

外性器異常の原因に関する調査への参加お願い

外性器異常の発生原因は、まだ不明です。しかし、何らかの環境からの影響も否定できません。先天異常の原因が明らかにされて、その先天異常の発生が大幅に減少した過去の実績もあります。今回の調査は外性器異常の発生にも、そのような環境からの影響があるかどうかを調べるのが目的です。あなたが記入された内容は統計的に処理され、それ以外の目的に使用されることは絶対にありません。また、主治医以外の人からの接触は決してありません。さらに、無記名ですので、正確にご記入下さいます様にお願ひ致します。

なお、この調査へ参加するかどうかは、あなたがたご自身の意志でお決め下さい。また、本調査に参加されなくても、以後の診療に何ら不利益を受けることはありません。

なお、アンケートに使用されている呼び名は次のようにしてあります。

本人 → 外性器異常のあるお子様
父・母 → 本人のご両親
兄弟 → 本人の兄弟

神奈川県立こども医療センター
泌尿器科 寺島 和光
遺伝科 黒木 良和
☎ 045-711-2351

この調査に参加されますか。

A 参加します ⇒ 同封のアンケートに回答のうえ、返信用封筒で返送して下さい。

B 辞退します ⇒ 辞退しますに○をつけて、返信用封筒でこの用紙のみ返送して下さい。アンケートには答えず、破棄していただいて結構です。

本人(お子様)に関すること

1. 本人の生年月日と現在の年齢を教えてください。

生年月日：昭和／平成 年 月 日

年齢： 歳 ヶ月

2. 生まれたときと現在の体格を教えてください。

生まれたとき

現在

身長： cm

身長： cm

体重： g

体重： kg

3. 本人は妊娠何週で生まれましたか。

() 週

4. 本人はどのような状態で生まれましたか。()内に○をつけてください。

単胎 () 多胎 ()

ふたご ()

三つ子 ()

四つご ()

その他 ()

5. 本人は何人兄弟／姉妹の何番目ですか。

() 人兄弟／姉妹の () 番目

6. 本人に外性器異常以外に何か生まれつきの異常がありますか。

ない

ある(具体的に

)

7. 親、兄弟／姉妹に外性器異常の人はいますか。

いない ()

いる(父、母、兄弟／姉妹)

⇒具体的な病名(

)

母に関すること

- 本人（お子様）を妊娠する前の1年間、生理の周期はどうでしたか。
 規則的（ ） 、不順（ ） 、時々不順（ ） 、薬によって規則的（ ）
- 妊娠するまでにホルモン剤、ピル等を服用したことがありますか。
 ない（ ） あり（ ）
 ⇒ 薬の名前（ ）
- 妊娠するまでに下記の病気にかかったことがありますか。○をつけてください。

糖尿病	甲状腺疾患
てんかん等の痙攣性疾患	自己免疫性疾患
骨盤の感染又は炎症	卵巣嚢腫
卵管の炎症	子宮内膜症
子宮筋腫	膣の分泌異常、異常なおりもの
淋病	クラミジア感染
破裂した虫垂炎（もうちょう炎）	
その他（具体的に	
- 妊娠中に家事以外の仕事をしていましたか。
 していない（ ）
 していた（ ） ⇒ 妊娠のどの時期ですか。該当する時期に○をして下さい。
 初期（妊娠13週未満）
 中期（13～24週）
 後期（25週～分娩まで）
 ⇒ どれくらいですか（週に 日、 時間ぐらい）
 仕事の種類は⇒（具体的に ）
事務 立ち仕事
電磁波を多く浴びる仕事（パソコン、携帯電話、電子レンジなど）
化学物質（塗料、接着剤、プラスチック加工、農薬など）をよく扱う
放射線を扱う仕事
航空機乗務員
- 妊娠中に薬を服用したことがありますか。
 ない（ ） あり（ ）
 ありのときは種類と妊娠中の時期および服用期間をお示し下さい。
流産どめ 時期（初期、中期、後期） 服用期間（具体的に ）
痛み止め 時期（初期、中期、後期） 服用期間（具体的に ）
かぜ薬 時期（初期、中期、後期） 服用期間（具体的に ）
抗生物質 時期（初期、中期、後期） 服用期間（具体的に ）
ホルモン剤 時期（初期、中期、後期） 服用期間（具体的に ）
その他（薬名を具体的に： ）
 時期（初期、中期、後期） 服用期間（具体的に ）
常用薬（薬名を具体的に： ）
- 妊娠初期（13週未満）の放射線検査（透視、撮影、CT、MRIなど）や超音波検査
 受けたことはない（ ） 、受けた（ ）
 受けた場合は⇒具体的に（ ）
 時期は（4週未満、5－8週、9－12週）

父母に関すること

1. 妊娠初期に住んでいた場所（市、区、町村まで）

父：

母：

2. 住居や職場の近くに下記のようなものがありますか。あれば○をしてください。

- ゴミ焼却場 産業廃棄物処分場 化学工場 排気ガスの多い道路
高圧電線

3. 本人が生まれたときの父母の年齢を教えてください。

父（ ）歳 母（ ）歳

4. 食生活および嗜好について教えてください。（複数○をつけてもよい）

父：

- 魚が多い
肉が多い
どちらとも言えない
野菜が多い
インスタント食品が多い

飲酒習慣（週3日以上） なし あり

- 少量
中等量（ビール1本、清酒1合程度）
多量

喫煙習慣 なし あり

- 1日10本未満
10～19本
20本以上

母：

- 魚が多い
肉が多い
どちらとも言えない
野菜が多い
インスタント食品が多い

飲酒習慣（週3日以上） なし あり

時期：（妊娠初期、中期、後期）

- 少量
中等量
多量

喫煙習慣 なし あり

- 喫煙時期 妊娠する前のみ
妊娠13週未満
妊娠13週～24週
25週以降

喫煙量 1日10本未満

- 10～19本
20本以上

お疲れまさでした。これで終了です。

ご協力有難うございました。

Epidemiological study of hypospadias in Kanagawa Birth Defects Monitoring Program (KAMP)

Yoshikazu Kuroki

Director, Kanagawa Children's Medical Center

Key words:

Epidemiology, hypospadias, Kanagawa Birth Defects Monitoring Program(KAMP), endocrine disrupters

Abstract:

To elucidate the impact of endocrine disrupters on human growth and development, we performed the epidemiological study of hypospadias using the population-based registry data in the Kanagawa Birth Defects Monitoring Program (KAMP) during the period 1989-1999. In addition, we analyzed the data of subjects with hypospadias, visiting the Division of Urology, Kanagawa Children's Medical Center (hospital-based subjects). The total incidence of hypospadias during the period revealed stable, which was around 4.0 per 10,000 male births. The mean birth weight (2,240g) was significantly smaller than that of control subjects, and this is the case for the hospital subjects (2,381g). Because the gestational ages of the subjects with hypospadias both in KAMP and hospital group were 36-37 weeks, the reason for the smaller birth weights for gestational age was considered to be the intrauterine growth retardation of unknown origin. The paternal and maternal ages of subjects with hypospadias showed no difference from those of general population. The proportion of multiple births (0.09) in both subjects groups with hypospadias were much higher than those of general population (0.016). Furthermore the incidence of hypospadias in multiple births (22.2/10,000 male births) was six times higher than those of single births (3.7/10,000 male births). The prevalence of cigarette smoking during pregnancy (more than 20 per cent) in both groups were higher than those of control subjects. No epidemiological differences in parental occupation, dietary habits, radiation were detected in hypospadias population (both in KAMP and hospital cases).

6. 外因性内分泌攪乱化学物質と精巣癌の発生に及ぼす影響の研究

研究者 三浦 猛 (神奈川県立がんセンター泌尿器科 部長)

【研究要旨】

最近精巣癌の発生が西欧において増加し特に北欧においては過去 50 年間に 3-4 倍の増加をみていることが報告されている。本邦での精巣癌の罹患率は報告された推測値では、男性 10 万人あたり 1.4 人と西欧に比較して低率であり、過去 20 年間の発生頻度は、これまでの報告によると、1.3 倍の増加が認められるが欧米のような著明な増加は認められていない。平成 11 年度に行った精巣癌発生頻度 一次全国調査の結果では、1.4 倍の増加が認められている。この一次調査の結果から、わが国では精巣癌の罹患率はわずかではあるが増加していることが推測された。そこで二次調査に協力可能施設 436 施設に対して、精巣癌患者の発症年齢、停留精巣との合併の比率、病理組織別の増加率、地域差の調査を行い、精巣癌の罹患率の年次変化および地域差を明らかにするとともに、さらに外因性内分泌攪乱化学物質と精巣癌の発生に及ぼす影響を検討する。

【研究協力者】

岡本 直幸	神奈川県立がんセンター	研究 3 科疫学
小林 一樹	神奈川県立がんセンター	泌尿器科医長
三好 康秀	神奈川県立がんセンター	泌尿器科医員

A. 研究目的

最近精巣癌の発生が西欧において増加し、同時に尿道下裂や停留精巣の頻度も増加の傾向があることから、精巣細胞の発生、成熟期に何らかの共通の環境要因の関与が推測されている。日本における精巣癌の臨床統計は 1985 年の吉田らの全国 14 施設の集計による解析のみで全国レベルでの調査はこれまで行われていなかった。そこで、日本における正確な精巣癌の発生頻度調査を行い、日本における精巣癌の罹患数の変化を調査し西欧諸国と同様な増加傾向があるのかどうかを解明する。また地域差の有無、組織型による変化、停留精巣の合併の頻度などを調査し、外因性内分泌攪乱化学物質と精巣癌の発生に及ぼす影響を明らかにすることを研究目的とした。

B. 研究方法

1. 調査対象施設：一次調査において調査協力可能でかつ登録症例のある 436 施設とした。大学は 59 施設、がんセンターは 19 施設、こども病院は 4 施設含んでいる。

2. 調査対象患者は、1991年1月1日より1999年12月31日までの9年間に初回治療を行ない病理診断の確定した精巣癌取り扱い規約の胚細胞腫瘍 (germ cell tumours) とした。
3. 調査は調査用紙あるいはフロッピーを送付して行ったが、各施設の要望は一次調査で確認した。
4. 特定地域での比較として本研究にグループで参加する北陸三県、愛知県グループおよび神奈川県で行った。

(倫理面への配慮)

研究対象者に対する人権養護上の配慮として、全国の施設での精巣癌の発生頻度調査においては個人の同定に結びつかないように、個人を識別する情報 (氏名、生年月日など) を収集項目に含めていない調査用紙を考慮した。調査の方法は、米国の National Cancer Data Base の方針を参考に、患者情報を無名化し、個人情報保護の対象外とすることとした。

C. 調査結果

1. 回収率と登録患者数

平成13年3月15日現在での二次調査の回答は267施設 (回収率は61%) で、登録患者数は4127名である。

大学病院の回答数は38施設で、回収率は62%、登録患者数は1195名である。

がんセンターの回答数は13施設で、回収率は72%、登録患者数は421名である。

神奈川県での参加施設は46施設、登録患者数495名、北陸三県での参加施設は33施設、登録患者数322名、愛知県での参加施設は27施設、登録患者306名であった。

2. 病理組織別特徴 (表-1)

検討はその臨床的特徴から病理組織別にセミノーマ (単一組織) と非セミノーマとに分け、さらに小児例 (5才以下) も別に検討した。

3. 病理組織別年次変化 (表-2)

セミノーマ (単一組織) と非セミノーマおよび小児例は発生原因が異なると考えられるので、別々に年次変化を検討した。

4. 出生地と現住所および治療医療機関の関係 (表-3)

環境ホルモンの地域差を検討する目的で、精巣癌患者の出生地、現住所および治療機関との関係を検討した。出生地に関しては、各医療機関で調査されていない施設が多く回答は1519名 (36.8%) であった。出生地と現住所の不一致は234名 (15.4%) であった。

現住所と治療機関との関係では、地元以外の医療機関で治療を受けていた患者は 545 名 (13.4%) であった。

5. 地域による罹患数の推移 (表-4)

地域の精巣癌グループのうち、北陸三県と愛知県それに神奈川県で地域別の罹患数の変化を検討した。その結果、神奈川県および愛知県では患者数の増加が推測されるが、北陸三県のデータでは増加の傾向がみとめられなかった。

D. 調査結果の考察

1. 回収率と登録患者数

回収率は、267 施設 (61%)、登録患者数は 4127 名で、一次調査での登録患者数 6110 名の 67.5% である。大学病院の回答数は 38 施設 (62%)、登録患者数は 1195 名、がんセンターの回答数は 13 施設 (72%)、登録患者数は 421 名である。

精巣癌は発生頻度が低いことと治療法が特殊なことから、地域の基幹病院、がんセンター、大学病院に紹介される傾向にある。今後引き続き未回答の大学病院、がんセンター、地域の基幹病院を中心に再調査を行い、患者登録数の増加に努力する必要がある。特に人口密度の低い地域での基幹病院の回答が得られない場合は影響が大きくなる可能性が考えられた。

2. 病理組織別特徴

精巣癌の年齢分布は二峰性を示すのが特徴である。これはセミノーマの組織を含まない、予後が非常に良好な小児例があるからである。そこで臨床的検討は、セミノーマ (単一組織)、非セミノーマおよび小児例とに分けて検討した。

年齢分布は小児 (5 才以下) と 30 才前後の二峰性となり、非セミノーマの平均年齢は 30 才、セミノーマは 38.4 才であった。環境ホルモンの影響が妊娠時にあると仮定すると、セミノーマでは少なくとも 40 年以上の検討が必要である。

環境ホルモンとの関連性が疑われている停留精巣および鼠径ヘルニアの頻度は、停留精巣が、セミノーマで、65 例 (2.8%)、非セミノーマで、20 例 (1.2%)、鼠径ヘルニアは、セミノーマで 55 例 (2.4%)、非セミノーマで、25 例 (1.5%) といずれもセミノーマが非セミノーマの倍の頻度であった。このことから、セミノーマの方がホルモン環境の変化の影響が強いのかもしれない。

精巣癌の発生での左右差は認められず、両側例は、セミノーマで 18 例 (0.4%)、非セミノーマで 11 例 (0.6%) と低率であった。

3. 病理組織別年次変化

セミノーマ (単一組織) と非セミノーマおよび小児例は発生原因が異なると考えら

れるので、別々に年次変化を検討した。

全登録患者数は、1991年の384人から1999年は519人と増加の傾向がみとめられた。セミノーマと非セミノーマと分けて検討したが、セミノーマは1991年が229名から1999年には309名、非セミノーマは、1991年の145名から1999年には199名といずれも増加の傾向が認められた。小児例は大きな変化はなかった。この変化は人口動態の検討が行われていないことからこれだけで増加しているとは判定できない。

4. 出生地と現住所および治療医療機関の関係

環境ホルモンの地域差を検討する目的で、精巣癌患者の出生地、現住所および治療機関との関係を検討した。出生地に関しては、各医療機関で調査されていない施設が多く回答は1519名(36.8%)であった。出生地に関しては、多くの医療機関で調査が行われていないことが判明した。この結果過去にさかのぼった調査では、出生地から地域の比較検討を行うことは不可能と考えられた、今後、この点が重要な要素であればこれからの検討の調査項目として行う必要がある。今回の調査で、出生地と現住所の不一致は234名(15.4%)であった。精巣癌患者の約15%が生後に転居していることが推測された。

現住所と治療機関との関係では、地元以外の医療機関で治療を受けていた患者は545名(13.4%)で、これは地域により特徴が認められた。たとえば関東地方を例にとると、東京、栃木、群馬では地元住民以上の他県の患者を治療していた。逆に茨城、埼玉、千葉は地元以外の医療機関で治療を受ける患者が多かった。この結果から地域によっては、地域の機関病院のみの調査では患者の地域性の検討が困難で、患者の現住所の調査と同時に特定地域全体の幅広い調査が必要不可欠と考えられた。

一次調査では地域の病院での患者数をその地域の罹患数としていたが、他地域での医療機関での治療患者数が多いと罹患率の低下として表現されてしまう。

5. 地域による罹患数の推移

今回は地域の精巣癌グループのうち、北陸三県と愛知県それに神奈川県で地域別の罹患数の変化を検討した。その結果、神奈川県および愛知県では患者数の増加が推測されるが、北陸三県のデータでは増加の傾向がみとめられなかった。全体としても増加の傾向があるが、地域によっては増加していない地域があることが推測された。

E. 結論

今回の二次調査では、一次調査の結果と同様、精巣癌の罹患数のゆるやかな上昇が認められた。一方で、北陸地方、神奈川県、愛知県での3地域での精巣癌の罹患数の変化では、神奈川県、愛知県では増加の傾向が認められたが、北陸地方では増加の傾向は認められなかった。今後地域による特徴を比較検討する必要があると考える。と

ころが地域により症例の住んでいる地域と治療機関の地域が一致しないため、一定の地域全体の検討が必要である。たとえば一次調査で罹患率が高値であった栃木県では他県の患者を比較的多く治療していたことが判明している。

環境ホルモンの精巣癌の罹患に影響する時期として妊娠時および思春期と考えているが、患者の出生地の調査を行ったところ大多数の施設において出生地の把握が困難であった。そこで過去の出生地の調査は困難なことが判明したので、出生地の検討を行う場合は前向き調査で行う必要がある。

環境ホルモンとの関連性が疑われている停留精巣および鼠径ヘルニアの頻度は、いずれもセミノーマが非セミノーマの2倍の発生で停留精巣が65例(2.8%)、鼠径ヘルニアは55例(2.4%)であった。セミノーマの発生は、平均年齢38.4才、全体の56.3%を占め、近年ゆるやかな増加の傾向をしめしている。セミノーマの発生が妊娠時あるいは思春期の環境ホルモンの影響があると仮定すると、少なくとも40年以上の期間での検討が必要である。今回は1991年より1999年までの9年間の検討であり、本研究の成果を検討し今後も引き続き調査研究を続ける必要があると考えられた。

精巣癌の場合、予後が良好で若年者であること、治療がある特定病院にかたよる傾向にあり、必ずしも地元の医療機関で治療を受けないことがある。今回の調査では個人情報保護の立場から個人の同定可能な情報は除去してある。調査に先立ち、各協力医療機関に重複例が発生しないよう登録条件を設定したが、重複例が存在する可能性が残されている。今後の調査においてはこの点の配慮が必要である。

表-1 病理組織別特徴

特徴	セミノーマ	非セミノーマ	小児例
例数	2322	1703	102
割合	56.3%	39.3%	4.4%
平均年齢	38.4才	30才	1.5才
死亡例	63 (2.7%)	203 (12%)	1
癌死例	44 (1.9%)	185 (10.8%)	1
停留精巣	65 (2.8%)	20 (1.2%)	1
鼠径ヘルニア	55 (2.4%)	25 (1.5%)	1
両側例	18 (0.4%)	11 (0.6%)	0

表-2 病理組織別年次変化

年	全体	セミノーマ	非セミノーマ	小児例
1991	384	229	145	10
1992	407	233	170	4
1993	427	241	174	12
1994	411	235	162	14
1995	442	266	165	11
1996	487	254	209	14
1997	510	271	228	11
1998	540	284	241	15
1999	519	309	199	11
合計	4127	2322	1703	102

表-3 現住所および治療医療機関の関係（関東）

地域	治療数	地域患者数	他県住人を治療	他県で治療
茨城	62	80	2	20
栃木	106	94	18	6
群馬	98	79	25	6
埼玉	112	219	5	112
千葉	124	187	8	71
東京	669	432	282	45
神奈川	467	495	39	67

表-4 地域による罹患数の推移

年	神奈川県	北陸三県	愛知県
1991	56	22	21
1992	43	29	42
1993	56	33	38
1994	60	26	34
1995	55	37	51
1996	50	29	38
1997	54	46	35
1998	72	44	38
1999	49	40	22
合計	495	306	322