

平成13年度  
内分泌攪乱化学物質のヒトへの健康影響調査  
研究報告書

平成14年3月

財団法人日本公衆衛生協会

# 目 次

目 的 .....	1
研究班名簿 .....	1
第 1 章 ヒト先天異常発生等調査 .....	3
ヒト先天異常発生等調査（総括） .....	5
1．研究要旨 .....	5
2．研究者 .....	5
3．研究目的 .....	6
4．研究方法 .....	6
5．研究結果 .....	7
6．考察 .....	7
7．結論 .....	8
内分泌攪乱化学物質（いわゆる環境ホルモン）のヒト先天異常発生および 妊よう性に及ぼす影響に関する研究 .....	9
1．研究要旨 .....	9
2．研究協力者 .....	9
3．研究目的 .....	9
4．研究方法 .....	9
5．研究結果 .....	10
6．考察 .....	11
先天奇形を指標とした環境モニタリング .....	15
1．研究要旨 .....	15
2．研究協力者 .....	15
3．研究目的 .....	16
4．研究方法 .....	16
1 ) 調査対象・期間 .....	16
2 ) 倫理面への配慮 .....	16
5．研究結果 .....	16
1 ) 疫学的検討 .....	16
奇形の発生動向 .....	16
尿道下裂症例 .....	17
2 ) ビスフェノールAとノニルフェノールの測定 .....	17
ビスフェノールA .....	17
ノニルフェノール .....	18
6．結論 .....	18

6 . 結論	18
7 . 参考文献	18
第2章 出生性比調査	27
茨城県における出生性比の変動について	29
1 . はじめに	29
2 . 対象と方法	30
3 . 結果	31
1 ) 茨城県におけるPMBの年次推移	31
2 ) 茨城県における市町村別PMB	31
3 ) 茨城県における月別PMB	32
4 ) 茨城県における市町村別PMBに対する焼却炉の有無の影響	32
5 ) 他都道府県の動向	32
4 . 考察	32
5 . 参考文献	37
ヒト由来培養細胞系を用いた基礎細胞毒性試験による霞ヶ浦湖水試料中の 有害性総合評価	103
1 . はじめに	103
2 . 方法	103
1 ) 材料	103
2 ) 湖水試料と前処理	104
3 ) 基礎細胞毒性試験	104
4 ) 水質データとの比較	104
5 ) 物質特性解析	104
3 . 結果	105
1 ) 霞ヶ浦湖水試料の基礎細胞毒性	105
2 ) 水質データとの比較	105
3 ) 物質特性解析	105
4 . 考察	106
5 . 参考文献	107
参考資料	113
参考図 1 ~ 7 霞ヶ浦湖水試料の相対細胞生存率	115
参考表 1 ~ 1 2 霞ヶ浦湖水の細胞毒性試験結果	123

## 目 的

本研究は、内分泌攪乱化学物質（いわゆる環境ホルモン）が内分泌機構を攪乱することにより、ヒトの生殖影響、先天異常発生、疾病の誘因などに関与している可能性が指摘されていることから、環境中の有害因子との関連性を明らかにすることを目的とした。

## 研究班名簿

### 1) ヒト先天異常発生等調査

#### 研究者

住吉 好雄（横浜市立大学医学部客員教授、神奈川県労働福祉協会理事）  
平原 史樹（横浜市立大学医学部産婦人科教授）  
黒木 良和（神奈川県立こども医療センター所長）

#### 研究協力者

高橋 恒男（横浜市大市民総合医療センター母子医療センター助教授）  
山中美智子（神奈川県立こども医療センター周産期科科长）  
遠藤 方哉（横浜市立大学医学部産婦人科助手）  
石川 浩史（横浜市大市民総合医療センター母子医療センター助手）  
森 千里（千葉大学大学院医学研究科教授）  
今泉 清（神奈川県立こども医療センター遺伝科科长）  
黒澤 健司（神奈川県立こども医療センター遺伝科医長）  
寺島 和光（神奈川県立こども医療センター泌尿器科科长）  
増子 洋（神奈川県立こども医療センター泌尿器科医長）

### 2) 出生性比調査

#### 研究者

本田 靖（筑波大学体育科学系環境保健学助教授）

#### 研究協力者

大久保一郎（筑波大学社会医学系医学社会学教授）  
国本 学（北里大学薬学部教授）

## 第 1 章 ヒト先天異常発生等調査

## ヒト先天異常発生等調査（総括）

主任研究者 住吉 好雄（横浜市立大学客員教授、  
神奈川県労働衛生福祉協会理事）

### 1．研究要旨

内分泌攪乱作用を有する化学物質といわれているビスフェノールAとノニルフェノールのヒトへの影響、とくに生殖機能、先天異常発生に及ぼす影響・関連性を明らかにすることを目的に本研究は計画、実施された。インフォームドコンセントの得られた妊婦約 1,276 名を対象に妊娠中ならびに分娩時の母親血液中および臍帯血中の上記 2 種類の化学物質の濃度を測定した。またインフォームドコンセントの得られた尿道下裂をもつ子どもとその母親 30 組の血液中上記化学物質の測定を行なった。これらの研究は現在も続行中で、現在までの結果はビスフェノール A: 正常妊婦  $0.290 \pm 0.154 \text{ ng/ml}$  ( $n=1276$ ) , 臍帯血  $1.475 \pm 2.491 \text{ ng/ml}$  ( $n = 305$ ) , 尿道下裂児の母親血中  $0.82 \pm 0.42 \text{ ng/ml}$  ( $n=30$ ) , 尿道下裂児血中  $1.32 \pm 0.93 \text{ ng/ml}$  ( $n=30$ ) であった。また、対象の妊婦から分娩した 5 名の先天異常児の血中ビスフェノール A の平均値は  $0.652 \pm 0.156 \text{ ng/ml}$  であった。

### 2．研究者

#### 分担研究者

平原 史樹（横浜市立大学医学部産婦人科教授）

黒木 良和（神奈川県立こども医療センター所長）

#### 研究協力者

高橋 恒男（横浜市大市民総合医療センター母子医療センター助教授）

山中美智子（神奈川県立こども医療センター周産期科科長）

遠藤 方哉（横浜市立大学医学部産婦人科助手）

石川 浩史（横浜市大市民総合医療センター母子医療センター助手）

森 千里（千葉大学大学院医学研究科教授）

今泉 清（神奈川県立こども医療センター遺伝科科長）

黒澤 健司（神奈川県立こども医療センター遺伝科医長）

寺島 和光（神奈川県立こども医療センター泌尿器科科長）

増子 洋（神奈川県立こども医療センター泌尿器科医長）

### 3. 研究目的

内分泌攪乱化学物質（いわゆる環境ホルモン）が内分泌機構を攪乱することによりヒトの生殖機能、先天異常発生、疾病の誘引などに関与している可能性が動物実験の結果から指摘されていることから、先天異常発生および胎児の暴露によるその後の影響を明らかにすることを目的として本研究は始められた。ビスフェノール A は 1930 年代に Dodds によってエストロゲン様薬物としてジエチルstilbestロール（DES）と同様に合成されたもので、その後、高分子化学においてポリカーボネート製プラスチック、歯科用シーラント（密閉剤）、食品や飲料の缶の内面塗装樹脂など数多く商業用に利用されており、わが国でもその生産量は 1996 年 250,000 トンといわれている。また有名なボムサー教授らのマウスの実験で低濃度でも胎児の脳や生殖器官に影響を及ぼすと言う発表がある。ノニルフェノールはポリエーテルと結合した形で界面活性剤つまり洗剤として使用され、少量でも魚の生殖系に悪い影響を与えと言われ、わが国の生産量は 1995 年 70,000 トンといわれている。従ってそれらの胎児期の暴露の影響を調べる目的でこの 2 つの化学物質を測定した。また、とくに尿道下裂は外生殖器先天異常の一つとして内分泌攪乱化学物質との関連性が疑われており、この疾患の患児とその母親の血中両物質の測定を行なった。

### 4. 研究方法

- 1) 妊娠女性における検討、妊娠初診時に本研究内容を説明し承諾を得た妊娠女性にアンケート調査（食習慣、環境ほか）を行い、尿または血液を採取保存（原則的に初診時、36 週、分娩時または流産、早産時）、分娩時臍帯血を採取、保存、いずれもビスフェノール A、ノニルフェノールの測定を実施。さらに初診時、分娩（流産）時の情報、新生児情報を収集し、総括的に検討を行なった。
- 2) 尿道下裂ほか先天異常症例の検討；30 例の尿道下裂児の母親からインフォームドコンセントを得て母親、患児の疫学的調査を行い、血清中両化学物質の測定を行なった。

ビスフェノール A、ノニルフェノールの測定は大塚ライフサイエンス EDC センター 大野、臼杵、小平、矢内原研究所の矢内原、管野、李らの開発した ELISA 法により測定した。

#### （倫理面への配慮）

横浜市立大学医学部倫理委員会の承認、並びに対象者からの文書による同意を得て実施し個人情報の守秘義務に関しては十分配慮して本研究は行なわれた。

## 5 . 研究結果

正常妊婦 1,276 名の母親血中ビスフェノール A	0.290 ± 0.154ng / ml
正常新生児臍帯血中ビスフェノール A	1.475 ± 2.491ng / ml
正常妊婦 150 名の母親血中ノニルフェノール	2229.9 ± 1101.0ng / ml
正常新生児臍帯血中ノニルフェノール	3023.2 ± 1368.6ng / ml
尿道下裂症例母親血中ビスフェノール A	0.82 ± 0.42ng / ml
尿道下裂症例児血中ビスフェノール A	1.32 ± 0.93ng / ml

(以上が本年度の測定結果の主な値であるがその他詳細については各分担研究者の論文を参照されたい)

## 6 . 考察

ビスフェノール A は現在ポリカーボネート樹脂やエポキシ樹脂の原料として種々の製品に広く使用されており、内分泌攪乱作用が疑われている化学物質(いわゆる環境ホルモン)の一つとして数多くの動物実験の成績が発表され、注目されている。しかしながらヒトの疾患との関連や神経内分泌への影響についてはほとんど研究されていない。その一つの原因は、従来ビスフェノール A の測定には GC / MS や HPLC 法が用いられてきたが検体の酵素処理を必要として、また検体からの抽出法や測定法が煩雑であるために多数の検体を処理するには大きな障害があった。しかし、本研究に用いられた大塚 EDC 分析センターならびに矢内原研究所で開発された ELISA 法は煩雑な抽出操作を必要とせず精度よく迅速な測定が可能となり本研究を可能にした。エストロゲン作用を攪乱する化学物質によるヒトへの健康影響に関する議論の原点はかつて多用された合成エストロゲン (DES) が乳がん、膵がんなどの悪性腫瘍などを引き起こすという医学的に確かな知見からである。内分泌系の医療用合成薬剤は、ホルモンリセプターに影響を及ぼすことによって作用を発揮するといわれているが、その中には本来ホルモンの作用を増強する物質も存在する。たとえば DES はエストロゲンリセプターに結合し、エストロゲンのシグナルを遺伝子に与え続ける結果、がん化、あるいは妊娠中であれば胎児の奇形がもたらされるといわれている。ビスフェノール A も同様のメカニズムで作用し妊娠時には非妊時とは異なる強力なエストロゲン物質であることをボンサーは警告している。

今回の研究では母親の血中レベルより臍帯血中レベルのほうが殆どの例で高い値を示しており、これはノニルフェノールにおいても同様であり、この事実の科学的解析は今後の重要な課題であり、そのヒトに対しての影響の分析とともに検討が必要である。



## 7. 結論

従来ヒトの検体中のビスフェノール A、ノニルフェノールの報告は 1999 年栗林らによる臍帯血中の GC/MS による 9 検体、2000 年の ELISA による臼杵らの 6 例、2000 年、堤の ELISA による卵胞液中のビスフェノールの存在などがみられているが症例数も少なくいずれもその存在を証明したものであった。今回我々はこのべ約 1,000 名以上の妊娠女性の協力をえて、多数の検体の検査をすることが出来た。内分泌攪乱化学物質（いわゆる環境ホルモン）のヒトへの影響として、もっとも多くのヒトが日常暴露されているとおもわれるビスフェノール A の妊娠時の母親血中ならびに胎児血中レベルを測定し、胎児血中レベルのほうが高いという事実を知ることができた。その理由は明らかではないが、今後、科学的に解明すべき重要な事実と考えられる。また、本邦における尿道下裂発生数の漸増傾向が日本産婦人科医会先天異常モニタリング調査から報告されているが、その原因の一つとして内分泌攪乱化学物質の増加により発症が増加するのではないかと考えられている。今回、尿道下裂患者ならびにその母親の血中レベルが正常妊婦、胎児より高い結果を得た。対照データとして必ずしも比較対応した群間での検討ではないものの、その理由は従来動物実験などから考えられていたことの関連性も考えられるが、さらに症例を増やし種々の因子との係わりについてさらに検討が必要とおもわれる。

# 内分泌攪乱化学物質（いわゆる環境ホルモン）のヒト先天異常発生 および妊よう性に及ぼす影響に関する研究

主任研究者 住吉 好雄（横浜市立大学医学部客員教授、  
神奈川県労働福祉協会理事）  
分担研究者 平原 史樹（横浜市立大学医学部教授）

## 1．研究要旨

本邦妊娠女性ならびに新生児における内分泌攪乱化学物質（いわゆる環境ホルモン）の存在につき検討を試みるため、妊娠女性、ならびに臍帯血の血中内分泌攪乱化学物質（ビスフェノールA，ノニルフェノール）の測定をおこない、検出を試み解析した。

## 2．研究協力者

高橋 恒男（横浜市立大学市民総合医療センター母子医療センター助教授）  
山中美智子（神奈川県立こども医療センター周産期科科長）  
遠藤 方哉（横浜市立大学産婦人科助手）  
石川 浩史（横浜市立大学市民総合医療センター母子医療センター助手）  
森 千里（千葉大学大学院医学研究院教授）

## 3．研究目的

先天異常とは、もって生まれた形態的・機能的異常であり、新生児の約5～6%に存在するといわれており、5～10%は妊娠中の環境因子により生じるものとされている。

ことに最近では、動物の生殖機能に影響をおよぼす内分泌攪乱化学物質（環境ホルモン）の先天異常との関連性については、ときにセンセーショナルに報道されるなど関心が高まっている。

本研究においては、内分泌攪乱化学物質（いわゆる環境ホルモン）が内分泌機構を攪乱することにより、ヒトの生殖機能、先天異常発生、疾病の誘因などに関与している可能性が指摘されていることから、本邦妊娠女性における内分泌攪乱化学物質（いわゆる環境ホルモン）の血中、臍帯血中の測定を行い、そのそれぞれにおける存在レベルの検討をおこなった。

## 4．研究方法

本学倫理委員会承認の下、横浜市立大学医学部附属病院、横浜市立大学医学部附属市民総合医療センター母子医療センター、神奈川県立こども医療センターにおいて、妊娠初期より本研究内容に文書により同意・承諾した女性を対象に妊娠初期、および、分娩時期において、母体血を、さらに、分娩時に臍帯血を採取し、ELISA法（大塚ア

ッセイ)を用いて内分泌攪乱化学物質(ビスフェノールA,ノニルフェノール)を測定し検討解析を行った。

あらかじめELISA法の精度を確認するために、同意の得られた健常ボランティア者から採血した検体でHPLC法とELISA法を比較検討し有意な相関性を認めた。さらに本研究に用いる採血針、注射筒、保存容器、手袋等について自然溶出の可能性を検討し、いずれも検出感度以下であることを確認した。

## 5. 結果

今回の研究内容に同意・承諾した妊娠女性の妊娠時血液、及び分娩時臍帯血を採取し、ビスフェノールA,ノニルフェノールの測定が終了した下記の検体における結果を示す。

<妊娠女性検体の内分泌攪乱化学物質の測定結果>

### 1) 妊娠女性血中ビスフェノールA

平均±標準誤差       $0.290 \pm 0.154$  ng/ml  
最大値      2.51 ng/ml,      最小値      0 ng/ml  
(n=1276)

### 2) 分娩児臍帯血中ビスフェノールA

平均±標準誤差       $1.475 \pm 2.491$  ng/ml  
最大値      18.86 ng/ml,      最小値      0.14ng/ml  
(n=305)

p < 0.0001

### 3) 妊娠女性血中ノニルフェノール

平均±標準誤差       $2229.9 \pm 1101.0$  ng/ml  
最大値      5865.4 ng/ml,      最小値      301.3 ng/ml  
(n=150)

### 4) 分娩児臍帯血中ノニルフェノール

平均±標準誤差       $3023.2 \pm 1368.6$  ng/ml  
最大値      8179.3 ng/ml,      最小値      923.0 ng/ml  
(n=50)

p < 0.0001)

これらは、いずれも有意に臍帯血中において高値を示した。

一方、先天異常症例が5例(Hypospadias, Cardiac malformation 2例, Ear malf. NT)みられており、その妊娠初期において、血中ビスフェノールAの測定が行われて

いたが、測定値は平均±標準誤差  $0.652 \pm 0.156$  ng/ml であった。これらの値は正常妊娠女性のデータと比較しても有意に高い値であった。

(  $p < 0.0001$  )

## 6. 考察

先天異常とは、もって生まれた形態的・機能的異常であり、新生児の約5～6%に存在するといわれている。出生直後にわかる大きな形態形成異常だけをとっても約1～2%にみられ、一方、個体の生命保持、生活に支障のない形態形成異常(小奇形)は約15～20%にも及ぶとされている。また先天性の形態形成異常のうち、約1/4～1/5は遺伝的背景をもって発生するといわれ、5～10%は妊娠中の環境因子によるものとされている。

一般に、出生に到る以前にかなりの部分の大奇形を伴った胎芽、胎児は妊娠初期に自然流産するといわれている。胎生(妊娠4～12週)の間は次々と各種の器官が形成されていく重要な時期があり、この時期に病原体、外的(環境)因子、薬剤などの先天異常発生要因が有意に影響すると、胎児に形態形成異常を来すとされている。

1972年より日本産婦人科医会(旧日母)が、日本では唯一の全国レベルでの先天異常モニタリング調査を開始し、現在、その集計・分析は横浜市立大学医学部産婦人科に設けられた、国際先天異常モニタリングセンターでおこなわれている。

この全国約330分娩施設(大学病院、基幹地区病院、個人病院等の各層別、地域別に選ばれた)の協力による病院ベースのモニタリング調査では、現在、対象を妊娠満22週以後、生後7日以内にみられた先天性形態形成異常としており、本邦の全出産児の約10%(毎年約10万出産児)を常時モニターし、その分析をおこなっている。

日本産婦人科医会の先天異常調査からは、近年、内分泌攪乱化学物質との関与が疑われている尿道下裂は増加し、1975年1万出産あたり1.4、1985年2.8、1998年3.5となっていることが判明している。

こうした、サーベイランスの研究を進める中で、我々は、本学倫理委員会承認の下、現在妊娠中の女性に同意をいただき、妊娠初期および、分娩時母体血、ならびに臍帯血を採取し、内分泌攪乱化学物質のなかでも生活環境のなかに多く存在するビスフェノールA、ノニルフェノールを測定し、新生児所見等を追跡調査し、あわせ検討した。

測定完了した検体の分析結果からは、妊娠女性の血液においては、ほとんどの検体からビスフェノールA、ノニルフェノールが検出される一方、臍帯血においては、母体よりも有意に高値を示していることが判明した。今回の血中のビスフェノールA、ノニルフェノールの検出は一般的な女性のレベル測定値とみることができるとは測定感度以下の症例もごく少数ある一方で、若干高めにてた値の場合もみられ、個々のデータ間には変動範囲がみられた。これらの高値の原因としては胎児循環系の閉鎖反復循環性、胎盤における能動的あるいは選択的通過性などの機序も考えうるが、*in vitro*、動物実験系などによる仔細な検討が必要と考えられた。さらにこれらの妊娠女性母数のなかから先天異常との関連性をみるには、まだ先天異常症例数は少なく、データサ

イズの追加の必要性があると思われた。また、対象とした女性から得られた妊娠歴、病歴、生活歴などと測定値との関連性、産褥期の追跡データの分析などが必要と思われ、これからの課題となった。

いずれにせよ、現代の環境をとりまく多種多様な因子はいつどのような形で先天異常発生要因因子として影響を与えることになるか常に万全の監視体制を整えることが重要である。過去にサリドマイドという薬害の悲劇を味わった我々には先天異常モニタリング、さらにはサーベイランスを行い、常に内分泌攪乱化学物質をふくめた環境因子には注視して今後も厳重な監視を行うこととしたい。

(業績報告)

- 1 . Sumiyoshi Y, Hirahara F, Sakamoto S: Studies on the frequency of congenital malformations in Japan and Asian countries. *Congenital Anomalies*, 40: S76-S86, 2000.
- 2 . Chaki O, Gorai I, Yoshikata H, Kikuchi R, Hirahara F: The heterogeneity in bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in response to hormone replacement. *Osteoporosis Int*, 11(2): 174-175, 2000.
- 3 . Chaki O, Yoshikata H, Kikuchi R, Nakayama M, Uchiyama Y, Hirahara F, Gorai I: The predictive value of biochemical markers of bone turnover for bone mineral density in postmenopausal Japanese women. *Journal of Bone and Mineral Research*, 15: 1537-1544, 2000.
- 4 . Yoshida H, Sakakibara H, Ohkouchi C, Hirose M, Uemura T, Toge M, Hirahara F: Gene expression of cyclic nucleotide phosphodiesterase (PDE) subtypes in rat hypothalamus and their effect on GnRH secretion from GnRH neuron. *Acta Obst Gyneac Jpn*, 52: S490, 2000.
- 5 . Depin H, Uemura T, Funabashi T, Kondoh Y, Hirahara F, Mitsushima D: Changes in the number of GnRh and GAD67 immunoreactive cells in the peri-OVLT region of the hypothalamus in old-aged female rats. *Acta Obst Gyneac Jpn*, 52: S490, 2000.
- 6 . He D, Mitsushima D, Uemura T, Hirahara F, Funabashi T, Shinohara K, Kimura F: Effects of naloxone on the serum luteinizing hormone level and the number of Fos-positive gonadotropin-releasing hormone neurons in immature female rats. *Brain Research*, 858: 129-135, 2000.
- 7 . Arpino C, Brescianini S, Robert E, Castilla EE, Cocchi G, Cornel MC, Vigan C, Lancaster PAL, Merlob P, Sumiyoshi Y, Zampino G, Renzi C, Rosano A, Mastroiacovo P: Teratogenic effects of antiepileptic drugs: use of an international database on malformations and drug exposure (MADRE). *Epilepsia*, 41(11): 1436-1443, 2000.
- 8 . Inayama Y, Shoji A, Odagiri S, Hirahara F, Ito T, Kawano N, Nakatani Y: Detection of pulmonary metastasis of low-grade endometrial stromal sarcoma 25 years after hysterectomy. *Pathol Res Pract*, 196: 129-134, 2000.
- 9 . Ohyama M, Itani Y, Yamanaka M, Imaizumi K, Nishi T, Ijiri R, Tanaka Y: Umbilical cord ulcer : a serious in utero complication of intestinal atresia. *Placenta*, 21: 432-435, 2000.
- 10 . 平原史樹, 住吉好雄, 山中美智子, 鈴木恵子, 松本博子, 田中政信, 朝倉啓文, 大村浩, 清川尚, 坂元正一: 環境ホルモンと先天異常. 環境ホルモン共同研究プロジェクト平成 11 年度報告書, 12-21, 2000 .
- 11 . 平原史樹: 低用量経口避妊薬(ピル)の使用法とその注意点 . 港北区医師会報 ,159: 22-25 , 2000 .
- 12 . 住吉好雄, 平原史樹, 坂元正一: 日本の先天異常疫学調査 . 環境ホルモン共同研究プロジェクト平成 11 年度報告書, 107-108, 2000 .
- 13 . 住吉好雄: 葉酸の神経管欠損症予防効果およびその他の効果 . 日本未病システム学会雑誌 , 6 ( 2 ): 135-138 , 2000 .

14. 茂田博行, 平原史樹: 産婦人科診療と硬膜外麻酔. 分娩と麻酔, 79: 27-29, 2000.
15. 町田稔文, 白井彩, 鈴木理絵, 菊地紫津子, 紙谷節夫, 草場徳雄: 大量腹水及び尿管閉塞を来したクラミジア付着器炎の1例. 産婦人科の実際, 49: 1445-1447, 2000.
16. 近藤芳仁, 平原史樹: 避妊法の選択 性成熟期女性の避妊. 産科と婦人科(増刊号), 67: 259-263, 2000.
17. 井畑穰, 遠藤方哉, 服部桂子, 安藤紀子, 茂田博行, 高橋恒男, 平原史樹: 結核合併妊娠の3例. 日本産科婦人科学会神奈川地方部会誌, 36: 209-213, 2000.
18. 近藤幸, 茂田博行, 安藤紀子, 高橋恒男, 多賀理吉, 平原史樹: 診断に苦慮した Still 病合併妊娠の1例. 日本産科婦人科学会関東連合地方部会会報, 37: 19-23, 2000.
19. 高蒙歌, 植村次雄, 稲田真愛, 村瀬真理子, 近藤芳仁, 榊原秀也, 平原史樹: 去勢雌ラットにおける GnRH antagonist (GnRHant) の GnRH receptor mRNA, Lh subunit mRNA に及ぼす影響について. 日本産科婦人科学会雑誌, 52: S339, 2000.
20. 阿部一樹, 多賀理吉, 平原史樹, 加藤尚彦: マウス卵および着床前胚における神経細胞特異的一酸化窒素合成酵素の発現とその機能. 日本受精着床学会雑誌, 17: 92-95, 2000.
21. 何徳欽, 美津島大, 植村次雄, 平原史樹, 貴邑富久子: 雄性ラットにおける GABAA 受容体陽性 GnRH ニューロン数の発達変化. 第77回日本生理学会大会予稿集, 212, 2000.
22. 須山紅美子, 船橋利也, 貴邑富久子, 平原史樹, 植村次雄: GnRH ニューロン (GT1-7細胞) の電気活動に対するエストロゲンと NMDA の相互作用: 多電極培養皿 (MED) を用いた検討. 日本内分泌学会雑誌, 76: 394, 2000.
23. 須山紅美子 12:31 2002/08/13, 船橋利也, 植村次雄, 平原史樹, 貴邑富久子: 視床下部不死化 GnRH ニューロン (GT1-7細胞) の電気活動の多点同時記録. 第77回日本生理学会大会予稿集, 212, 2000.
24. 西島正博, 庄田隆, 天野完, 伊東亨, 大塚博光, 加藤良樹, 小松英夫, 榊原秀也, 茂田博行, 代田治彦, 杉俊隆, 高山慶介, 多和田哲雄, 堀裕雅, 前田宣紘, 山中美智子, 中野眞佐男, 浜田宏: 神奈川県妊産婦死亡の検討 (1993年~1995年) と妊産婦死亡防止対策. 日本産科婦人科学会神奈川地方部会会誌, 36(2): 12-21, 2000.
25. 平原史樹: IUD. 産婦人科の実際, 49(11): 1537-1544, 2000.
26. 平原史樹: 中高年女性の Quality of life (QOL). 産婦人科治療, 81(6): 632-637, 2000.
27. 高橋恒男 (日母医事紛争対策委員会共著): 子宮外妊娠. 日母編, これからの産婦人科医療事故防止のために (5), 2000.
28. 高橋恒男 (日母医事紛争対策委員会共著): 常位胎盤早期剥離. 日母編, これからの産婦人科医療事故防止のために (6), 2000.
29. 高橋恒男 (日母医事紛争対策委員会共著): 骨盤位. 日母編, これからの産婦人科医療事故防止のために (7), 2000.
30. 安藤紀子, 澤井かおり, 平吹知雄, 平原史樹: 流産 (とくに習慣流産) と遺伝カウンセリング. 産婦人科の実際, 49(13): 1971-1979, 2000.
31. 山中美智子: 妊婦の薬物服用. 治療, 82(7): 121-124, 2000.
32. 山中美智子: Fetus as a patient, こども医療センター医学誌, 29(4): 243-245, 2000.

## 先天奇形を指標とした環境モニタリング

分担研究者 黒木 良和（神奈川県立こども医療センター所長）

### 1．研究要旨

神奈川県で実施されている先天異常モニタリング調査（Kanagawa Birth Defects Monitoring Program: KAMP）および神奈川県立こども医療センター受診症例から、外性器異常、特に尿道下裂を指標として、内分泌攪乱化学物質等環境要因のヒト胎児への影響を調査した。KAMP 症例は 108 例（1989.4-2001.12）、この期間の生産児総数 508,248 例で、うち生産男児は 260,959 例、発生頻度は平均 4.13 / 10,000 生産男児で、2001 年度では 12 例（7.62 / 10,000 生産男児）と増加をみたが、参加施設の変更もあり、今後の動向を注意深く見守る必要がある。病院症例は昨年引き続き行われたものであるが、本年度は 30 家系（昨年度調査参加症例 14 例を含む）において対面アンケートの他に、対象児およびその母親を対象に血中ビスフェノールAおよびノニルフェノールの測定調査を行った。出生体重ほか母体環境、薬剤暴露状況については昨年度調査症例（無記名アンケート方式）とを合わせ、合計 116 例についてまとめた。低体重および多胎傾向、高い母親の喫煙傾向も昨年度報告と同様であった。ビスフェノールA（BPA）およびノニルフェノールを測定した 30 症例の出生体重、母体環境、薬剤暴露状況は昨年度調査集団 100 例と同じ傾向を確認した。この 30 例の BPA は児： $1.32 \pm 0.93$  ng/ml（0.31-4.12ng/ml）、母： $0.82 \pm 0.42$  ng/ml（0.34-2.23 ng/ml）であった。これらの値は尿道下裂集団では一般集団の臍帯血と差はみられなかったが、尿道下裂児の母親集団では一般母親集団より有意に高い値を示した。一方、ノニルフェノールでは児： $1748.0 \pm 524.7$  ng/ml（676-2868 ng/ml）、母： $1741.4 \pm 395.1$  ng/ml（1056-2672 ng/ml）と一般集団の値と差はみられなかった。しかし、母児間の相関については、BPA およびノニルフェノールのいずれにおいても明確な傾向を確認できなかった。今後、症例の蓄積と BPA およびノニルフェノールの代謝に関する遺伝的背景の詳細な検討が必要と考えられた。

### 2．研究協力者

今泉 清（神奈川県立こども医療センター遺伝科科長）  
黒澤 健司（神奈川県立こども医療センター遺伝科医長）  
寺島 和光（神奈川県立こども医療センター泌尿器科科長）  
増子 洋（神奈川県立こども医療センター泌尿器科医長）



### 3．研究目的

男性外性器奇形の代表である尿道下裂を指標に、疫学調査から内分泌攪乱化学物質等環境要因のヒト胎児への影響を検討した。本年度は新たに、尿道下裂 30 家系（患者 30 例およびその母親 30 例）について内分泌攪乱化学物質の一つとされるビスフェノールA（BPA）およびノニルフェノールを測定し、対象集団の傾向および母児の相関傾向の有無を検討した。

### 4．研究方法

#### 1）調査対象・期間

神奈川県で実施している先天異常モニタリング調査（Kanagawa Birth Defects Monitoring Program; KAMP）を利用して疫学的調査を行った。昨年度は神奈川県立こども医療センター受診症例（病院症例）100 例につき、食生活パターン、母体環境、薬剤暴露状況等を無記名アンケート方式で調査したが、本年度は対面式アンケート方式で 30 家系（昨年度無記名式調査と 14 例の重複を確認した）において上記内容についてアンケート調査をおこなった。KAMP の調査期間は、1989.4.1 から 2001.12.31 で、対象は全生産児 508,248 例（男児 260,959 例）であった。病院症例に対してはアンケート（無記名）方式で選択および記述の併用を取り入れた。対面式アンケート調査を行った 30 家系（母親 30 例、対象児 30 例）全例で、ビスフェノールA およびノニルフェノールの測定を行った。ビスフェノールA・ノニルフェノールは ELISA 法（大塚アッセイ）により測定をおこなった。

#### 2）倫理面への配慮

モニタリング調査の倫理面への配慮については、一昨年度述べた<sup>1)</sup>。また、アンケート調査の倫理的配慮については、昨年度述べた<sup>2)</sup>。今年度おこなった対面式アンケート調査については、神奈川県立こども医療センター倫理会議で審議され、承認を受けた。

### 5．結果と考察

#### 1）疫学的検討

##### 奇形の発生動向

2000 年 1 年間の観察総数は 35,287 人で、奇形児総数は 253 人（0.72%）であった（昨年度報告数は最終報告値ではない）。尿道下裂は 4 例で、発生頻度は 2.23 / 10,000 生産男児であった。2001 年度からは新しい調査個表と参加施設の変更があり、観察総数は 30,581 人で、奇形児総数は 332 人（1.08%）であった。また、尿道下裂は 12 人に認められ、発生頻度は 7.62 / 10,000 生産男児と上昇をみた。しかし、統計的に有意な上昇とはいえなかった。今後も継続的観察が重要と思われる。

## 尿道下裂症例

2001 年度は新たに対面式アンケート方式を取り入れて、尿道下裂各症例における母体環境や薬剤暴露状況を検討した。対面式アンケートを行ったのは病院症例 30 例で、うち 14 例は、昨年 2000 年度の無記名式アンケート調査参加症例であることを確認した。病院症例 116 例および KAMP 症例 108 例（1989.4-2001.12）の概要を表 1 にまとめた。昨年度報告した対象児の低体重傾向や多胎児に多いことなどを改めて確認した。

表 2 に対面式アンケート調査に参加した 30 症例の概要をまとめた。低体重傾向など KAMP 症例および昨年度の無記名式アンケート参加病院症例とほぼ同じ傾向であることがわかる。この 30 症例については、後述のとおりビスフェノール A とノニルフェノールを測定した。

母体環境、住環境、嗜好、喫煙習慣について表 3 にまとめた。対面アンケート方式を導入したが新たな外因暴露傾向を確認することはできなかった。母親の喫煙率 22.4% は正常対照群の 16.4% より高いことも昨年度調査と同様であった。

なお、尿道下裂の発生状況の推移を日母のデータと比較検討した（図 1）。KAMP の集団サイズが日母のそれより小さいために各年の変動幅は大きい、発生頻度は一貫して日母の値を上回っていた。日母調査では尿道下裂頻度の上昇傾向が報告されているが、KAMP では有意の変動はみられなかったものの、1990 年以降はやや減少傾向が窺えた。日本海産の魚類中の PCB, DDT 濃度がこの 20 年間で 2-5 割減少し（環境省）、母乳中のダイオキシン類濃度も過去 30 年間に 1/2 に減少している事実（厚生労働省）を斟酌し、環境ホルモン等が尿道下裂の発生に影響する可能性を考慮すれば、KAMP における緩やかな減少傾向は意味を持つかもしれない。

## 2) ビスフェノール A とノニルフェノールの測定

ビスフェノール A やノニルフェノールに弱いエストロゲン作用があること、両物質とも国内生産量が多いこと、およびヒト暴露と同程度の低用量で生殖指標に影響を及ぼす可能性が示唆されている<sup>3),4)</sup>ことなどから、ヒトでの疫学データが求められている。そこで、本年度はこども医療センターで診療している 30 例の尿道下裂症例とその母親の血中ビスフェノール A とノニルフェノールを測定した。測定にあたっては全例書式による十分なインフォームド・コンセントを得た後に採血した。両物質の測定は大塚アッセイに委託した。

### ビスフェノール A (BPA)

尿道下裂症例では  $1.32 \pm 0.93$  ng/ml で、0.31-4.12 ng/ml に分布した。尿道下裂児の母親では  $0.82 \pm 0.42$  ng/ml で、0.34-2.23 ng/ml に分布した。これらの値を平原らの正常コントロール値（臍帯血： $1.475 \pm 2.49$  ng/ml, 母親： $0.29 \pm 0.15$  ng/ml 私信）と比較すると、尿道下裂症例集団では臍帯血の値と有意の差はみられない。しかし、尿道下裂児の母親集団では BPA 値は有意に高値であった。BPA は易分解性で蓄積性がないにもかかわらず母親群で高値を示すことから、尿道下裂の母親群では BPA の摂取量が多いか、排泄されにくいことが考えられる。しかし、疫

学調査で特に変わり無く、同じ環境で生活している尿道下裂児群で、臍帯血の値と差がみられないことから、摂取量の問題とは考えにくく、母親での BPA の分解（代謝系）がよくないことが予測される。そのため、妊娠中を通して極めて低濃度の BPA に胎児が暴露され続けた結果、尿道下裂を惹起した可能性も否定できない。ただし、症例数が 30 例と極めて少数であるため、少なくとも 50 例以上まで症例数を増やす必要がある。また、尿道下裂児とその母親の BPA 値の間に相関はみられなかった(図 2)。

#### ノニルフェノール

尿道下裂群では  $1,748.0 \pm 524.7$  ng/ml ( 676.0-2,868.0 ng/ml )、その母親群では  $1,741.4 \pm 395.1$  ng/ml ( 1,056.0-2,672.3 ng/ml )であった。これらの値は平原らの正常値 ( 臍帯血: $3,023.2 \pm 1,368.6$  ng/ml, 対照母親群: $2,229.9 \pm 1,101.0$  ng/ml 私信 )と有意差をみとめなかった。また、尿道下裂の母児間にノニルフェノール値の相関はみられなかった(図 3)。症例数を増してさらに検討する予定である。

## 6 . 結論

今回の調査では新たに対面アンケート方式を取り入れ、実際に対象児およびその母親におけるビスフェノールAとノニルフェノールの測定を行った。特にビスフェノールAにおいては尿道下裂症例集団対象児の有意な高値は認められないものの、母親の高値が認められた。母児間の明確な相関関係は認められなかった。症例の蓄積による疫学的背景の検討に加えて、ヒトにおけるビスフェノールAおよびノニルフェノールの代謝の様態についての検討が今後の課題と考えられた。

## 7 . 参考文献

- 1) 黒木良和：先天奇形を指標とした環境モニタリング 平成 11 年度環境庁委託業務結果報告書 内分泌攪乱化学物質のヒトへの影響調査研究 p31-37. 平成 12 年 3 月 日本公衆衛生協会
- 2) 黒木良和：先天奇形を指標とした環境モニタリング 平成 12 年度環境省委託業務結果報告書 内分泌攪乱化学物質のヒトへの影響調査研究 p37-48. 平成 13 年 3 月
- 3) vom Saal FS: Bisphenol A alters development in mice at human exposure levels. 第 3 回内分泌攪乱化学物質問題に関する国際シンポジウム報告書 503-516, 2000
- 4) 江馬 眞：ビスフェノール A のラットにおける 2 世代繁殖試験. 第 3 回内分泌攪乱化学物質問題に関する国際シンポジウム報告書 517-524, 2000
- 5) 黒木良和、今泉 清、小西 宏：神奈川県における人口ベース先天異常モニタリングに関する研究 平成 12 年度厚生科学研究 ( 子ども家庭総合研究事業 ) 先天異常モニタリング等に関する研究 報告書 13 - 21, 2002

表1 尿道下裂症例の比較

	病院症例	KAMP 症例	KAMP 平均
対象	116 例	108 例	6,077 例
出生体重	2,356 ± 785g	2,242g	3,046 ± 421g
在胎週数	37.1 ± 3.1 週	37 週	38.8 週
多胎	12	8	
父年齢	31.9 ± 5.7 歳	31 ± 7 歳	31.2 ± 6.5 歳
母年齢	29.3 ± 4.6 歳	29 ± 5 歳	29.2 ± 4.5 歳
合併奇形	22 例		
家族歴	2 例 (同胞)	1 家系 (同胞)	

表2 測定 (対面式アンケート調査参加) 家系 30 例の概要

対象	30 例
出生体重	2287g
在胎週数	37.4
父年齢	31.7
母年齢	29.5
合併奇形	5 例
家族歴	0

表3 尿道下裂病院症例 116 例の疫学情報 (実数)

< 母体環境 >			
生理周期	規則的 (80)	不順 (15)	時々不順 (19) 薬剤コントロール (2)
母体疾患状況	婦人科感染症 (10)	筋腫 (6)	子宮内膜症 (2) 甲状腺疾患 (5)
母親の労働	あり (59)	なし (57)	
母の薬剤服用	事務 (19)	立ち仕事 (17)	電磁波 (16) 化学物質取り扱い (6)
	流産予防薬 (32)	感冒薬 (17)	鎮痛剤 (4)
	抗生剤 (2)	ホルモン剤 (1)	
< 住居環境 >			
	ゴミ焼却場 (19)	産業廃棄物処理場 (1)	排気ガスの多い道路 (27)
	高圧電線 (8)	化学工場 (1)	
< 嗜好 >			
母親の飲酒	6 例		
父親の喫煙習慣	10 本未満 (15)	10 ~ 19 本 (25)	20 本以上 (27)
母親の喫煙習慣	有り (26 例)		
	10 本未満 (16)	10 ~ 19 本 (7)	20 本以上 (2)

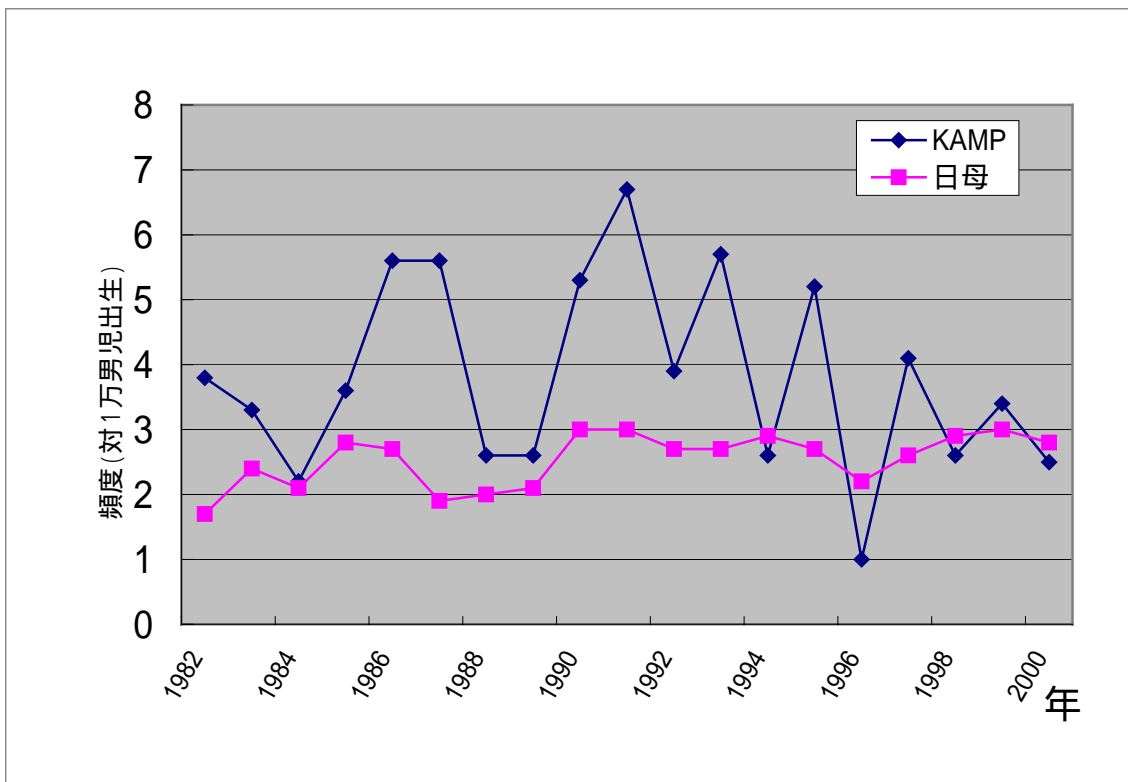


図1 尿道下裂推移の比較

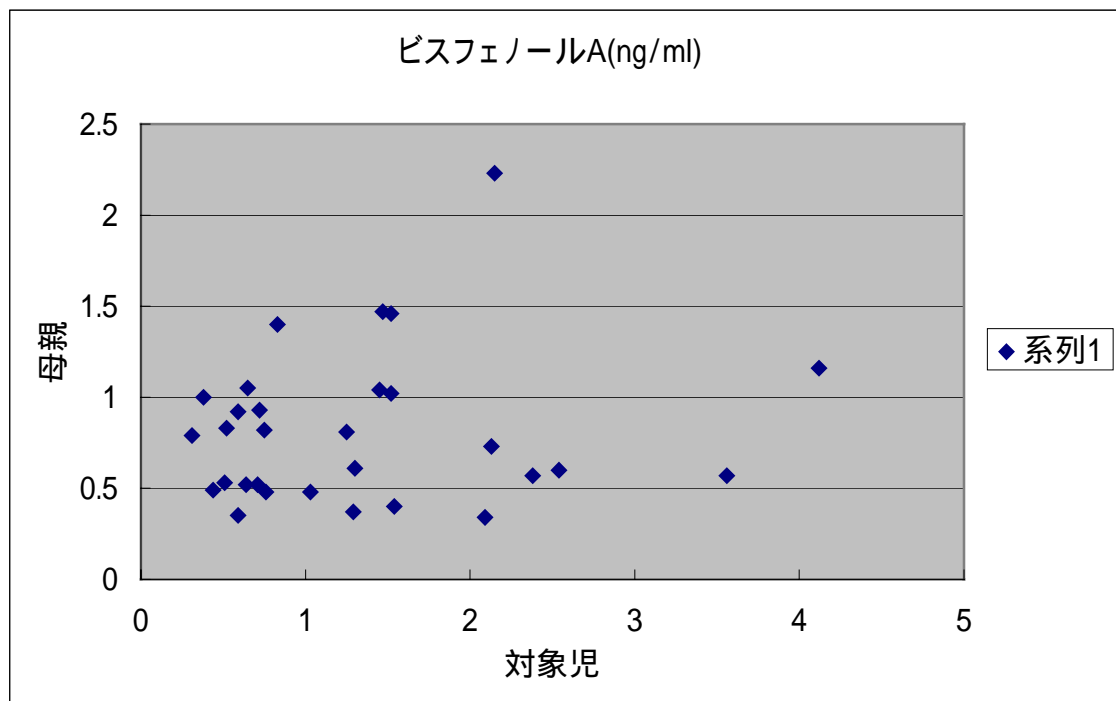


図2 尿道下裂児とその母親のビスフェノールA値の相関図

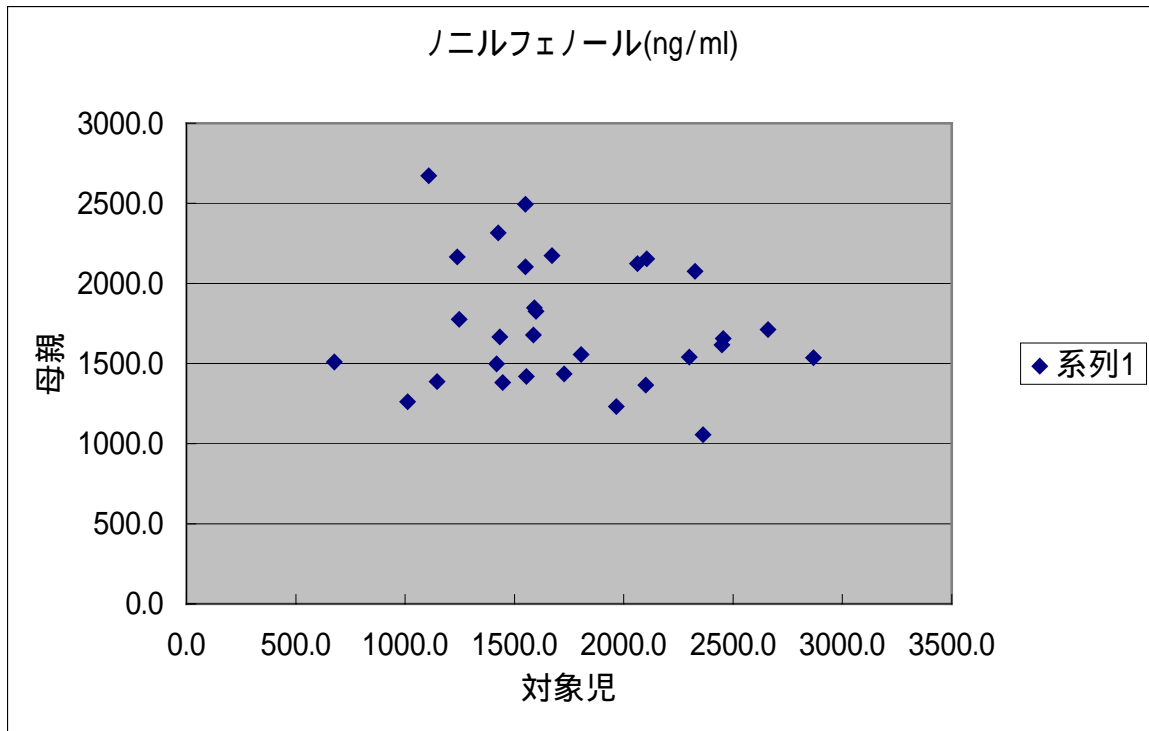


図3 尿道下裂児とその母親のノニルフェノール値の相関図

## 尿道下裂・外性器異常の原因に関する調査への参加お願い

この調査は、神奈川県立こども医療センター泌尿器科受診歴のあるお子様および母親を対象としています。何卒、内容・主旨を御理解の上、御参加戴ければ幸いです。この調査は、環境省委託業務の一環として行われるものであり、「県立こども医療センター倫理会議」の審査を受けております。

\* 下記文書で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	本人の御両親
兄弟	本人の兄弟

### 尿道下裂とは

男の子の尿道はお母さんのおなかの中にいる間のごく初期である妊娠第 8 週から 12 週頃にかたちづくられ、そのメカニズムは泌尿生殖溝の癒合によるものです。この癒合が不完全であると、尿道の開口部が本来の位置からずれて、尿道下裂となります。一般に男の子 300 人から 2500 人に 1 人の割合で発生します（日本人では男性約 1000 から 1500 人に 1 例といわれています）。分かっている原因としては染色体異常症、内分泌異常症、遺伝性疾患が挙げられます。また、重症度や合併症については個人差が認められます。しかしながら尿道下裂・外性器異常の発生原因の殆どは、まだ不明です。したがって、何らかの環境からの影響も否定できません。

### 調査の目的

ごく最近になり、これまで広く使用されてきた化学物質の中に、極めて低濃度でありながら、内分泌系のメッセージ伝達の攪乱を介して生殖器官の異常や内分泌に影響を与える「内分泌攪乱物質」の存在が知られるようになりました。このなかでも特にビスフェノール A（缶詰めの内部コーティングなどに使用されている）とノニルフェノール（洗剤や油性ワニスなどに使用されている）は私たちの体の中に蓄積される割合は低いものの、ごくわずかな濃度で生体へ影響を与えるものとして、注目されています。しかし動物ではその影響が一部確認されていますが、私たちヒトへの影響はまだはっきりしていません。先天異常の原因を明らかにすることは、その予防に不可欠であります。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のかどうかを調べるのが目的です。

### 調査方法について

#### 1) 面談アンケート

下記内容について、面談を行います。

本人（お子様）に関すること：生年月日、性、出生時身体計測値、妊娠週数、単胎・多胎、合併異常、家族歴など

母親に関すること：生理周期、ホルモン剤の使用、合併疾患、妊娠中の仕事、妊娠中の薬剤使用、妊娠初期の検査

嗜好等について：食生活、喫煙習慣、飲酒習慣、

その他：住居環境など

#### 2) 採血

この説明および面談アンケートの後に、母親と本人の採血を行います。血液中

の内分泌攪乱物質（ビスフェノール A、ノニルフェノール）の定量化が目的です。採血は、担当医が規定に従い行います。血液はこの研究目的の範囲で使用することを前提に保管されることもあります。血液はどこの誰か分からないように、記号化されて保存されます。

#### **費用について**

面談および採血にともなう費用の負担はありません。面談は、受診とは別に行われますので、再診費用等もありません。ただし、来院のための交通費は参加者負担と致します。また、診療を伴う場合は診療に関する診察料を請求することがあります。参加に対する報酬はありません。

#### **調査参加に付随する利益・不利益について**

採血に伴う医学的危険性は極めて小さいものと予想されます。この調査に参加しなかったことにより、診療上の不利益は一切ありません。この調査に参加することによる本人およびお父さんお母さんの直接的利益はありません。

#### **情報の守秘について**

この調査で得られた情報は、厳重に管理され、診療録（カルテ）とは別に保管されます。また、血液から得られたデータは、個人名が消去されて、記号化されて保存されます。外部からのアクセスが不可能な形式で保存されます。

#### **解析結果の公表について**

解析結果は本人およびお父さんお母さんに還元されません。環境省委託業務として報告がまとめられます。結果によっては、医学の発展に役立つ新しい情報となることがあり、その場合は、上述のように個人に関する情報は公表されず、集団としてのデータとして学会・学術雑誌に発表されることもあります。

#### **参加取り消しについて**

この調査参加取り消しは、参加同意後、面談採血後も可能です。面談採血後に調査参加辞退を希望される方は、神奈川県立こども医療センター泌尿器科ないしは遺伝科担当者へ、手紙（日付、本人氏名、父母氏名、連絡先住所を明記）でお知らせ下さい。電話での対応は行わないことを原則と致します。

#### **参加承諾について**

この調査に御参加いただける場合は、別紙同意書に所定内容を御記入の上、担当医にお渡し下さい。

神奈川県立こども医療センター

遺伝科	黒澤健司	黒木良和
泌尿器科	寺島和光	増子洋

電話 045-711-2351



# 同意書

外性器異常の原因調査への参加

私および児は、医師\_\_\_\_\_より説明を受け、下記内容を理解したので、外性器異常の原因調査（環境省委託研究）に参加致します。

理解した項目（ 内にチェックする ）

尿道下裂について

調査目的について

調査の方法について

調査に伴う危険性について

調査へ参加を同意しなくても不利益を受けないこと

調査解析結果の取り扱いについて

調査へ参加同意した場合でも随時撤回できること

調査内容の守秘について

平成 年 月 日

本人（子ども）氏名 \_\_\_\_\_

本人（子ども）の代理人氏名 \_\_\_\_\_

カルテ番号 \_\_\_\_\_

母親氏名 \_\_\_\_\_

住所 \_\_\_\_\_

電話 \_\_\_\_\_

# 環境省委託研究

## 尿道下裂・外性器異常の成因に関する調査

### 本人（患児）

1. 生年月日： 昭和/平成 年 月 日 性： 男 女  
年齢： 歳 ヶ月
2. 身体計測  
出生時 身長 cm 体重 kg  
現在 身長 cm 体重 kg
3. 在胎週数 週
4. 単胎  
多胎： 双胎 品胎 その他
5. 同胞数（本人を含む）  
出生順位
6. 外性器以外の先天異常  
なし  
あり（記述）
7. 外性器異常の家族歴  
なし  
あり（記述）

### 母親

1. 本人（対象児）を妊娠する前の1年間の生理周期  
規則的  
不順 時々不順 薬剤コントロール
2. 妊娠するまでの薬剤（ホルモン剤・ピル）服用  
なし  
あり（約剤名）
3. 既往歴（妊娠前）  
糖尿病 甲状腺疾患 痙攣性疾患  
自己免疫疾患 卵管炎 卵巣嚢腫  
子宮筋腫 子宮内膜症 婦人科感染症  
その他（記述）
4. 妊娠中の労働  
なし  
あり  
時期： 初期（13週未満） 中期（13-24週） 後期  
仕事内容（記述）  
事務 電磁波 化学物質  
放射線 航空

5. 妊娠中の薬剤服用

なし

あり

流産予防	時期（初期・中期・後期）	期間
鎮痛	時期（初期・中期・後期）	期間
感冒薬	時期（初期・中期・後期）	期間
抗生剤	時期（初期・中期・後期）	期間
ホルモン剤	時期（初期・中期・後期）	期間
その他（記述）	時期（初期・中期・後期）	期間

6. 妊娠初期（13週未満）の放射線検査

なし

あり（内容）

7. 超音波検査

なし

あり（内容・時期）

住居環境・嗜好

1. 妊娠初期居住地

2. 環境

ゴミ焼却場	産業廃棄物処理場	化学工場
排気ガスの多い道路		高压電線

3. 対象児出生時父母年齢

父 歳

母 歳

4. 飲酒習慣（週3日以上）

父 なし あり

量：少量 中等（ビール1本） 多量

母 なし あり （妊娠初期／中期／後期）

量：少量 中等（ビール1本） 多量

5. 喫煙習慣

父 なし あり

量：10本未満 10～20本 20本以上

母 なし あり

時期： 妊娠前のみ  
 妊娠初期（13週未満）  
 妊娠中期（13～24週）  
 妊娠後期（25週以降）

量：10本未満 10～20本 20本以上

## 第 2 章 出生性比調査

## 茨城県における出生性比の変動について

研究者 本田 靖（筑波大学体育科学系環境保健学助教授）

研究協力者 大久保一郎（筑波大学社会医学系医学社会学教授）

略語：PMB=proportion of male births，男児出生割合

### 1. はじめに

内分泌攪乱化学物質は、世代を超えた深刻な影響をもたらすおそれがあることから、その影響に関する研究、特にヒトへの影響研究は非常に重要である。

雑誌「科学」に掲載された論文[水野，2000]では、性比の減少傾向が霞ヶ浦周辺に集中しており、その原因に内分泌攪乱化学物質も考えられると述べられており、本研究では、それらの霞ヶ浦周辺の問題点を、全国での性比の動向とも比較して疫学的見地から検証することを目的とした。

検証を行う際に、(1)霞ヶ浦周辺の定義が曖昧、(2)対象となる環境汚染がはっきりしない、という点について整理する必要があると考えた。

(1)に関しては、地図上で考えれば霞ヶ浦に接している市町村が霞ヶ浦周辺と考えられるし、霞ヶ浦の水が問題であるとすれば上水道用の水を霞ヶ浦から取水している市町村ということになる。本論文では、この二つの場合について考察した。

(2)に関しては、候補としては文献上ダイオキシン[Mocarelli et al., 2000]、農薬[井口，1998]、有機水銀[Sakamoto M, et al., 2001]、アルコールと鉛[Dickinson H and Parker L, 1994]などが考えられた。農薬に関しては、本報告書第2章の国本の報告でも、個々の農薬による人体の健康影響は考えにくいものの、農薬汚染を含む複合的な霞ヶ浦の水汚染が示唆されている。また、Mizuno [2000]は、出生性比が1970年代に増加から減少に転じたことと軌を一にして死産の性比が急上昇を始めたことなどから、死産の性比変化で出生性比の減少を説明するのではないかと述べており、その死産性比に環境化学物質が影響を与えているかもしれないとも述べている。

さらに、本研究では、性比低下の時間的、空間的集積性の有無についての評価に加え、特にダイオキシンの発生源として問題となっている焼却炉のある市町村とそれ以外の市町村とに分けた評価、季節性による農薬の影響評価を行うとともに、全国レベルでの、死産性比の変化についても考察を行った。

## 2. 対象と方法

指標として性比（男の出生数÷女の出生数）でなく男児出生割合（男の出生数÷全出生数、proportion of male babies=PMB）を用いた。理由は、信頼区間などを簡単に求められるという計算上の簡便性である。性比とPMBとは単調な関係にあり、性比が高い方がPMBも高くなる。

茨城県においては資料の得られる1974年から1997年までを1974-1981、1982-1989、1990-1997の3期に分け、それぞれの期間について市町村ごとのPMBおよび95%信頼区間を計算した。また、95%信頼区間が茨城県全体の値を含まない、PMBの高い市町村および低い市町村の地図上での分布を観察した。（なお、市町村合併が行われた場合、合併前には参加市町村を合計した値を用い、合併後の市町名で表した。合併がない場合も名称変更があり得るが、その場合は最新の名称で表記した。）

霞ヶ浦周辺に関しては、まず霞ヶ浦周辺の定義として、「市町村境界が一部でも霞ヶ浦に接している市町村」（具体的には、石岡市、玉里村、小川町、玉造町、麻生町、牛堀町、東町、桜川村、江戸崎町、美浦村、阿見町、土浦市、霞ヶ浦町の13市町村）を用い、周辺とそれ以外の茨城県市町村でPMBを比較した。次に、霞ヶ浦から水道水を取水しているかどうかで周辺とそれ以外を分け、PMBを比較した。水道水を霞ヶ浦から取水している市町村は、筑南水道企業団、霞ヶ浦水道事業所の資料によって判断した。具体的には土浦市、阿見町、美浦村、龍ヶ崎市、取手市、牛久市、藤代町、つくば市、荳崎町、新利根町、河内町、桜川村、東町、江戸崎町、利根町、守谷市の16市町村である。ただし、一部で簡易水道、井戸などを用いている人口もあるので、市町村の全人口が霞ヶ浦からの水道水を用いているわけではない。

市町村ごとのPMBの動向を観察には、年次を説明変数とした回帰直線を求め、その傾きを評価した。

季節変動の評価に関しては、茨城県全体のデータを用い、月別のPMBの動向を観察した。その際、1965年から1999年までの茨城県における男児出生数を総出生数でわった値、0.5142を県PMB推定値とし、月別の総出生数を用いて99%信頼区間を求め、それから更にはずれた値について評価した。

他の都道府県に関しては、群馬県、栃木県、埼玉県、千葉県、東京都、神奈川県、衛生年報から出生数のデータを収集した。それと一部重複があるものの、北海道、群馬県、栃木県、茨城県、埼玉県、千葉県、東京都、神奈川県、長野県、静岡県、岐阜県、愛知県、滋賀県、京都府、大阪府、奈良県、香川県、愛媛県、熊本県については、ダイオキシン・環境ホルモン対策国民会議・環境ホルモン委員会による報告書[2000]に市町村別（北海

道は保健所別) 出生数およびPMBが掲載されているので、これからPMBの95%信頼区間を求めた。問題点として、各都道府県の実資料作成時のミスか上記報告書作成時の入力ミスかは不明であるが、数字のミスが散見された。いずれにせよ、頻度は低いため、結論を左右するほどの問題は生じないものと考えられたので、今回発見したミスのみを訂正して用いた。(ミスの確認は、男児出生数+女児出生数が総出生数になるか、また市町村別出生数の合計が県全体の出生数になるかなどにより行った。) 正確を期するためには、出生届の小票データを入手して計算する必要がある。

出生順位、母親の年齢なども重要な要因と考えられる[Imaizumi and Murata 1981, Bigger et al., 1999]が、目的外使用の許可を得て死亡小票、出生小票のデータを用いなければ解析できないため、本論文では取り扱わなかった。

### 3. 結果

#### 1) 茨城県におけるPMBの年次推移

図1にPMBの年次推移を示す。日本全体の傾向と比べて、変動幅は大きいものの、1970年代はほぼ全国レベルで、1980年代半ばから1990年代半ばにかけては全国よりも高めに推移している。近年はやや減少傾向にも見えるが、年次間の変動が大きいので、断定はできない。

#### 2) 茨城県における市町村別PMB

表1に茨城県の各市町村におけるPMBを、期間別に示す。「比較」をみると、95%信頼区間に茨城県全体の値を含まない市町村がいくつかあること、しかしながらそれら市町村の分布に地域集積性はなく、しかも連続して含まない市町村、PMBが単調に減少している市町村もないことが認められた。図2は95%信頼区間をはずれた市町村を示している。一定の傾向のないこと、霞ヶ浦とは関係ないことがよくわかる。

「霞ヶ浦周辺」とそれ以外の茨城県内市町村との比較を表2に示す。最初の表は地理的に霞ヶ浦と接しているかどうか、次の表は霞ヶ浦から取水しているかどうかを「霞ヶ浦周辺」の定義としている。最初の表は、周辺とそれ以外でほとんど相違のないことが明らかである。次の表で、第1期は同一、第2期以降はわずかに取水地域で低いけれども、年次変動の大きさなどから考慮すると意味のある相違はないと考えられる。

年次を説明変数とする市町村別の回帰直線の傾きは、図3に示したように、霞ヶ浦周辺に低い地域が集積している、ということはなさそうである。江戸崎町、牛堀町では負の傾きが認められたが、霞ヶ浦町では傾きが県で2番目に高くなっているし、95%信頼区間を越えて傾きの小さいのは山方町、五霞町、内原町の3町のみであり、霞ヶ浦周辺にはない。霞ヶ浦からの取水市町村でも、傾きの低いのが東町、江戸崎町、龍ヶ崎市、利根町、中間

的な傾きが守谷町、つくば市、桜川村、阿見町、荃崎町、美浦村、牛久市、取手市、土浦市、傾きの高いのが河内町、藤代町、新利根町（県でもっとも高い）となっている。このうち、藤代町と新利根町は95%信頼区間を越えて高い傾きを示している。

### 3) 茨城県における月別PMB

表3に年次別・月別PMB、図4に年次をある程度まとめた期間別・月別PMBを示す。常に低い月、常に高い月などは見られない。期間別にみると、1965-73年は6月、1974-81年は5月、1990-97年は4月と、一見春に高いようにも見えるけれども、1982-1989年には7、11月が高くなっているし、1965-73年には11月にもピークがある。月別のPMBで評価する限り、一定の季節性はないと考えた方が良さそうである。

茨城県のPMB推定値と月ごとの出生数から求めた99%信頼区間からはずれた値を示したのは、異常に高かったのが1965年8月、1993年9月、1966年12月、異常に低かったのが1965年12月、1967年1月、1984年11月、1988年9月であった。

### 4) 茨城県における市町村別PMBに対する焼却炉の有無の影響

表4に各市町村における焼却炉の排ガス中ダイオキシン濃度と、それに処理能力をかけたもの（正確ではないが排出ダイオキシン量の相対的な推定値と考えられる）を示す。鹿嶋市、牛堀町が非常に高い。しかしながら、男児出生割合を見ると、牛堀町の第3期のみ低め（ただし95%信頼区間に茨城県全体のPMBを含む）ではあるものの、鹿嶋市は一貫して茨城県の値よりも高い。よって、ダイオキシン排出量が多い焼却炉のある市町村で性比が低いとは言えない。

### 5) 他都道府県の動向

茨城県同様、期間別・市町村別にPMBおよびその95%信頼区間、県全体のPMBとの比較をおこなった他都道府県の動向を、表5から表21に示す。なお、資料の関係から、北海道は保健所単位でPMBを報告した。

いずれの都道府県も、一貫して5%水準で有意に低いPMBを示す市町村は認められない。また、95%信頼区間に都道府県全体のPMBを含まない市町村が集積している様子も見られない。ただし、北海道由仁保健所管内では第一期、第三期ともに5%水準で有意に低く、第二期は有意ではないものの低めである。それ以外の個別の問題は考察で述べる。

## 4. 考察

まず、茨城県の動向に関しては、特にPMBが減少傾向とは言えない。日本における都道府県別の動向を解析した論文[内田ら、2000]でも指摘されているように、わが国の性比は1925年から1970年頃まで上昇し、その後は減少に転ずるのが一般的であるのに対し、茨城県は例外とされ、1970年代からむしろ上昇傾向にある。



茨城県の市町村別PMBを見ても、やはり時間的・空間的な集積性は認めがたい。もちろん、点推定値としては低めのPMBを示す市町村もあるけれども、多くは出生数の少ない市町村で、統計的に不安定なだけであろうと考えられる。図には示していないけれども、市町村ごとに縦軸にPMB、横軸に出生数をとって散布図を描くと、出生数が大きくなるにつれて性比の幅が小さくなることが認められたことから、市町村別の性比の分布は統計誤差と考えるのが妥当であろうと思われる。

水道水は、水質基準が設けられており、基本的に有害な物質は含まれていないと考えるべきであるものの、規制されていない物質もあるし、単独では基準値以下であっても相加的には影響を及ぼし得る物質群がないとは言い切れない。とはいえ、霞ヶ浦から取水している市町村群を、県内その他市町村群と比較してもPMBはほぼ等しく、性比を変化させるほどの影響があることは認められなかった。

研究協力者の国本の報告にもあるように、霞ヶ浦の水の総合毒性には季節性があり、その一つの要因として、農薬のような季節限定的に使用される化学物質の影響も考えられるが、月別の解析でも特に目立ったパターンは認められなかった。

汚染物質とは無関係であるが、「ひのえうま現象」と考えられる届け出の問題が認められた。すなわち、表3の網かけ部分に示すように、1965年12月、1967年1月に、本来1966年に生まれたであろう女兒が届け出られているためと考えられる、99%信頼区間をはずれるような低いPMBが観察され、逆に1996年12月には99%信頼区間をはずれる高いPMBが観察されている。このことはImaizumiとmurata[1981]に述べられている。これ以外にも99%信頼区間をはずれたPMBが散見されるが、それらは特に集積性もなく、偶然の結果によるものと考えられる。

焼却炉からの大気汚染で性比が変化するという報告もあるものの[Williams FLR et al., 1992]、茨城県でダイオキシン排出量の多いと考えられる鹿嶋市、牛堀町での性比は低いとは言えない。

他都道府県の動向に関しては、内田ら[2000]に都道府県単位の動向が報告されており、そこでは(1)日本全体として1925年頃から1970年頃にかけて性比が上昇、その後低下傾向を示すこと、(2)例外として福島、茨城、福井、山梨および熊本各県があったこと、(3)特に低下傾向の著しかったのが秋田、富山、石川、京都、島根および福岡の各府県であったことなどが述べられている。茨城県に関してはすでに考察した。

上記(3)の低下傾向が著しかった府県として、今回、京都府の市町村別解析を行っている。それによれば、95%信頼区間に府全体のPMBを含まなかったのは第2期の加茂町、丹波町、和知町の3町であった。加茂町と丹波・和知町とは離れており、個別に考える必

要がある。まず、加茂町に関しては、周辺の町に3期を通じて高めの木津町、1、2期が高い和束・笠置町が存在することを含め、PMBの低い市町村が集中しているとは言い難い。丹波・和知町に関しては、両町に挟まれた瑞穂町・日吉町で、丹波・和知町が有意に低かった第2期、特に低くはなかったことから、やはりPMBの低い市町村が集中しているとは言い難い。もちろん、各市町村に個別の環境汚染源が存在する可能性は否定できないけれども、その汚染源が汚染を続けていれば、第3期にはよりはっきりとした低PMBが観察されるものと考えられるのに、そのような傾向は認められなかった。このことから、少なくとも継続的に問題となるような環境汚染源が存在することはないと考えられるため、京都府全体として70年代以降見られた性比の低下傾向を説明できるような要因は認められないと言えよう。

その他の都道府県をダイオキシン排出量が多いと考えられている焼却場あるいは訴訟を起こされている産廃処理場[志村岳, 1999]との関連から述べてゆく。北海道では雄武町、滝上町、訓子府町、豊富町、鹿追町、江別市、北広島市に焼却場あるいは産廃処理場がある。これらの市町に近い保健所で特にPMBの低いところはなかった。ただし、由仁保健所は3期を通じてPMBが低く、北広島市から遠くない。夕張保健所はPMBが低くないので、断定はできないけれども、由仁保健所管内市町村を詳しく調査する必要があるかもしれない。

関東地方に移ると、栃木県では宇都宮市、小山市、群馬県では渋川市、埼玉県では川越市、三芳町、大井町、所沢市、千葉県では銚子市、八千代市、千葉市、御宿町、鴨川市、君津市、東京都では八王子市、神奈川県では海老名市、大磯町、清川村、中部地方では長野県の飯山市、生坂村、松本市、岐阜県の久々野町、瑞浪市、静岡県富士川町、伊豆長岡町、浜松市、愛知県の豊橋市、田原町、瀬戸市、近畿地方では大阪府の泉佐野市、岸和田市と能勢町、四国では香川県の土庄町、愛媛県の内子町、西海町に焼却場あるいは産廃処理場がある。ある期に限って低いPMBを示すことはあるけれども、問題を指摘できるような時間的・空間的集積性は認められなかった。

以上、総合的に考えると、茨城県の霞ヶ浦周辺において性比が低い、あるいは低下傾向にあるという事実はなさそうである。一方、日本で1970年代から性比の低下傾向が見られることに関して、その他の都道府県でも調査した範囲では、焼却炉や産廃処理場があるために持続的に有意な低下を示し続けている市町村は認められなかった。わが国で性比の低下した例としては水俣病多発地域における有機水銀の毒性によるものが報告されている[Sakamoto M, et al., 2001]。しかしカネミ油症の被害者では有意な性比の低下は認められておらず[Yoshimura T, et al., 2001]、ある程度高濃度の曝露を受けな

いと性比は変化しないことも考えられる。その意味からは、カネミ油症よりも性比に影響を与える曝露が認められるような市町村は認められなかったと結論できるのではないだろうか。

ただし、全国的な性比の低下傾向は続いており、ほぼ全国一律の何らかの影響があることは考えられる。たとえば、1970年代から曝露が増加した、あるいは1970年代に曝露レベルが閾値を超えたような化学物質によることが考えられる。一方で、何らかの原因で、戦後1970年までは性比が上昇し、その原因の影響が減少しつつあるとも考えることができる。

Mizuno[2000]は、1970年代に急上昇を始めた死産の男児割合がこの全国レベルの出生性比低下を説明するのではないかと述べている。しかし、転換点となった1970年の死産男児割合がその後も続き、急上昇はなかったと仮定した推定値を見ても(図5)、1970年代初頭の出生性比低下は消えなかった。すなわち、死産の動向のみが出生性比を規定しているとは断定できない。また、Mizunoも論文の中でも述べているように、死産に関しては性別不詳がかなりの数に上る。図6には性別不詳の割合の他に、(1)水野の用いた死産男子割合(男児数/(男児数+女児数))、(2)性別不詳が全部男だった場合すなわち死産男児割合の最高推定値、(3)全部女だった場合すなわち死産男児割合の最低推定値を示している。1970年代からの死産性比急上昇の原因として、生物学的なメカニズムのみではなく、単に性別確認の方法など、人為的な要因による可能性をも念頭に置く必要がある。結局、性別不詳の影響が大きいため、実際に死産男児割合は信頼できる値とはいえないため、これを出生性比変化の要因と断定することには無理がある。ImaizumiとMurata[1981]は、少なくとも1968年から1970年までの異常に高いPMBに関しては、人為的なもの(厚生省への電算処理システムの導入)が原因ではないかと述べている。

Mizunoの推論は、死産率の動向からも無理がある。図7に示したように、我が国の死産率は戦後急激に上昇し、1950年代からはゆるやかな上昇となり、1960年に入ってから急激に下降を始め、1966年の「ひのえうま」現象の人工的な影響[福富、1989]を除けば1973年までは直線的な下降が続く。一方、出生性比は1960年代初頭から「ひのえうま」までほぼ一定、1968年から1970年までが高く、それを境に低下に転じる。すなわち、出生性比が上昇から下降に転じたのは、直線的に死産率が低下している最中である。胎児に影響のある環境要因が働いて出生性比が変化したとすれば、それと同時に死産率も上昇に転じるなり、下降の速度が鈍るなりしなければならぬことを考えれば、死産性比の変化から出生性比の変化を説明するのは難しいことが明らかとなる。

なお、Mizuno[2000]は、母親の高齢化、出生順位の変更に関して、それらの変化は

小さいので、性比変化の原因としては考えにくいとしている。しかし、母親年齢別の性比、出産順位別の性比などの量的な情報がない以上、断定はできず、少なくとも文献的に影響があると考えられるこれらの要因に関する詳細な調査も必要と考えられる。

今回は、既存の統計（県衛生統計年報、人口動態統計）などを用いた解析であったため、調査不能であった県が存在するし、上記の母親の年齢などの交絡因子の影響も無視できない。これらの問題点は出生小票を用いて解析することが可能と考えられる。また、死産に関しても、死産票を用いれば市町村単位の解析が可能である。今回考慮できなかったこれらの交絡因子に関する情報を得ることによって更なる調査をおこなうことが必要と考えられる。

## 5 . 参考文献

- 1)水野玲子 . 浦流域と利根川河口地域における男児出生比率の低下 . 科学 70:113-118; 2000 .
- 2)Mocarelli P, Gerthoux PM, Ferrari E, Patterson Jr DG, Kieszak SM, Brambilla P, Vincoli N, Signorini S, Tramacere P, Carreri V, Sampson EJ, Turner WE, Needham LL. Paternal concentrations of dioxin and sex ratio of offspring. Lancet 355:1858-1863; 2000.
- 3)井口泰泉 . 環境ホルモンを考える . 岩波科学ライブラリー63, p.90 , 東京 , 岩波書店 , 1998 .
- 4)Sakamoto M, Nakano A, Akagi H. Declining Minamata male birth ratio associated with increased male fetal death due to heavy methylmercury pollution. Environ Res 87:92-98; 2001.
- 5)Dickinson H and Parker L. Do alcohol and lead change the sex ratio? J theor Biol 169:313-315; 1994.
- 6)Mizuno R. The male/female ratio of fetal deaths and births in Japan. Lancet 356; 738-739: 2000.
- 7)Imaizumi Y and Murata M. The changing sex ratio in Japan. Jpn J Hunan Genet 26; 71- 81: 1981.
- 8)Bigger RJ, Wohlfahrt J, Westergaard T, Melbye M. Sex ratios, family size, and birth order. Am J Epidemiol 150; 957-962: 1999.
- 9)内田 , 片山 , 永井 . Secular trends of sex ratios at birth in Japan. 日本公衆衛生雑誌 , 47:945-55; 2000 .
- 10)Williams FLR, Lawson AB, Lloyd OL. Low sex ratio of births in areas at risk from air pollution from incinerators, as shown by geographical analysis and 3-dimensional mapping. Int J Epidemiol 21;311-319: 1992.
- 11)志村岳 編著 . ひと目でわかる「環境ホルモン」ハンドブック . p.266 , 東京 , 講談社 , 1999 .
- 12)Yoshimura T, Kaneko S, Hayabuchi H. Sex ratio in offspring of those affected by dioxin and dioxin-like compounds: the Yusho, Seveso, and Yucheng incidents. Occup Environ Med 58; 540-541: 2001.
- 13)福富和夫 . 死亡率の推移に関する一考察 . 厚生 の 指標 , 36; 13-18: 1989 .

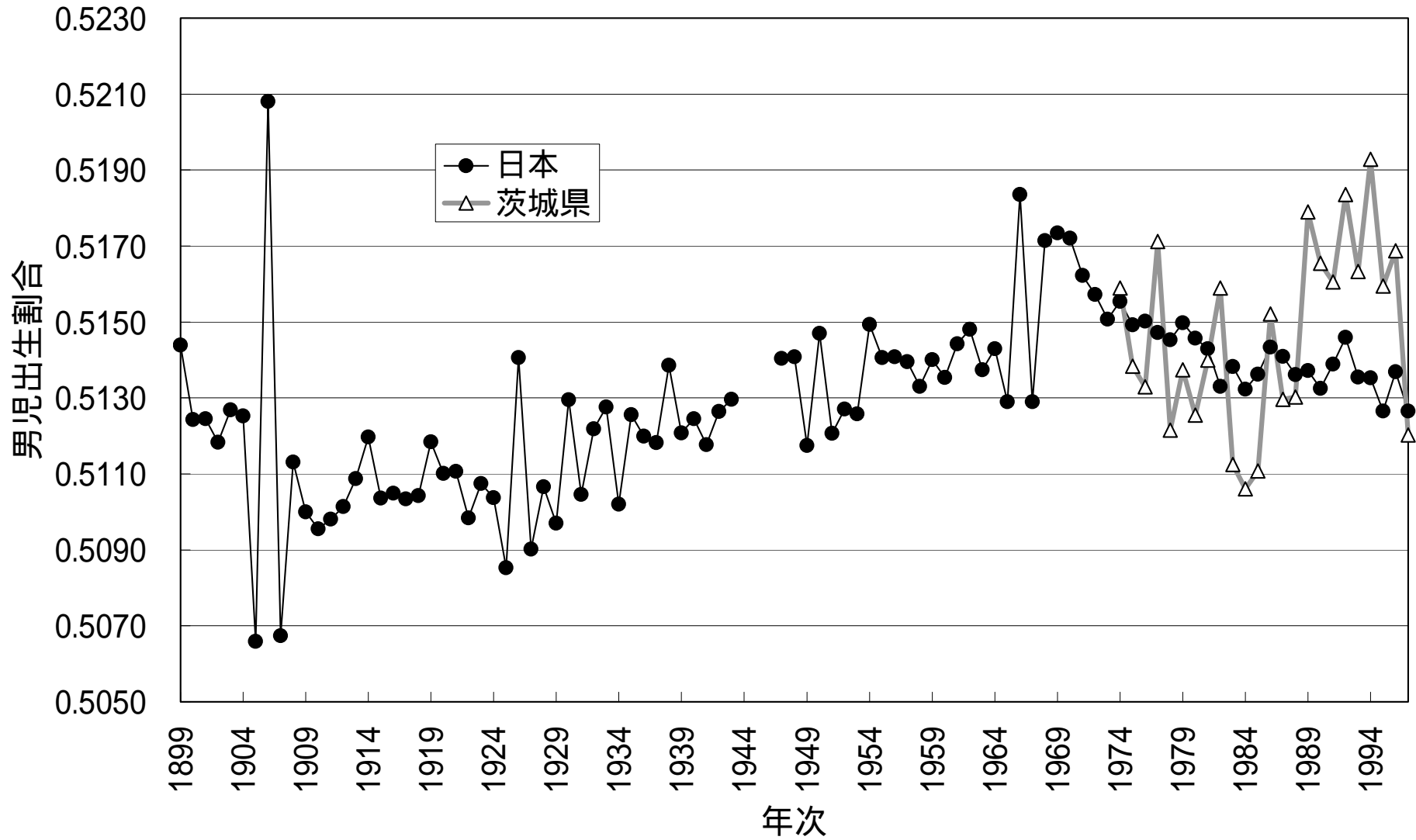
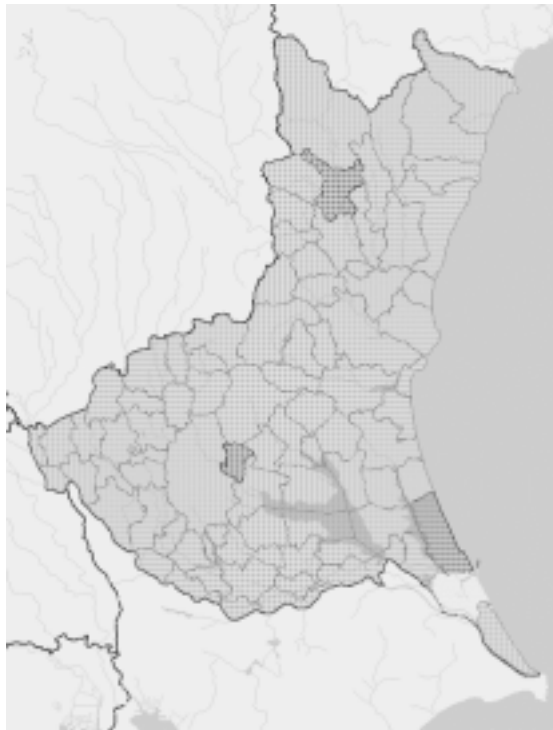
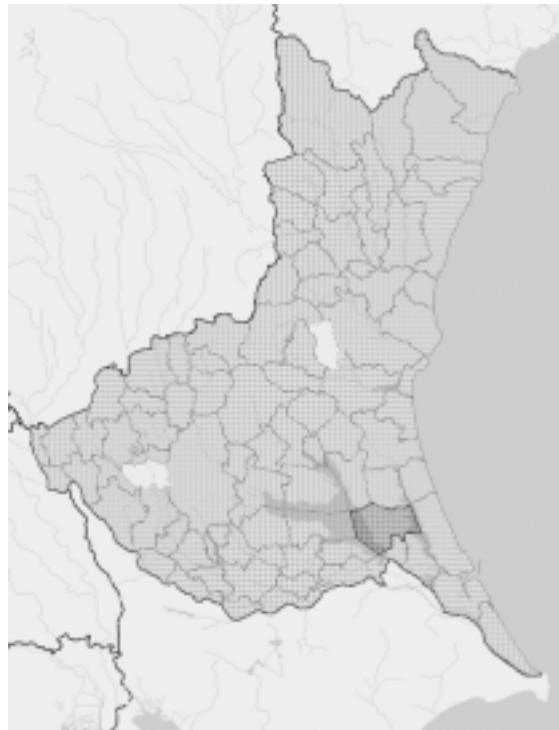


図1 . 日本と茨城県における男児出生割合の年次推移

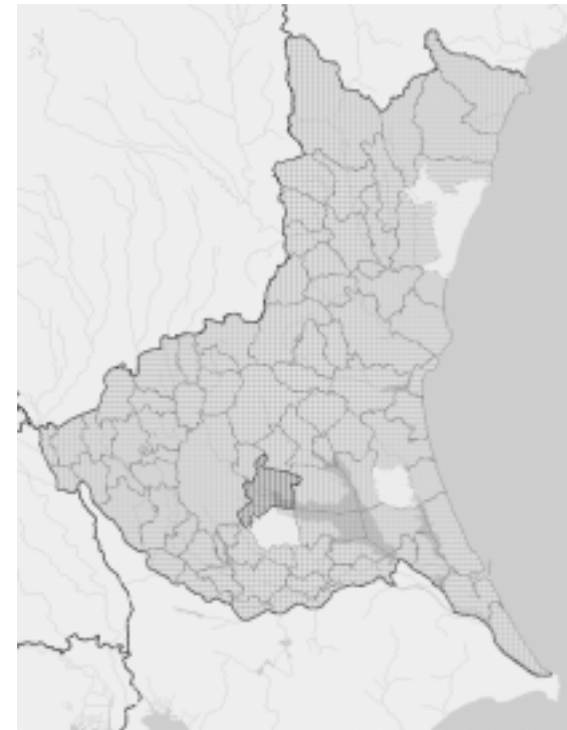
第1期 (1974-1980年)



第2期 (1981-1989年)



第3期 (1990-1997年)



平13総使、第496号 Copyright ©2002 ZENRIN CO.,LTD.

図2 . 茨城県における男児出生割合レベルの年次推移

- 注) 濃色 : 高い (各市町村の95%信頼区間下限が茨城県全体の値よりも高い)  
中間 : 普通 (各市町村の95%信頼区間が茨城県全体の値を含む)  
淡色 : 低い (各市町村の95%信頼区間上限が茨城県全体の値よりも低い)