

## 分担研究報告書

### 油症暴露による継世代健康影響に関する研究 -油症2世、3世における婦人科関連症状-

研究分担者 加藤 聖子 九州大学大学院医学研究院生殖病態生理学分野 教授  
研究協力者 濱田 律雄 九州大学環境発達医学研究センター 特任助教

**研究要旨** カネミ油症発生後に油症患者より出生した児(油症2世) および油症3世の婦人科関連症状の検討を行った。油症発生2年後の1970年の検討では月経不順が58%(47例/81例)、2005年に福岡県および長崎県油症患者を対象としたアンケート調査で油症暴露前後における月経異常に関する調査では月経不順は23%(70例/305例)であり、長期フォローアップにより月経不順の頻度は減少していた。今回は対象を油症2世および油症3世とし、調査票の結果より初経年齢、閉経年齢、月経不順および多嚢胞性卵巣症候群について調査した。その結果、初経年齢は12才(9-19才)、自然閉経年齢は50才(48-53才)、月経不順は23.4%、多嚢胞性卵巣症候群は6.5%であった。閉経年齢、月経不順、多嚢胞性卵巣症候群は報告とほとんど変わりなかった。今後、他の婦人科疾患も含めたさらなる検討が必要であると考える。

#### A. 研究目的

ダイオキシン類などの化学物質曝露が次世代の健康にどのような影響をいかに及ぼすのかという継世代的な健康影響とその発現機序に世界的な関心が高まっている。なかでもダイオキシン類は抗エストロゲン作用や抗アンドロゲン作用などのホルモン様作用を有することから、ヒトの生殖現象に影響を及ぼすのではないかと危惧されている<sup>1)</sup>。

以前の報告で油症曝露後に月経不順の頻度が上昇し、その後の長期的フォローアップで月経不順の発現頻度の減少が示された<sup>2)</sup>。

本研究では、油症2世および油症3世における初経年齢、閉経年齢、月経不順および多嚢胞性卵巣症候群についての実態調査を行った。

#### B. 研究方法

1. 対象：カネミ油症発生後に油症患者より出生した児(油症2世) および油症3世を対象とした。

2. 方法：令和6年度油症検診時の次世代調査表結果を収集し、初経年齢、閉経年齢、月経不順および多嚢胞性卵巣症候群について、解析

を行った。

#### (倫理面への配慮)

本研究は、九州大学医系地区部局臨床研究倫理審査委員会「カネミ油症の実態調査」(許可番号 30-384)の承認を経て実施した。

#### C. 研究結果

##### 1. 次世代調査票の臨床像(表1)：

臨床像を表1に示す。年齢の中央値(範囲)は、41才(1-55才)であった。初経年齢の中央値(範囲)は12才(9-19才)、自然閉経年齢の中央値(範囲)は50才(48-53才)、月経不順は23.4%、多嚢胞性卵巣症候群は6.5%であった。油症2世は108例、油症3世は16例で、油症2世における母親曝露の割合は61.1%、父親曝露の割合は49.1%であった。

##### 2. 生殖年齢における臨床像(表2)：

油症2世および油症3世の生殖年齢における臨床像を表2に示す。油症2世および3世の年齢の中央値(範囲)は、それぞれ34才(20-42才)、26才(21-32才)であった。月経不順の割合は、それぞれ26.9%、20%、多嚢胞性卵巣症候群は

それぞれ11.5%、0%であった。油症2世は52例、油症3世は5例で、油症2世における母親曝露の割合は55.8%、父親曝露の割合は48.1%であった。

### 3. 初経年齢

油症2世と3世の初経年齢(平均値±SD)は、油症2世(12.2±1.7歳)、油症3世(12.0±0.6歳)であった。

### 4. 閉経年齢

油症2世の自然閉経年齢(平均値±SD)は、50.6±1.5歳であり、油症3世では自然閉経症例はいなかった。また油症2世において、40歳未満で閉経となる早発閉経症例はなかった。

## D. 考察

正常の月経周期日数は25～38日と定義され、これに当てはまらないものが月経不順であり、初経から間もない時期や閉経前によくみられる。多嚢胞性卵巣症候群では排卵障害により月経不順を来たし、多嚢胞性卵巣症候群の診断基準項目の一つとして、月経周期異常が使用される<sup>3)</sup>。

油症発生2年後の1970年の検討では月経不順が58%(47例/81例)、2005年に福岡県および長崎県油症患者を対象としたアンケート調査で油症暴露前後における月経異常に関する調査では月経不順は23%(70例/305例)であり、長期フォローアップにより月経不順の頻度は減少していた<sup>2)</sup>。今回の検討で生殖年齢における月経不順の頻度は油症2世で26.9%、油症3世で20.0%であった。

ダイオキシン類であるPCBの血中濃度が多嚢胞性卵巣症候群において対照と比較して有意に高く、PCBと多嚢胞性卵巣症候群の関連が報告されている<sup>4)</sup>。多嚢胞性卵巣症候群は排卵障害による月経周期異常を来たし、不妊の一因となる。生殖年齢の女性の5-15%程度がかかっているとされる頻度の高い疾患である。今回の次世代調査の油症2世および3世における多嚢胞性卵巣症候群の割合は6.5%で、生殖年齢に限ると油症2世で11.5%、油症3世で0%であった。今後、ダイオキシン類濃度との関連の

検討が必要である。

初経年齢に関しては、以前の報告で油症患者と初経年齢に関して検討が行われている<sup>5)</sup>。初経年齢(平均値±SD)は、子宮内曝露群(12.4±1.2歳)、0-7歳時曝露群(13.0±1.2歳)、8-14歳曝露群(13.6±1.5歳)で8-14歳曝露群が子宮内曝露群と比較して有意に初経年齢が遅く、子宮内曝露群は全国平均と同程度であった。今回の油症2世と3世における初経年齢の検討では、初経年齢(平均値±SD)は、油症2世(12.2±1.7歳)、油症3世(12.0±0.6歳)と全国平均12.2か月とほぼ同程度であった。

閉経年齢に関して、以前の報告で油症患者の閉経年齢についての検討が行われている<sup>6)</sup>。自然閉経年齢(平均値±SD)は、0-19歳時曝露群(47.7±6.2歳)、20-29歳時曝露群(49.6±3.0歳)、30-39歳時曝露群(50.3±4.2歳)で、各群間に有意な差はなかった。40歳未満に閉経となる早発閉経は0-19歳時曝露群2例(3.5%)、20-29歳時曝露群1例(2.0%)、30-39歳時曝露群1例(1.4%)に認められたが、3群間に有意な差はなかった。今回の油症2世と3世における閉経年齢の検討では、油症2世の自然閉経年齢(平均値±SD)は、50.6±1.5歳であり、油症3世では自然閉経症例はいなかった。また油症2世において、40歳未満で閉経となる早発閉経症例はなかった。今回の検討では閉経年齢は平均と変わらず、早発閉経症例はなく、閉経に対する油症曝露による明らかな影響は認められなかった。

一方、ヒトが高濃度のダイオキシン類に曝露した事例での観察では、Sevesoの農薬工場の爆発事故で高濃度のTCDDに曝露した群では対照群と比較して閉経年齢が早くなることが報告されている<sup>7)</sup>。

## E. 結論

今回、カネミ油症発生後に油症患者より出生した児(油症2世)および油症3世の婦人科関連症状との検討を行った。油症2世および油症3世で油症曝露に関連する婦人科関連症状は認められなかったが、今後、他の婦人科疾患も

含めたさらなる検討が必要であると考える。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

第69回日本生殖医学会学術講演会

令和6年11月14日-15日

「油症2世における卵巣予備能と油症曝露との関連」

濱田律雄、田浦裕三子、友延尚子、河村圭子、横田奈津子、河村英彦、磯邊明子、加藤聖子

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

#### H. 参考文献

- 1) Ulbrich B, et al. Developmental toxicity of polychlorinated biphenyls (PCBs): a systematic review of experimental data. *Arch Toxicol.* 78:483-487, 2004.
- 2) 月森清巳、加藤聖子、諸隈誠一. 油症曝露による女性特有の健康影響に関する研究. 令和2年度分担研究報告書. 36-39, 2020.
- 3) 松崎利也、岩佐武、岩瀬明、金崎春彦、久具宏司、齊藤和毅、馬場剛、原鐵晃、野拓樹、湊沙希. 本邦における多嚢胞性卵巣症候群の診断基準の検証に関する小委員会(令和3年度)検討結果報告. *日産婦誌* 75: 624-631, 2023.
- 4) Yang Q, et al. Association of serum levels of typical organic pollutants with polycystic ovary syndrome (PCOS): a case-control study. *Hum Reprod.* 2015. 30(8): p. 1964-73.
- 5) 月森清巳. 油症患者における婦人科疾患に関する研究. 平成20年度分担研究報告書.

30-32, 2008.

- 6) 月森清巳. 油症患者における婦人科疾患に関する研究. による継世代健康影響に関する研究. 平成20年度分担研究報告書. 111-113, 2008.
- 7) Eskenazi B, et al. Serum dioxin concentrations and age at menopause. *Environ Health Perspect.* 113(7): 858-862, 2005.

表1 次世代調査の臨床像(n=124)

項目	中央値(範囲)、割合(内訳)
年齢(才)	41(1-55)
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	21.1(13.7-43.3)
喫煙習慣あり	16.9%
多嚢胞性卵巣症候群	6.5%
月経不順	23.4%
初経後	91.1%
初経年齢(n=113)	12(9-19)
自然閉経	7.3%
自然閉経年齢(n=9)	50(48-53)
手術や治療による閉経	9.7%
手術や治療による閉経年齢(n=12)	41(22-47)
油症2世	87.1%
油症曝露状況	
母親曝露(n=108)	61.1%
父親曝露(n=108)	49.1%
油症3世	12.9%

表2 生殖年齢における臨床像

	油症2世(n=52)	油症3世(n=5)
項目	中央値(範囲)、割合(内訳)	
年齢(才)	34(20-42)	26(21-32)
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	21.4(17.6-43.3)	17.9(16.6-19.6)
喫煙習慣あり	9.6%	20.0%
多嚢胞性卵巣症候群	11.5%	0.0%
月経不順	26.9%	20.0%
初経年齢	12(9-19)	12(12-13)
油症曝露状況(2世のみ)		
母親曝露	55.8%	—
父親曝露	48.1%	—