



International Symposium on Environmental Endocrine Disruptors 2000

Saturday, December 16 - Monday, December 18, 2000

セッション 2
2000年12月17日(日)

Session 2
Sunday, December 17, 2000

健康影響

Potential Effects on Human Health

内分泌攪乱化学物質の疫学データ：米国ノースカロライナ州とメキシコでの調査

ウォルター J. ローガン

米国 国立環境保健科学研究所 (NIEHS)

DDTは、海洋性鳥類のエストロゲン代謝に干渉し、卵の未孵化を引き起こすことから、部分的に禁止されている。環境内の残留性化学物質の多くはエストロゲン受容体部位と結合することができる。また、ある種のPCB類は、甲状腺ホルモン受容体部位と結合し、DDEはアンドロゲン受容体をブロックする。実験による証拠は確実なものであるが、そのような作用がヒトにおいて実際に起こっているのかどうかについては、データがほとんど存在しない。環境ホルモンによるものと疑われる2つの現象が小児において報告されている。女性が乳汁を分泌する期間の長さは、部分的には、分娩後低いエストロゲン濃度がある期間続いていることによって決まる。DDEは弱いエストロゲン作用を示すが、DDEの濃度が高い女性では、早期に乳汁分泌が停止することを示した研究が2つある (Rogan WJ, Gladen BC, McKinney JD, Carreras N, Hardy P, Thullen JD, Tingelstad J, and Tully M. PCBs and DDE in human milk: effects on growth, morbidity, and duration of lactation. *Am J Public Health* 77: 1294-1297, 1987 「ヒト母乳内のPCB類およびDDE：成長、罹患率、乳汁分泌期間に与える影響」およびGladen BC, Rogan WJ. DDE and shortened lactation in a northern Mexican town. *Am J Pub Health*, 85:504-8, 1995 「メキシコ北部の都市におけるDDEと授乳分泌期間の短縮」)。台湾では、PCBやポリ塩化ジベンゾフラン類に中毒した母親から生まれた小児に、外生殖器奇形や発達遅滞が見られた。男児が思春期まで成長するにつれ、その発達段階は正常になったが、陰茎の大きさは小さいままであった。動物実験では、PCB類とDDEはともに思春期の発来に影響を与えうる。我々は、ノースカロライナ州の小児600人を、出生時から思春期に至るまで追跡調査した。周産期に高い濃度のPCB類に曝露した女兒は、思春期早期の段階の開始が早まったが、その影響が思春期を通じて継続することはなく、統計的にも有意性はなかった。高い濃度のDDEに曝露した男児と高い濃度のPCB類に曝露した女兒は、14歳時の体重が重かった。この影響の程度は大きく(最大で数キログラム)、著明なものであり、統計的に有意であった (Gladen BC, Ragan NB, Rogan WJ. Pubertal growth and development and prenatal and lactational exposure to polychlorinated biphenyls and dichlordiphenyl dichloroethene. *J Pediatr* 136: 490-496, 2000 「ポリ塩化ビフェニールおよびジクロロジフェニールジクロロエタンに対する出生前／授乳期曝露と思春期の成長と発達」)。内分泌系の異常と環境内の化学物質との間に長期間の傾向があることを示す直接的な証拠は存在しないが、個々の曝露測定値とその転帰について説得力のある研究もいくつかあり、比較的低い曝露量によってもホルモン調節過程が乱されることが示されている。

ポリ塩化ビフェニル類（PCB類）とダイオキシン類の環境曝露 授乳が小児の長期にわたる脳発達に与える影響 オランダのPCB／ダイオキシン縦断的調査¹²³⁴の総説

エルンスト ルドルフ ベルスマ
グロニンゲン大学病院

ポリ塩化ビフェニル類（PCB類）とダイオキシン類は、化学的に安定な脂肪親和性物質であり、生体の解毒作用に強く抵抗する。世界においては、動物起源の汚染食物がヒト曝露の発生源の大部分（>90%）を占めている。食物に含まれる微量を継続的に摂取すると、代謝分解速度が低いことにより、生殖年齢の頃には高い生体内濃度に達する。PCB類がエストロゲン様作用を示すという実験データがあり、エストロゲン類はヒトの乳汁分泌を抑制するという事実を踏まえ、我々は母体へのPCB負荷が24時間乳汁分泌成績に及ぼす影響について調べた。

妊娠初期以降の胎児においては、皮下組織、脳、肝臓などの全組織の脂肪に、相対的に大量のPCB類が存在する。その上に、出生後は、大量のPCB類とダイオキシン類が授乳を介して乳児に移行する。それに対して人工乳にはこれらの物質は含まれていない。そうした状況と、これらの物質が発達神経毒性を示す可能性のあることを考慮して、PCB類とダイオキシン類への出生前および出生後における曝露による脳発達への長期の影響について、母乳哺育児と人工乳哺育児とで調査した。

方法：

総計418組の母親／乳児ペアを対象とした。母親の半数は、少なくとも6週間にわたり、母乳哺育（BF）のみを行った。そのうちの102人のグループにおいては、24時間乳汁分泌量と乳汁脂肪量を、分娩の2週間後と6週間後に調べた。全乳児の90～95%については、出生後の2週齢、18ヶ月齢、3.5年齢、6年齢の時に検査を行った。出生前のPCB曝露量の測定値は、臍帯血と母体血を分析した値を用いた。出生後の曝露量としては、母乳および人工乳で測定されたPCB類とダイオキシン類の濃度により表わした。母乳哺育と人工乳哺育の乳児間における曝露程度の差は、両群とも42ヶ月齢の時点で血漿PCB濃度を測定し、算出した。神経学的発達と認知発達の程度を、18ヶ月齢、42ヶ月齢、6歳までの発育の指標とした。18ヶ月齢と42ヶ月齢時点の神経学的状態は、HempelとTouwenが記載した各月齢ごとの検査によって行い、6歳における検査は、Touwenによる方法を用いて行った。それとは別に、脳機能の統合性の指標として、運動の滑らかさを点数化した。認知能力は、18ヶ月齢においては乳児発達用ベアリー尺度を用い、42ヶ月齢においてはカウフマン小児評価検査法（K-ABC）を用い、6歳においてはマッカーシー尺度を用いた。数値化された曝露変数とさまざまな周産期・母体の状況を現すバックグランドも含めた変数との関連性については、多変量回帰モデルを適用して分析した。

結果：

バックグランドの変数について補正すると、母体のPCB負荷量は、24時間乳汁分泌量と乳汁脂肪量に対して負の関連性があった。18ヶ月齢の乳児の検査では、認知能の発達は出生前および出生後のPCB類・ダイオキシン類曝露測定値のいずれにも影響されていなかった。しかし、神経学的検査の成績から

は、出生前の汚染物質曝露値が多いと、神経学的に好ましくない影響を及ぼしていることが示された。また42ヶ月齢においては、出生後PCB曝露量と認知発達との間に負の連関があることが判った。しかし、出生後の汚染物質曝露値は認知発達に影響を及ぼしていなかった。神経学的発達は、出生前および出生後のPCB類・ダイオキシン類への曝露量とは連関がなかった。6歳における予備的調査の結果では、認知発達と神経学的発達が出生前または出生後の汚染物質曝露のいずれかにより影響を受けることを示すデータは得られなかった。

母乳哺育の乳児においては、42ヶ月齢の時のPCB曝露量が人工乳哺育の4倍に達していたが、運動の質である滑らかさに関しては、母乳哺育のほうが有利な作用があることが、すべての追跡調査（18ヶ月齢、42ヶ月齢、6歳）で明らかになった。

結論：

西欧において、ヒト乳汁の分泌量と脂肪量は、現行のPCB類背景濃度によって有害な影響を受けている。このことは、PCB混合物のエストロゲン様活性にオランダ女性が生涯曝露しているという可能性につながる。出生時以降の長期にわたる小児の追跡調査によると、米国での調査と同様に、PCB類への経胎盤曝露は脳発達に対して有害な影響があることが示されている。BF小児のPCB曝露量は、人工乳哺育の小児に比べてかなり高いにも関わらず、社会的要因、産科学的要因、周産期要因で補正すると、18ヶ月齢、42ヶ月齢、72ヶ月齢における運動の滑らかさに対しては、母乳哺育の方が有利な影響があることが判った。これら環境中の汚染物質が高年齢におけるホルモン関連疾患に対して及ぼす内分泌攪乱の可能性については、今回の調査対象群をさらに追跡することにより、明らかになっていくだろう。

参考文献：

1. Huisman M (1996) Effects of early infant nutrition and perinatal exposure to PCBs and dioxins on neurological development. A study of breast-fed and formula-fed infants [Dissertation]. Groningen. University of Groningen. ISBN 90-3670688-2. 「初期乳児における栄養とPCB類・ダイオキシン類への周産期曝露が神経学的発達に及ぼす影響。母乳哺育と人工乳哺育乳児の調査」(学位論文)
2. Koopman-Esseboom C (1995) Effects of perinatal exposure to PCBs and dioxins on early human development [Dissertation]. Rotterdam. University of Rotterdam. ISBN 90-75340-03-6. 「PCB類・ダイオキシン類への周産期曝露がヒト初期発達に及ぼす影響」(学位論文)
3. Lanting CI (1999) Effects of perinatal PCB and dioxin exposure and early feeding on child development [Dissertation]. Groningen. University of Groningen. ISBN 90-3671002-2 「PCB類・ダイオキシン類への周産期曝露と初期哺乳形式が小児発達に及ぼす影響」(学位論文)
4. Patandin S (1999) Effects of environmental exposure to Polychlorinatedbiphenyls and dioxins on growth and development in young children. [Dissertation]. Rotterdam. University of Rotterdam. ISBN 90-9012306-7. 「ポリ塩化ビフェニル類・ダイオキシン類への環境中曝露が幼若小児の成長と発達に及ぼす影響」(学位論文)

謝辞：

オランダのPCB/ダイオキシン調査は、オランダ政府によって開始され、現在は欧州共同体が支援する



国際研究プログラムの一部になっている（契約番号：EV5V-CT92-0207）。オランダPCB/ダイオキシン調査の協力センターは、ソフィア小児病院新生児科（オランダ ロッテルダム エラスムス大学）[プロジェクト責任者はPPJ Sauer教授（1998年から）と N Weisglas-Kuperus博士] およびオランダ フローニンゲン大学病院 発達神経学科 周産期栄養発達治療室 [プロジェクト責任者：ER Boersma教授とBCL Touwen教授] にある。本調査に協力して下さった母子の皆さんに感謝する。

PCBと他の有機塩素系物質に曝露した集団における甲状腺の状態、特定の自己抗体、 およびバイオマーカーの発現頻度

パベル ランゲル¹、マリア タイターコヴァ⁴、アントン コチャン²、ヤーン ペトゥリーク²、
ヤーン カウシツツ³、ヤナ ホヴァンツォヴァ²、ベアータ ドゥロブナー²、スタニスラウ ユルサ²、
マリアーン パヴーク²、トマーシュ トウルノヴェッツ²、ハンス ヨアヒム グレツキ⁵、
エレナ シェベコヴァ¹、イーヴァル クリメシュ¹

¹スロバキア 科学アカデミー、²スロバキア 予防医学臨床医学研究所、³スロバキア 国立腫瘍学研究所、
⁴スロバキア 医学部第1内科クリニック、⁵ドイツ ブラームス診断学研究所

序文：この数十年間に地球の環境は複数の有機塩素系物質で汚染されてきた。これらの物質は、構造が甲状腺ホルモンや非ステロイド性エストロゲンに極めて類似しているだけでなく、広い意味でエストロゲン系、アンドロゲン系、および甲状腺ホルモン系を攪乱することから、本来のホルモンの産生、放出、輸送、代謝、結合、作用、または排泄を攪乱する「内分泌攪乱物質」と定義された（Kavlockら、1996年）。

目的：1955年から1985年の間に約22,000トンのPCBを生産した工場がある。作業員の保護は図られず、廃棄物は何の処理も行わずに河川に投棄され、地下、表層水、堆積物、土壌、食物連鎖を重度に汚染した。生産は1985年に終了したが、1994年および1998年になっても環境およびヒトから採取した試料からは高濃度のPCB類が検出されている。この事実は、地域住民は高汚染地域に40年以上にわたり居住していることを意味している。このように際立った汚染を受けた集団における特定の健康上の影響を検討することを我々は考えていたが、汚染に関する情報が厳しく制限されていたため、調査を開始できたのは1989/90年に政治形態が変わったあとのことである。

方法：最初の調査（1994年）では、238名の工場職員（EMPL）および572名の対照被験者（CON）を調査し、2度目の調査（1998年）では101名の曝露被験者（EMPLを含む）および360名のCONを調査した。甲状腺の容積（ThV）と構造を超音波で検査した。血清中の甲状腺刺激ホルモン（TSH）、抗-甲状腺ペルオキシダーゼ（抗TPO）、抗GAD（グルタミン酸脱炭素酵素）、抗IA2を測定した（1994年および1998年）。1994年の検査では、血清中の全サイロキシシン（TT4）、抗-サイログロブリン（抗TG）、抗-TSHレセプター（抗TSHr）抗体、 β 2-ミクログロブリン（ β 2-mg）、 α -フェトプロテイン（AFP）、チミジンキナーゼ（TK）も測定に加えた。1998年には、血清、土壌、水、食品に含まれる有機塩素系物質（PCB、ヘキサクロロベンゼン（HCB）、ヘキサクロロシクロヘキサン（HCH）、DDE、およびDDT）を同族体に特異的な分析法（マイクロキャピラリーガスクロマトグラフィー、質量分析）で測定したが、1994年の検査ではそのようなデータはほとんど測定が行われなかった。尿中ヨードは808名の被験者で測定した。

結果：1994年には、ThVはCONよりもEMPLで高値（ $P < 0.001$ ）であり（平均 \pm 標準誤差はEMPLでは 18.85 ± 0.69 ml、CONでは 13.47 ± 0.48 ml、上位四分位数はEMPLでは22.9 ml、CONでは15.3 ml）、1998年にはThVが有機塩素系物質の濃度と相関していることがわかった。1994年には、抗TPO（ $P < 0.05$ ）、抗TG（ $P < 0.05$ ）、抗TSHr（ $P < 0.001$ ）はCONよりもEMPLで発現頻度が高く、1998年には抗TPOの発現頻

度は有機塩素系物質の濃度と相関していることがわかった。ThVと抗体には差が見られるにも関わらず、TT4とTSHには大きな差はなかった。

我々は、免疫調節上の変化が甲状腺抗体の高い発現頻度に伴って起こっていたことを考慮した上で、抗GADと抗IA2の発現頻度を後ろ向き調査に推定した。抗GAD陽性は、EMPL238名では41.6%、CON704名では10.3%であったが、抗IA2陽性には全く差がなかった。

β 2-MGの低下（1.6mg/ml未満）の頻度は、EMPL242名中77%、CON636名中23%に見られたが（ $P<0.001$ ）、AFPとTKについては差がなかった。理由の1つと考えられるのは、尿細管の障害により尿中に排泄されて失われる β 2-MGが増大することである。

1998年では、PCB濃度（平均 \pm 標準誤差）は、360名のCON（2045 \pm 147 ng/g脂質）よりも101名の曝露被験者（7300 \pm 871 ng/g脂質）で高く（ $P<0.001$ ）、HCB濃度はCONでは1738 \pm 95、曝露被験者では1890 \pm 156（有意差なし）、同様にDDE濃度はCONでは3164 \pm 137、EMPLでは3834 \pm 279（ $P<0.02$ ）であったが、HCHおよびDDTは無視できるほど低かった。合計461名の被験者をPCB濃度に従って並べて十分割すると、ThVは、第1から第8番目の十分位（368名）では13.8 \pm 0.3 ml、第9および10番目の十分位（93名）では17.1 \pm 0.9 mlであった。超音波により低エコー領域が見られる甲状腺の発現率は、第1から第8番目の十分位368名と第9および10番目の十分位93名では、それぞれ99名と41名（ $P<0.02$ ）、抗TPO陽性は、同じく43名と20名、TSHの低下（0.15 mU/l未満）はいずれも12名ずつ（ $P<0.001$ ）、抗GAD陽性は同じく62名と28名（ $P<0.02$ ）であった。

考察と結論：50年代初頭より、スロバキアではヨウ素添加食塩の摂取が義務化され、十分に管理されていたため、本被験者集団ではほぼこれまでの生涯を通じてヨウ素が摂取されていたことが繰り返し確認されており、観察された甲状腺の変化は汚染地域における局所的なヨード欠乏の結果から生じたとは考えられなかった。2度目の調査ではHCBとDDEも有害作用を及ぼしている可能性も考えられたが、汚染地域のPCB濃度はCONに見られる濃度よりも3-4倍高いため、有機塩素系物質のうちでもPCBが大きな役割を果たしていたことは明らかである。

甲状腺に対する有機塩素系物質の有害作用の機序は、まだ解明されていない。我々（Langerら：Eur.J.Endocrinol. 139:402-409,1998）の考えでは、甲状腺の変化は、甲状腺ホルモンの代謝、TSH産生、甲状腺内部のイベントに長期的で一定しない複数の影響が生じたことによるもので、これらの影響には、脂質親和性の有機塩素系物質による細胞膜の劣化が含まれる。この場合、細胞性抗原と変調した免疫系との間のクロストークを頻発させ、甲状腺組織の自己免疫の障害をもたらし、甲状腺などにエストロゲン用の作用を及ぼすこととなる。我々は、今、我々が目にしているものはホルモン濃度の持続的であり検出可能な異常こそみられないものの、新たな脳下垂体-甲状腺系の興味深いかつ定常化した異常状態の一つであると確信している。このような定常状態は長期的曝露後により発生したものであり、低エコー領域や結節が多く見られると共に自己抗体の発現が増加する甲状腺容積の増大などが生じたのは、これまでに長い時間をかけて出来上って来、かつ恐らくは不可逆的な結果によるものと思われる。

ポリ塩化ビフェニールおよびジベンゾダイオキシンの曝露したYucheng患者における 内分泌攪乱を示す証拠

ユエリヤン レオン グオ¹、チェンチン・スー²、メイリン・ユー¹

¹成功大学病院、²台南市立病院

序論

PCB類、PCDF類、およびダイオキシンなどのポリハロゲン芳香族炭化水素類（PAH類）は、これまでに調査したすべての集団の血清中に検出されており、PAH同族体の多くはヒトにおいて長い半減期を示すことが何年にもわたる測定で確認されているため、ヒトの健康への影響を理解することが重要である。PAH類に特異的な条件下で曝露した複数のコホートにおいて、ヒトの健康に関する研究が数多く実施されている。本報告では、これらの曝露で見られた影響の範囲と重症度をより良く理解するために複数のコホートで同定されたヒトの健康への影響を比較検討し、これら同族体の作用機序、毒性、およびこれらコホートで観察された感受性の変調について論じる。

方法および材料

最初に考察するコホートは、Yucheng（台湾油症）患者群として知られるコホートである。この油症コホートは、1979年に汚染された米油を摂取したために、PCB類およびその熱分解産物に曝露した台湾に住む中国人で構成される¹。曝露量、死亡率と発病率、女性の妊娠歴、出生時およびその後の発達の段階で出生子に見られた所見を、日本の油症（カネミ油症）、イタリアのセブソにおける2,3,7,8-TCDD曝露などの偶発的な事故における高濃度曝露、および背景レベルの曝露量のコホートと比較する。特に内分泌作用と関連する証拠を考察する。

結果および考察

曝露した台湾油症患者の初回の血清中濃度は、PCB類については20,000 ppb以上/脂質、PCDF類については40,000 ppt以上/脂質と推定される。曝露から14年後、台湾油症の成人女性は、曝露していない対照群（年齢、性を合わせてある）の200倍のPCDF血清中濃度を有し、PCB類の血清中濃度は最大で対照群の10倍を超えた²。台湾油症の母親の血清中濃度は授乳を通して減少したが、その子供らの血清中濃度は増加した³。曝露量は、汚染された米油に含有していた毒性物質の濃度が台湾では低かったが曝露期間がはるかに長期にわたった点を除いては、カネミ油症コホートと類似していた⁴。セブソのコホートの中央値曝露量は、ダイオキシンの毒性等量では台湾および日本の事例より低かった⁵。

曝露から12年後、曝露時に成人だった台湾油症コホートは、慢性肝疾患および肝硬変により二次的に死亡率が上昇したが、標準化した死亡率を用いた国内死亡率に対比させた際の肝臓の発生率は国内死亡率と大差なかった⁶。これらの所見は、カネミ油症およびセブソのコホートとは異なっていた。曝露から14年後、電話による健康調査を実施したところ⁷、台湾油症の男性は、皮膚アレルギー、クロルアクネ、頭痛、脊柱と関節の疾患、甲状腺腫の罹患率上昇を訴えた。台湾油症の女性は、皮膚アレルギー、クロルアクネ、頭痛、貧血、甲状腺腫の罹患率上昇を訴えた。これらの所見は他の曝露集団とある程度類似していた。しかし、曝露量、曝露経路、フォローアップ期間の差に起因すると考えられる異なる所見も

確認された。

台湾油症の女性の妊娠歴を、台湾油症コホートの後ろ向き研究における曝露していない対照群と比較した⁸。1979年以降死産が見られた台湾油症の女性は4.2%で、一方、曝露していない対照群では1.7%であった (P=0.068)。出生子の1人が幼年時代に死亡したのは台湾油症に多く見られた (台湾油症10.2%、対照群6.1%、P<0.05)。同様に、Hsuらの報告では、母親が汚染された米油を摂取したときに子宮内で曝露した台湾油症出生子39名のうち8名は生後数年のうちに死亡しており、大半は出産期の状態と呼吸器系感染症に起因していた¹。

台湾油症の女性の子供は異形性の身体的所見を伴う成長遅延状態で生まれ、曝露していない小児と比較すると認知の発達が遅延した。異形性の身体的所見には、コーラ色になった色素沈着過剰の皮膚、色素沈着過剰の口腔粘膜、クロルアクネ、マイボーム腺腫脹、出産歯、易損性の歯、変形し色素沈着した爪が含まれた⁹。初回曝露以降、コホートに生まれた子供については現在に至るまで追跡調査している。4歳から11歳までの台湾油症の子供は曝露していない対照群よりも知能指数が低かった¹⁰。母親が曝露したすぐ後に生まれた子供は、曝露の6年後に生まれた子供と同様に神経認知発達が阻害されていた。8歳から14歳の台湾油症の子供は爪の奇形が増加していた¹¹。爪に関する主な所見は、台湾油症の子供の4分の1に見られる爪を横切る荒い溝と不規則な凹形のへこみで、手の親指、足の親指、他の指の順に好発していた。母親の中毒と近い時期に生まれた子供は、後に生まれた子供よりも多くの爪の奇形が見られた。台湾油症の子供は、親の報告では、呼吸器系感染症が増加していただけでなく¹²、1993年の調査では、対照群 (性、年齢を合わせてある) よりも慢性中耳炎が高頻度で見られた¹³。

経胎盤的および経授乳的に曝露した対象者の内分泌攪乱に関しては、台湾油症の思春期の男性は、男性対照群 (性、年齢を合わせてある) よりも空間関係を理解する能力が劣っていた¹⁴。空間認識能力における男性の優位性が失われている可能性が疑われた。曝露した女性と曝露していない女性の比較では差は見られなかった。性的成熟に達した胎児期曝露の若者の精子分析では、異常形態の増加、自動運動性の低下、ハムスター卵穿通能力の低下が見られた¹⁵。

台湾油症コホートの長期フォローアップは、他の中毒エピソードと比較すると、PCB類/PCDF類/PCDD類の健康への影響に関する貴重な情報を提供している。直接曝露したヒトおよび周産期に曝露したヒトにおける毒性、健康への影響、および用量反応関係に関する情報を得ることができる。これらの化学物質への曝露が顕著な健康上の影響を誘発することは複数の観察で確認されている。周産期に曝露した人々は、これらの残存性有機汚染物質の毒性作用に最も影響されやすいヒト集団の1つであることが分かっている。

謝辞

本研究は、中華民国台湾の国立科学審議会の研究交付金#NSC88-2314-B-006-117により部分的支援を受けている。

参考文献

1. Hsu, S.T., Ma, C.I., Hsu S.K.H., Wu, S.S., Hsu, N.H.M., Yeh, C.C., Wu, S.B. (1985) Environ Health Perspect. 59, 5.
2. Guo, Y.L., Ryan, J.J., Lau, B.P.Y., Yu, M.L., and Hsu, C.C. (1997) Arch Environ Contamin Toxicol. 33, 104.

3. Ryan, J.J., Hsu, C.C., Boyle, M.J., and Guo, Y.L. (1994) *Chemosphere* 29, 1263.
4. Masuda, Y., Schecter, A., and Rapke, O. (1998) *Chemosphere* 37, 1773.
5. Needham, L.L., Gerthoux, P.M., Patterson, D.G. Jr., Brambilla, P., Smith, S.J., Sampson, E.J., and Mocarelli, P. (1999) *Environ Res.* 80, S200.
6. Yu, M.L., Guo, Y.L., Hsu, C.C., and Rogan, W.J. (1997) *Am J Indust Med.* 31, 172.
7. Guo, Y.L., Yu, M.L., Hsu, C.C., and Rogan, W.J. (1999) *Environ Health Perspect.* 107, 715.
8. Yu, M.L., Guo, Y.L., Hsu, C.C., and Rogan, W.J. (2000) *Int J Epidemiol.* 29, in press.
9. Rogan, W.J., Gladen, B.C., Hung, K.L., Koong, S.L., Shih, L.Y., Taylor, J.S., Wu, Y.C., Yang, D., Ragan, N.B., and Hsu, C.C. (1988) *Science* 241, 334.
10. Chen, Y.C., Guo, Y.L., Hsu, C.C., and Rogan, W.J. (1992) *JAMA* 268, 3213.
11. Hsu, M. M.-L., Mak, C.-P., and Hsu, C. C. (1995) *Br J Dermatol.* 132, 427.
12. Ju, S.-H., Chen, Y.-J., Chen, Y.-C., and Hsu, C.-C. (1992) *Pediatr. Res.* 28, 93A.
13. Chao, W.Y., Hsu, C.C., and Guo, Y.L. (1997) *Arch Environ Health* 52, 257.
14. Guo, Y.L., Lai, T.J., Chen, S.J., and Hsu, C.C. (1995) *B Environ Contamin Toxicol.* 55, 8.
15. Guo, Y.L., Hsu, P.C., Hsu, C.C., and Lambert, G.H. (2000) *Lancet*, in press.

ダイオキシンとヒトの健康：イタリア「セベソ」20年間のデータ

パオロ モカレリ

ミラノ大学 ビコッカ校

ヒトにおける2,3,7,8-テトラクロロジベンゾ-p-ダイオキシン (TCDDまたはダイオキシン) の毒性レベルは、現在でも議論の対象となっている (1)。得られているデータとしては、労働環境、軍隊、生活環境における成人男性の曝露量を、大元のTCDD濃度を間接的に測定した成績から評価したデータがある (2,3)。クロルアクネを除き、症状は一過性のものではと思われる。1976年7月10日、セベソのTCP (2,4,5-トリクロロフェノール) 製造工場が爆発し、セベソとその近隣地域にTCDDを含む毒性の雲霧が降下した (4-6)。その被害を受けたセベソ住人 (約17,000人) を対象とした縦断的な健康モニタリング計画が1976年から1998年にかけて実施された。モニタリングの内容には、皮膚科学・産科学・小児科学・神経学検査、生化学・血液学・免疫学検査が含まれた。爆発事故から8年間後に出された主な結果によると、TCDD濃度に正に相関する臨床的变化としてはクロルアクネが唯一であった。クロルアクネそのものも曝露徴候として感度の高いものではない。

臨床試験の結果によると、急性曝露期 (1976~1977) においては、血清中のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、アルカリホスファターゼ、総タンパク質、補体溶血活性および白血球数、リンパ球数、ヘモグロビン値に曝露群と対照群との間で軽微の差異が見られたが、1977年以降において差異が見られたのは、 γ -グルタミン酸トランスフェラーゼ (γ GT) のみであった。こうした差異は潜在的なものであり、時間とともに消失していった (7)。

1976~1979年に採取された血液サンプル (30000件) は冷凍保存され、1988年以降に米国疾病管理予防センター (CDC: 米国アトランタ) において検査された (8,9)。我々はこのうち1500人を対象に、1998年以降に転帰と保存サンプルの血清TCDD値について研究を続け、初期のTCDD血清レベル (1976年) と予測する転帰を関係づけることができた。以下に結果を要約する。

TCDDと免疫系

この調査の目的は、セベソ事故以降に曝露した小児の発達中のヒト免疫系がTCDDによって可逆的/恒久的な変化を引き起こされたかどうかを検証することであった。

我々は、約400人の被験者について、1976~77年の血清サンプルの血清TCDD値を測定し、総リンパ球数などの免疫学的パラメータを調べた。また、40人の被験者については、Tリンパ球数、Bリンパ球数、マイトジェン (フィトヘマグルチニン (PHA) とアメリカヤマゴボウ・マイトジェン (PWM)) 刺激後のリンパ球増殖、免疫グロブリン値、補体活性 (CH50) を調べた。そして、これらの分析値を、1976~77年 (10) と、曝露の約20年後である1992~98年との間で比較した。1976年のTCDD曝露に関連した比較的弱い影響があるとの予備的な結果が得られている。

ミクロソームの誘導

TCDDは、動物およびヒトにおいて肝ミクロソーム酵素を誘導することが知られている。また、肝ミクロソーム酵素が誘導されると尿中のD-グルカル酸排泄量が増加することが、一部の研究で示されてい

る。1976～1981年において、我々は尿サンプル中のD-グルカル酸排泄量を測定し、セブソ住民に肝酵素活性の亢進があったかどうかを検証した (11)。

クロルアクネを有する小児は、同じ地帯に住むクロルアクネのない小児に比べて、D-グルカル酸排泄量が有意に高かった。曝露の3年後までは、成人・小児ともに、対照群に比べてD-グルカル酸排泄量が統計的に有意に高かった。

1976～77年におけるTCDDの血清中濃度と考え合わせると、D-グルカル酸排泄量の増加は、血清中TCDD濃度が1000 pptを超えた被験者で認められた。

出生児の性比

TCDDに高度に曝露した親からの出生児の性比 (男児/男児+女児) は大きく歪み、女児が多くなった ($p < 0.001$) ことが1977～1984年に報告された (12)。この影響は、感受性の高い前思春期や思春期に曝露した父親にのみ恒久的に関連することが、つい最近になって明らかにされており (13)、このことはダイオキシンによるクロルアクネを有するオーストリア人コホートにおいても確認されている (14)。

セブソ住民においてこのような性比の低下をもたらしたTCDD濃度は、現在の先進諸国でヒトが曝露しているとされる平均濃度のたった20倍でしかない。これは、ヒト男性の生殖系がダイオキシンに対して非常に敏感であることを初めて示したものである。この事実は、ヒトにおいて感受性が個体ごとに大きく異なるという点で、公衆衛生上の重要な意義を持つと言える。

参考文献

1. Grassman JA, Masten SA, Walker NJ and Lucier GW; *Environ. Health Persp.* 1998, 106, 761.
2. Wolfe WH, Michalek JE, Miner JC, Rahe A, Silva J, Thomas WF, Grubbs WD, Lustik MB, Karrison TG, Roegner RH and Williams DE; *JAMA* 1990, 264, 1824.
3. Svensson BG, Nilson A, Hansson M, Rappe C, Akesson B and Skerfving S; *N. Engl. J. Med.* 1991, 324, 8.
4. Di Domenico A, Cerlesi S and Ratti S; *Chemosphere* 1990, 20, 1559.
5. Mocarelli P, Marocchi A, Brambilla P, Gerthoux P, Beretta C, Colombo L, Bertona M, Sarto C, Tramacere P, Mondonico A, Crespi C, Signorini S and Brivio R; *Toxic. Subst. J.* 1992, 12, 151.
6. Bertazzi PA, Bernucci I, Brambilla G, Consonni D and Pesatori A; *Environ. Health Persp.* 1998, 106, 625.
7. Mocarelli P, Marocchi A, Brambilla P, Gerthoux PM, Colombo L, Mondonico A, Meazza L. p 95-107, in *Biological Basis for risk assessment of Dioxins and Related Compounds. Banbury Report 35*, Ed. M.A. Gallo, R.J. Scheuplein and K.A. Van Der Heijden, New York: *Cold Spring Harbor Laboratory Press*, 1991.
8. Patterson DG, Hampton L, Lapeza CR, Belser WT, Green V, Alexander L and Needham LL; *Anal. Chem.* 1987, 59, 2000.
9. Needham LL, Gerhtoux PM, Patterson DG Jr, Brambilla P, Turner WE, Beretta C, Pirkle JL,

- Colombo L, Sampson EJ, Tramacere PL, Signorni S, Meazza L, Carreri V, Jackson RJ and Mocarelli P; *Teratogenesis Carcinogenesis Mutagenesis* 1997/98, 17, 225.
10. Sirchia GG and the Group for Immunological Monitoring: Exposure to TCDD. p. 234-266, in *Plans for Clinical and Epidemiological Follow-up after Area-Wide Chemical Contamination: Proceedings of an International Workshop*, Ed. L. Dardanoni and R.W. Miller, Washington, DC: National Academy Press, 1982.
 11. Ideo G, Bellati G, Bellobuono A, Mocarelli P, Marocchi A and Brambilla P; *Clin. Chim. Acta* 1982, 120, 273.
 12. Mocarelli P, Brambilla P, Gerthoux PM, Patterson DG Jr and Needham LL; *Lancet* 1996, 348, 409.
 13. Mocarelli P, Gerthoux PM, Ferrari E, Patterson DG jr, Kieszak SM, Brambilla P, Vincoli N, Signorini S, Tramacere P, Carreri V, Sampson EJ, Turner WE, Needham LL; *Lancet* 2000, 355, 1858-1863.
 14. Moshhammer H, Neubergher M; *Lancet* 2000, 356, 1271-1272.