

分担研究報告書

油症における甲状腺機能に関する研究

研究分担者 辻 博 北九州津屋崎病院内科 部長

研究要旨 2015 年度福岡県油症一斉検診を受診した 239 例について甲状腺機能検査を行い、血中 PCB 濃度との関連について検討した。同居家族を含む油症患者において未認定患者に比ベトリヨ - ドサイロニンの有意の低下を認めた。血中 PCB 濃度とトリヨ - ドサイロニンの間に有意の負の相関を認め、血中 PCB 高濃度群において低濃度群に比ベトリヨ - ドサイロニンの有意の低下を認めた。PCB のトリヨ - ドサイロニンに対する慢性的影響が示唆された。

A . 研究目的

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部九州を中心に発生した油症では、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る¹⁾。PCDF は、狭義のダイオキシンであるポリ塩化ジベンゾ - パラ - ジオキシン (PCDD) およびコプラナ - PCB とともにダイオキシン類と総称され、これらの物質の毒性は細胞質に存在する芳香族炭化水素受容体 (Ah 受容体) を介すると考えられているが、その機構の詳細は未だ不明である²⁾。油症発生以来 40 年以上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、慢性中毒に移行していると推定される³⁾。2001 年度より福岡県油症一斉検診においてダイオキシン類の測定が開始され、油症患者では未だに血中 PCDF 濃度が高値であり、PCDF の体内残留が推測される⁴⁾。

近年、PCB、ダイオキシン類が内分泌攪乱物質として正常なホルモン作用を攪乱し、生殖機能の障害、悪性腫瘍の発生、

免疫機能の低下等を引き起こす可能性が指摘されている。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 - 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⁵⁾。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が高頻度に認められた⁶⁾。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た。

今回我々は、2015 年度福岡県油症一斉検診において甲状腺機能検査を行い、PCB の甲状腺機能に対する慢性的影響について検討した。

B . 研究方法

2015 年度福岡県油症一斉検診の受診者 245 例中、甲状腺機能検査に同意が得られた 239 例を対象者とした。

甲状腺機能検査として甲状腺刺激ホルモン (TSH)、トリヨ - ドサイロニン (T_3)、サイロキシシン (T_4) および遊離サイロキシ

シン (Free T₄) は電気化学発光免疫測定 (Electrochemiluminescence Immunoassay: ECLIA) 法 (エクルーシス試薬 TSH、エクルーシス試薬 T₃、エクルーシス試薬 T₄ およびエクルーシス試薬 FT₄、ロシュ・ダイアグノスティックス社) によりモジュラーアナリティクス E170 (日立ハイテクノロジーズ社) にて測定した。

PCB の測定は福岡県保健環境研究所、福岡市保健環境研究所、北九州市環境科学研究所および北九州生活科学センターで行なった。血中 PCB 濃度は 2015 年度福岡県油症一斉検診において測定した 239 例の測定値を用い、TSH、T₃、T₄ および Free T₄ との関連について検討した。

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、異常値の出現頻度の比較は ² 検定で行なった。

C . 研究結果

2015 年度福岡県油症一斉検診を受診し、甲状腺機能検査に同意が得られた 239 例の内訳は女性 132 例、男性 107 例で、平均年齢は 63.4 ± 14.9 (8 - 96) 歳であり、油症患者 171 例、油症患者 (同居家族) 25 例、未認定患者 34 例、観察者 2 例、初回受診者 7 例であった。血中 PCB 濃度と年齢の間に有意の正の相関 (r=0.5479, P<0.001) を認めた。

同居家族を含む油症患者 196 例について観察者、初回受診者を含む未認定患者 43 例を対照者として TSH、T₃、T₄ および Free T₄ の異常値の出現頻度について検討した。TSH、T₃、T₄ あるいは Free T₄ のいずれか 1 項目以上の異常値を認めたものは油症患者 34 例 (17.3%)、対照者 12 例 (27.9%) であり、出現頻度に差をみなかった。油症患者において T₄ 値の低下を 19 例 (9.7%) と最も多く認めたが、対照者 2 例 (4.7%) と出現頻度に差をみなかった。TSH 値の上昇は油症患者 12 例

(6.1%)、対照者 6 例 (14.0%) に、低下は油症患者 4 例 (2.0%)、対照者 2 例 (4.7%) に、T₃ 値の上昇は油症患者 2 例 (1.0%)、対照者 3 例 (7.0%) に、低下は油症患者 6 例 (3.1%)、対照者 2 例 (4.7%) に、Free T₄ 値の上昇は油症患者 1 例 (0.5%)、対象者 1 例 (2.3%) に、低下は油症患者 4 例 (2.0%)、対照者 2 例 (4.7%) に認め、いずれも出現頻度に差をみなかった。T₄ 値の上昇は油症患者、対照者ともにみられなかった。

油症患者および対照者の甲状腺機能について検討した (表 1)。T₃ 値は油症患者において 1.09±0.18 ng/ml と対照者 1.20±0.34 ng/ml に比べ有意の低下を認めた (P<0.05)。TSH 値、T₄ 値、Free T₄ 値は両群間に差を認めなかった。

2015 年度福岡県油症一斉検診受診者 239 例について血中 PCB 濃度と甲状腺機能の関連について検討した (表 2)。血中 PCB 濃度と T₃ 値 (r = -0.206, P<0.005) の間に有意の負の相関を認めた。TSH 値 (r=0.053)、T₄ 値 (r = -0.064)、Free T₄ 値 (r = -0.108) との間に相関をみなかった。

血中 PCB 濃度 1.0 ppb 未満の 144 例を PCB 低濃度群、血中 PCB 濃度 1.0 ppb 以上の 95 例を PCB 高濃度群として、両群間の甲状腺機能について検討を行なった (表 3)。PCB 低濃度群の平均血中 PCB 濃度は 0.52 ± 0.26 ppb、PCB 高濃度群の平均血中 PCB 濃度は 1.72 ± 0.87 ppb であった。T₃ 値は PCB 高濃度群において 1.06 ± 0.16 ng/ml と PCB 低濃度群 1.15 ± 0.25 ng/ml に比べ有意の低下を認めた (P<0.001)。TSH 値、T₄ 値、Free T₄ 値は両群間に差をみなかった。

D . 考察

甲状腺機能と PCB 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 $^{125}\text{I}-\text{T}_4$ を投与すると対照に比べ血中 $^{125}\text{I}-\text{T}_4$ 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 $^{125}\text{I}-\text{T}_4$ の排泄が増加することが報告されている⁷⁾。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⁸⁾。さらに、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⁹⁾¹⁰⁾、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⁹⁾。PCB 投与による甲状腺の機能低下および組織学的変化は、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¹¹⁾。

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 T_3 値および T_4 値の有意の上昇を認めることが報告されている⁵⁾。そして、油症発生 28 年後の 1996 年度福岡県油症一斉検診において油症患者 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、 T_3 値の低下を 1 例 (1.2%) に、 T_4 値の低下を 1 例 (1.2%) に、上昇を 1 例 (1.2%) に認めた⁶⁾。血中 PCB 濃度が 3.0 ppb 未満の油症患者 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、 T_3 値および T_4 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¹²⁾¹³⁾。血中 PCB 高濃度の油症患者において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、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。そして、油症発生 34 年後の 2002 年度福岡県油症一斉検診において油症患者 115 例を対象に甲状腺機能検査所見を検討し、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。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。

今回の甲状腺機能の検討では 2015 年度福岡県油症一斉検診受診者 239 例において同居家族を含む油症患者において未認定患者に比べ T_3 の有意の低下を認めた。そして、血中 PCB 濃度と T_3 値の間に有意の負の相関を認め、血中 PCB 濃度 1.0 ppb 以上の高濃度群では 1.0 ppb 未満の低濃度群に比べ T_3 値の有意の低下を認めた。PCB の T_3 に対する慢性的影響が示唆された。PCB の T_3 に対する慢性的影響については、2011 年度福岡県油症一斉検診を受診した 190 例について甲状腺機能検査を行い、血中 PCB 濃度と T_3 の間に有意の負の相関を認め、血中 PCB 高濃度群において低濃度群に比べ T_3 、 T_4 、Free T_4 の有意の低下を認め、同様の結果であった。しかし、 T_3 値の基準値未満の低下は対照者 43 例中 2 例 (4.7%) に対し油症患者 196 例中 6 例 (3.1%) と出現頻度に差をみな

かった。血中 PCB 濃度が高値の油症患者に認められる T_3 値の低下は潜在性のものと考えられる。

今回の甲状腺機能の検討において PCB の T_3 に対する慢性的影響が示唆され、血中 PCB 濃度が高値の油症患者では T_3 が潜在性に低下していると考えられる。PCB の T_3 に対する慢性的影響の機序は不明であるが、油症の原因物質として毒性影響が大きいと考えられる PCDF の影響について検討が必要と思われる。

E . 結論

油症発生以来 40 年以上が経過しているが、2015 年度福岡県油症一斉検診受診者 239 例の甲状腺機能の検討において PCB のトリヨ - ドサイロニンに対する慢性的影響が考えられた。しかし、油症患者におけるトリヨ - ドサイロニンの低下は潜在的なものと考えられた。

F . 研究発表

1 . 論文発表

辻 博:油症における抗 SS-A/Ro 抗体および抗 SS-B/La 抗体の検討 . 福岡医誌 106 : 119-123, 2015 .

G . 知的財産権の出願・登録状況

なし

H . 参考文献

1. Masuda Y , Yoshimura H : Polychlorinated biphenyls and dibenzofurans in patients with Yusho and their toxicological significance : A review . Amer J Ind Med 5 : 31-44, 1984 .
2. Gonzalez FJ , Liu SY , Yano M : Regulation of cytochrome P450 genes : molecular mechanism . Pharmacogenetics 3 : 51-57, 1993 .
3. 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 . 福岡医学雑誌 76 : 150-152, 1985 .
4. 飯田隆男,戸高尊,平川博仙,飛石和大,松枝隆彦,堀就英,中川礼子,古江増隆:油症患者血中ダイオキシン類レベルの追跡調査(2001年). 福岡医学雑誌 94 : 126-135, 2003 .
5. 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 .
6. 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 . 福岡医学雑誌 88 : 231-235, 1997 .
7. Bastomsky CH : Effects of a polychlorinated biphenyl mixture (Aroclor 1254) and DDT on biliary thyroxine excretion in rats . Endocrinology 95:1150-1155, 1974 .
8. Bastomsky CH : Goitres in rats fed polychlorinated biphenyls . Can J Physiol Pharmacol 55 : 288-292, 1977 .
9. Collins WT Jr , Capen CC , Kasza L , Carter C , Dailey RE : Effect of polychlorinated biphenyl(PCB) on the thyroid gland of rats . Ultrastructural and biochemical investigations . Am J Pathol 89 : 119-136, 1977 .
10. Van den Berg KJ , Zurcher C , Brouwer A : Effects of 3,4,3',4'-tetrachlorobiphenyl on thyroid function and histology in marmoset monkeys . Toxicol Lett 41 : 77-86, 1988 .
11. Brouwer A : Inhibition of thyroid hormone transport in plasma of rats by polychlorinated biphenyls . Arch Toxicol Suppl 13 : 440-445, 1989 .
12. Gordin A , Heinonen OP , Saarinen P ,

Lamberg BA : Serum-thyrotrophin in symptomless autoimmune thyroiditis .
Lancet 1 : 551-554, 1972 .

13. Tunbridge WMG , Brewis M , French JM ,
Appleton D , Bird T , Clark F , Evered

DC , Evans JG , Hall R , Smith P ,
Stephenson J , Young E : Natural
history of autoimmune thyroiditis .
Br Med J 282 : 258-262, 1981 .