

油症における性腺機能の検討

辻, 博
北九州津屋崎病院内科

池田, 正春
北九州津屋崎病院内科

<https://doi.org/10.15017/6134>

出版情報 : 福岡醫學雑誌. 98 (5), pp.166-169, 2007-05-25. 福岡医学会
バージョン :
権利関係 :

油症における性腺機能の検討

北九州津屋崎病院 内科
辻 博, 池田 正春

Serum Levels of Estradiol, Progesterone and Prolactin in Patients with Yusho

Hiroshi TSUJI and Masaharu IKEDA

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

Abstract To evaluate chronic effect of polychlorinated biphenyls (PCB) and polychlorinated dibenzofurans (PCDF) on sex hormones and prolactin, serum levels of estradiol, progesterone and prolactin were studied in 71 female patients with Yusho and 23 controls in 2006. A negative correlation was found between blood PCB concentrations and estradiol levels. There were no significant correlations between blood PCDF concentrations and estradiol levels, progesterone levels or prolactin levels. However, the mean serum estradiol level was significantly lower in 29 patients with high PCDF concentration (higher than 200 pg/g lipid in blood) than in 30 patients with low PCDF concentration (lower than 200 pg/g lipid in blood). We conclude that abnormality of estradiol levels may be associated with blood PCB concentration and blood PCDF concentration in patients with Yusho.

はじめに

本邦において1968年4月頃よりポリ塩化ビフェニル (PCB) 混入ライスオイル摂取により北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¹⁾。そして、その原因油の分析から油症の原因物質としてポリ塩化ジベンゾフラン (PCDF) の毒性影響が大きいと考えられている²⁾³⁾。油症発生以来38年が経過し種々の症状は軽快しているが、重症例においては体内のPCB濃度およびPCDF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認められ⁴⁾⁵⁾、慢性中毒に移行していると推定される。PCDFは、狭義のダイオキシンのポリ塩化ジベンゾパラジオキシン (PCDD)、コプラナーPCBとともにダイオキシン類と総称されており、これらの物質の毒性は細胞質に存在するアрил炭化水素受容体 (Ah 受容体) を介すると考えられている。しかしながら、その機構の詳細は未だ不明である。近年、PCB、ダイオキシン類が、ホルモンの合成、分泌、輸送、受容体との結合、作用あるいは不活化等を阻害することにより生体の恒常性維持、生殖、発達、行動に關与す

る正常なホルモン作用を障害する外因性の物質、内分泌攪乱物質として注目されている。

そこで、今回は油症一斉検診の女性受診者において性腺機能検査としてエストラジオール、プロゲステロンおよびプロラクチンを測定し、油症におけるPCBおよびPCDFの性腺機能への影響について検討した。

対象および方法

平成18年度福岡県油症一斉検診の女性受診者98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、エストラジオール、プロゲステロンおよびプロラクチンの測定に同意が得られた受診者96名中、15歳以上の94例を対象者とした。対象者の内訳は油症患者71例、未認定患者12例、観察1例、初回受診者10例で、平均年齢は64.3±13.5歳 (23-87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。性腺機能検査としてエストラジオールおよびプロゲステロンは電気化学発光

測定法 (electrochemiluminescence immunoassay, ECLIA) 法 (エクルーシス試薬 E2 II およびエクルーシス試薬プロゲステロン II, ロシュ・ダイアグノスティックス社) により, プロラクチンは化学発光免疫測定法 (chemiluminescence immunoassay, CLIA) 法 (アーキテクト・プロラクチン, アボットジャパン社) 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, PCDF の測定は福岡県保健環境研究所で行なった。

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。

結 果

平成 18 年度福岡県油症一斉検診においてエストラジオール, プロゲステロンおよびプロラクチンの測定に同意が得られた 15 歳以上の女性受診者 94 例中, プロゲステロン値が異常を示したものはみられなかったが, エストラジオール値が 10 pg/mL 以下の低下を示したものを 48 例 (51.1%) と多く認めた。また, プロラクチンの低下を 15 例 (16.0%) に, 上昇を 4 例 (4.3%) に認めた。

油症における性腺機能と PCB の関連をみるために女性受診者 94 例について血中 PCB 濃度とエストラジオール値, プロゲステロン値およびプロラクチン値との相関について検討した。血中 PCB 濃度と年齢の間に有意の正の相関を認めた ($r=0.5517$, $P<0.001$)。血中 PCB 濃度とプロゲステロン値 ($r=-0.1482$) およびプロラクチン値 ($r=-0.0814$) の間に相関をみなかったが, 血中 PCB 濃度とエストラジオール値の間に有意の負の相関を認めた ($r=-0.3051$, $P<0.005$)。そして, この相関は 50 歳以上の女性受診者 78 例についてもみられ, 血中 PCB 濃度とエストラジオール値の間に有意の負の相関を認めた ($r=-0.2330$, $P<0.05$)。

性腺機能を測定しえた 15 歳以上の女性受診者 94 例中, 平成 17 年度福岡県油症一斉検診を受診し血中 PCDF 濃度を測定したものは 59 例であった。血中 PCDF 濃度を測定した女性受診者 59 例について, 血中総 PCDF 濃度とエストラジオール値, プロゲステロン値およびプロラクチン値との相関について検討した。血中総 PCDF 濃度とエス

Table 1 血中総 PCDF 低濃度群および高濃度群における血清エストラジオール, プロゲステロンおよびプロラクチン値

| No. | 総 PCDF 濃度 | |
|------------------|--------------------|--------------------|
| | <200 pg/g 脂肪 30 | ≥200 pg/g 脂肪 29 |
| エストラジオール (pg/mL) | 41.7±78.9 | 10.7±2.1* |
| プロゲステロン (ng/mL) | 0.94±4.02 | 0.15±0.11 |
| プロラクチン (ng/mL) | 12.8±10.3 | 10.6±15.1 |

* : $P<0.05$ vs. 総 PCDF 濃度<200 pg/g 脂肪。

トラジオール値 ($r=-0.1886$), プロゲステロン値 ($r=-0.1111$) およびプロラクチン値 ($r=-0.1156$) の間に相関をみなかった。次に, 血中総 PCDF 濃度 200 pg/g 脂肪未満の女性受診者 30 例を総 PCDF 低濃度群, 血中総 PCDF 濃度 200 pg/g 脂肪以上の女性受診者 29 例を総 PCDF 高濃度群として両群間のエストラジオール値, プロゲステロン値およびプロラクチン値について検討を行なった。総 PCDF 低濃度群の平均総 PCDF 濃度は 69.9±56.3 pg/g 脂肪, PCDF 高濃度群の平均総 PCDF 濃度は 720.7±504.3 pg/g 脂肪であった。エストラジオール値は総 PCDF 低濃度群 41.7±78.9 pg/ml に比べ高濃度群 10.7±2.1 pg/ml と有意の低下を認めた ($P<0.05$) (Table 1)。しかし, プロゲステロン値は総 PCDF 低濃度群 0.94±4.02 ng/ml に対して高濃度群 0.15±0.11 ng/ml, プロラクチン値は総 PCDF 低濃度群 12.8±10.3 ng/ml に対して高濃度群 10.6±15.1 ng/ml であり, いずれも両群間に差はみられなかった。

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²⁾³⁾。PCDF を含むダイオキシン類は内分泌攪乱化学物質として注目されている。1976 年にイタリア北部のセバソで発生したダイオキシン類汚染事故では, 事故後に出生が女兒に偏る傾向が報告されている⁶⁾。また, ダイオキシン類が子宮内膜組織に対しエストロゲンと同様の作用をすることにより子宮内膜症を引き起こす可能性が報告されている。Rier ら⁷⁾ はアカゲザルに 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin を 4 年間投与し, 投与終了 10 年後に腹腔鏡を施行し子宮内膜症の頻度および重症度を評価した。そして, 子宮内膜症の頻度およ

び重症度が2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin投与量に関連することを報告している。そして、卵巣を摘除したマウスにおいてもAh受容体アゴニストがエストロゲンと同様に子宮内膜細胞を増殖することが報告されており⁸⁾、ダイオキシン類は生体内においてAh受容体を介しエストロゲンと同様の作用をすると考えられる。

油症患者におけるホルモン影響については甲状腺機能が検討されており、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が報告されている⁹⁾。また、油症発症28年後の1996年の甲状腺機能検査において、甲状腺ホルモンは血中PCB濃度3.0ppb以上のPCB高濃度群と3.0ppb未満のPCB低濃度群の間に差がみられなかったが、抗サイログロブリン抗体が高濃度群の41例中8例(19.5%)と低濃度群の40例中1例(2.5%)に比べ高頻度に認められた¹⁰⁾。ダイオキシン類の性腺機能への影響についてはダイオキシンに暴露した男性においてテストステロンの低下と黄体形成ホルモン(LH)および卵胞刺激ホルモン(FSH)の上昇が報告されている¹¹⁾。しかしながら、油症におけるPCBおよびPCDFの性腺機能への影響についての詳細は未だ不明である。

今回の検討では女性受診者にエストラジオール値の低下を51.1%と高頻度に認めたが、エストラジオール値の低下は受診者の平均年齢が64.3歳と高齢であり、多くが閉経後と考えられる50歳以上の女性受診者が94例中78例と多いためと考えられた。そして、女性受診者の血中PCB濃度とエストラジオール値の間に有意の負の相関を認めた。血中PCB濃度と年齢の間に有意の正の相関を認めることより血中PCB濃度とエストラジオール値の相関に閉経によるエストラジオール値の低下が関与している可能性が考えられる。しかし、閉経後の50歳以上の女性についても相関が認められることよりエストラジオール値の低下には閉経のみではなくPCBが関与していると考えられる。また、血中総PCDF濃度とエストラジオール、プロゲステロンおよびプロラクチンとの関連についての検討では血中総PCDF濃度とエストラジオール、プロゲステロンおよびプロラクチンの間に有意の相関をみなかった。しかし、血中総

PCDF濃度200pg/g脂肪未満の総PCDF低濃度群および200pg/g脂肪以上の総PCDF高濃度群の検討においてプロゲステロン値およびプロラクチン値は両群間に差はなかったが、エストラジオール値は総PCDF低濃度群に比べ総PCDF高濃度群において有意の低下を認めた。エストラジオール値の低下にPCDFが関与している可能性が考えられた。

油症におけるPCBおよびPCDFの性腺機能への影響について検討し、PCBおよびPCDFがエストラジオール値を低下させる可能性が示唆された。今回の検討では血中PCDF濃度を測定した女性受診者が59例と少数であった。血中PCDF濃度を測定した受診者を増加し、さらなる検討が必要と考えられた。

総 括

平成18年度福岡県油症一斉検診を受診した15歳以上の女性受診者94例を対象に油症におけるPCBおよびPCDFの性腺機能への影響について検討した。血中PCB濃度とプロゲステロン値およびプロラクチン値の間に相関をみなかったが、エストラジオール値との間に有意の負の相関を認めた。また、血中総PCDF濃度とエストラジオール、プロゲステロンおよびプロラクチンの間に相関をみなかった。しかし、血中総PCDF濃度200pg/g脂肪以上の総PCDF高濃度群および血中総PCDF濃度200pg/g脂肪以下の低濃度群の検討においてプロゲステロン値およびプロラクチン値は両群間に差はみられなかったが、エストラジオール値は総PCDF低濃度群に比べ総PCDF高濃度群において有意の低下を認めた。

参 考 文 献

- 1) 奥村 恂, 勝木 司馬之助: いわゆる油症(塩化ビフェニール中毒)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.
- 2) Masuda Y and Yoshimura H: Polychlorinated biphenyls and dibenzofurans in patients with Yusho and their toxicological significance: a review. Am. J. Ind. Med. 5: 31-44, 1984.
- 3) Oishi S, Morita M and Fukuda H: Comparative toxicity of polychlorinated biphenyls and dibenzofurans in rats. Toxicol. Appl. Pharmacol. 43: 13-22, 1978.

- 4) 飯田隆男, 芥野岑男, 高田智, 中村周三, 高橋克巳, 増田義人: ヒトの血液中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.
- 5) 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.
- 6) Mocarelli P, Brambilla P, Gerthoux PM, Patterson DG Jr and Needham LL: Change in sex ratio with exposure to dioxin. Lancet 348: 409, 1996.
- 7) Rier SE, Martin DC, Bowman RE, Dmowski WP and Becker JL: Endometriosis in rhesus monkeys (*Macaca mulatta*) following chronic exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. Fundam. Appl. Toxicol. 21: 433-441, 1993.
- 8) Ohtake F, Takeyama K, Matsumoto T, Kitagawa H, Yamamoto Y, Nohara K, Toyama C, Krust A, Mimura J, Chambon P, Yanagisawa J, Fujii-Kuriyama Y and Kato S: Modulation of oestrogen receptor signaling by association with the activated dioxin receptor. Nature 423: 545-550, 2003.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) Egeland GM, Sweeney MH, Fingerhut MA, Wille KK, Schnorr TM and Halperin WE: Total serum testosterone and gonadotropins in workers exposed to dioxin. Am. J. Epidemiol. 139: 272-281, 1994.

(受付 2007-4-3)