

日本の先天異常モニタリング ーモニタリングによる内分泌攪乱化学物質の影響の評価ー

平原 史樹

横浜市立大学

ランカスター教授、紹介ありがとうございました。本日はこのような機会を戴き大変光栄に存じます。本日は大きく分けて、1. 日本、世界の先天異常の発生状況、2. 尿道下裂といくつかの興味ある動向を示した先天異常の日本での発生状況の推移、3. 現在おこなっているビスフェノール A の妊娠女性での体内測定値、以上、3つの話題についてお話いたします。

私どもの横浜市立大学医学部の写真ですが、われわれのこちらの施設には、日本全国の先天異常児の発生状況を把握し、分析している集計解析センターがあります。さらにこの日本の先天異常モニタリングセンター（日本産婦人科医会先天異常モニタリング調査集計解析センター）は WHO の関連機関である国際先天異常監視機構（ICBDMS, International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems.）の日本の代表部でもあります。

国際先天異常監視機構（ICBDMS, International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems）の日本の全権代表は住吉好雄横浜市立大学医学部客員教授であり、この横浜市立大学医学部のセンター長は私がしております。

国際先天異常監視機構は世界規模での先天異常モニタリングをおこなっており、約25ヶ国が加盟しており、その中には米国、英国、オーストラリア、フランス、オランダ、日本、中国などが含まれております。

この国際的な先天異常監視組織は、1960年代におこったサリドマイドの薬禍事件を契機に発足し、日本では1972年に日本産婦人科医会（旧名 日本母性保護医協会）が全国規模でのモニタリングを開始し、その後日本のいくつかの地域でも開始されました。

日本産婦人科医会の先天異常モニタリングは全出生の約10%を常時把握し、現在は22週以降、生後7日以内に確認された先天異常児をモニタリングの対象としており、150種類の先天異常についてのチェックをおこなっています。このモニタリングには、日本産婦人科医会の物心両面での支援と厚生労働省の科学研究費が充てられています。

我々の社会には数多くの催奇形性物質が存在しており、さらには、多くの疾患、感染なども妊娠時に胎児に影響を及ぼします。1972年から1999年までの先天異常児の発生率は大体1%強ですが、年より若干上昇しています。これは、日本産婦人科医会の調査に心臓血管異常のマーカーが加わったため的人為的な上昇と考えてよいと思います。日本人の多い先天異常は口唇口蓋裂、無脳症、四肢異常などですが、1997年から1999年までの3年間をみると、心室中隔欠損、口唇口蓋裂、ダウン症などが多く登録されています。

無脳症は1980年代後半で劇的に減少していますが、これはこの時期、より直接的に観察できる超音波技術が普及したのと一致しており、多くが中絶されていると推定され、その推定での補正をおこなうと、けっして無脳症は減少していません。同様にこの時期に一致して、水頭症が増加しています。

次に尿道下裂に話題を移します。尿道下裂は超音波診断が困難なものであり、その影響は受けにくいのですが、1970年に、1.4（対10,000出産）でしたが、1985年には2.5に、1998年には3.5と増加しております。母親の年齢別では19歳未満、35-39歳の世代に高いことがわかります。また、初産に多く、合併した先天異常も多くあることがわかります。さらに、低体重、早産が高頻度にみられることがお分かりと思います。文献的には妊娠中毒症などの合併率も多いとされています。

国際先天異常監視機構（ICBDMS）の調査では米国、フランス、チェコ、フィンランド、日本で増加しているとしています。またスライドでしましたように、腹壁破裂、臍帯ヘルニアも日本では増加していることがわかってきました。

最後の話題ですが、我々は現在、本学の倫理委員会承認の下、同意の得られた妊娠女性の方から血液中のビスフェノール A を測定させていただき、分娩まで継続的にみさせて頂き、臍帯血液中のビスフェノール A もあ

わせて観察させて戴いております。興味深いことに、妊娠女性の 93%からビスフェノール A が検出され、その濃度は 0.5 ng/ml でしたが、100 人の新生児の臍帯血からの測定値は 100%検出され、さらに母体よりも高値を示しました。現在この研究は 1,000 人以上の妊娠女性に協力いただき、進めております。

リスク評価はさまざまな角度からなされるべきで、我々は疫学的にモニタリングの手法を用いておこなっており、重要なことと考えております。

結論としては、先天異常の発生にはさまざまな環境因子が関与していますが、日本では尿道下裂、腹壁破裂の発生が増加していることです。その原因はまだ不明であり、今後さらに慎重に分析を続ける必要があります。最後に、この調査は日本産婦人科医会の 300 以上の全国医療機関、また、日本産婦人科医会の委員会の方々、横浜市立大学医学部先天異常モニタリングセンターの職員の協力のもとでおこなわれたことにあらためて感謝いたします。さらに、森千里千葉大学大学院教授、環境省のご協力をえておこなわれたことについても、あらためて、感謝いたします。

質疑応答

ランカスター：平原教授、どうもありがとうございます。質問はございませんか？

質問：素晴らしいお話をありがとうございます。日本における比較的低い発現率について何らかの理由がありますか？例えば、米国の発現率と比較するとかなり低く、米国ではあなたの報告の10倍ほどの発現率です。

平原：お答えすることは非常に難しいです。それについてはたくさん議論されています。恐らく、皆さんはデータについて話をしていると思います。データ収集には様々な種類の問題があります。1つ理由をあげるとすれば、何らかの種類の技術開発が・・・助けになると思います。

質問：遺伝的因子であるとは考えておられないですね？グラフの中で私が気になったのは、尿道下裂の約50%が別の奇形と関連していたということです。

平原：随伴性ということですか？

質問：そうです。尿道下裂の50%には別の先天性異常があったと理解しました。

平原：随伴症状を伴う尿道下裂ということですか？

質問：そうです。それは非常に奇妙です。すべての登録のデータはありますか？

平原：我々は尿道下裂のデータ収集のために特別なプログラムを設けてはいません。我々は100以上のマーカーを含むすべての出生異常を収集しています。従って、あなたは、これらのデータを解釈するために何らかの専門家を置くことを提案されているのでしょうか。しかし、現在のところ産科医が確認した異常に関するデータだけが収集できる状態で、従って、データを収集しているのは産科医なのです。

質問：しかし、それほど多くの随伴性の尿道下裂がある国というのを聞かれたことがありますか？ご存知ですか？

平原：もう一度お願いします。

質問：国際クリアリングハウスの別の登録では、随伴性の尿道下裂は非常に頻発していますか？

平原：おっしゃっていることが分かりません。

質問：先天異常の国際的クリアリングハウスにおける他の国についてです。他の国でも随伴性の尿道下裂が起こっていますか？

平原：私はそのような計画があるとは思いませんが。恐らく、そのようなことを行っている小規模なグループがあるでしょうが、私は知りません。

ランカスター：他に質問はありませんか？はい、どうぞ。

質問：すみません、日本語でお願いいたします。

尿道下裂になるかならないかというのは、妊娠のいつごろに決まるとか、そういうことはわかっているのでしょうか。

平原：非常にごく初期です。器官造成期といわれる時期にかかります。7～10週ぐらいとか12～13週とか、そのあたりです。

常木：常木と申します。このような包括的な統計を見せていただき、今まで知りたかったのですが、なかなか知ることができなかつたので、ありがたいと思います。

それで、日本の国内のことなのですが、何か地域的な分布の分析はなさっておられますでしょうか。発生率の高い・低いとか、特徴とか。

平原：地域的とおっしゃると、よくわからないのですが、我々のところは先程言いましたように、日本の中を九つに分けて調べているということで、例えば都市部とかそういったような意味でしょうか。

質問：その九つの中でも何か特徴が出ているような・・・。

平原：多少、特徴といえば特徴のようなものはあるのですが、ただ例数は少なく、少ない例数の中で大

大きく動きますので、必ずしもそれが一定の傾向になるかどうかというのは、短い期間を見ているだけではちょっとわかりません。

質問：そうですか。わかりました。ありがとうございました。

質問：短い質問が2つあります。1つは世界中の多くの他の国と比較し、日本における尿道下裂の発現率が低いことの追跡調査についてです。ご存知の通り、子供が生まれてすぐに行うことができる特定の出生異常の様々な確認法があります。

その集団データとは異なる尿道下裂の発現率を示した日本で行われた病院における研究はありますか？2つ目の質問は、このような研究が行われていないとすれば、他の集団で日本と類似した尿道下裂の発現率があるかどうかご存知ですか？発現率ほどの程度かご存知ですか？

平原：尿道下裂の正確な集団発現率を知りたくても、非常に難しいと思います。我々の登録の全尿道下裂の約60%または70%と推定することができると思います。しかし、小児泌尿器科専門医が我々の登録データ収集に協力してくれることが必要です。とにかく、私はあなたの質問にお答えすることができません。

ランカスター：よろしいですか？時間がきました。
平原教授ありがとうございます。