

原 著

コレスチミドによる体内ダイオキシンおよびPCBの低減

深 田 秀 樹^{1,2)} 櫻 井 健 一^{1,3)} 松 野 義 晴^{1,2)}
 持 田 陽 司^{1,2)} 小宮山 政 敏^{1,2,4)} 戸 高 恵美子^{1,2,4)}
 武 城 英 明^{1,5)} 齋 藤 康^{1,3)} 森 千 里^{1,2,4)}

- 1) 千葉大学大学院 医学研究院 次世代環境健康学プロジェクト
- 2) 千葉大学大学院 医学研究院 環境生命医学
- 3) 千葉大学大学院 医学研究院 細胞治療学
- 4) 千葉大学 環境健康都市園芸フィールド科学教育研究センター
- 5) 千葉大学大学院 医学研究院 臨床遺伝子応用医学

Pilot study on reducing dioxins and polychlorinated biphenyls in the human body

Hideki Fukata^{1,2)} Kenichi Sakurai^{1,3)} Yoshiharu Matsuno^{1,2)}
 Yoji Mochida^{1,2)} Masatoshi Komiyama^{1,2,4)} Emiko Todaka^{1,2,4)}
 Hideaki Bujo^{1,5)} Yashushi Saito^{1,3)} Chisato Mori^{1,2,4)}

- 1) Environmental Health Science Project for Future Generations, Graduate School of Medicine, Chiba University
- 2) Department of Bioenvironmental Medicine, Graduate School of Medicine, Chiba University
- 3) Department of Clinical Cell Biology, Graduate School of Medicine, Chiba University
- 4) Center for Environment, Health and Field Sciences, Chiba University
- 5) Department of Genome Research and Clinical Application, Graduate School of Medicine, Chiba University

要約

ダイオキシン類やPCBは体内残留性が高く、また、母から児へ胎盤や母乳を経て移行する。胎児や新生児は成人より有害物質に対する感受性が高いので、胎児を化学物質による有害性発現を防ぐためには母体中の有害化学物質の蓄積量を減らす必要がある。ダイオキシン類やPCBは腸肝循環をするので、これを

受付：平成17年12月9日 採用：平成18年2月24日

別刷請求宛先：森 千里

〒260-8670 千葉市中央区亥鼻1-8-1 千葉大学大学院 医学研究院 環境生命医学(A3)

Received: December 9, 2005 Accepted: February 24, 2006

Reprint Requests to Chisato Mori, Department of Bioenvironmental Medicine, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba 260-8670 Japan

断ち切ることで体内濃度を低下させることが可能と考えられる。高コレステロール血症治療薬コレステミド服用者の協力を得て、服用前と6ヵ月後のダイオキシン類とPCBの濃度を測定したところ、平均で20%程度、最大で40%程度の血中濃度の低減効果が認められた。コレステミド服用前のダイオキシン類やPCB濃度が高いほどコレステミドによる低減効果が高い傾向が見られた。血中ダイオキシン濃度の減少率と血中PCB濃度の減少率との間には相関関係が認められた。

(臨床環境15:35~40, 2006)

Abstract

Dioxins and PCBs accumulate in the body, and are transfer from mother to child through the placenta and mother's milk. Because the sensitivity of embryos and newborn babies to these chemicals is higher than that of adults, it is necessary to improve the situation in which a mother's body is exposed to them to protect embryos and babies. Because dioxins and PCBs enter the hepatic circulation, it is thought that contamination levels in the body can be decreased by controlling concentrations in this circulation. The concentrations of dioxins and total PCB were measured in volunteer taking a medicine for hypercholesterolemia, colestimide. Colestimide decreased a blood dioxin/total PCB level of about 40% to maximum of about 20% on the average. The higher the dioxin and total PCB concentration was before treatment with colestimide, the stronger was the decrease is the blood dioxin/total PCB level. Correlation was found between the rate of decrease in concentration of dioxins and the rate of decrease in total PCB concentration in the blood.

(Jpn J Clin Ecol 15:35~40, 2006)

《Key words》 dioxins, PCBs, colestimide, hypercholesterolemia, hepatic circulation

I. 緒言

環境中にはさまざまな化学物質が存在している。環境中ではきわめて薄い濃度であっても、脂溶性で分解されにくい化学物質は食物連鎖の階段を上がるたびに生物濃縮により順次濃縮されてゆく。母体に蓄えられたそれら化学物質は、胎盤や母乳を通して容易に母体から胎児・新生児に移行する^{1,2)}。母体(血液)や胎児(臍帯)から検出された化学物質のうち量的に多い化学物質はポリ塩化ビフェニル(PCB)、*pp'*-DDE (DDTの代謝物)、ヘキサクロロシクロヘキサン(HCH)、ヘキサクロロベンゼン(HCB)であるが、ダイオキシン類 [polychloro-dibenzo-*p*-dioxins (PCDDs), polychlorodibenzofrans (PCDFs) および coplanar-polychlorinated biphenyls (co-PCBs)] もすべての胎児から検出された。これら化学物質は生体にさまざまな影響を及ぼす可能性が指摘されている^{3,4)}。2,3,7,8-tetrachloro-dibenzo-*p*-dioxin (TCDD) などダイオキシン類に曝露すると健康への悪影響や胎児に対する発生毒性があると報告されている⁵⁾。PCBの健康への悪影響と

しては、神経毒性、発がん、生殖機能や免疫機能の低下が認められており、極めて多量のPCBに曝露した場合の健康影響についてはカネミ油症や台湾油症の例がある⁶⁾。

ヒトの腸における低濃度ダイオキシンの吸収率は80%以上ときわめて高い⁷⁾。ダイオキシンやPCBの体内での半減期は、体内濃度や同族体の種類により異なるが、体内濃度が薄い場合には両者とも10年以上と長い^{6,8)}。このため、食品中のダイオキシンやPCBの濃度は低いにもかかわらず、それらの体内濃度は年齢と共に徐々に上昇する。

胎児は成人より有害物質に対する感受性が高いので⁹⁾、胎児や新生児を化学物質の有害性から防ぐためには母体中の有害化学物質の蓄積量を減らす必要がある。ダイオキシンやPCBは、腸から体内に吸収された後に胆汁を介して腸管に排出され、再び吸収されるという腸肝循環を行っている¹⁰⁾。油症被害者の体内PCB濃度を減らすために、食物繊維、活性炭、流動パラフィン、高コレステロール血症治療薬(コレステラミン)等でそ

れらを腸管内で吸着除去する試みがなされ、効果が認められている⁶⁾が、服用量の多さや飲みにくさ等で臨床的に継続することが困難なものが多かった。そこで、我々は高コレステロール血症治療薬のうち、剤形が小型で飲みやすく副作用が少ないコレステリミド¹¹⁾に着目した。コレステリミドの血中ダイオキシン類濃度の低減効果については櫻井がすでに報告している¹²⁾が、ここでは血中 PCB 濃度の低減効果の成績を合わせて報告する。

II. 方法

1. 対象

本研究は千葉大学大学院医学研究院倫理委員会の承認を得ており、文書による同意を得て実施した。千葉大学医学部附属病院で高リポタンパク質血症として診断された男性 8 人および女性 2 人の協力を得た。平均年齢は 57.3 (±9.4) 歳であった。治療歴は表 1 に示した。

2. 測定

被験者はコレステリミドを 6 ヶ月間、一日 3g を、原則として朝夕食前 2 回に分けて服用した。血液はコレステリミド投与前と投与後 6 ヶ月にそれぞれ 50mL を採取し、測定するまで -20°C で凍結保存した。すべてのサンプルは同時期に測定を行った。ダイオキシン polychloro-dibenzo-*p*-dioxin (PCDD)、polychlorodibenzofuran (PCDF) および coplanar PCB (co-PCB) は厚生労働省が提唱している方法に従い、ガスクロマトグラフィー／

質量分析器 (GC/MS) で検出した¹²⁾。総 PCB 濃度は、5g の血液サンプルを用い、ガスクロマトグラフィー／電気化学検出器 (GC-ECD) で測定した。測定は株式会社エスアールエルで行った。ダイオキシンの毒性等価係数 (TEF) は世界保健機構 (WHO) により提唱されているものを用いた。

3. 統計

データは平均±標準偏差で表した。平均値の検定は、対応のあるスチューデント *t* 検定を用いた。統計計算には SPSS 13.0 for Windows (エス・ピー・エス・株式会社、東京) を用いた。

III. 結果

10例中 1 例 (被験者 10) はコレステリミド服用を始めてから 1 ヶ月で被験者の希望により服用を中止したが、他の 9 例は 6 ヶ月間服用を続けた。全例においてコレステリミドによる悪影響は認められなかった。6 ヶ月間飲み続けた例のコレステリミド服用前後の合計 18 の血液サンプル中のダイオキシン濃度と総 PCB 濃度を測定したところ、コレステリミド服用開始前のダイオキシンの濃度は 44 ± 25pg-TEQ/g-fat で、PCB の濃度は 260 ± 160 ng/g-fat であった。コレステリミド服用 6 ヶ月後のダイオキシンの濃度は 35 ± 16pg-TEQ/g-fat (服用前より平均 17% の減少) で、総 PCB 濃度は 200 ± 110ng/g-fat (服用前より平均 14% の減少) であった (表 2)。ダイオキシン濃度も PCB

表 1 コレスチミドを投与した被験者の臨床データ

被験者番号	年 齢	性 別	疾 患	治 療 薬
1	67	M	高コ、糖尿	OHA
2	66	M	高コ、糖尿	OHA
3	52	M	高コ、糖尿	OHA
4	41	M	高コ、糖尿、高血圧	statin、insulin、AH
5	45	M	高コ、糖尿、高血圧	statin、OHA、AH
6	59	M	高コ、糖尿	statin、OHA
7	66	F	高コ、糖尿	none
8	65	M	高コ、糖尿	statin
9	52	F	高コ、糖尿	OHA
10	60	M	高コ、糖尿	OHA

高コ：高コレステロール血症、糖尿：2型糖尿病、statin：HMG-CoA 還元酵素阻害薬、OHA：経口血糖降下薬、AH：降圧剤

濃度もコレステミド服用開始前と比べ、6ヶ月服用後は有意に低下していた ($p < 0.05$)。最も減少率の高かった被験者 (被験者4) では、ダイオキシンも PCB も約40%減少していた。一方、コレステミドの服用を中止した被験者 (被験者10) では血中のダイオキシンや PCB の濃度は6ヵ月後の測定でコレステミド服用開始前より上昇していた (ダイオキシン濃度: 44.0から54.0pg-TEQ/g-fat へ上昇、総 PCB 濃度: 370から460ng/g-fat

へ上昇)。

コレステミド服用前の PCB 濃度が高いほどコレステミドによる低減効果が高い傾向があった ($R=0.64$, $p=0.064$) (図1)。ダイオキシン類でも同様の傾向が見られた ($R=0.63$, $p=0.067$)。また、血中ダイオキシン濃度の減少率と血中 PCB 濃度の減少率の間には相関関係が認められた ($R=0.92$, $p=0.001$) (図2)。

表2 コレステミド服用前後の総ダイオキシンと総 PCB の濃度

被験者	Dioxins (pg-TEQ/g-fat)			PCBs (ng/g-fat)		
	服用前	服用後	減少率	服用前	服用後	減少率
1	50	40	20%	240	190	21%
2	19	21	-11%	110	130	-18%
3	43	36	16%	190	190	0%
4	57	35	39%	360	200	44%
5	20	17	15%	73	63	14%
6	40	31	23%	260	230	12%
7	100	74	26%	580	430	26%
8	40	32	20%	360	280	22%
9	27	26	4%	130	120	8%
mean	44	35	17%	256	204	14%
SD	25	16	14%	159	106	18%

コレステミドを6ヶ月間服用し続けた被験者のデータのみ示した。

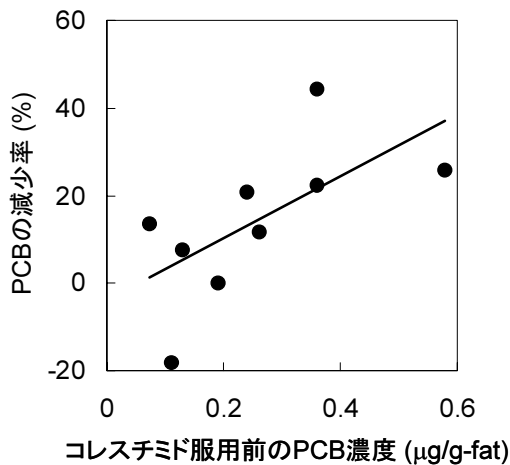


図1 コレステミド服用前の PCB 濃度と6ヶ月服用後の PCB 減少率との関係

コレステミドを6ヶ月間服用した9例のコレステミド服用前の PCB 濃度と6ヶ月服用後の PCB 減少率の関係を図に示した。相関係数 R は0.64 ($p=0.064$) で、服用前の PCB 濃度が高いほど減少率が高い傾向が見られた。

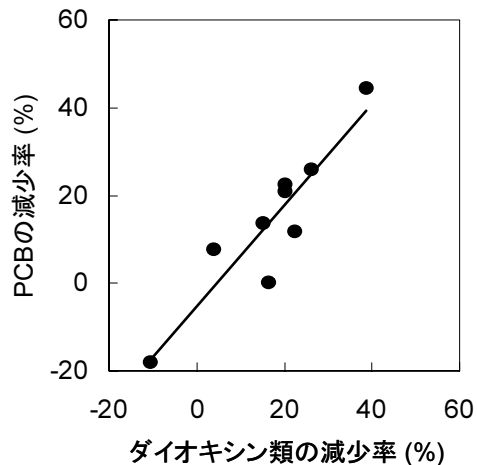


図2 コレステミド6ヶ月服用後のダイオキシン類の減少率と PCB 減少率の関係

コレステミドを6ヶ月間服用した9例では、ダイオキシン類 (pg-TEQ/g-fat) の減少率と PCB (ng/g-fat) の減少率に相関が見られた ($R=0.91$, $p=0.001$)。

IV. 考察

ヒトの体内からさまざまな残留性のある脂溶性有機化学物質が検出される。ダイオキシンやPCBなどが低濃度曝露でどのような健康影響があるのかはまだ明確にはなっていないが、さまざまな影響が示唆されている¹³⁾。予防医学の原則に沿って、生活改善などでこれら化学物質の体内濃度を減らすことが望ましいと考えられるが、体内レベルが高い場合には積極的に介入して減らすことも必要であろう。本研究で、血中ダイオキシン濃度および血中PCB濃度はコレステミドの服用により低下させることが可能であることを示した。これは、腸肝循環の過程で腸管中に排泄されたダイオキシンやPCBをコレステミドが吸着するため、ダイオキシンやPCBの腸管からの吸収が阻害され、体外への排出が増加するためであると考えられる。また、コレステミドの脂溶性化合物に対する結合能の選択性は高くないと考えられるが、実際、ダイオキシン類をPCDDs, PCDFs, co-PCBsに分けて解析しても、あるいは個別の同属体別に解析しても、いずれも同程度に減少していた¹²⁾。コレステミドを用いることで、有機塩素化合物など他のさまざまな残留性のある脂溶性有機化学物質を体外に排出することができる可能性がある。残留性のある脂溶性有機化学物質の主要な曝露源は食物であるので、汚染の少ない食品を摂ることは体内の蓄積の増加を低くすることができると考えられる。本研究では食事指導や禁煙指導などは積極的に行っていないので、コレステミドの服用にあわせ、食事を含む生活改善について適切な指導を行えば、さらに高い効果が得られる可能性がある。本研究で脱落した1名はダイオキシンやPCBの血中濃度が上昇していたが、この症例の試験期間中の喫煙、食生活などの生活習慣や職業に関する情報がないため、上昇の原因は明確にできなかった。また、服用開始時における血中濃度がある程度低値になると低減効果が見られなかったが、本研究ではコレステミドの投与量は1日3g、服用期間は6ヶ月しか行っていないため、コレステミドの用量や服用期間が低減率や到達する血中濃度に影響しているのかどうかの検討や、

コレステミドのような薬剤を用いる場合どの程度まで低減処置を行うのが適切であるかの検討が必要である。この予備的研究では症例数が十分でないため、現在、さらに症例を増やし、また、服用期間も1年とした検討を進めている。

ダイオキシンやPCBは容易に胎盤を通過して母体から胎児に移行する²⁾。胎児は化学物質等の影響を受け易い⁹⁾ので、妊娠前に母体からこれら化学物質レベルを減らすことができれば胎児への移行量も減らすことができる。子どもをもうける予定の女性は事前に体内の化学物質濃度を知り、必要であれば体内の化学物質濃度を減すことで、未来世代への健康影響の危惧を減らすことができるものと考えられる。

謝辞

この研究は文部科学省科学研究費補助金特定研究領域研究(A)(2)「体内に蓄積された内分泌攪乱物質の治療法の確立」(課題番号13028212、研究代表者：櫻井健一)により行われた。

文献

- 1) Todaka E, Mori C: Necessity to establish new risk assessment and risk communication for human fetal exposure to multiple endocrine disruptors in Japan. *Congenit Anomal* 42: 87-93, 2002
- 2) Fukata H, Omori M, et al: Necessity to measure PCBs and organochlorine pesticide concentrations in human umbilical cords for fetal exposure assessment. *Environ Health Perspect* 113: 297-303, 2005
- 3) Mori C, Komiyama M, et al: Application of toxicogenomic analysis to risk assessment of delayed long-term effects of multiple chemicals including endocrine disruptors in human fetuses. *Environ Health Perspect* 111: 803-809, 2003
- 4) The National Children's Study Interagency Coordinating Committee: The National Children's Study of Environmental Effects

- on Child Health and Development. *Environ Health Perspect* 111: 642-646, 2003
- 5) Safe SH: Comparative toxicology and mechanism of action of polychlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 26: 371-399, 1986
 - 6) Kuratsune M, Yoshimura H, et al (eds): Yusho. Human disaster caused by PCBs and related compounds. Kyushu University Press, 1996, pp268-313
 - 7) Poiger H, Schlatter C: Pharmacokinetics of 2,3,7,8-TCDD in man. *Chemosphere* 15: 1489-1494, 1986
 - 8) Rohde S, Moser GA, et al: Clearance of PCDD/Fs via the gastrointestinal tract in occupationally exposed persons. *Chemosphere* 38: 3397-3410, 1999
 - 9) Branum AM, Collman GW, et al: The National Children's Study of environmental effects on child health and development. *Environ Health Persp* 111: 642-646, 2003
 - 10) Schlummer M, Moser GA, et al: Digestive tract absorption of PCDD/Fs, PCBs, and HCB in humans: mass balances and mechanistic considerations. *Toxicol Appl Pharm* 152: 128-137, 1998
 - 11) Onishi T, Sano N, et al: Effect of colestimide on absorption of unconjugated bile acids in the rat jejunum. *J Gastroenterol Hepatol* 17: 697-701, 2002
 - 12) Sakurai K, Todaka E, et al: Pilot study to reduce dioxins in the human body. *Intern Med* 43: 792-795, 2004
 - 13) Arisawa K, Takeda H, et al: Background exposure to PCDDs/PCDFs/PCBs and its potential health effects a review of epidemiologic studies. *J Med Invest* 52: 10-21, 2005