

エストラジオール 17β を 70 μg 放出するように設計してある。早期去勢牛 (70~180 日齢) にインプラント剤を投与し除去した後のホルモン濃度の消退を表 7 に示した。control は無投与の早期去勢牛である。エストラジオール 17β とエストロンの定量は RIA 法によった。検出限界は両者ともほぼ 5 pg/g 。

投与によるエストラジオール 17β とエストロンの増加は 3 倍以内であった (文献-9)。

② 非妊娠未経産牛に Compudose をインプラントした場合

インプラント 84 日目の非妊娠未経産牛 (体重約 800 ポンド) におけるホルモン濃度である (表 8)。

処置群の肝臓および筋肉中のエストロゲン濃度は対照群の組織と比較し増加していない。残留レベルは腎臓および脂肪で 3 倍程度の増加であった (文献-18)。

③ 食肉用子牛に Compudose をインプラントした場合: エストロゲン消失

食肉用子牛 40 頭 (平均体重 94 ポンド) にインプラントし、56 日後にその内の 20 頭はインプラントを除去せず屠殺し、残り 20 頭はインプラントを除去し 24 時間後に屠殺した。RIA 法によりエストラジオール 17β とエストロンを定量した (表 9)。

インプラントにより最高 5 倍程度のホルモン濃度の増加があったが、いずれの組織でも残留濃度は 24 時間の休薬でほぼ control 値と同じになることが確認された (文献-17)。牛体でのホルモン代謝は早い。

④ 雄牛に Compudose をインプラントした場合

雄牛 12 頭 (体重 800ポンド前後) の内 6 頭にインプラント、6 頭は無処置で、6 3 日後に屠殺した。RIA 法によりエストロンとエストラジオール 17β を測定した。平均残留レベルを表 10 に示す。

インプラント雄牛の腎臓と腎脂肪組織中のエストロンおよびエストラジオールレベルは、対照牛のそれに比較して統計学的に有意に増加したが、せいぜい 2 倍程度であった (文献-3)。

⑤ 早期去勢牛に Synovex-S をインプラントした場合

Synovex-S は安息香酸エストラジオール (20 mg) とプロゲステロン (200 mg) を含有する雄肉牛用インプラント剤である。早期去勢牛にインプラントし続け、採取した可食組織中のエストラジオール 17β およびエストロンの残留を測定した結果を表 11 に示す (文献-14)。

エストラジオール 17β で最高 23 倍 (脂肪組織)、エストロンで最高 30 倍 (脂肪組織) の増加が見られた。

⑥ 早期去勢牛に Torelor をインプラントした場合

このインプラント剤は雄肉牛用で、エストラジオール(40 mg)と酢酸トレボロン(200 mg) が有効成分である。酢酸トレボロンは蛋白同化作用特性を有する合成ステロイドである。

フリージャン種早期去勢牛、体重 400 ポンド 18 頭にインプラントし、6 頭を無投与対照群とした。インプラント後、15日、30日、75日目に 6 頭づつ屠殺し、遊離型エストラジオール 17β 、結合型エストラジオール 17β およびエストロンを RIA 法で検出した結果を表 12 に示す (文献-1)。

筋肉では有意な増加はなかったが、その他の組織特に腎と脂肪では、インプラント

中高い組織濃度が維持された。エストラジオール17 β 遊離型で最高 81 倍の増加、エストロンで最高 3.4倍の増加が見られた。

⑦ 雌雄肉牛の比較：Implix BM をインプラントした場合

このインプラント剤はエストラジオール17 β (20 mg)とテストステロン(200 mg)を含む製剤である。フリ-ジャン種子牛、雌雄子牛各 9 頭に Implix BM をインプラントし、15 日、30 日、50 日に屠殺して採材、ホルモン濃度を RIA 法により定量した(表 13)。

コントロール値は雌雄で差はないが、インプラント後のホルモン濃度の上昇は、若干雌牛の方が大きいことがわかる。最高 20 倍弱の増加があった(文献-16)。

〔まとめ〕 以上インプラント剤投与時、投与後のエストロゲン関連ホルモン濃度を検索したが、天然ホルモンであるエストラジオールを有効成分としている Computose では、インプラント中でもホルモン濃度の増加は、エストラジオール17 β で 2~5 倍程度、エストロンで 2~3 倍であった。しかしエストラジオール17 β とテストステロンの配合剤である Synovex-S、Implix BM、Trelor をインプラントした場合は、インプラント中の濃度増加は、最高エストラジオール17 β で 30~80 倍、エストロンで 2~5 倍であった。この値は妊娠牛の組織中ホルモン濃度に匹敵する。

2-2) プロゲステロン

① 早期去勢牛に Synovex-S をインプラントした場合

早期去勢牛にインプラントした後の可食組織部位のプロゲステロン濃度を表 14 に示した(RIA 法)。脂肪中の濃度が高いが、インプラントによるホルモン濃度の増加

は明確ではない(文献-14)。

② 雄子牛に Implix B をインプラントした場合

Implix BM はエストラジオール17 β (20 mg)とテストステロン(200 mg)を含むインプラント剤である。これを雄肉用子牛 9 頭に生後 3 週齢時にインプラントした。インプラント後 15日、30日、50 日間目に各 3 頭ずつ屠殺し、RIA 法により組織中プロゲステロン濃度を測定した(表 15)。

脂肪中の濃度が増加したが、インプラント中でも 5 倍程度であった(文献-16)。

〔まとめ〕 インプラント剤投与時、投与後のプロゲステロン濃度を検索した結果、組織中濃度で最高値は、インプラント中でも 5 倍程度の増加であった。これに対して妊娠牛の値が高く、肉牛に比べて 50~100 倍の高さであった。

2-3) テストステロン

テストステロンやプロピオン酸テストステロンはエストラジオールまたはエストラジオールエステルとの組み合わせで、成長促進剤として使用される。同化薬をインプラントした後組織中濃度を、RIA 法で測定した残留値を示す。

① 非妊娠未經産牛に Synovex-H をインプラントした場合

このインプラント剤はプロピオン酸テストステロン(200 mg)とエストラジオール17 β (20 mg)を含む。非妊娠成牛にインプラントした後 30日、61日、90日、120日目に採取したの組織中テストステロン濃度を RIA 法で測定した結果である(表 16)。

インプラントによりホルモン濃度上昇の傾向が見られるが、測定値にバラツキが大きく(特に腎臓中濃度)、濃度上昇の有意

差が出ないところが多い(文献-14)。

② 妊娠未経産牛に Synovex-H をインプラントした場合

妊娠未経産牛にインプラント後 61 日目から採取した筋肉、肝臓、腎臓および脂肪中のテストステロンレベルを測定した結果である(表 17)。屠殺時の牛の妊娠日数は、120 日、180 日、240 日であった。

妊娠牛の組織テストステロン濃度は高く、インプラントによるホルモン濃度の上昇は明確ではなかった。投与により濃度が減少する組織(腎、肝)も見られた。妊娠牛でも非妊娠未経産牛の場合と同様、腎濃度が脂肪中の濃度を上回った(文献-14)。

③ 雌子牛に Implix BF をインプラントした場合

このインプラント剤にはテストステロン(200 mg)とエストラジオール 17β (20 mg)が含まれている。3 週令の雌子牛 9 頭にインプラントした後、15 日、30 日、50 日目に 3 頭ずつ屠殺し RIA 法により測定した結果を表 18 に示す。脂肪中濃度が約 50 倍増加している。

〔まとめ〕 インプラント剤投与中のテストステロン濃度を検索した結果、牛体組織中濃度で最高値は Implix BF をインプラントした時の 57 倍であった(文献-16)。この増加は雄成牛と肉用子牛のテストステロン濃度の倍率に匹敵する高さであった。

④ 最後に表 19 を載せるが、これは 1983 年に行われた OIE(国際獣疫事務局)のシンポジウムで発表のあった各種牛体組織中のホルモン含量の数値である(文献-11)。発表は古いですが、3 種のステロイドホルモンの各種牛体における濃度、さらにインプラント剤を使ったときの濃度変化も総

覧できるので掲載した。プロゲステロンとテストステロンについては、それぞれ雌雄成牛の正常値が高く、インプラントの影響はそれに隠れてしまう。エストロゲンについては、インプラントによりかなりの濃度上昇は見られるが、それでも正常値を大きく逸脱しているとは言えない。

3. 人のステロイドホルモン 1 日生産量

表 20、21 に Farber と Arcos が発表した人のステロイドホルモンの 1 日生産量を示す(文献-7)。いずれのホルモンも 1 日生産量は多く、1 日に摂取する牛肉 100 グラムとか 200 グラムという量を考えると、インプラントによる影響は殆ど考えなくて良いという印象を受ける。

V. 考察

肉牛の成長促進に使うホルモン剤投与により牛の組織中ホルモン濃度は増加するが、本文献調査はその増加が人体に影響を与える程度なのかを判断するために行った。

この種のホルモン剤を使うのは、育成期の雄牛、去勢雄牛、肉用雌牛に限られ、すでに性成熟に達した成長した牛には使わない。成長した雄成牛や妊娠牛(以下成牛)のステロイドホルモン含量は極めて高いことが知られているが、これらは食用に供されている。ホルモン剤投与が人体に影響を与えるかについてを判断する基準としては、先ず第一にホルモン剤を投与した時の組織中ホルモン濃度が、成牛のホルモン濃度を越えるか否かを基準に考え、成牛ホルモン濃度とインプラント剤を投与した場合のホルモン濃度を比較した。

エストロゲンについては、牛体組織の主要代謝物であるエストラジオール 17β とエストロンについて、妊娠牛、非妊娠成牛、繁殖用雄牛の組織濃度、血漿濃度を調べた(表 1~3)。エストロゲンについては雌牛

の発情期に生産量が上昇するが（文献-17）が、やはり予想通り妊娠牛での値の方が高かった（文献-3、-14、-18、-20）。プロゲステロンについては、妊娠牛と早期去勢牛のデータしか集まらなかったが（表 4、5）、ここでも予想通り妊娠牛の値が高かった。テストステロンについては、妊娠牛、非妊娠成牛、雄成牛の濃度についての文献が集まった。予想通り雄成牛の組織濃度は高かったが、妊娠牛の値もかなり高く、一部組織（腎）では雄成牛の値を超える場合もあった。以上を総合して、インプラント剤によるステロイドホルモン濃度の増加が人体に何らかの影響を与えるかの基準を以下の値とした。エストロゲンとプロゲステロンに関しては、妊娠牛と肉用牛の組織濃度の倍率、エストラジオール17 β で 5~10 倍、エストロンについては 50~100 倍、プロゲステロンに関しては 50~100 倍、テストステロンに関しては、雄成牛と肉用牛組織濃度の倍率、20~50 倍である。

インプラント剤処置をした場合の組織ホルモン濃度が増加については、エストロゲンに関しては早期去勢牛、非妊娠幼牛、非妊娠成牛、ヒール牛、雄成牛に投与した場合の文献が集まった。使用インプラント剤としては Compudose, Synovex-S, Implix BM, Torelor であった。この内 Compudose は天然ホルモンであるエストラジオールを有効成分としており、インプラント剤が体内にある間のホルモン濃度の増加は、エストラジオール17 β で 2~5 倍程度、エストロンで 2~3 倍で（文献-3、-9、-17、-18）、あまり問題となる濃度の増加はなかった。一方、Synovex-S、Implix BM、Torelor はエストラジオール17 β とテストステロンの配合剤であるが、この場合はインプラント剤が体内にある間のホルモン濃度の増加は、エストラジオール17 β で 30~80 倍、エストロンで 2~5 倍であった（文献-1

、-14、-16）。従ってテストステロンと配合した製剤では、基準となる妊娠牛とその他の牛の組織濃度の倍率と比較して、エストロンは問題ないが、エストラジオール濃度は基準の 5~10 倍を越える場合があるのは明らかである。しかし、Vynckierら（文献-21）や Wagner ら（文献-22）によると、エストラジオール17 β の牛体での消失は極めて早く、半減期は 1 時間以内である。これはインプラント剤を体内から除去して 5 時間経てば、牛体中の残留量は初期の 5 %以下となることを意味している。事実表 7 にあるように、早期去勢牛にエストラジオールをインプラントし、一定期間体内に留置した後それを除去して 12 時間後には、エストラジオール17 β 濃度は control と同程度になっている。またヒール牛での試験では、24 時間後には control の組織と差が無くなっている（表 9）。従って天然ホルモンに関する限り、休業さえ守れば、暴露についての心配は無いと考えられる。

しかし、Torelor 中の有効成分である人工ホルモントレンボロンの場合は、化合物自体の残留はかなり長く（半減期約 15 時間；文献-21）、天然ホルモンの残留とは別の問題を提起している。また本化合物は組織蛋白と結合残留することでも有名である（文献-6）。人工ホルモンの残留は大きな問題であろう。

プロゲステロンはインプラント剤の投与により確かに組織濃度は上昇するが、その程度は 10 倍以下であり（表 17、18）、基準となる妊娠牛の組織濃度の高まりと比べて遙かに低い。またその体内半減期は数時間とされ、休業は極めて容易であろう。

一方テストステロンはインプラント剤の投与によりかなりの増加の傾向は認められる（表 19~21）。特に雌子牛に Implix BF（テストステロンとエストラジオール17 β

の配合剤)をインプラントした場合は、表 7 にある妊娠牛の組織濃度に匹敵する値になることが考えられる。しかしテストステロンの半減期は人で 15 分以内(文献-2)であり、おそらく牛でもあまり長くないはずであるから、この場合も休薬の指示さえ守れば、人体に影響を及ぼす濃度には成り得ないと考える。

またステロイドホルモンの人の生産量との比較から、インプラント剤の安全性について以下のような見方も可能である。表 21、22 に人のエストロゲン、プロゲステロン、テストステロンの 1 日生産量(文献-7)を示した。エストロゲンに関しては、最もこのホルモンに感受性の高い思春期前の少年が 1 日に生産するホルモン量は 6 μg である。1 日 200 g の肉を食べたとして、インプラント剤を使用中の肉でもホルモン濃度は 30 ng/kg 以下である。この肉由来で体内に入るエストラジオール 17β 量は 6 ng で 1 日生産量の 1000 分の 1 という計算になる。プロゲステロンとテストステロンについても同様の計算をすると、プロゲステロンについては、思春期前の男子で 1 日の生産量が 150 μg で、インプラント剤使用中でも牛肉中プロゲステロン濃度は 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以下で、1 日摂取量は 2 μg に満たない。テストステロンでは最も生産量の少ない思春期前女子で 1 日 3 2 μg で、インプラント剤使用中濃度を 0. 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ として 1 日摂取量は 0.1 μg 以下である。これらの値は繰り返すがインプラント剤が牛の体内に入っている(休薬していない)場合の、しかもホルモン濃度を多く見積もっての計算値である。人のホルモン生産量とのバランスを考えても、インプラント剤由来のホルモンが人体に入る量は極めて少ないであろう。

VI. まとめ

以上結論としては、現在使われているインプラント剤は、牛体組織のエストロゲン、プロゲステロン、テストステロン濃度を上昇させ有用な増体効果を示し、各ホルモン濃度は増加するが、その程度はインプラント剤が牛の体内にある場合でも、食用を認められている成牛組織の濃度を大幅に超えることはない。性成熟に達した動物では、雌のプロゲステロンと雄のテストステロンの 1 日生産量はミリグラムの単位である。エストロゲンは妊娠期のみこのオーダーに達する(文献-11)。また各ホルモンの消失半減期は短く、さらに人体で産生されるホルモン量と比べると、インプラント剤由来のホルモンが人体に入る量は極めて少ない。従って行政当局の定めた休薬期間を遵守している限りは、インプラント剤による人体の内分泌環境に対する影響は無いと考える。

この問題については、人でのこれらのステロイドホルモンの ADI (1 日摂取許容量) 値が決定されれば、より科学的な評価が可能となろう。事実、本年 2 月にローマで開かれた第 52 回 FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議では、アメリカ合衆国主導で食料生産動物用成長促進ホルモン剤の ADI 値の原案が出たそうである。その案によると、人のこれらホルモンに対する ADI 値は大きく、食肉由来のホルモンは多く見積もっても数 %にしかならない。そうした科学的背景からであったからであろうか、昨年 11 月に出された Federal Regulation には、FDA は肉用雌牛に使う Synovex Plus (酢酸トレンボロン 200 mg と安息香酸エストラジオール 28 mg 含有) の使用を、従来許可していなかった仕上げ期にまでの拡大を認可した記事が見られる(文献-8)。