7, 8- および 1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDFs.

患者 D14 および D15 は糞便試料の収集がほとんどできなかったためデータから除外した。

表 9.2.17. Yucheng 患者における糞便中のコレステラミン量 (g/日)

投与	患 者					
	A01	A02	A03	D04	D05	D12
投与前	0.01	0.2	0.06	0.3	0.1	0.1
投与第 1 週	15.4	7.9	12.3	8.7	6.5	9.8
投与第 2 週	14.6	9.2	11.7	3.9	3.6	9.3

D04, D05 および D12 は、コレステラミンの予想されるよりかなり少ない排泄量であった。これは、糞便試料の収集はきわめて困難な作業であり、患者が排泄した糞便の一部を回収できなかったためと考えられる。表 9.2.18 は、表 9.2.17 のデータを用いて表 9.2.16 を補正したものである。米ぬか繊維およびコレステラミンの経口投与によって、これらの 6 人の患者全員で PenCDF および PCBs の糞便中排泄が促進されたが、HxCDFs は、4 人の患者でのみ促進が見られた。図 9.2.6 は、治療実験による PenCDF, HxCDFs および PCBs の糞便中排泄促進を投与前の排泄量に対する割合で示している。

上述の PenCDF および PCBs の糞便中排泄の増加は、統計的に有意であった。一方、HxCDFs の糞便中排泄の促進傾向は認められたが、統計的に有意ではなかった。これらの知見は、米ぬか繊維およびコレステラミンの経口投与が患者の組織中に残留する PCDFs および PCBs の糞便中排泄を促進することを示している。残念ながら、臨床症状の改善は、これらの患者の間でその試験期間中

表 9.2.18. 糞便中コレステラミン量で補正した Yucheng 患者糞便中に排泄された PCDFs および PCBs 量 (g/日)

患者	投与	糞便 (g/日)	PenCDF <sup>a</sup> (pg/日)	HxCDFs <sup>b</sup> (pg/日)	PCBs (pg/日)
A01	投与前	280	1,000	2,800	500
	投与第1週	300	980	2,500	600
	投与第2週	300	1,100	2,600	650
A02	投与前	220	1,300	3,300	420
	投与第1週	360	2,500	5,100	760
	投与第2週	270	1,900	3,800	510
A03	投与前	210	900	4,100	540
	投与第1週	200	840	2,900	590
	投与第2週	230	1,200	3,500	580
D04	投与前	210	430	1,400	380
	投与第1週	410	720	1,800	640
	投与第2週	580	1,400	4,000	1,300
D05	投与前	210	1,200	4,600	1,100
	投与第1週	410	2,500	7,700	2,800
	投与第2週	600	3,700	12,000	3,400
D12	投与前	140	170	1,100	450
	投与第1週	220	260	1,300	780
	投与第2週	200	370	1,740	800

<sup>a</sup>: 2, 3, 4, 7, 8-PenCDF, <sup>b</sup>: 1, 2, 3, 4, 7, 8- および 1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDFs.

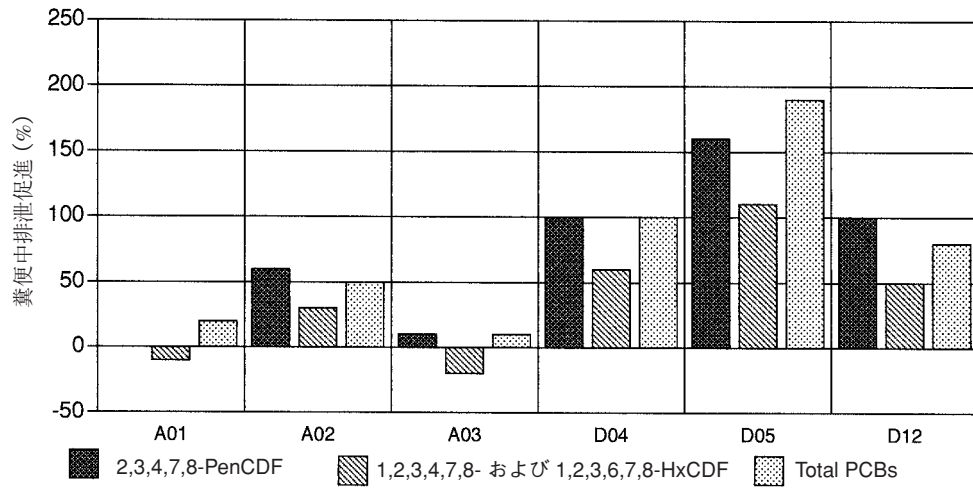


図 9.2.6. 米ぬか繊維とコレステラミン併用投与による PCDFs および PCBs の糞便中排泄の促進

およびその後の期間でも認められなかった。これは、非常に短い限られた投与期間のせいかもしれない。

#### 9.2.6. PCDDs, PCDFs および Co-PCBs の皮脂を介した体外排泄

PCDDs, PCDFs および Co-PCBs は脂溶性で皮脂等を介して体表面からも排泄されている。ヒトの PCDDs, PCDFs および Co-PCBs の排泄の全容を把握するため、油症患者、台湾 Yucheng 患者および健康人について、それらの化合物の皮脂中濃度を調査した (22)。油症患者 39 名 (32-83 歳)、Yucheng 患者 42 名 (23-84 歳)、健康人 31 名 (20-62 歳) の皮脂および血中 PCDDs, PCDFs および Co-PCBs を測定した。皮脂の採取はアルコール綿で顔面を拭くことにより行なった。その結果を表 9.2.19 にまとめて示す。この表 9.2.19 から分かるように油症患者、Yucheng 患者および健康人の皮脂中 TEQ 濃度は 110, 200 および 29 pg/g で、一方、血中濃度は 220, 420 および 33 pg/g であった。すなわち、皮脂中の総 TEQ 濃度は血中濃度と比べて、油症患者および Yucheng 患者では約 1/2、健康人では同程度であった。また、油症患者、Yucheng 患者および健康人において、皮脂中総 TEQ 濃度と血中総 TEQ 濃度の相関係数は、それぞれ、0.862, 0.7181 および 0.6471 でいずれも有意であった。以上のことから、ヒト体内に残留している PCDDs, PCDFs および Co-PCBs は皮脂を介して排泄されていることが明らかになった。ヒトの皮脂の排泄量についての文献は見あたらないが、我々が行なった結果では 6 日間に下着に付着した脂質は約 6 g で、一日当たり約 1 g である。さらに、Matsueda ら (23) は 4 名についてシャツに付着した脂質量は 3 日間で平均 1.09 g と報告しており、一日当たりでは 0.36 g となる。シャツに付着する脂質量を皮脂の排泄量の 1/2 と仮定すると、皮脂の排泄量は一日当たり 0.72 g となる。9.2.4 項で述べたように糞便中への PCDDs, PCDFs および Co-PCBs の排泄量は体脂肪 1 g 中に含まれるこれら化合物の量にほぼ相当する。すなわち、油症患者および Yucheng 患者は皮脂を介してこれらの化合物を糞便からの排泄の約 1/2、健康人でほぼ同程度排泄していると推定され、これら化合物の皮脂を介した体外排泄も糞便中排泄と同様に重要な排泄経路と言える。

#### 9.2.7. 油症患者の血中 PCDDs, PCDFs および Co-PCBs 濃度レベルの経年変化

ヒト血液中のダイオキシン類濃度は脂肪組織や肝臓などの人体組織中のダイオキシン類濃度と高い相関を示し、その血液脂肪重量当たりの濃度は人体の脂肪中濃度にほぼ一致する (24, 25)。そのため、血中ダイオキシン類濃度の測定は人体汚染レベルを知るための有効な手段である。油症患者一人ひとりの PCDFs をはじめとする油症原因物質、すなわち、ダイオキシン類の体内残留レベルを明らかにすることは患者の健康管理や治療を行なう上で重要である。

そこで、油症一斉検診受診者について、1995 年 (83 名)、1996 年 (81 名)、1997 年 (84 名) の血中 PCDDs, PCDFs および Co-PCBs (ダイオキシン類) 20 種類を測定した (24)。このうち 3 年間連続して受診した典型的な油症患者 31 名の結果を表 9.2.20 に示す。1995, 1996 および 1997 年の 3 ヶ年における患者の血中ダイオキシン類濃度の平均値は、それぞれ、血液脂肪重量当たりで 280, 260 および 240 pg TEQ/g であり、全血では 1.2, 1.1 および 1.1 pg TEQ/g で、減少傾向にあると考えられる。一方、中央値で見ると、それぞれ、血液脂肪重量当たりで 260, 220 および 190 pg TEQ/g であり、全

表 9.2.19. 油症患者, Yucheng 患者および健康人の皮脂および血液中のダイオキシン類濃度の比較 (pg/g 脂肪)

同族体	油症患者 (n = 39)				Yucheng 患者 (n = 42)				健康人 (n = 31)			
	皮脂		血液		皮脂		血液		皮脂		血液	
	平均	標準誤差	平均	標準誤差	平均	標準誤差	平均	標準誤差	平均	標準誤差	平均	標準誤差
2, 3, 7, 8-TCDD	1.6	0.3	2.6	0.3	3.6	1.0	10	2.3	1.2	0.1	1.8	0.1
1, 2, 3, 7, 8-PeCDD	7.7	1.2	12	1.0	9.5	1.7	17	1.8	4.6	0.5	8.6	0.6
1, 2, 3, 4, 7, 8-HxCDD	1.4	0.3	2.1	0.4	15	3.4	27	6.1	1.9	0.4	2.8	0.3
1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDD	27	3.5	67	7.2	49	8.4	100	9.9	13	1.4	28	2.4
1, 2, 3, 7, 8, 9-HxCDD	1.1	0.2	3.0	0.5	4.4	1.2	12	1.7	3.3	0.6	4.9	0.5
1, 2, 3, 4, 6, 7, 8-HpCDD	88	20	25	2.6	166	31	55	6.1	110	37	31	3.2
OCDD	970	180	510	69	1,300	210	450	32	2,300	830	600	81
2, 3, 7, 8-TCDF	8.8	1.3	3.0	0.5	10	1.3	7.7	0.9	3.7	0.5	1.5	0.1
1, 2, 3, 7, 8-PeCDF	6.5	1.6	6.0	0.4	19	2.9	19	1.9	4.6	0.9	1.9	0.2
2, 3, 4, 7, 8-PeCDF	16	22	330	56	230	23	480	47	9.7	1.0	14	1.2
1, 2, 3, 4, 7, 8-HxCDF	43	8.0	140	25	300	42	1,100	130	4.5	0.6	8.0	0.8
1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDF	15	2.4	45	7.7	24	3.1	140	61	3.8	0.5	7.0	0.5
1, 2, 3, 7, 8, 9-HxCDF	0.8	0.2	2.1	0.4	5.2	1.2	16	1.6	4.2	0.9	1.5	0.2
2, 3, 4, 6, 7, 8-HxCDF	3.2	0.6	3.7	0.7	15	2.9	15	1.8	8.0	1.2	4.9	0.5
1, 2, 3, 4, 6, 7, 8-HpCDF	48	20	16	1.0	43	6.0	31	2.2	20	4.1	6.6	0.4
3, 3', 4, 4'-TeCB	270	54	10	1.5	530	70	NA	—	300	56	22	1.4
3, 3', 4, 4', 5-PeCB	130	13	120	11	280	33	270	36	120	11	120	14
3, 3', 4, 4', 5, 5'-HxCB	140	23	260	33	84	7.8	120	9.5	31	2.5	64	5.2
Total PCDD	1,200	17	620	70	1,500	240	550	38	2,400	870	680	86
Total PCDF	470	7.2	550	87	660	67	1,800	200	110	26	48	2.9
Total PCDD/PCDF	1,500	34	1,200	100	2,200	260	2,300	200	2,500	870	730	87
Total Co-PCB	430	24	390	37	870	90	710	110	450	62	200	18
Total PCDD TEQ	11	1.2	17	1.1	18	2.6	22	3.0	8.9	1.3	11	0.7
Total PCDF TEQ	84	12	180	31	150	15	370	36	7.8	0.8	9.5	0.7
Total PCDD/PCDF TEQ	94	13	200	32	170	16	390	36	17	1.9	20	1.3
Total Co-PCB TEQ	17	1.9	15	1.2	28	3.5	29	3.6	12	1.2	13	1.4
Total TEQ	110	14	220	32	200	17	420	37	29	2.6	33	2.4

NA: 定量困難



表 9.2.20. 油症患者血中 PCDDs, PCDFs および Co-PCBs 濃度の追跡調査 (pg/g, n=31, 1995-1997)

同族体	血液脂肪中濃度						全血中濃度					
	平均			中央値			平均			中央値		
	1995	1996	1997	1995	1996	1997	1995	1996	1997	1995	1996	1997
2,3,7,8-TCDD	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1,2,3,7,8-PeCDD	12	13	11	11	11	9.4	—	—	—	0.043	0.054	0.040
1,2,3,4,7,8-HxCDD	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1,2,3,6,7,8-HxCDD	81	48	79	74	67	73	0.34	0.33	0.36	0.28	0.32	0.30
1,2,3,7,8,9-HxCDD	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	17	26	21	15	29	21	0.070	0.16	0.095	0.062	0.11	0.098
OCDD	410	270	260	310	380	200	2.7	1.9	1.2	1.3	1.8	0.89
-----												
2,3,7,8-TCDF	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1,2,3,7,8-PeCDF	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
2,3,4,7,8-PeCDF	450	410	370	380	350	310	1.9	1.8	1.7	1.5	1.4	1.2
1,2,3,4,7,8-HxCDF	180	190	150	120	120	100	0.77	0.82	0.71	0.49	0.51	0.45
1,2,3,6,7,8-HxCDF	55	56	43	39	40	32	0.23	0.24	0.20	0.14	0.17	0.14
1,2,3,7,8,9-HxCDF	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
2,3,4,6,7,8-HxCDF	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1,2,3,4,6,7,8-HpCDF	13	15	11	15	13	10	0.052	0.068	0.049	0.048	0.055	0.046
1,2,3,4,7,8,9-HpCDF	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
OCDF	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
-----												
3, 3', 4, 4'-TeCB	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
3, 3', 4, 4', 5-PeCB	110	150	200	99	130	150	0.47	0.64	0.94	0.40	0.54	0.65
3, 3', 4, 4', 5, 5'-HxCB	320	330	380	270	300	260	1.3	1.4	1.3	1.0	1.2	1.1
-----												
Total PCDD	520	560	570	600	490	280	2.2	2.4	1.7	1.7	2.2	1.2
Total PCDF	700	670	480	600	510	4,400	3.0	2.1	2.7	2.2	2.0	1.8
Total PCDD/PCDF	1,200	1,200	950	1,000	1,100	790	5.1	5.3	4.4	4.4	4.4	3.6
Total Co-PCB	430	480	480	370	460	390	1.8	2.1	2.2	1.5	1.8	1.8
-----												
Total PCDD-TEQ	15	15	14	13	14	13	0.062	0.065	0.063	0.056	0.062	0.051
Total PCDF-TEQ	250	230	210	210	190	170	1.1	1.0	0.94	0.81	0.74	0.66
Total PCDD/PCDF-TEQ	270	240	220	240	200	180	1.1	1.1	1.0	0.87	0.80	0.71
Total Co-PCB-TEQ	14	18	22	13	17	17	0.061	0.079	0.11	0.052	0.067	0.076
Total TEQ	280	260	240	260	220	190	1.2	1.1	1.1	0.92	0.86	0.77
脂肪含量 (%)	0.42	0.44	0.45	0.42	0.43	0.44	0.43	0.44	0.45	0.42	0.43	0.44

—: 測定困難

血では 0.92, 0.86 および 0.77 pg TEQ/g と減少傾向が明らかである。

以上、我々は油症患者や Yucheng 患者の体内には事件後 10 年、20 年以上の長期間が経過してもなお PCDFs 等の中毒原因物質が残留していることを明らかにしてきた。さらに、患者体内に残留している原因物質は糞便中に排泄されており、その排泄量は患者の脂肪組織 1 g にほぼ相当する。また、この腸管からの排泄に加えて皮脂等を介した体表面からダイオキシン類が排出することを明らかにした。PCDFs や PCBs の糞便中排泄を促進して、患者体内の PCDFs 等毒物の負荷を減らすため、コレステラミンや米ぬか繊維の投与による臨床試験を行なった。台湾の研究グループ(成功大学)との共同研究により、米ぬか繊維とコレステラミンの併用投与が Yucheng 患者の PCDFs 排泄を最高 1.9 倍、PCBs 排泄を 2.9 倍促進した。これらの臨床試験では何らの副作用も認められなかった。米ぬか繊維やコレステラミンによる PCDFs 等の排泄促進は劇的なものではなく、むしろゆるやかであった。これは、治療実験が中毒後 10 年、20 年以上を経過して行なわれたためと考えられ、事件直後であればもっと大きな効果が得られたかもしれない。

森田ら (27-31) はラットを用いた動物実験で食物繊維や葉緑素等が PCDFs 等の排泄促進に有効であることを報告した。油症患者が食物繊維や葉緑素を多く含む食品を摂取することは長期的には効果があるかもしれない。

最近、秦ら (32) はヒトの胆汁中から PCDDs, PCDFs および Co-PCBs を血中濃度と同程度かそれ以上の濃度で検出した。胆汁は一日に 500 ml から 1,000 ml 腸管に排泄されると言われており、腸管壁からの直接排出に加えて胆汁経路で相当量のダイオキシン類が腸管に排泄されていると考えられる。

近年、環境汚染と食物連鎖の結果、健常人の体内にダイオキシン類がかなりの濃度で蓄積していることが明らかにされている (33-35)。特に、母乳汚染は乳児への影響が懸念され社会問題ともなっている。さらに、ダイオキシン類の内分泌攪乱作用(環境ホルモン作用)も明らかにされ、ダイオキシン類の母体汚染による胎児への影響が危惧されている。食物繊維や葉緑素はダイオキシン類の排泄促進作用に加えて吸収抑制作用も認められているので食物繊維や緑色野菜などの摂取はダイオキシン類の体内蓄積を抑えるのに有効と考えられる。

## 文 献

- 1) 飯田隆雄, 中川礼子, 竹中重幸, 等 (1989) 油症患者および健常者の Polychlorinated dibenzofurans (PCDFs). 福岡医誌 80, 296-301.
- 2) 平川博仙, 松枝隆彦, 飯田隆雄, 等 (1991) 油症患者及び対照者の皮下脂肪中の Coplanar PCBs, PCDFs 及び PCDDs. 福岡医誌 82, 274-279.
- 3) NATO: North Atlantic Treaty Organization Committee on the Challenges of Modern Society. Pilot study on international information exchange on dioxins and related compounds. Scientific basis for the development of the international Toxicity Equivalency Factor (I-TEF). Method of risk assessment for complex mixtures of dioxins and related compounds.
- 4) Ahlborg, UG., Becking, GC., Birnbaum, LS., Brouwer, A., Derks, HJGM., Feeley, M., Golor, G., Hanberg, A., Larsen, JC., Liem, AKD., Safe, SH., Schlatter, C., Warn, F., Younes, M., Yrjanheikki, E. (1994) Toxic equivalency factors for dioxin-like PCBs. Report on a WHO-ECEH and IPCS consultation, December 1993. Chemosphere 28, 1049-1067.

- 5) 荒木泰典 (1974) PCB の腸内吸収に対する活性炭その他の影響. 福岡医誌 65, 58-60.
- 6) Yoshimura, H. and Yamamoto, H. (1975) A novel route of excretion of 2, 4, 3', 4'-tetrachlorobiphenyl in rats. Bull. Env. Contam. Toxicol. 13, 681-688.
- 7) 吉村英敏, 神村英利, 小栗一太, 等 (1985) 高毒性 2, 3, 4, 7, 8-Penta-chlorodibenzofuran (PenCDF) のラット糞中排泄に及ぼすスクアランの効果. 福岡医誌 76, 184-189.
- 8) Boylan, J. J., Chon, W. J., Egle, Jr, J. L., Blanke, R. V. and Guzelian, P. S. (1979) Excretion of chlordecone by the gastrointestinal tract: Evidence for nonbiliary mechanism. Clinical pharmacology and therapeutics, St Luice 25, 579-585.
- 9) 神村英利, 吉村英敏 (1987) 油症原因物質の排泄促進. 福岡医誌 76, 266-280.
- 10) Takenaka, S., Morita, K., Tokiwa H., Takahashi, K. (1991) Effects of rice bran fibre and cholestyramine on the faecal excretion of Kanechlor 600 (PCB) in rats. Xenobiotica 21, 351-357.
- 11) Iida, T., Hirakawa, H., Matsueda, T., Nakagawa, R., Takenaka, S., Morita, K., Narazaki, Y., Fukamachi, K., Takahashi, K., Yoshimura, H. (1992) Levels of polychlorinated biphenyls and polychlorinated dibenzofurans in the blood, subcutaneous adipose tissue and stool of Yusho patients and normal subjects. Toxcol. Environ. Chem. 35, 17-24.
- 12) 飯田隆雄, 平川博仙, 松枝隆彦, 等 (1991) コレスチラミン投与による油症原因物質の糞便中への排泄促進の試み. 福岡医誌 82, 317-325.
- 13) 飯田隆雄, 平川博仙, 松枝隆彦, 等 (1993) 油症患者における米ぬか繊維とコレスチラミンの併用投与による Polychlorinated Dibenzofurans (PCDFs) の糞便中への排泄促進の試み. 福岡医誌 84, 234-240.
- 14) Iida, T., Reiko, N., Hirakawa, H. (1995) Clinical trial of a combination of rice bran fiber and cholestyramine for promotion of fecal excretion of retained polychlorinated dibenzofuran and polychlorinated biphenyl in Yu-Cheng patients. Fukuoka Acta Med. 86, 226-233.
- 15) Prosky, L., Asp, N-G., Furda, L., Devries, JW., Schweizer, TF., Harland, BF. (1985) Determination of total dietary fiber in food and food products: Collaborative study. J. Assoc. Off. Anal. Chem. 68, 677-679.
- 16) 村井宏一郎, 辻 博, 藤島正敏 (1991) 油症患者のコレスチラミンによる PCB 等の便中排泄促進——内科的效果について. 福岡医誌 82, 326-329.
- 17) 辻 博, 池田耕一, 野見山賢介 (1993) 油症に対するファイバー・コレスチラミン併用投与の臨床的検討. 福岡医誌 84, 282-286.
- 18) 飯田隆雄, 平川博仙, 松枝隆彦, 等 (1995) 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.
- 19) 飯田隆雄, 平川博仙, 松枝隆彦, 等 (1997) 油症患者 83 名の血液中 PCDDs, PCDFs および coplanar PCBs. 福岡医誌 88, 169-176.
- 20) Hirakawa, H., Iida, T., Matsueda, T., Tokiwa, H., Nagata, T., Nagayama, J. (1992) Concentrations and distributions of PCDDs, PCDFs and coplanar PCBs in various human tissues. Short paper of DIOXIN '92, Organohalogen compounds 10, 93-96.
- 21) 増田義人, 黒木広明, 原口浩一, 等 (1993) 油症患者血液中 PCDF の濃度推移. 福岡医誌 84, 236-242.
- 22) Iida, T., Hirakawa, H., Matsueda, T., Takenaka, S., Yu, M. -L., Guo, Y.-L. (1999) Recent trend of Polychlorinated dibenzo-p-dioxin and related compounds in the blood and sebum of Yusho and Yu-Cheng patients. Chemosphere 38, 981-993.
- 23) Matsueda, T., Hirakawa, H., Iida, T., Nakamura, M. (1996) Concentration PCDDs, PCDFs and coplanar PCBs in human skin lipids obtained from underwear. Organo Compounds 30, 150-152.
- 24) Iida, T., Hirakawa, H., Matsueda, T., Nagayama, J., Nagata, T. (1999) Polychlorinated dibenzo-p-dioxin and related compounds: Correlations of levels in human tissues and blood. Chemosphere 38, 2767-2774.
- 25) Patterson Jr., D. G., Needham, L. L., Pirkle, J. L., Roberts, D. W., Bagby, J., Garrett, W. A., Andrews Jr., J. S., Falk, H., Bernrt, J. T., Sampson, E. J., Houk, V. N. (1988) Correlation between serum and adipose tissue levels of 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in 50 persons from Missouri. Arch. Environ. Contam. Toxicol. 17, 139-143.
- 26) 小栗一太 (1999) 平成 10 年度 厚生科学研究報告書「熱媒体の人体影響とその治療に関する研究」pp. 31-47.
- 27) 森田邦正, 松枝隆彦, 飯田隆雄 (1999) 緑色野菜とダイオキシン類排泄促進. 福岡医誌 90, 171-183.
- 28) 森田邦正, 松枝隆彦, 飯田隆雄 (1997) ラットにおける PCB, PCDF および PCDD の消化管吸収に及ぼす

- 抹茶の効果. 福岡医誌 88, 162-168.
- 29) 森田邦正, 松枝隆彦, 飯田隆雄 (1997) ラットにおける Polychlorinated Dibenzo-p-dioxins の糞中排泄に対する食物繊維の効果. 衛生化学 43, 35-41.
  - 30) 森田邦正, 松枝隆彦, 飯田隆雄 (1997) ラットにおける Polychlorinated Dibenzo-p-dioxins の糞中排泄に対するクロレラ, スピルリナ及びクロロフィリンの効果. 衛生化学 43, 42-47.
  - 31) Morita, K., Matsueda, T., Iida, T. (1999) Chlorella accelerates dioxin excretion in rat. J.Nutr. 129, 1731-1736.
  - 32) 中澤裕之 (1999) 平成 10 年度 厚生科学研究報告書「内分泌かく乱物質の胎児, 成人等の暴露に関する調査研究」.
  - 33) Hori, T., Iida, T., Matsueda, T., Nakamura, M., Hirakawa, H., Kataoka, K., Toyoda, M. (1999) Investigation of dietary exposure to PCDDs, PCDFs and dioxin-like PCBs in Kyushu district, Japan. Short paper of DIOXIN '99, Organohalogen compounds 44, 145-148.
  - 34) Iida, T., Hirakawa, H., Matsueda, T., Takenaka, S., Nagayama, J. (1999) Polychlorinated dibenzo-p-dioxin and related compounds: The blood levels of young Japanese women. Chemosphere 38, 3497-3502.
  - 35) Iida, T., Hirakawa, H., Matsueda, T., Takenaka, S., Nagayama, J. (1999) Polychlorinated dibenzo-p-dioxin and related compounds in breast milk of Japanese primiparas and multiparas. Chemosphere 38, 2461-2466.

## 9.3. 絶食療法

倉恒匡徳

### 9.3.1. 臨床効果

兵庫県津名郡五色町都志診療所所長の今村基雄博士は、1941年に“飢餓の臨床的観察”という論文を九州大学に提出して学位を得、その後25年間絶食療法を多くの患者に適用してきた人であるが、1970年の九大油症治療研究班の班会議において、絶食療法を治癒困難な油症に適用してみようと提案した(1)。提案は直ちには賛成されなかったが、班長樋口謙太郎教授は今村博士に、それを試みてみて、どういう結果が出ようとも、その結果を研究班に報告するよう指示した。

九州から600 kmも離れたところに住んでいるので近くに油症の患者がいないため、今村博士は患者が多発している福岡県田川市を訪ね、患者に絶食療法を奨めてみた。数ヶ月後、絶望に沈んだ9人の患者が博士の診療所を訪ね、絶食療法を試みることになった(1)。絶食開始の前、すべての患者は臨床検査により健康状態が慎重に調べられた。胃腸の透視により胃、十二指腸潰瘍が疑われる場合は、絶食は行なわれなかった。2日間少量の粥(1日必要カロリーの1/3~1/2に相当)をとり絶食が開始された。絶食初日と2日目には水を飲むことだけが許され、その後は水のほかに、数種類の新鮮な野菜と果物のミックスジュースを1回200 ml、1日2~3回与えられた。体力の弱い患者、あるいは体重減少が著しい患者には、ジュースのほかに1回200 mlのミルクが1日2回与えられた。10日から12日間絶食後、10日から15日かけて徐々に普通食にかえていった。最初は重湯、ついで半粥、粥を経て、1,800~2,000 Cal.の普通食が与えられた。

絶食により9人の患者のほとんどは、臨床所見になんらかの改善がみられた。そこで今村博士は、1971年7月開催の油症研究班会議においてその結果を報告し、承認されたのである(2)。表9.3.1は、絶食療法を行なった20人の患者(上記9人の患者を含む)の所見を表している(3)。頑固な頭痛、咳、吐き気に苦しんでいた患者が劇的に良くなったりしたが、全く改善の見られない患者もいた。なお、患者の約3分の1は、この極めて厳しい治療法を繰り返すことを希望し実行したが(4)、このことは、この療法がすべての患者に有効ではなくても、かなりの患者に有効であったことを物語っていると思う。その後5年間に、博士の診療所で62人の油症患者が絶食療法をうけた(1)。一般的に言って、絶食は神経症状・所見に非常に有効であるが、皮膚所見に対しては効果が劣る。ではあるが、1972年に改訂された油症治療指針には、絶食療法は患者の体内に残留するPCBsの排泄を促進するとして、その効果が認知されている(付録1, 表2参照)。

前にも述べたように、台湾の台中市で1979年3月に、多くの点で油症に非常に良く似ているPCBs中毒“Yucheng”が発生した。公式に認定された患者は2,000人を超していると言われている。今村博士は1980年12月、これらの犠牲者に絶食療法を適用することを台湾政府に進言し、受け入れられ招聘された。1981年5月、今村博士とその協力者、台湾国立大学医学部生化学教室・董大成

表 9.3.1. 油症患者に対する絶食療法の効果<sup>a</sup>

症例 No.	年齢と性	重症度 <sup>b</sup>	絶食日数	体重 (kg)		治療効果 <sup>c</sup>	
				絶食前	絶食後	神経科的	皮膚科的
1	32 F	III	10	47.2	41.8	++	++
2	34 F	III	10	52.3	47.0	+	+
3	28 F	III	10	58.0	52.1	+	-
4	25 F	II	12	50.0	44.4	++	+
5	23 M	II	10	49.0	44.1	++	+
6	46 F	III	12	66.8	61.0	++	+
7	26 F	III	12	52.0	46.2	-	-
8	22 F	I	10	50.5	46.0	++	+
9	25 M	II	12	73.6	67.8	++	+
10	23 M	II	10	59.0	54.2	++	+
11	17 M	I	8	44.6	41.0	+	+
12	47 F	III	14	62.0	56.0	++	+
13	22 F	II	12	60.4	54.5	++	+
14	40 M	III	12	52.0	45.9	++	-
15	50 F	III	12	52.2	46.0	++	+
16	21 F	II	10	53.2	48.5	++	+
17	19 F	II	10	51.0	46.2	+	+
18	19 M	II	10	55.2	49.0	+	-
19	16 F	I	12	47.0	42.2	++	+
20	39 F	II	10	42.6	37.8	+	+

<sup>a</sup>: 1970年10月から1972年5月までの絶食療法の結果(3).

<sup>b</sup>: 重症度は臨床所見から判断された. I: 軽症, II: 中等症, III: 重症.

<sup>c</sup>: 治療効果, -: なし, +: 軽度, ++: 顕著.

教授の指導のもとに、8人の患者が7～10日の絶食療法を受けた(1, 5)。翌1982年2月に2回目の絶食療法が行なわれ、上記8人の患者のすべてが再度絶食を行なうとともに、新たに8人の患者が絶食に加わった。これらの絶食治療の結果は、日本の油症患者に見られた結果と基本的に同じである。患者のすべてに、臨床的に少なくともある程度の改善が認められ、患者によっては劇的な改善が認められた。ある患者は、中毒後2年間足の裏と足関節に突きささるような痛みがあったが、絶食4, 5日ごろから痛みが軽減し始め、7日後にはほとんど痛みが消失し、裸足で芝生の上を歩くことができるようになった。皮膚所見もまた改善が見られた。しかし、改善は絶食7日あるいは10日位経ったところからごくゆっくりと表れはじめ、絶食をやめたあと2, 3ヵ月経ってからはっきりとしてきたのである。嚢胞や膿瘍を形成した瘡瘡は、絶食を繰り返してもなかなか良くならなかった。

絶食療法を油症患者に適用した報告がもう一つある。大津赤十字病院皮膚科の相模成一郎氏の報告で、33歳の女性患者に14日間適用した例である(6)。瘡瘡様皮疹、皮膚の色素沈着・かゆみ等が著しく改善されるとともに、尿中17KSが正常レベルに回復した。

表9.3.2に示すように、患者の血中PCBsの濃度は絶食中ならびに絶食後は、絶食前に比して上昇するようである。相模氏は、14日間の絶食後7日ごろにそのような上昇が認められたことを報告した最初の研究者である(6)。今村なども絶食10日目ならびに絶食後7日ごろに、同様の上昇し

表 9.3.2. 油症患者ならびに台湾油症患者における絶食前・中・後の血中および脂肪組織中 PCB 濃度<sup>a</sup>

試料 症例 No. 性/年齢	絶食 年次	絶食 1 年前	絶食 3 月前	絶食 直前	絶食中						絶食後	
					1 日	3 日	5 日	7 日	9 日	10 日	7 日	13 日
血液:												
油症 <sup>b</sup>												
	1975											
	~											
	1976											
1. F/40				5			3			3		6
2. M/25				10			9			9		13
3. M/52				6			6			—		8
4. F/20				9			19			24		18
5. F/16				9			8			14		9
6. M/70				5			6			9		—
7. M/23				3			5			5		6
平均				6.7 ± 2.7			8.0 ± 5.2			10.7 ± 7.5		10.0 ± 4.7
油症 <sup>c</sup>												
1. F/33	1973	87.6	118.0	91.0 <sup>e</sup>					104.0 <sup>e</sup>			152.4 <sup>e</sup>
				54.0 <sup>f</sup>		52.0 <sup>f</sup>			55.0 <sup>f</sup>			63.0 <sup>f</sup>
台湾												
油症 <sup>d</sup>												
	1981											
1. M/31					26		34	39				29
2. F/26					18		29	29				31
3. F/26					21		36	36				31
4. F/31					15		23	21				20
5. F/31					10		19	14				18
6. F/68					28		38					45
7. F/27					14		19					17
8. M/54					27		33					37
脂肪組織:												
油症 <sup>e</sup>												
1. F/33	1973		42.0 <sup>e</sup>									34.1 <sup>e</sup>

<sup>a</sup>: 血液は ppb, 脂肪組織は ppm, ともに whole basis.

<sup>b</sup>: (7)

<sup>c</sup>: (6)

<sup>d</sup>: (5)

<sup>e</sup>: 滋賀県衛生研究所のデータ.

<sup>f</sup>: 大阪府立公衆衛生研究所のデータ.

かも統計的に有意の上昇を認めている (7)。この現象は、台湾の油症患者においてさらにはっきりと認められた。すなわち、7 日あるいは 10 日間絶食した 8 人の患者すべてが、絶食中および絶食後に、血中 PCBs の上昇を示したのである (5)。一方、脂肪組織中の PCBs の濃度は、1 例ではあるが、絶食後 13 日目に調べたところでは、絶食前に比して低下していたことが報告されている (6)。

表 9.3.3 は、糞便中の PCBs の濃度が、1 人の油症患者では絶食中と絶食後に (6)、また台湾の油症患者では 8 人中 6 人において、絶食中に上昇したことを示している (8)。これらの臨床的検査結果ならびに下記の動物実験の結果を考えると、絶食が油症患者の脂肪組織中に取り込まれている



表 9.3.3. 油症ならびに台湾油症患者の絶食前, 中, 後の血液や糞便中 PCB 濃度<sup>a</sup>

患者 性/ 年齢	絶食 の 年次	血液中 PCBs			糞便中 PCBs				
		絶食 2 年前	絶食 直前	絶食 直前	絶食中				絶食後 7 日
					1 日	3 日	7 日	9 日	
油症 <sup>b</sup>									
1. F/33	1973		54.0 <sup>d</sup>	34.0 <sup>d</sup>		82.0 <sup>d</sup>		62.0 <sup>d</sup>	114.0 <sup>d</sup>
台湾油症 <sup>c</sup>	1983								
1.		15			51.49		59.85	68.09	
2.		46			100.68		—	82.56	
3.		69			100.72		205.33	99.87	
4.		113			216.64		300.69	410.77	
5.		35			38.64		—	48.19	
6.		20			65.50		76.61	—	
7.					—		130.04	139.50	
8.		20			68.50		237.03	—	

<sup>a</sup>: 血液中濃度は ppb で whole basis, 糞便中濃度は ppb で乾重量ベース.

<sup>b</sup>: (6)

<sup>c</sup>: (8)

<sup>d</sup>: 大阪府立公衆衛生研究所のデータ.

PCBs を動かして糞便への排泄を促進することは, まず間違いないことであると思う。

### 9.3.2. 絶食による PCBs の移動に関する動物実験

ラットの脂肪組織に蓄積されている DDT が, 絶食により体脂肪の減少とともに動かされることは, よく知られた事実である。絶食により, 血漿, 脳, 肝臓, 腎臓等の DDT や DDE 濃度が著しく上昇し, 典型的な DDT トレモールが起こったり, 死亡するネズミさえでることが報告されている (9, 10)。しかしながら, これらの組織中の DDT の濃度は, 飼料を与え始めると 2, 3 日で絶食前の値以下に低下した (11)。このような現象は一般的な現象と考えられている。なぜならば, 絶食により脂肪組織に含まれている PCBs もまた動かされることが, 数名の研究者により報告されているからである。田中, 小松 (12) は, ラットに微量の PCBs を投与するとヘキソバルビタール麻酔時間が顕著に短縮することに着目し, 脂肪組織に PCBs を貯えているラットを絶食させたところ, ヘキソバルビタール麻酔時間の短縮が起こることを観察した。著者によれば, この現象は絶食により脂肪組織から遊離した PCBs によって引き起こされたものであろうと考えられている。Carlson もまた, PCBs をラットに投与することによって起こる薬剤代謝酵素誘導が, 絶食により強められることを示し, 絶食のそのような効果は, 絶食により脂肪組織に貯えられていた PCBs が動かされて血流に出るからであろうと述べている (13)。Wyss, et al. はさらに明快にこれらの関係について述べている。すなわち, 経静脈的に投与された 2, 2', 4, 4', 5, 5'-ヘキサクロロビフェニール(人体組織に残留する PCBs の中で最も量の多いもの)の 47% は脂肪組織に, 29% は皮膚に取り込まれ, 長期の絶食により脂肪組織に取り込まれたこの PCBs の約半分は皮膚に, また残り半分の PCBs は糞便に移動することを観察している (14)。そして, 皮膚に残留するこの PCBs 同族体は高濃度のままに維

持され、絶食によっても全く低下しないが、この同族体が未変化のままに糞便中に排泄される量は、絶食させると、自由に摂食させたコントロール動物に比して10倍も増加することを認めている。さらに絶食は、脂肪組織に貯えられたこのPCB同族体を、肺や、肝臓、脳、血液、骨格筋等にも移動させ、絶食4週まではこれらの臓器内の濃度を著しく高め、その後は急減することも観察している。このように、動物実験の結果は一致して、絶食が脂肪組織に蓄積しているPCBsを移動させ糞便への排泄を促進させる効果をもっていることを示している。しかし、厳密に言えば、油症の主たる原因物質はPCBsではなくてPCDFsであり、油症患者の組織中に残存する毒性や残留性の非常に高い特定のPCDFsの移動と排泄が、絶食により実際に高まるかどうかは、臨床的にも動物実験的にもまだ明らかにされていない。とは言え、PCDFsはPCBsと化学的に近縁であるので、PCDFsも絶食によってPCBsと同じような挙動をとることが考えられる。将来の研究により、この予想が正しいかどうかは確かめられなければならない。

#### 文 献

- 1) 今村基雄 (1988) 今村式絶食療法のすすめ。ミネルヴァ書房、京都市、233-257.
- 2) 田中 潔 (1972) 序言。福岡医誌 63, 347-351.
- 3) 今村基雄 (1972) 油症患者に対する絶食療法の効果。福岡医誌 63, 412-415.
- 4) 今村基雄 (1975) 絶食療法を実施した油症患者の追跡調査。福岡医誌 66, 646-648.
- 5) Imamura, M., Ta-Cheng Tung. (1984) A trial of fasting cure for PCB-poisoned patients in Taiwan. *Am. J. Industrial Med.* 5, 147-153.
- 6) 相模成一郎 (1974) 慢性 PCB 中毒症の1例——断食療法を中心に——。西日本皮膚 36, 656-661.
- 7) 今村基雄, 増田義人, 平山千里 (1977) 絶食による血液 PCB 濃度の変化。医学のあゆみ 101, 2, 78-79.
- 8) 今村基雄, 董 大成 (1994) 未発表データ, 私信.
- 9) Fitzhugh, O. G., Nelson, A. A. (1946) The chronic oral toxicity of DDT (2, 2-bis p-chlorophenyl-1, 1, 1-trichloroethane). *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 89, 18-30.
- 10) Dale, W. E., Gaines, T. B., Hayes, Jr. W. J. (1962) Storage and excretion of DDT in starved rats. *Toxicol. appl. Pharmacol.* 4, 89-106.
- 11) Lambert, G., Brodeur, J. (1976) Influence of starvation and hepatic microsomal enzyme induction on the mobilization of DDT residues in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 36, 111-120.
- 12) 田中 潔, 小松富美子 (1972) 微量塩化ビフェニール (PCB) によるラットの麻酔短縮現象。福岡医誌 63, 360-366.
- 13) Carlson, G. P. (1980) Influence of starvation on the induction of xenobiotic metabolism by polychlorinated biphenils. *Life Sciences* 27, 1571-1576.
- 14) Wyss, P. A., Mühlebach, S., Bickel, M. H. (1982) Pharmacokinetics of 2, 2, 4, 4, 5, 5-hexachlorobiphenyl (6-CB) in rats with decreasing adipose tissue mass. I. Effects of restricting food intake two weeks after administration of 6-CB. *Drug Metabol. Disposition* 10, 657-661.