

平成10年度厚生科学研究 報告書

分担課題 内分泌かく乱化学物質の人体暴露に関する研究

分担研究者

慶應義塾大学医学部病理学教室

教授 秦 順一

研究協力者

東京農業大学応用生物科学部・栄養学

教授 渡辺 昌

福岡県保健環境研究所生活化学課・食品衛生

部長 飯田隆男

愛媛大学農学部生物資源化学講座・環境化学

教授 田辺信介

序

自然界には体内に摂取されてホルモン作用を発揮するものがあり、植物エストロゲンはその代表的なものである。家畜の不妊症をおこすことで知られる植物エストロゲンのイソフラボンなどは抗エストロゲン作用による乳がん予防、骨粗しょう症予防などの生体に良い影響も見られる。自然界の諸生物に影響を与える内分泌攪乱物質にはDDTから始まり、PCBやプラスチック可塑剤、有機重金属、ダイオキシンなど300以上の物質があげられるが、特にダイオキシン類については高い毒性から注目をあびてきた。

最近、ダイオキシン類のリスクについて急性暴露、慢性暴露ともに徐々に明らかにされ、その毒性メカニズムの解明が進んでいる。これにともない、ダイオキシン類に関しては、暴露および障害の生体指標を利用できる可能性が出てきた。PCBについてはコプラナーPCBについてのみ、報告されているが、その他の異性体の健康への影響については、いまだ解析されていない。

ダイオキシン類の異性体は100以上あるが、生体内に蓄積し、障害を起こす可能性が指摘されているのはダイオキシン類が7種、ジベンゾフランが10種である。PCBの異性体は206種類あるが、人体から検出されるのは8-10種程度である。これら物質の相互作用についてはまったく未知の領域である。最近、日本ではごみ焼却場からのダイオキシン類の排出と環境汚染が大きな問題となっており、食品や大気を通じて体内に摂取されたダイオキシンやPCBが生物濃縮を起こすことから、日本人における体内暴露の実態を調査することが急務であると考えられる。

目的

内分泌かく乱物質は、農薬やプラスチック、PCB等の生産過程や廃棄物の処理過程等で発生すると考えられているが、人体において、その影響がどの程度起こりえているのかを評価することが必要不可欠である。本研究は、1) 成人および小児の各種臓器の暴露状況を把握し、2) 食品や環境中の値と比較検討し、3) 特定の疾患や病態と蓄積の相関関係を得るための基礎データとする、ことを目的としたものである。さらに我が国におけるバックグラウンド値を明らかにすることによって、人体影響データを比較するた

めのデータベースが構築される。

材料・方法

我が国における内分泌かく乱物質のバックグラウンド値を測定することを目的に、以下の方法で研究を実施した。

- 1) インフォームドコンセントのもとに、剖検症例の主要臓器、血液、胆汁を採取し、これらの臓器・組織に含有される内分泌かく乱物質（PCB, HCB, コプラナおよびモノオルトPCB、ダイオキシン類、ブチル化スズ化合物、HCH, DDT、重金属、微量元素）を測定し、標準的なバックグラウンド暴露値を年齢、階級、性別に得る。
- 2) 測定する組織は、項部脂肪組織（褐色脂肪に相当）、腋窩脂肪組織、腸間膜脂肪組織、腹壁脂肪組織、下垂体、脳（開頭症例のみ）、肝、脾、腎、膝、胃粘膜、上行結腸粘膜、乳腺、骨髄、血液（心残血）、胆汁である。
- 3) 測定は、脂質抽出、クリーンアップ後、高分解能ガスクロマトグラフ、二重収束型質量分析計あるいはGCMSで行う。重金属はICPによりカドミウム、鉛、水銀等を測定する。

倫理面への配慮

剖検にあたって研究対象者に対する人権擁護上の配慮および研究方法による研究対象者に対する利益・不利益等の説明を遺族に対して行い、インフォームドコンセントを得て、遺族の同意の署名を剖検承諾書へ記入していただいている。

結果

1. PCB類

剖検症例の肝（10検体）、腸間膜脂肪（12検体）および腹壁脂肪（9検体）におけるmono-ortho PCB（8種類）とdi-ortho PCB（2種類）を測定した（表1）。肝、腸間膜脂肪および腹壁脂肪の脂肪重量あたりのmono-ortho PCB平均値はTEQ表記で、それぞれ8.95、19.16および20.59pg/gであり、肝は脂肪組織の約1/2であった（表2）。絶対値では、肝、腸間膜脂肪および腹壁脂肪の脂肪重量あたりのmono-ortho PCBは、178-3366、17357-171919および20022-186417pptと予想外の大量の蓄積があった。di-ortho PCBも同様にTEQ表記で、11.36、24.79および20.59であり、mono-ortho PCBと同じように肝は脂肪組織の約1/2であった（表1）。測定した12種類のPCBのそれぞれの相対比は、肝、腸間膜脂肪および腹壁脂肪いずれも同じ傾向を示した（表3）。今回、得られたmono-ortho PCBとdi-ortho PCBの値は、以前、報告された血液脂肪中の測定値とほぼ同じレベルであった（増田ら、Organohalogen Compounds30:147,1996）。

2. ダイオキシン、フラン、ジベンゾフラン類

剖検症例（4症例）の肝、胆汁および血液におけるダイオキシン、フラン、ジベンゾフラン類とdi-ortho PCBを測定し、表1で示される結果を得た。TEQ表記でみると、胆汁におけるダイオキシン、フラン、ジベンゾフラン類の蓄積は、血液における蓄積と相

関する傾向がうかがわれた。Total TEQ値でみると、胆汁では1.11-27.27、肝では3.77-16.21、血液では3.7-16.44であった。胆汁中の濃度が意外に高いことがわかり、ダイオキシン類の体内循環に示唆をあたえる所見を得た。

3. 有機スズ化合物、重金属類

剖検症例（14症例）の肝および腸間膜脂肪組織について、有機スズ化合物（トリブチルスズTBT、ジブチルスズDBT、モノブチルスズMBT）、重金属（水銀、鉛、カドミウム等）を測定している。表5に肝における有機スズ化合物濃度を、表6に肝における重金属類濃度を示した。モノブチルスズMBTおよびジブチルスズDBTは、肝臓湿重量あたりそれぞれ 6以下より60、8.3から81ng cation/gであり、トリブチルスズTBTはいずれも検出限界以下であった。また水銀は0.08以下から1.49mg/g乾燥重量まで、鉛は0.095-1.38mg/g乾燥重量、カドミウムは1.05-22.6mg/g乾燥重量であった。

有機塩素化合物の分析は未完であるが、これまでに終了した5検体の濃度範囲（ng/g湿重量）は、PCBs（320-2100）、DDTs（94-820）、CHLs（53-480）、HCHs（52-370）、HCBs（19-45）であった。

考察

今回の剖検症例でのPCBの体内蓄積量は、ダイオキシン類より数桁多いことが明らかとなった。このことはPCB自体の直接的な人体への毒性だけでなく、ダイオキシン類等其他の内分泌かく乱物質の人体への複合的な毒性を考える際に無視できないと思われる。それはPCBおよびダイオキシンが、ともに脂溶性であり、生物学的に相加・相乗作用をもつ可能性が否定できないからである。またこれらの内分泌かく乱物質は、生体内での代謝産物がより強力な生物活性をもつ場合があり、体内での代謝経路の解明や代謝中間物質の測定も今後、重要である。1例をあげると、PCB類による甲状腺機能障害がPCB中間代謝物とサイロキシンの構造的類似性から説明されるようになってきている。

PCBは過去5万トンほど生産され、環境を汚染してきていると思われるが、一方、臭化ビフェニールは不燃材として年間5万トンほど消費されているにも拘わらず、その蓄積状態については不明のままである。これらの大量に産生されてきていて、かつ毒性を有する可能性のある物質についても、その測定法を含めて今後検討を要する。

剖検症例の肝から、有機スズ化合物（ジブチルスズDBT、モノブチルスズMBT）が検出された。検出されたのは主にDBTであり、トリブチルスズTBTは検出限界以下であった。このことはトリブチルスズTBTとして海産物等から摂取し、それがDBTへ代謝されたものと、日用品に含まれるDBTからきた可能性も考えられる。また総スズに占めるブチルスズの割合は6-28%であり、人為起源のスズが意外に多いことが、本研究により明らかとなった。しかし、この割合は海棲哺乳動物と比べると小さく、ヒトが強い有機スズ分解能力を持っている可能性が窺われた。

一方、重金属類では、1症例の肝で高い銀濃度が検出された以外、通常のレベル内であった。特に毒性元素として知られる水銀、鉛、カドミウムも、影響が懸念されるレベルではなかった。有機塩素化合物は、5検体のみのデータであるが、PCBs>>DDTs>CHLs=HCHs>HCBの順であった。PCB以外は影響が懸念されるレベル

ではないが、途上国等からの輸入食品等を介した暴露が予想され、今後も継続的なモニタリングが必須と思われる。

表1 肝、脂肪組織中のPCB類の濃度

Mono & Di-ortho-PCB (Whole Basis)	肝臓					腸間膜脂肪					腹壁脂肪				
	Mean	SD	Min	Max		Mean	SD	Min	Max		Mean	SD	Min	Max	
2,3,3',4,4'-PenCB	199	114	51	433		7845	5618	1196	20386		8725	6139	1246	21566	
2,3,4,4',5'-PenCB	78	37	18	118		2581	1558	588	5306		3073	1831	830	5715	
2,3',4,4',5'-PenCB	1110	570	282	2115		42512	27814	9256	101304		48544	30503	9521	108472	
2',3,4,4',5'-PenCB	10	10	0	28		496	372	112	1216		566	395	131	1414	
2,3,3',4,4',5'-HexCB	358	176	74	494		13213	7661	2598	25621		14928	8540	5258	28804	
2,3,3',4,4',5'-HexCB	83	41	17	115		2868	1690	607	5620		3215	1876	1154	6290	
2,3',4,4',5',5'-HexCB	124	58	25	183		4742	3066	959	10394		5131	3284	1309	11714	
2,3,3',4,4',5,5'-HpCB	29	15	7	49		1157	704	226	2399		1184	672	428	2442	
Total Mono-ortho Co-PCB	1990	950	478	3366		75415	46695	17357	171919		85365	51984	20022	186417	
2,2',3,3',4,4',5'-HpCB	865	453	162	1405		30367	18043	5840	58561		32404	18736	12589	69558	
2,2',3,4,4',5,5'-HpCB	1912	1013	351	3199		75716	44759	14365	146914		79150	45344	28095	168804	
Total Di-ortho Co-PCB	2777	1464	512	4604		106083	62777	20206	204648		111555	64059	40684	238362	
Lipid content (%)	4.61	2.05	2.99	8.42		74.42	9.38	59.41	87.26		79.82	7.73	63.20	89.06	

単位: ppt

表2 肝、脂肪組織中のPCB類の濃度 (TEQ)

	肝臓					腸管膜脂肪					腹壁脂肪				
	Mean	SD	Min	Max		Mean	SD	Min	Max		Mean	SD	Min	Max	
2,3,3',4,4'-PentCB	0.447	0.220	0.1696	0.9039		1.04	0.72	0.1411	2.5286		0.873	0.614	0.125	2.157	
2,3,4,4',5-PentCB	0.880	0.444	0.3022	1.4103		1.73	1.00	0.4630	3.2908		1.536	0.916	0.415	2.857	
2,3',4,4',5-PentCB	2.498	1.166	0.9433	4.4113		5.66	3.50	1.0920	12.5656		4.854	3.050	0.952	10.847	
2,3,4,4',5-PentCB	0.026	0.023	0.0000	0.0629		0.07	0.05	0.0132	0.1509		0.057	0.040	0.013	0.141	
2,3,3',4,4',5-HexCB	4.059	2.186	1.0908	7.0096		8.95	5.21	2.0983	16.3800		7.464	4.270	2.629	14.402	
2,3,3',4,4',5-HexCB	0.945	0.519	0.2762	1.6502		1.94	1.14	0.4904	3.5022		1.607	0.938	0.577	3.145	
2,3,4,4',5,5-HexCB	0.028	0.013	0.0080	0.0455		0.06	0.04	0.0147	0.1289		0.051	0.033	0.013	0.117	
2,3,3',4,4',5,5-HpCB	0.066	0.039	0.0186	0.1410		0.16	0.10	0.0365	0.3660		0.118	0.067	0.043	0.244	
Total Mono-ortho Co-PCB TEQ	8.949	4.296	2.9209	13.7234		19.61	11.16	5.1153	38.2973		16.561	9.653	4.781	33.911	
2,2',3,3',4,4',5-HpCB	1.977	1.149	0.4494	4.0389		4.15	2.58	0.9435	8.8063		3.240	1.874	1.259	6.956	
2,2',3,4,4',5,5-HpCB	0.435	0.253	0.0975	0.9198		1.04	0.65	0.2321	2.2409		0.792	0.453	0.281	1.688	
Total Di-ortho Co-PCB TEQ	2.412	1.401	0.5468	4.9587		5.18	3.23	1.1755	11.0472		4.032	2.326	1.540	8.644	
Mono& Di-ortho Co-PCB TEQ	11.36	5.61	3.47	18.68		24.79	14.17	6.29	47.32		20.59	11.94	6.60	42.55	
Lipid content (%)	4.61	2.05	2.99	8.42		74.42	9.38	59.41	87.26		79.82	7.73	63.20	89.06	

表 3

Mono & Di-ortho-PCB TEQ (Lipid Basis)

單位：%

	肝臟	腸管膜脂肪	腹壁脂肪
2,3,3',4,4'-PentCB	5.0	5.3	5.3
2,3,4,4',5-PentCB	9.8	8.8	9.3
2,3',4,4',5-PentCB	28.1	28.8	29.3
2',3,4,4',5-PentCB	0.3	0.3	0.3
2,3,3',4,4',5,5'-HexCB	45.3	45.6	45.1
2,3,3',4,4',5',5'-HexCB	10.5	9.9	9.7
2,3',4,4',5,5'-HexCB	0.3	0.3	0.3
2,3,3',4,4',5,5'-HpCB	0.7	0.8	0.7
Total Mono-ortho Co-PCB TEQ	100.0	100.0	100.0
2,2',3,3',4,4',5,5'-HpCB	81.9	80.0	80.4
2,2',3,4,4',5,5'-HpCB	18.1	20.0	19.6
Total Di-ortho Co-PCB TEQ	100.0	100.0	100.0
Lipid content (%)	4.61	74.42	79.82

表4 剖検例における胆汁、肝、血液中の内分泌かく乱物質濃度

TEQ	検体番号	胆汁	肝	血液
D_TEQ	1	3.28	1.6	2.08
	2	0.8	4.02	3.24
	3	0.03	0.51	1.62
	4	9.1	5.72	6.78
F_TEQ	1	2.24	1.96	4.81
	2	1.88	9.48	5.16
	3	0.61	2.01	1.32
	4	7.82	3.49	5.09
DF_TEQ	1	5.52	3.56	6.89
	2	2.67	13.5	8.4
	3	0.64	2.52	2.95
	4	16.92	9.21	11.87
PCB_TEQ	1	13.99	1.54	5.09
	2	0.95	2.71	2.76
	3	0.47	n.d.	0.76
	4	10.34	6.93	4.58
TOTAL_TEQ	1	6.51	5.1	11.98
	2	3.63	16.21	11.16
	3	1.11	3.77	3.7
	4	27.27	16.14	16.44

D:dioxins (7 isomers) F:furans (10 isomers) DF:dibenzofurans (combined 17 isomers)

表5: ヒトの肝臓中ブチルスズ化合物濃度と総スズ濃度

ID	年齢	性別	水分含量 (%)	MBT (ng cation/g 湿重当たり)	DBT	TBT	Σ BTs	Σ BTs (ng Sn/g 乾重当たり)	Σ Sn	Σ BTs/ Σ Sn (%)
15638	73	M	74	25	65	<2.0	90	190	1000	19
15640	33	F	75	10	33	<2.0	43	96	1100	8.8
15643	75	F	76	26	63	<2.0	89	210	1300	16
15644	29	F	77	<6.0	37	<2.0	37	83	300	28
15645	68	M	71	<6.0	36	<2.0	36	62	200	31
15648	79	M	77	<6.0	12	<2.0	12	26	410	6.4
15649	63	M	72	28	62	<2.0	90	180	780	23
15651	65	M	81	<6.0	8.3	<2.0	8.3	22	240	9.0
15653	76	F	74	60	81	<2.0	140	320	1800	18
15656	85	F	77	<6.0	22	<2.0	22	49	810	6.0
15671	53	F	73	12	25	<2.0	36	77	1100	7.0
15672	87	M	80	18	31	<2.0	49	140	500	28
15673	55	M	78	<6.0	13	<2.0	13	31	150	21
15678	50	M	71	7.6	43	<2.0	50	94	460	20

表6：ヒトの肝臓中における微量元素濃度

ID	年齢	性別	微量元素濃度 ($\mu\text{g/g}$ 乾重)													
			V	Cr	Mn	Co	Cu	Zn	Ga	Se	Rb	Sr	Mo	Ag	Cd	Sb
15638	73	男	0.03	1.24	6.31	0.22	44.8	456	0.006	3.8	7.71	0.255	4.50	1.35	8.28	0.006
15640	33	女	0.23	1.67	6.13	0.27	10.3	327	0.008	2.3	7.46	0.169	2.01	0.011	4.75	0.191
15643	75	女	0.07	2.27	7.69	0.21	30.1	262	0.011	3.7	8.80	0.194	5.28	0.119	18.5	0.006
15644	29	女	0.16	1.84	8.11	0.13	12.0	428	0.003	2.4	6.01	0.144	1.57	0.009	2.77	0.476
15645	68	男	0.07	1.95	8.34	0.22	10.0	217	0.016	0.36	1.66	0.116	1.46	0.009	4.62	0.007
15648	79	男	0.03	1.78	5.92	0.13	11.5	476	0.004	3.4	9.62	0.173	2.64	0.022	8.71	0.108
15649	63	男	0.03	1.62	7.54	0.21	12.2	407	0.010	3.9	9.96	0.058	3.20	0.014	4.77	0.363
15651	65	男	0.20	2.24	8.87	0.47	11.6	304	0.038	2.7	1.78	0.156	2.22	0.022	5.80	0.127
15653	76	女	0.03	1.67	5.25	0.13	25.4	434	0.012	3.2	10.1	0.127	5.72	0.025	20.0	0.133
15656	85	女	0.03	1.74	13.3	0.22	11.4	675	0.005	3.0	7.59	0.200	3.12	0.008	11.4	0.010
15671	53	女	0.09	1.75	5.24	0.24	20.7	416	0.014	3.1	6.67	0.154	6.23	0.033	22.6	0.186
15672	87	男	0.07	1.96	13.4	0.17	42.0	318	0.007	4.0	6.63	0.295	4.21	0.064	4.69	0.020
15673	55	男	0.05	1.78	10.4	0.08	44.4	152	0.003	2.9	8.41	0.121	1.45	0.366	1.05	0.002
15678	50	男	0.04	2.39	4.84	0.16	22.2	221	0.006	3.1	7.18	0.101	4.37	0.085	5.11	0.017

	Cs	Ba	Hg	Tl	Pb	Bi
15638	0.03	0.051	1.12	0.004	0.294	0.057
15640	0.03	0.026	0.41	0.002	0.117	0.010
15643	0.02	0.020	1.39	0.001	0.237	0.026
15644	0.01	0.034	0.18	0.002	1.38	0.002
15645	0.01	0.021	<0.08	0.001	0.095	0.005
15648	0.04	0.025	0.36	0.001	0.268	0.025
15649	0.06	0.190	1.32	0.001	0.346	0.017
15651	0.01	0.027	0.42	0.001	0.249	0.002
15653	0.04	0.019	0.88	0.002	0.125	0.007
15656	0.05	0.029	0.68	0.001	0.176	0.002
15671	0.06	0.076	1.49	0.006	0.216	0.034
15672	0.04	0.057	0.67	0.002	0.335	0.003
15673	0.02	0.021	0.58	0.003	0.132	0.002
15678	0.03	0.190	1.27	0.003	0.334	0.004