

分担研究報告書

油症における甲状腺自己抗体に関する研究

研究分担者 辻 博 西日本短期大学社会福祉学科 特任教授

研究要旨 2016 年度福岡県油症一斉検診を受診した 228 例について甲状腺自己抗体検査を行い、血中 PCB 濃度との関連について検討した。油症患者において未認定患者に比較し抗甲状腺マイクロゾーム抗体および抗サイログロブリン抗体は多い傾向を認めたが、出現頻度に差をみなかった。抗サイログロブリン抗体は血中 PCB 高濃度群において低濃度群に比較し有意に高頻度に認められた。抗甲状腺マイクロゾーム抗体、抗サイログロブリン抗体あるいは TSH 刺激性レセプター抗体のいずれか 1 項目以上の異常を認めるものは PCB 高濃度群において PCB 低濃度群に比較し有意に高頻度であった。PCB の抗サイログロブリン抗体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較しトリヨ - 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、2016 年度福岡県油症一斉検診において甲状腺自己抗体検査を行い、PCB の甲状腺自己抗体に対する慢性的影響について検討した。

B . 研究方法

2016 年度福岡県油症一斉検診の受診者 232 例中、甲状腺自己抗体検査にアンケートにて同意が得られた 228 例を対象者とした。

甲状腺自己抗体検査として抗甲状腺マ

マイクロゾーム抗体は粒子凝集反応 (Particle agglutination : PA) 法 (セロディア-AMC、富士レビオ株式会社) により、抗サイログロブリン抗体は電気化学発光免疫測定 (Electrochemiluminescence immunoassay : ECLIA) 法 (エクル - シス試薬 Anti-Tg、ロシュ・ダイアグノスティクス株式会社) によりモジュラーアナリティクス<EEE> (株式会社日立ハイテクノロジーズ) にて測定した。TSH 刺激性レセプター抗体は酵素免疫測定 (Enzyme Immunoassay : EIA) 法 (TSAb キット「ヤマサ」EIA、ヤマサ醤油株式会社) によりプレートリーダー Emax (Molecular Devices 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 2016 年度福岡県油症一斉検診において測定した 228 例の測定値を用い、抗甲状腺マイクロゾーム抗体、抗サイログロブリン抗体および TSH 刺激性レセプター抗体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 χ^2 検定で行なった。

C . 研究結果

2016 年度福岡県油症一斉検診を受診し、甲状腺自己抗体検査に同意が得られた 228 例の内訳は女性 131 例、男性 97 例で、平均年齢は 63.4 ± 13.6 (13 - 91) 歳であり、油症患者 164 例、油症患者 (同居家族) 26 例、未認定患者 36 例、観察者 2 例であった。血中 PCB 濃度と年齢の間に有意の正の相関 ($r=0.6011$, $P<0.001$) を認めた。

同居家族を含む油症患者 190 例について観察者を含む未認定患者 38 例を対照者として抗甲状腺マイクロゾーム抗体、抗サイログロブリン抗体および TSH 刺激性レ

セプター抗体の出現頻度について検討した (表 1)。油症患者において抗甲状腺マイクロゾーム抗体を 190 例中 33 例 (17.4%) に認め、対照者 38 例中 3 例 (7.9%) に比較し多い傾向を認めしたが、出現頻度に差をみなかった。抗サイログロブリン抗体は油症患者 190 例中 43 例 (22.6%) と対照者 38 例中 5 例 (13.2%) に比較し多い傾向であったが、出現頻度に差をみなかった。TSH 刺激性レセプター抗体は油症患者の 20 例 (10.5%)、対照者の 5 例 (13.2%) に認め、出現頻度に差をみなかった。抗甲状腺マイクロゾーム抗体、抗サイログロブリン抗体あるいは TSH 刺激性レセプター抗体のいずれか 1 項目以上の異常を認めたものは油症患者 63 例 (33.2%)、対照者 10 例 (26.3%) であり、出現頻度に差をみなかった。

血中 PCB 濃度 2.0 ppb 未満の 206 例を PCB 低濃度群、血中 PCB 濃度 2.0 ppb 以上の 22 例を PCB 高濃度群として、両群間の甲状腺自己抗体の出現頻度について検討した (表 2)。PCB 低濃度群の平均血中 PCB 濃度は 0.87 ± 0.50 ppb、PCB 高濃度群の平均血中 PCB 濃度は 3.10 ± 1.16 ppb であった。抗甲状腺マイクロゾーム抗体は PCB 高濃度群 22 例中 3 例 (13.6%)、PCB 低濃度群 206 例中 33 例 (16.0%) であり、出現頻度に差をみなかった。抗サイログロブリン抗体は PCB 高濃度群 22 例中 9 例 (40.9%) と PCB 低濃度群 206 例中 39 例 (18.9%) に比較し有意に出現頻度が高かった ($P<0.05$)。TSH 刺激性レセプター抗体は PCB 高濃度群において 22 例中 4 例 (18.2%) と PCB 低濃度群 206 例中 21 例 (10.2%) に比較し多い傾向を認めしたが、出現頻度に差をみなかった。抗甲状腺マイクロゾーム抗体、抗サイログロブリン抗体あるいは TSH 刺激性レセプター抗体のいずれか 1 項目以上の異常を認めたものは PCB 高濃度群において 22 例中 13 例 (59.1%) と PCB 低濃度群 206 例中 60 例

(29.1%)に比較し有意に出現頻度が高かった ($P < 0.005$)。

D. 考察

甲状腺と 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り 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⁾。

油症における甲状腺自己抗体への影響については血中 PCB 濃度が高値の油症患者に抗サイログロブリン抗体の出現を高頻度に認めることが報告されている。油症発生 28 年後の 1996 年度福岡県油症一斉検

診を受診した油症患者 81 例について血中 PCB 濃度が 3.0 ppb 未満の油症患者 40 例および 3.0 ppb 以上の油症患者 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が比較された⁶⁾。PCB 高濃度油症患者および PCB 低濃度患者の TSH 値、 T_3 値および T_4 値には差をみなかったが、抗サイログロブリン抗体を PCB 高濃度油症患者 41 例中 8 例 (19.5%)、PCB 低濃度患者 40 例中 1 例 (2.5%) に認め、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 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ることより、油症患者において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。

今回の油症発生 48 年後の 2016 年度福岡県油症一斉検診受診者 228 例における甲状腺自己抗体の検討では同居家族を含む油症患者において抗甲状腺マイクロゾーム抗体および抗サイログロブリン抗体は観察者を含む未認定患者に比較し多い傾向を認めたが、出現頻度に差をみなかった。そして、血中 PCB 濃度 2.0 ppb 以上の PCB 高濃度群において抗サイログロブリン抗体を血中 PCB 濃度 2.0 ppb 未満の PCB 低濃度群に比較し有意に高頻度に認めた。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の出現が高頻度に認められ、1996 年度岡山県油症一斉検診における結果と同様であった。PCB の抗サイログロブリン抗体に対する慢性的影響が示唆される。また、抗甲状腺マイクロゾーム抗体、抗サイログロブリン抗体あるいは TSH 刺激性レセプター抗体のいずれか 1 項目以上の異常を認めたものは PCB 高濃度

群において PCB 低濃度群に比較し有意に出現頻度が高かった。PCB の抗サイログロブリン抗体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 の影響についての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、2016 年度福岡県油症一斉検診受診者 228 例の甲状腺自己抗体の検討において PCB の抗サイログロブリン抗体に対する慢性的影響が考えられた。

F . 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, 飛石和夫, 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 poly-

- chlorinated 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 Jr WT , 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 .

G . 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 .

H . 知的財産権の出願・登録状況

なし