

油症患者における甲状腺機能の検討

辻, 博
北九州津屋崎病院内科

伊東, 靖夫
北九州津屋崎病院内科

<https://doi.org/10.15017/18742>

出版情報：福岡醫學雑誌. 94 (5), pp.103-107, 2003-05-25. 福岡医学会
バージョン：
権利関係：

油症患者における甲状腺機能の検討

北九州津屋崎病院内科

辻 博, 伊 東 靖 夫

Thyroid Function in Patients with Yusho

Hiroshi TSUJI and Yasuo ITO

*Department of Internal Medicine, Kitakyushu-Tsuyazaki Hospital,
Fukuoka 811-3307, Japan*

Abstract To evaluate chronic effect of polychlorinated biphenyl (PCB) on thyroid functions, thyroid hormone levels were studied in 115 patients with Yusho in 2002. Serum level of thyroid stimulating hormone (TSH) was elevated in 13 cases (11.3%). All of them showed normal triiodothyronine (T_3) and thyroxine (T_4) levels, and regarded as latent hypothyroidism. There were no significant correlations between blood PCB concentrations and TSH levels, T_3 levels or T_4 levels. We conclude that abnormality of TSH levels in patients with Yusho is frequent, but it may not be associated with blood PCB concentration.

はじめに

1968年4月頃より, polychlorinated biphenyls (PCB) 混入ライスオイル摂取により北部九州を中心に発生した油症では, 発症当初の重症例の検査所見において種々の異常が報告されている¹²⁾. 油症患者における甲状腺機能については油症発生16年後の1984年度福岡県油症一斉検診において対照者に比ベトリヨードサイロニンおよびサイロキシンの上昇を認めることを報告してきた¹⁰⁾. さらに, 1996年度福岡県油症一斉検診では血中PCB濃度が高値の油症患者において抗サイログロブリン抗体を高頻度に認めた¹³⁾. 抗サイログロブリン抗体は慢性甲状腺炎やGraves病などの自己免疫性甲状腺疾患に高率に出現することより, 油症患者では甲状腺機能の経過を注意深く追跡する必要があると考えられる. 油症発生以来30年以上が経過し, 血中PCB濃度は低下し種々の亜急性中毒症状は軽快しているが, 重症例においては全身倦怠感などの症状が持続し, 体内のPCB濃度が今なお高く, 血中PCBの組成には未だに特徴的なパターンがみられる⁷⁾⁸⁾. また, 油症では算出した毒性等量 (TEQ: Toxic Equivalent) より原因物質として毒性影響が大きいポリ塩化ジベンゾフラン (PCDF) の体内残留も指摘されており⁹⁾¹¹⁾, 慢性中毒に移行していると推定される.

今回は油症患者に甲状腺機能検査を行ない, 油症原因物質の甲状腺機能に対する慢性的影響について検討した.

対象および方法

平成14年度福岡県油症一斉検診の受診者143名にアンケートによるインフォームドコンセントを実施し, 甲状腺機能検査の同意が得られた受診者140名中, 油症認定患者115例を対象とした. 平成14年3月現在の福岡県全油症認定患者611名の18.8%であった. 油症患者の内訳は男性48例, 女性67例で, 平均年齢は 63.3 ± 13.0 歳(31-86歳)であった.

検診の内容は自覚症状, 既往歴, 家族歴, 理学的所見, 検尿, 赤血球沈降速度, 末梢血液検査, 血液生化学検査, 胸部レントゲン検査, 心電図および腹部超音波検査などよりなり, 採血は午前中の空腹時に行なった. 甲状腺機能検査として甲状腺刺激ホルモン (TSH), トリヨードサイロニン (T_3) およびサイロキシシン (T_4) は電気化学発光免疫測定 (Electrochemiluminescence Immunoassay: ECLI) 法 (エクルーシス TSH, エクルーシス T_3 およびエクルーシス T_4 , ロシュ・ダイアグノスティックス社) により測定した. また, PCBの測定は福岡県保健環境研究所, 福岡市衛生試験場, 北九州市環境科学研究所および第一

薬科大学物理分析で行なった。

結果は平均±標準偏差 (mean±S.D.) で表し、平均値の比較についてはt検定を用いた。また、異常値の出現頻度の比較は χ^2 検定で行なった。

結 果

平成14年度福岡県油症一斉検診において甲状腺機能検査に同意の得られた油症患者115例中、TSH値、 T_3 値あるいは T_4 値のいずれか1項目以上の異常を認めたものは20例(17.4%)であった。TSH値の低下を6例(5.2%)に、上昇を13例(11.3%)に、 T_4 値の上昇を1例(0.9%)に認め、 T_3 値の異常を示したものはみられなかった。油症患者の甲状腺機能異常としてTSH値の上昇を最も多く認めた。

甲状腺機能検査においてTSH値あるいは T_4 値の異常を示した油症患者20例をTable 1に示した。いずれの患者にも症状はみられなかった。TSH値の低下を認めた6例(No.1-6)では、全例 T_3 値および T_4 値は正常であった。TSH値の上昇を認めた13例(No.7-19)では、全例 T_3 値および T_4 値は正常であり潜在性の甲状腺機能低

下状態と考えられた。そして、 T_4 値の上昇を認めた1例(No.20)においてもTSH値および T_3 値は正常であった。潜在性の甲状腺機能低下を呈した油症患者では血中PCB濃度が3.0ppb以上のものが13例中3例であり、そのガスクロマトグラムパターンは油症特有のAパターンが3例、Aパターンに近いBパターンを示すものが3例であった。

油症患者における甲状腺機能異常とPCBとの関連を検討するために、油症患者115例について血中PCB濃度とTSH値、 T_3 値あるいは T_4 値との相関について検討した。血中PCB濃度とTSH値($r=0.1058$)、 T_3 値($r=-0.0977$)および T_4 値($r=0.0310$)の間に相関をみなかった。次に、血中PCB濃度が2.3ppb未満の58例をPCB低濃度群、2.3ppb以上の57例をPCB高濃度群として両群間の甲状腺機能検査異常の出現頻度について検討を行なった(Table 2)。PCB低濃度群は男性29例、女性29例、平均年齢は58.7±14.3歳、平均PCB濃度は1.44±0.55ppbであった。PCB高濃度群は男性19例、女性38例、平均年齢は68.0±9.5歳、平均PCB濃度は4.07±

Table 1 甲状腺機能異常を呈した油症患者

Case	Age	Sex	TSH μ IU/ml	T_3 ng/ml	T_4 μ g/dl	PCB ppb	PCB pattern
1	57	M	0.01	1.55	11.5	2.00	C
2	66	F	0.13	1.27	9.9	2.84	A
3	61	F	0.17	1.78	11.7	2.84	A
4	69	F	0.19	1.78	9.9	1.65	C
5	63	F	0.20	1.27	10.1	1.41	B
6	36	M	0.25	0.99	5.5	1.52	C
7	80	F	4.24	1.37	7.5	1.75	C
8	64	F	4.37	1.62	8.7	6.29	A
9	70	F	4.46	1.5	10.3	2.18	BC
10	65	M	4.53	1.22	7.4	1.20	B
11	75	F	4.59	1.23	7.0	2.66	B
12	55	F	4.68	1.26	8.2	4.00	A
13	55	M	5.07	1.56	9.7	1.00	C
14	73	M	5.41	1.30	8.0	2.33	C
15	55	F	5.56	1.56	12.5	2.64	A
16	83	F	5.59	1.49	11.7	6.31	A
17	37	F	5.84	1.47	9.2	0.25	C
18	74	M	5.96	1.57	10.0	2.23	B
19	86	M	7.17	1.50	11.2	2.85	C
20	76	F	3.73	1.78	14.0	2.58	A

Normal Range, TSH (0.27-4.2); T_3 (0.85-2.0); T_4 (5.1-13.5)

Table 2 油症患者における甲状腺機能異常の頻度

No. (%)		PCB 濃度	
		<2.3 ppb	≥2.3 ppb
		58	57
TSH	低下	4 (6.9)	2 (3.5)
	上昇	6 (10.3)	7 (12.3)
T ₃	低下	0	0
	上昇	0	0
T ₄	低下	0	0
	上昇	0	1 (1.8)

2.01 ppb であった。TSH 値の低下を PCB 低濃度群に 4 例 (6.9%)、高濃度群に 2 例 (3.5%) に認め、低濃度群に多い傾向を認めたが有意差はみられなかった。また、TSH 値の上昇を PCB 低濃度群に 6 例 (10.3%)、高濃度群に 7 例 (12.3%) に認め、両群の TSH 値の異常出現率に差をみなかった。T₄ 値の上昇は PCB 高濃度群に 1 例 (1.8%) を認めた。

考 察

油症は原因油の分析から原因物質として PCDF の毒性影響が大きいと考えられている。PCDF を含むダイオキシン類は内分泌攪乱化学物質として最近注目されている。油症患者における甲状腺機能に対する慢性的影響について、油症発生 16 年後の 1984 年度福岡県油症一斉検診において油症患者 124 例と対照者 43 例を比較し油症患者に T₃ 値および T₄ 値の有意の上昇を認めることを報告してきた¹⁰⁾。そして、油症患者に甲状腺機能亢進症を 4 例 (3.2%)、甲状腺機能低下症を 6 例 (4.8%) 認めたが、対照者に比べその頻度に差はみられず、血中 PCB 濃度と TSH 値、T₃ 値および T₄ 値の間に相関はみられなかった。また、甲状腺自己抗体の検討では抗サイログロブリン抗体を患者の 10.5%、対照者の 4.7% に認め、有意差はみられないものの油症患者において抗サイログロブリン抗体の出現が高頻度であった。油症発生 28 年後の 1996 年度福岡県油症一斉検診では油症患者 81 例を対象に甲状腺機能を検討し、TSH 値の低下を 2 例 (2.5%) に、上昇を 7 例 (8.6%) に、T₃ 値の低下を 1 例 (1.2%) に、T₄ 値の低下を 1 例 (1.2%) に、上昇を 1 例 (1.2%) に認めた。そして、甲状腺自己抗体の検討では抗サイログロブリン抗体を 9 例 (11.1%) に、抗甲状腺マイク

ロゾーム抗体を 14 例 (17.3%) に認めた。さらに、血中 PCB 濃度が 2.9 ppb 以下の油症患者 40 例と 3.0 ppb 以上の 41 例の甲状腺機能異常および甲状腺自己抗体の出現頻度を比較し TSH 値、T₃ 値および T₄ 値には差をみなかったが、血中 PCB 濃度が 3.0 ppb 以上の油症患者に有意に高頻度の抗サイログロブリン抗体の出現を認めた。抗サイログロブリン抗体陽性者の血中 TSH 値は陰性者に比べ有意に高く、血中 TSH 値の上昇を認める抗サイログロブリン抗体陽性者では原発性甲状腺機能低下症に陥る頻度が高いとの報告がみられる⁶⁾¹⁴⁾。油症患者において血中 PCB 高濃度群に抗サイログロブリン抗体を有意に高頻度に認めることより、油症患者では甲状腺機能の経過を注意深く追跡する必要があると考えられた。今回の甲状腺機能の検討では TSH 値の異常を 19 例 (16.5%) と高率に認めた。TSH 値の異常については低下を 6 例 (5.2%) に、上昇を 13 例 (11.3%) に認め TSH 値の上昇が多くみられた。そして、TSH 値の上昇を認めた 13 例では、全例 T₃ 値および T₄ 値は正常であり潜在性の甲状腺機能低下状態と考えられた。

PCB と甲状腺機能との関連について、PCB を投与した実験動物に甲状腺機能低下や甲状腺腫がみられることが報告されている。PCB (Aroclor 1254) を投与したラットに¹²⁵I-T₄ を投与すると対照に比べ血中¹²⁵I-T₄ 値が速やかに低下し、胆汁中に主としてグルクロン酸抱合を受けた¹²⁵I-T₄ の排泄が増加することが報告されている²⁾。PCB の投与により肝ミクロゾームに存在し、T₄ のグルクロン酸抱合に関与する UDP-glucuronosyltransferase 活性の上昇が報告されており¹⁾、T₄ のグルクロン酸抱合の亢進により胆汁中への T₄ の排泄が増加し、血中 T₄ 値の低下が惹起されると考え

られる。そして、PCB 投与による血中 T_4 値の低下は下垂体の TSH 分泌を促進し、血中 TSH 値の上昇により甲状腺重量の増加が認められることが報告されている³⁾。また、PCB を投与したラットや marmoset monkey において甲状腺ろ胞細胞の腫大、過形成、甲状腺ろ胞の縮小などの組織学的変化が報告されており⁵⁾¹⁵⁾、血中 TSH 値の上昇によるものと考えられる。しかし、PCB の投与による甲状腺機能低下や甲状腺の組織学的変化は可逆的なものであり、投与中止により改善することが報告されている⁶⁾。PCB 投与による甲状腺の機能低下および組織学的変化は肝臓における酵素誘導による2次性変化であり、PCB の投与中止により改善する急性あるいは亜急性中毒症状と考えられる。また、PCB による甲状腺機能低下の機序として PCB や PCDF の水酸化体と T_4 との構造類似性による T_4 結合蛋白質への結合が阻害されることが報告されている⁴⁾。油症発生以来 30 年以上が経過し、今回の甲状腺機能に対する慢性的影響の検討において血中 PCB 濃度と TSH 値の間に相関がみられず、血中 PCB 低濃度群および高濃度群の TSH 値の異常出現率に差がみられなかった。油症患者に認められる甲状腺機能異常について、さらなる検討が必要と考えられた。

総 括

平成 14 年度福岡県油症一斉検診の受診者において検査に同意の得られた油症患者 115 例を対象に甲状腺機能検査所見を検討した。TSH 値、 T_3 値あるいは T_4 値のいずれか 1 項目以上の異常を認めたものは 20 例 (17.4%) であり、TSH 値の低下を 6 例 (5.2%) に、上昇を 13 例 (11.3%) と最も多く認め、 T_4 値の上昇を 1 例 (0.9%) に認めた。 T_3 値の異常を示したものはみられなかった。TSH 値の上昇を認めた 13 例では、全例 T_3 値および T_4 値は正常であり潜在性の甲状腺機能低下状態と考えられた。血中 PCB 濃度と TSH 値、 T_3 値あるいは T_4 値の間に相関はみられず、血中 PCB 濃度が 2.3 ppb 未満の PCB 低濃度患者 58 例および 2.3 ppb 以上の PCB 高濃度患者 57 例について両群の TSH 値異常出現率に差をみなかった。

文 献

- 1) Barter R. A and Klaassen C. D : Reduction of thyroid hormone levels and alteration of thyroid function by four representative UDP-glucuronosyltransferase inducers in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 128 : 9-17, 1994.
- 2) Bastomsky C. H : Effects of a polychlorinated biphenyl mixture (Aroclor 1254) and DDT on biliary thyroxine excretion in rats. *Endocrinology* 95 : 1150-1155, 1974.
- 3) Bastomsky, C. H : Goitres in rats fed polychlorinated biphenyls. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 55 : 288-292, 1977.
- 4) Brouwer A : Inhibition of thyroid hormone transport in plasma of rats by polychlorinated biphenyls. *Arch Toxicol (Suppl)* 13 : 440-445, 1989.
- 5) Collins Jr. W. T., Capen C., Kasza L., Carter C and Dailey R. E : Effect of polychlorinated biphenyl (PCB) on the thyroid gland of rats. Ultrastructural and biochemical investigations. *Am. J. Pathol.* 89 : 119-136, 1977.
- 6) Gordin A., Heinonen O. P., Saarinen P and Lamberg B. A : Serum-thyrotrophin in symptomless autoimmune thyroiditis. *Lancet* 1 : 551-554, 1972.
- 7) 飯田隆男, 芥野岑男, 高田智, 中村周三, 高橋克巳, 増田義人 : ヒトの血液におけるポリ塩化ビフェニルおよびポリ塩化クアテルフェニルについて. *福岡医誌* 72 : 185-191, 1981.
- 8) 増田義人, 山口早苗, 黒木広明, 原口浩一 : 最近の油症患者血液中のポリ塩化ビフェニル異性体. *福岡医誌* 76 : 150-152, 1985.
- 9) Masuda Y and Yoshimura H : Polychlorinated biphenyls and dibenzofurans in patients with Yusho and their toxicological significance : A Review. *Amer. J. Ind. Med.* 5 : 31-44, 1984.
- 10) 村井宏一郎, 辻博, 梶原英二, 赤木公博, 藤島正敏 : 油症患者の甲状腺機能. *福岡医誌* 76 : 233-238, 1985.
- 11) Oishi S., Morita M and Fukuda H : Comparative toxicity of polychlorinated biphenyls and dibenzofurans in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 43 : 13-22, 1978.
- 12) 奥村恂, 勝木司馬之助 : いわゆる油症 (塩化ビフェニル中毒) の臨床的研究, とくに内科的所見について. *福岡医誌* 60 : 440-446, 1969.
- 13) 辻博, 佐藤薫, 下野淳哉, 東晃一, 橋口衛, 藤島正敏 : 油症患者における甲状腺機能 : 油症発生 28 年後の検討. *福岡医誌* 88 : 231-235, 1997.
- 14) Tunbridge W. M. G., Brewis M., French J. M.,

Appleton D., Bird T., Clark F., Evered D. C., Evans J. G., Hall R., Smith P., Stephenson J and Young E: Natural history of autoimmune thyroiditis. *Br. Med. J.* 282: 258-262, 1981.

15) Van den Berg K. J., Zurcher C and Brouwer A: Effects of 3,4,3',4'-tetrachlorobiphenyl on thyroid function and histology in marmoset monkeys. *Toxicol. Lett.* 41: 77-86, 1988.