

平成 1 4 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 1 5 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	5
4．研究方法	6
5．研究結果	6
6．考察	6
内分泌攪乱化学物質（いわゆる環境ホルモン）のヒト妊孕性ならびにヒト胎児、 先天異常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．結果	10
6．考察	14
7．学会発表	15
8．論文発表	15
先天奇形を指標とした環境モニタリング - 尿道下裂患者の母親群における ビスフェノールA濃度の検討 -	17
1．研究要旨	17
2．研究協力者	17
3．研究目的	17
4．対象と方法	17
5．結果と考察	17
1) 疫学的検討	17
2) 尿道下裂児とその母親におけるビスフェノールA(BPA)	17
3) 正常対照婦人群におけるBPA濃度	18
4) 一般対照妊婦と出産経験のある妊娠していない婦人のBPA値比較	18
6．文献	18
資料	19

第2章 出生性比調査	23
1. 諸言	25
2. 資料と方法	25
2.1 資料	25
2.2 方法	25
2.2.1 PMB	25
2.2.1.1 PMBの計算	25
2.2.1.2 PMBの分布	25
2.2.1.3 焼却場からのダイオキシン排出量の多い市町村の解析	26
2.2.2 死産男児割合(proporion of male stillbirths = PMSB), 死産性別 不詳割合(proporion of unknown sex stillbirths = PUS SB)	26
2.2.2.1 PMSBとPUS SBの計算	26
2.2.2.2 都道府県・年次別のPMSB, PUS SB	26
2.2.3 PMBとPMSBの関連	26
3. 結果と考察	26
3.1 PMB	26
3.1.1 PMBの分布	26
3.1.2 焼却場からのダイオキシン排出量の多い市町村の解析	26
3.2 PMSB	26
3.2.1 都道府県・年次別のPMSB, PUS SB	26
3.3 PMBとPMSBの関連	27
4. 文献	27
参考資料	28
参考図	28
参考表	35
附録 都道府県別の市町村PMBおよびその95%信頼区間(1976-1981年, 1982-1989年, 1990-1997年), および95%信頼区間と都道府県全体の PMBとの関連について	41

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）
森 千里（千葉大学大学院医学研究院教授）
中館 俊夫（昭和大学医学部衛生学教授）

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部長）
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）
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）
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）
春木 篤（横浜市大市民総合医療センター母子医療センター助手）
菅原 智香（横浜市立大学医学部産婦人科助手）
松尾 真理（神奈川県立こども医療センター）

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）

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 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 3135 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ビスフェノール A 濃度を ELISA 法にて測定し、その結果、妊娠中の母体血中ビスフェノール A 濃度は平均 0.34ng/ml、臍帯血中のビスフェノール A 濃度は平均 1.29ng/ml で、ビスフェノール A 濃度は臍帯血中濃度の方が母体血中に比して有意に高値を示した。また、非妊娠女性 49 名において測定した血中ビスフェノール A 値は平均 0.85ng/ml であり、妊婦の方が低値を示した。一方、同意のえられた尿道下裂患児の母親 42 名、その対照として健常児出産歴を有する女性 29 名の血中ビスフェノール A 濃度を同じく ELISA 法で測定したところ、尿道下裂児の母では対照群（平均 0.79ng/ml）に比し、平均 0.91ng/ml と高値の傾向を示したものの、推計学的には有意差は認められなかった。また、妊娠時におけるビスフェノール A 値の低下傾向については妊娠女性の生活環境、妊娠時の臨床所見等の各因子との関連性を現在検討しているところである。

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助手）

森 千里（千葉大学大学院医学研究科教授）

中館 俊夫（昭和大学医学部衛生学教授）

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）

3. 研究目的

内分泌攪乱化学物質（いわゆる環境ホルモン）が内分泌機能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事から、先天異常発生症および胎児の曝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(BPA)は、代表的内分泌攪乱化学物質の一つといわれ、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stilbestrol(DES)と同様に合成されたもので、その後ポリカーボネイト樹脂の原料としてポリカーボネイト製プラスチック、歯科用シーラント（密閉剤）、食品や飲料の缶詰の缶の内面塗装樹脂などとして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 Frederic S. vom Saal（フォンサー）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いう報告がある。従ってそれらの胎児期曝露の影響に関する研究は極めて大切である。この度は妊娠女性の血中 BPA を測定し、その胎児曝露状況を調査するとともに先天異常発生、及び妊よう性に及ぼす影響、関連性などの分析・解析をすることを目的とした。

4. 研究方法

横浜市立大学医学部倫理委員会、並びに神奈川県立こども医療センター倫理委員会の承認、ならびに対象者からの文書による同意を得て実施し、個人情報守秘義務に関しては十分配慮して本研究はおこなわれた。

詳細は各分担研究者の論文を参照されたい。

5. 研究結果

現在までに測定が完了した検体群の結果を示す

1) 妊娠女性血中ビスフェノール A 値 (n=3135)

平均 ± 標準偏差 0.338 ± 0.304ng/ml

2) 分娩時臍帯血中ビスフェノール A 値 (n=792)

平均 ± 標準偏差 1.285 ± 2.144ng/ml

妊娠女性血中ビスフェノール A 値と分娩時臍帯血中ビスフェノール A 値の間には有意の差 ($p < 0.0001$) が認められた。

3) 対照非妊娠女性血中ビスフェノール A 値 (n=49)

平均 ± 標準偏差 0.854 ± 0.658ng/ml

妊娠女性血中ビスフェノール A 値との間には有意の差 ($p < 0.0001$)が認められた。

4) 妊娠女性の生活環境群との関係

魚類を多く取る群($p < 0.05$)、野菜を多く取った群($p < 0.05$)に有意差が認められた。

5) 尿道下裂児の母親群【n = 42】血中 BPA 濃度 0.91 ± 0.83 ng/ml (平均 ± 標準偏差) は、対照群 (正常児出産歴のある母親)【n = 29】血中 BPA 濃度 0.79 ± 0.76 ng/ml (平均 ± 標準偏差) に比し高値の傾向を示したが、有意の差は認められなかった。

6. 考察

BPA 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 BPA の測定には、GC/MS、や HPLC 法が用いられてきたがこれらの方法は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かつ検体も多量必要であるため、多数のヒト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 ELISA 法は大塚 EDC センターならびに矢内原研究所で開発され、煩雑な抽出操作を必要とせず、精度も良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等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、ホルモンレ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、その中には本来のホルモン作用を増強する物質も存在する。たとえば DES はエストロゲンレセプターに結合し、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。

BPA も同様のメカニズムで作用し、妊娠中特に胎児にとっては低用量の BPA への曝露により、最近のマウス実験では、体重の増加と思春期発動の早期化(Howdeshell K.L.1999)やマウスの減数分裂時、染色体異数性の増加をもたらす(Hunt P.A. 2003)など生殖への影響にとどまらず胎児期から発達期の子供への多くの影響が報告されており、一方、尿道下裂はその発生機転から胎児期における内分泌環境が重要な役割をはたしていると考えられており、諸外国でも内分泌攪乱化学物質の影響を指摘する報告もみられる。本研究においては、尿道下裂児出産後かなり年数を経た母親が対象であったこと。また、きわめて少数の標本数で、ビスフェノール A という限定された測定物質のみの測定であり、結果としてパイロット的調査の範囲に限られたが、患児母と健常児母の間には有意な差は認められなかった。

今後はビスフェノール A 測定症例における妊娠歴、出産状況、病歴、食生活歴など測定値との関連性をデータ解析し、胎児・新生児への身体影響との関連性を分析することが重要である。

内分泌攪乱化学物質(いわゆる環境ホルモン)のヒトへ妊孕性ならびにヒト胎児、 先天異常に及ぼす影響に関する研究

研究班主任 住吉好雄(横浜市立大学医学部客員教授、
神奈川県労働衛生福祉協会理事、
婦人科部長)

研究担当者 平原史樹(横浜市立大学産婦人科教授)

1. 研究要旨

本邦の女性、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)の測定をおこなった。また対照として非妊娠女性の血中内分泌攪乱化学物質(ビスフェノールA)検出を試み解析した。その結果、妊娠中の母体血中ビスフェノールA濃度は平均0.338ng/mlであり、臍帯血中のビスフェノールA濃度(平均1.285ng/ml)と母体に比し有意に高値を示す一方、非妊娠女性のビスフェノールA値は(平均0.854ng/ml)であり、妊娠女性においては低値を示すことが判明した。

2. 研究協力者名簿

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长
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
春木 篤	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
菅原 智香	横浜市立大学産婦人科助手
森 千里	千葉大学大学院医学院教授
中館 俊雄	昭和大学医学部衛生学教授

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、本邦女性、妊娠女性の内分泌攪乱化学物質(いわゆる環境ホルモン)を測定し、その曝露状況を調査するとともに、胎児・新生児への影響、特に、ヒトにおける先天異常発生及び妊孕性に及ぼす影響・関連性の分析・解析をすることを目的とした。

4. 研究方法

横浜市立大学医学部倫理委員会において承認された研究計画のもと、妊娠初期より本研究内容に同意・承諾した女性を対象に妊娠初期(主に初診時)に目的の説明(文書)、同意を得た上で、アンケート調査(食習慣、環境ほか)を行うとともに、血液を採取保存(原則的に初診時、36週、分

娩時（産褥期も含めて）または流産，早産時）分娩時臍帯血 を採取保存し、内分泌攪乱化学物質であるビスフェノールAを測定した。

検体及び情報は各施設より回収（横浜市立大学医学部事務局にて）し、検体については、ビスフェノールAの測定分析を行った。なお、情報は事務局の責任のもとに守秘管理のうえ検討することとした。

前述の ， で得られた測定値に関しては、各々の現病歴等に基づく基礎情報、分娩（流産）時情報、新生児情報を考慮して、多因子のデータ解析・検討を行った。

先天異常児の母児症例の採血・測定を行い、検討した。

測定データの検討

測定法の精度を検討するため、少数例の検体を用いて本研究で用いるELISA法とHPLC法等の比較検討等を行った。

日本産婦人科医会において進められている全国規模の先天異常モニタリング調査システムを用いて全国規模における妊娠満22週以降の先天異常の頻度及び種別分類、また、内分泌攪乱化学物質（いわゆる環境ホルモン）との関連性が指摘されている先天異常（特に尿道下裂など）について、これら内分泌攪乱化学物質の有害因子としての可能性を勘案しつつ、検討をおこなった。

* なお、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あらかじめ確認した。本研究に用いる採血針，注射筒，保存容器，手袋等については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・承諾した非妊娠女性、妊娠女性の妊娠時血液、及び分娩時臍帯血において、ビスフェノールAの測定が終了した下記の検体群における結果を示す。

結果

< 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値 (n=3135)

平均±標準偏差 0.338 ± 0.304 ng/ml

検出感度以下 503 16.0%

2) 分娩児臍帯血中ビスフェノールA値 (n=792)

平均±標準偏差 1.285 ± 2.144 ng/ml

検出感度以下 100 12.6%

妊娠女性血中ビスフェノールA値，分娩児臍帯血中ビスフェノールA値の間における有意差を認めた。(p < 0.0001)

3) 対照非妊娠女性血中ビスフェノールA値 (n=49)

平均±標準偏差 0.854 ± 0.658 ng/ml

検出感度以下 0 0%

妊娠女性血中ビスフェノールA値との間における有意差。(p < 0.001)

4) 妊娠女性のうち生活環境アンケートに回答の得られた下記の群別ビスフェノールA値を示す。

肉食が多かった群 (n = 14)

平均 ± 標準偏差 0.371 ± 0.126 ng/ml

魚類が多かった群 (n = 14)

平均 ± 標準偏差 0.521 ± 0.385 ng/ml

妊娠女性血中ビスフェノールA値との間における有意差。(p < 0.05)

缶類を多くとった群 (n = 10)

平均 ± 標準偏差 0.355 ± 0.124 ng/ml

プラスチック容器入り食品を多くとる群 (n = 8)

平均 ± 標準偏差 0.474 ± 0.279 ng/ml

野菜を多く取っている群 (n = 24)

平均 ± 標準偏差 0.498 ± 0.328 ng/ml

妊娠女性血中ビスフェノールA値との間における有意差。(p < 0.05)

5) 分娩状況別ビスフェノールA値

男児出産母体 n = 441

平均 ± 標準偏差 0.446 ± 0.235 ng/ml

女児出産母体 n = 374

平均 ± 標準偏差 0.425 ± 0.205 ng/ml

男児臍帯血 n = 142

平均 ± 標準偏差 1.891 ± 2.970 ng/ml

女児臍帯血 n = 126

平均 ± 標準偏差 1.330 ± 2.059 ng/ml

初産母体 n = 236

平均 ± 標準偏差 0.465 ± 0.238 ng/ml

経産母体 (2-4回) n = 101

平均 ± 標準偏差 0.402 ± 0.181 ng/ml

初産臍帯血 n = 75

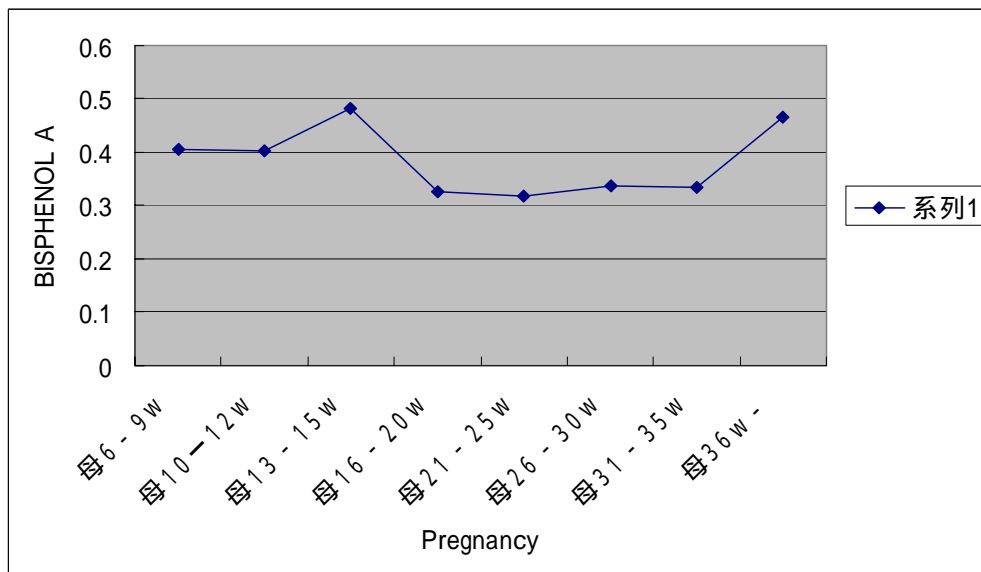
平均 ± 標準偏差 2.165 ± 3.393 ng/ml

経産臍帯血 n = 35

平均 ± 標準偏差 1.251 ± 2.633 ng/ml

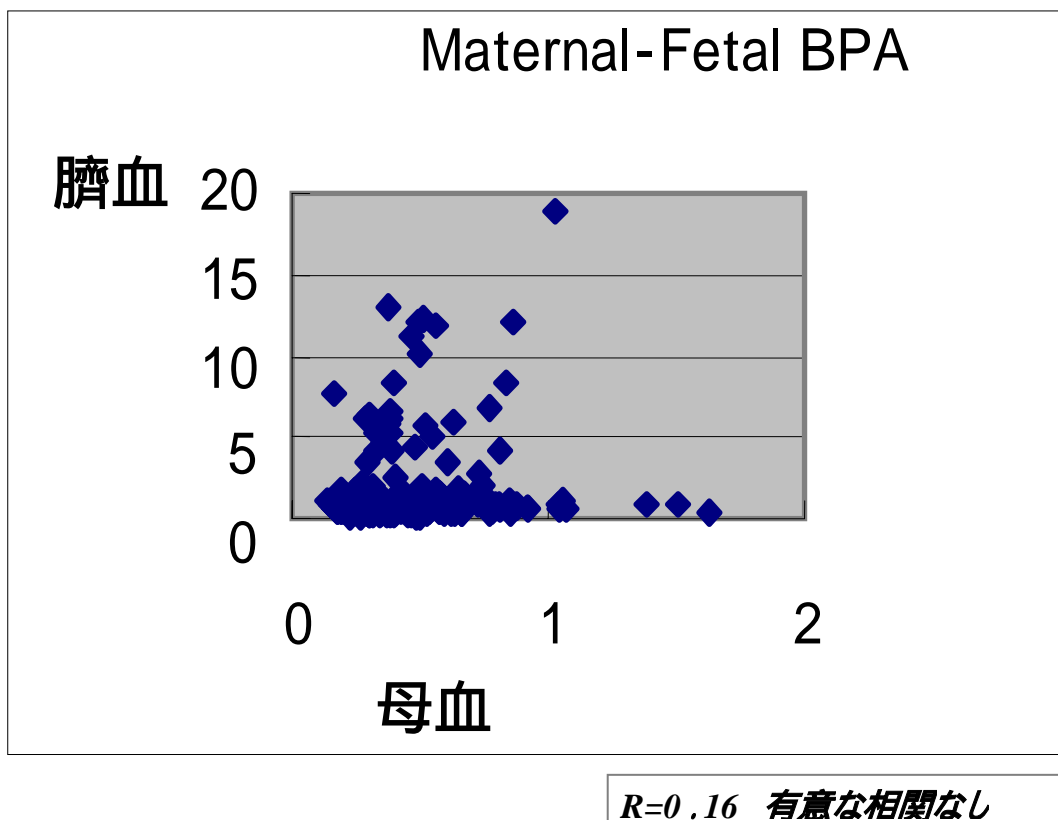
6) 妊娠経過にともなうビスフェノールA値の推移

妊娠初期にやや高めであったが、有意な変動はみられなかった。



7) ビスフェノールA母体値と臍帯血値の相関

ビスフェノールA値の母体 臍帯血中のビスフェノールA値との間には有意な相関はみられなかった。



8) 尿道下裂の発生推移

2001年1年間の本邦における尿道下裂児の発生率は出産児10000 対 4.8と前年(2000年)の3.0に比しさらに増加した。

9) 上記調査対象女性のなかから、先天異常症例の5例(Hypospadias, Cardiac malformation2例, Ear malf. NT)がみられており、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 ± 0.156 ng/ml であり、正常妊娠女性のデータと比較して有意に高い値であった。($p < 0.0001$)

6. 考察

形態的・機能的異常（先天異常）は出生時点で全新生児の約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、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、諸外国の報告等から内分泌攪乱化学物質との関与も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、さらには、2001年1年間の本邦における尿道下裂児の発生率は出産児10000対4.8とさらに増加した。

こうした、サーベイランスの研究から、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得、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。

測定の完了した検体の分析結果からは、ビスフェノールA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。一方、非妊娠女性の測定値に比較すると、妊娠女性のビスフェノールA値は低値であった。妊娠中のビスフェノールA値の推移については、大きな変動はみられなかったことから、妊娠初期より低値の傾向を示すことが示唆された。今後、産褥期、産後にわたり、ビスフェノールA値のフォローを行って、その推移を観察することも重要と考えられた。また、動物実験からも示された結果と同様に、われわれの得られたデータから、ヒトにおいても、胎児臍帯血のビスフェノールA値は高値であった。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将来必要と考えられた。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を仔細に分析することによりビスフェノールAと身体影響との関連性を分析することが可能と考えられ、今後、更なる分析が必要と思われ、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。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環境疫学的視点からの厳重な監視を行うこととしたい。

2002 年業績報告

7 . 学会発表

Hirahara F, Sumiyoshi Y, Yamanaka M, Sugawara T, Ishikawa H, Endoh M, Andoh N, Takahashi T: Fetal exposure to endocrine disruptors in Japanese pregnant women. CDC-ICBD Meeting, Atlanta, 2002, 9.

Hirahara F, Sumiyoshi Y, Yamanaka M, Endoh M, Ishikawa H, Sugawara T, Andoh N, Takahashi T, Mori C: Fetal exposure to endocrine disruptors during human pregnancy in Japan. 5th International symposium on environmental disrupters, Hiroshima, 2002, 11.

平原史樹, 住吉好雄, 山中美智子, 菅原智香, 石川浩史, 遠藤方哉, 安藤紀子, 高橋恒男, 森千里: 内分泌攪乱化学物質(環境ホルモン)とヒトの先天異常 - 妊娠女性1000名の測定調査とその追跡分娩結果より - . 第42回日本先天異常学会, 浜松, 2002, 7.

平原史樹: 環境ホルモンはヒトの先天異常発生に影響を与えているか? 第23回北陸先天異常研究会学術集会, 金沢, 2002, 11.

8 . 論文発表

Hirahara F, Sumiyoshi Y, Yamanaka M, Sugawara T, Ishikawa H, Endoh M, Andoh N, Takahashi T, Mori C: Fetal exposure to endocrine disruptors in Japanese pregnant women. Cong Anom, **42**: 257, 2002.

Gorai I, Tanaka K, Inada M, Morinaga H, Uchiyama Y, Kikuchi R, Chaki O, Hirahara F: Estrogen-metabolizing gene polymorphisms but not estrogen receptor gene polymorphisms are associated with the onset of menarche and years of menstruation in healthy postmenopausal Japanese women. J Bone Miner Res, **17**: S189, 2002.

Yamanaka M, Sumiyoshi Y, Sugawara T, Ishikawa H, Tanaka M, Asakura H, Ohmura H, Takahashi K, Sakamoto S, Hirahara F: A report from the Japan Association of Obstetricians and Gynecologists (JAOG) program of birth defects monitoring, a study and analysis of the efficacy of the folic acid campaign. Cong Anom, **42**: 256, 2002.

Miyagi E, Onose R, Suzuki R, Sugawara T, Sukegawa A, Hirahara F: Clinical evaluation of radical hysterectomy for invasive uterine cervical cancer. Int J Gynecol Cancer, **12**: 607, 2002.

Chaki O, Gorai I, Kurasawa K, Mochizuki K, Arata Y, Yoshikata H, Kikuchi R, Hirahara F: Bone markers predict future BMD of Japanese postmenopausal osteoporotic women with hormone replacement therapy (HRT) or bisphosphonate treatment. J Bone Miner Res, **17**: S319, 2002.

Chaki O, Gorai I, Yoshikata H, Kikuchi R, Hirahara F: Bone resorption markers predict bone mineral density in the treatment of Japanese postmenopausal osteoporotic

women with HRT or bisphosphonate. *Climacteric*, **5**: 193, 2002.

Udagawa K, Yasumitsu H, Esaki M, Sawada H, Nagashima Y, Aoki I, Jin M, Miyagi E, Nakazawa T, Hirahara F, Miyazaki K, Miyagi Y: Subcellular localization of PP5 TFPI-2 in human placenta: a possible role of PP5 TFPI-2 as an anti-coagulant on the surface of syncytiotrophoblasts. *Placenta*, **23**: 145-153, 2002.

Aoyama M, Setoyama T, Hashimoto S, Asami M, Hirabuki T, Yamanaka M, Toyoshima K, Itani Y, Goto A, Ohya Y : Prenatal diagnosis of a congenital mesoblastic nephroma : Ultrasonography and MRI findings. *Congenital Anomalies*, **42**: 262, 2002.

Yokoi N, Uemura T, Murase M, Kondoh Y, Ishikawa M, Hirahara F: A modified hMG-GnRH method for the induction of ovulation in infertile women with severe hypogonadotropic amenorrhea. *Endocrine J*, **49**: 159-164, 2002.

Sugawara T, Suzuki R, Onose R, Miyagi E, Nakazawa T, Hirahara F: Clinical pathological analysis of cervical cancer with pregnancy. *Int J Gynecol Cancer*, **12**: 592, 2002.

Murase M, Uemura T, Kondoh Y, Funabashi T, Hirahara F: Role of corticotropin-releasing hormone in ovarian steroidogenesis. *Endocrine*, **18**: 255-260, 2002.

Kurosawa K, Sasaki H, Sato Y, Yamanaka M, Shimizu M, Ito Y, Okuyama T, Imaizumi K, Kuroki Y, Nishimura G: Paternal UPD 14 is responsible for a distinctive malformation complex. *Am J Med Genet*, **110**: 268-272, 2002.

Segino M, Ikeda M, Ishikawa M, Sakakibara H, Murase M, Ishiyama T, Torii M, Hirahara F, Sato K: Cryopreservation of mouse germinal vesicle oocytes and ovarian tissues by vitrification. *Jpn J Fertil Implt*, **19**: 131-133, 2002.

Funabashi T, Mitsushima D, Nakamura T, Uemura T, Hirahara F, Shinohara K, Suyama K, Kimura F: Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) surge generator in female rats. *Progress in Brain Research*, **141**: 165-173, 2002.

Miyamoto T, Murakami M, Hayashi K, Saito K, Kigushi K, Nakayama H, Hirahara F, Kuramoto H, Shinozuka T: A phase I trial of weekly paclitaxel / carboplatin (TJ), administered as a second line chemotherapy in patients with recurrent epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*, **12**: 526, 2002.

平原史樹, 山中美智子, 住吉好雄: 胎児新生児腫瘍の疫学. *周産期医学*, **32**: 1057-1060, 2002.

高橋恒男: 「妊婦栄養指導の問題点」今日の問題点とは? - 産婦人科医の立場から - . *神奈川母性衛生学会誌*, **5**: 10-13, 2002.

毛利順, 長瀬寛美, 山賀明弘, 植村次雄: 成人女性に発症した陰核肥大の1例. *日産婦神奈川会誌*, **38**: 157-159, 2002.

山中美智子, 平原史樹, 住吉好雄, 朝倉啓文, 坂元正一: 先天異常のモニタリング - 日本産婦人科医会外表奇形等調査から - . *日本未熟児新生児学会雑誌*, **14**: 17-21, 2002.

山中美智子, 高橋恒男, 佐藤啓治, 中野眞佐男, 住吉好雄: 神奈川県における多胎分娩の実態調査. *日産婦関東連合地方部会会報*, **39**: 19-24, 2002.

内分泌攪乱化学物質のヒト先天異常発生に及ぼす影響に関する研究
先天奇形を指標とした環境モニタリング
- 尿道下裂患者の母親群におけるビスフェノールA濃度の検討 -

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

昨年度、尿道下裂患者の母親群で正常妊婦と比較して有意に血中ビスフェノールA (BPA)値が高いことを報告し、尿道下裂発生とBPAの関連性を示唆した。しかし、患者数が30例と少ないこと、妊娠していない正常対照婦人のBPA値の検討がなされていないという欠点があった。そこで本年度は尿道下裂児の母親数を増やし、かつ正常児のみを出産し、現在妊娠中でない婦人を新たに正常対照群として設定し、両群の血中BPA濃度を測定した。その結果、尿道下裂患者の母親群42例のBPA値は 0.91 ± 0.83 (0.20-4.45)ng/ml、正常対照群29例では 0.79 ± 0.76 (0.22-4.02)ng/mlで、両群間にBPA値の有意差は認められなかった。

2. 研究協力者

黒澤健司(神奈川県立こども医療センター遺伝科科長)
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

尿道下裂患者の母親群で、正常対照群に比して、血中BPA値が有意に高いか否かを明らかにする。

4. 対象と方法

対象はこども医療センターで診療している尿道下裂患者42例の母親42例、および同センター職員で、正常児のみを出産した経験があり、現在妊娠していない婦人20例と、平原らが収集した同様の婦人9例を合わせた29例である。正常対照群の調査に際しては、神奈川県立こども医療センターおよび横浜市立大学の両倫理委員会の承認を得た。方法は昨年と同様であり省略する。なお、正常対照婦人(非妊娠)への説明資料および同意書の書式を資料として添付した。

5. 結果と考察

1)疫学的検討

尿道下裂群と正常対照群(正常児およびその母親)との比較を表1に示した。出生体重は2351gで一般集団より低体重傾向を示した($p < 0.01$)。在胎週数は37.4週とほぼ正常週数に入っているものの、対照群と比較して早産傾向であった($p < 0.01$)。早産傾向を考慮しても、在胎週数以上に低体重傾向があり、子宮内発育遅延が確認された。これらは昨年、および一昨年から解析結果と矛盾しない。両群で出産時母年齢および同胞数に差はみられなかった。ただし、採血時の母年齢は正常対照群で有意に高かった。

2)尿道下裂児とその母親におけるビスフェノールA (BPA)

尿道下裂患者42例のBPAは、平均 1.14 ± 0.85 (0.23-4.12)ng/ml、母親群42例では、平均 0.91 ± 0.83

(0.20-4.45) ng/ml で、両者間に有意差は無く (p=0.20)、また相関も認められなかった。この所見は昨年度と同様であった。

3) 正常対照婦人群における BPA 濃度

対照群である正常児出産歴のある母親 (n=29) の BPA は 0.79 ± 0.76 (0.22 - 4.02) ng/ml で、尿道下裂児の母親群との間に有意差を認めなかった (p=0.63)。尿道下裂児の母親群、正常対照群共に飛び離れた高値を示す症例がそれぞれ 2 例と 1 例あり、それらを除いて両群を比較しても、やはり有意差は認められなかった (p=0.76)。この事実から尿道下裂児を出産した母親群で血中 BPA 値が高いとはいえなかった。

4) 一般対照妊婦と出産経験のある妊娠していない婦人の BPA 値比較

妊婦の血中 BPA 値は非妊婦の BPA 値より有意に低い (平原ら) が、その理由として、妊娠中は循環血液量が増えるために BPA 濃度が低下すること、および妊娠中に BPA が胎児移行することなどが考えられる。

表 1 尿道下裂症例の概要

	尿道下裂例 (42 家系)	対照群 (20 家系、正常児 38 例)	
母年齢 (出産時)	30.4 ± 4.0	28.2 ± 4.7	(p=0.03)
母年齢 (採血時)	34.0 ± 4.5	44.6 ± 9.5	(p<0.01)
出生体重	2351 ± 713	3264 ± 425	(p<0.01)
在胎週数	37.4 ± 2.7	39.5 ± 1.9	(p<0.01)
同胞数 (対象児を含む)	1.7 ± 0.6	1.9 ± 0.9	(p=0.31)

6. 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 日本公衆衛生協会

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尿道下裂児（対象児）およびその母親を対象とした尿道下裂の成因に関する調査です。これまでの研究から、尿道下裂児の母親の血清ビスフェノール A が有意に高いことが示されました。しかし、このことを確認するためには適切な対照群（コントロール）を置いて議論をする必要があります。今回、この対照群（コントロール）としてあなたに調査への参加をお願いする次第です。何卒、内容・主旨を御理解の上、御参加戴ければ幸いです。なおこの調査は、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	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) アンケート（わかる範囲で結構です）

下記内容について、アンケートを行います。

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(あなた自身)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

アンケート記入の後に、母親(あなた自身)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)の定量化が目的です。血液はこの研究目的の範囲で使用します。血液はどこの誰か分からないように、記号化(名前やイニシャルは使用しません)されて保存されます。

費用について

採血にともなう費用の負担はありません。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、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、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

解析結果はあなたに還元されません。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、採血後も可能です。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検体番号としてお知らせ下さい。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、提出願います。

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

私は、調査研究に関する説明を受け、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

氏名

住所

電話

第 2 章 出生性比調査

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）

1. 緒言

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、本研究は環境中の化学物質との関連性が疑われている出生性比の異常に関して市町村別に評価し、焼却場からのダイオキシン排出量が多かった市町村について化学物質との関連を考察することを目的とした。

平成13年度は、本事業の中で茨城県を中心に、市町村別出生性比の変動について調査を行った。ただし、北海道は市町村別ではなく保健所管轄地域単位であったこと、いくつかの市町村において、用いた資料の入力ミスと思われる部分があったことなどから、平成14年度は昨年度解析済みの県を含め、すべての都道府県を対象とした解析を行った。すなわち、1974年以降の年次別・市町村別・性別出生数について資料を収集し、市町村別の性比（実際には男児出生割合）の動向を解析した。さらに、年次別・都道府県別・性別死産数についても資料を収集し、出産性比の動向との関連を評価した。

2. 資料と方法

2.1. 資料

本年度、用いた資料は、厚生労働省統計情報部の人口動態統計資料（未掲載資料を含む）である。死産に関しては、人口動態統計中巻第7表、「妊娠満22週以後の死産数、性・母の年齢（5歳階級）・都道府県（13大都市再掲）別」を用いた（ただし1994年以前は妊娠満28週以後の死産数）。

2.2. 方法

平成13年度と同じく、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、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。）

解析には、コンピュータファイルとして入力した上記の資料を用い、統計パッケージSASを用いて各種統計量を計算した。

2.2.1. PMB

2.2.1.1. PMBの計算

すべての都道府県につき、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を計算し、その値と人口からPMBの95%信頼区間を計算した。「県全体のPMBが正しい値で、そのPMBという確率に従って各市町村における個々の出生の性が決定される」という仮定が正しければ、5%の市町村は、95%信頼区間に県全体のPMBを含まないことになる。そこで、各都道府県において各市町村のPMBの95%信頼区間を計算し、それが各都道府県全体のPMBを含まないほど高い市町村と低い市町村を抽出した。

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、合併後の市町の市町番号を用いた。逆に、新たに区として分割された場合もあるが、その場合は分割前の区で統一するか、市全体として計算した。

2.2.1.2. PMBの分布

各都道府県について、確率的にPMBが決定されるとすれば、95%信頼区間が都道府県のPMBを含まない市町村の数は、総市町村数の5%で、そのうち高値（信頼区間が都道府県のPMBよりも高い）市町村は2.5%、低値市町村も2.5%となることが統計的に期待される。その期待市町村数で、高めにはずれた市町村数、低めにはずれた市町村数それぞれを割った数を高値市町村指数、低値市町村指数とし、それらを計算する。これら指数は、1.0であれば、各都道府県の期待市町村数と一致する。もしも何

らかの原因でPMBが系統的に低くなっている市町村があれば、低め指数が1.0を超えることになる。

2.2.1.3. 焼却場からのダイオキシン排出量の多い市町村の解析

焼却場からのダイオキシン排出量の多い10市町村[志村岳編著, 1999]をとりあげ、それら市町村の95%信頼区間とその属する県のPMBとを比較した。また、各県ごとの、上述した3つの期間の市町村別PMB分布における、それら10市町村のPMBをその属する県のグラフ上で検討した。もしも焼却場からのダイオキシン排出量が出生性比に影響を与えているとすれば、これら10市町村はそれぞれの都道府県、期間において分布の左側に集まるはずである。

2.2.2. 死産男児割合 (proportion of male stillbirths=PMSB), 死産性別不詳割合 (proportion of unknown sex stillbirths=PUS SB)

2.2.2.1. PMSB, PUS SBの計算

1974年から1997年までの都道府県別死産の男子割合、性別不詳割合を求めた。死産男児割合 (proportion of male stillbirths=PMSB) は、男児数÷(男児数+女児数)と定義した。後期死産では性別不詳の割合が小さいので、影響は大きくないが、性比が男児数÷女児数で定義されていることから、それに対応させるために上記の定義とした。一方、性別不詳割合 (proportion of unknown-sex stillbirths=PUS SB) は、性別不詳数÷死産総数で定義した。

2.2.2.2. 都道府県・年次別のPMSB, PUS SB

都道府県・年次別に両者を計算した。また、各都道府県につき、PMSBの年次推移を回帰直線の当てはめ、その傾きの分布を評価した。

2.2.3. PMBとPMSBの関連

年次ごとにPMBとPMSBとの関連を相関係数によって評価した。もしも逆相関があれば、死産にしめる男児の割合が増加することによって出生性比が減少するということも考えられる。

3. 結果と考察

3.1. PMB

3.1.1. PMBの分布

市町村ごとのPMBを附録表1~47に示す。また、各都道府県において、95%信頼区間がその都道府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も表に示してある。3つの期間ともに95%信頼区間が都道府県の値を含まないほど低い市町村はなかった。2つの期間では、北海道札幌市(市町村番号01632)、愛知県岩倉市(23228)、三重県一志町(24403)、愛媛県魚島村(38349)の4カ所あったものの、そのうちの1つは年間出生数が10人にも満たない小さな村(魚島村)であり、それを除けば最近の2期間が低かったのは愛知県岩倉市のみであった。いずれの市町村も、ゴミ処理場が問題になってはいない。

図1,2にみられるように、95%信頼区間が都道府県のPMBを含まない、高値市町村指数、低値市町村指数に、高い値・低い値が同数程度散見される。しかし、第3期に低値市町村指数が3.0以上の千葉県、大阪府を調べても、95%信頼区間に県あるいは府の値を含まない市町村は、それぞれ鎌ヶ谷市、四街道市、光町、長南町、大多喜町と吹田市、摂津市、東大阪市、島本町であり、集積性があるとは考えられなかった。

3.1.2. 焼却場からのダイオキシン排出量の多い市町村の解析

1997年にダイオキシン排出量が非常に多いと報道された10市町村とは、排出量の多かった順に、兵庫県千種町、宮崎県北川町、長崎県小浜町、石川県珠洲市、千葉県御宿町、静岡県富士川町、宮城県中新田町、鹿児島県大口市、長崎県松浦市、佐賀県鎮西町である。このうち、県のPMBを含まないほど低い95%信頼区間を示したのは宮崎県北川町のみであり、逆に松浦市では第1期、第3期で県のPMBを含まないほど高い95%信頼区間を示した。それ以外はすべて95%信頼区間に県のPMBを含んでいた。

図3-1から3-9は、各県のPMBを昇順に並べたときに、問題となった市町村の占める位置を見たものである。宮崎県北川町は、県内でもっとも低いPMBを示した。しかし、排出量のもっとも多かった、兵庫県千種町では、3期ともに県内市町村の中では高い方に属していたので、少なくとも焼却炉からのダイオキシン排出量が多いことによって性比が低下するとは考えられなかった。

3.2. PMSB

3.2.1. 都道府県・年次別のPMSB, PUS SB

都道府県・年次別のPMSB, PUS SBを表1, 2に示す。PUS SBは、後期死産であるために全体として非常に低い割合であった。PMSBは、どちらかといえば安定しているようである。各都道府県の年次推

移を見るためにあてはめた回帰直線の傾きを見ると、概して傾きの0に近い都道府県が多いこと、38都道府県で回帰係数は負であったことが特徴的であった。5%水準で有意な正の傾きを示す都道府県は皆無であった。この分布は、去年の出生男児割合とは異なっている。出生男児割合では、傾き0を中心に、正負の傾きがほぼ同数存在した。この理由は不明であるが、死産男児割合が系統的に減少傾向であることは考えられる。人為的な変化としては、1995年から、それまで満28週以降であった後期死産の定義が満22週以降に変更されたことが挙げられるけれども、年次推移をグラフで観察する限り、そのことによる明確な変化は認められなかった。また、少なくともわが国において、選択的に男児を産もうという好みが最近強くなったとは考えにくい。遺伝的にやや弱いと考えられる男児の死亡が、周産期医療の発達により減少してきたのかも知れない。

3.3. PMBとPMSBの関連

表3に示すように、各年次で都道府県別のPMBとPMSBとの相関を見ても、一定の傾向は見られなかった。少なくとも後期死産によって出生性比が影響を受けているとは考えられなかった。環境要因との関わりからは、後期死産のみでなく、より早期の死産に関する知見も必要ではあるが、昨年報告したように、早期になるほど性別不詳が増加するし、報告されない死産も多くなるため、そのような例も逃さないような、染色体診断の可能な前向き追跡研究、あるいはサーベイランスを行わない限り、妥当性の高い評価は困難であろうと考えられる。

4. 文献

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.270，講談社，東京，1999．
本田靖．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．2002．

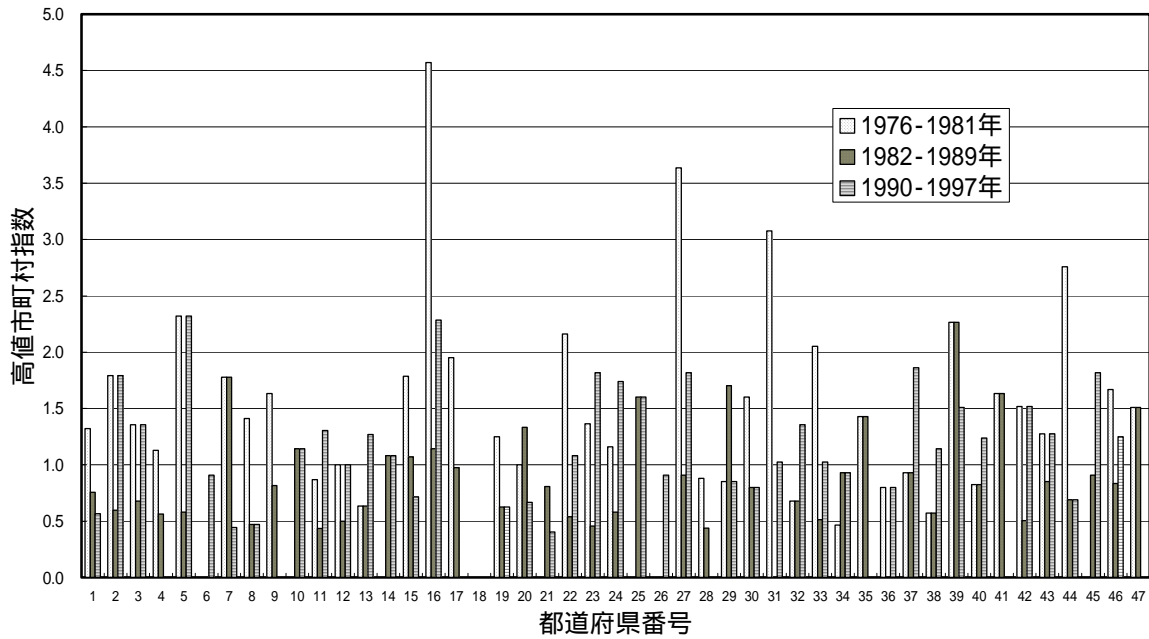


図1．期間別，都道府県別高値市町村指数*

* 都道府県のPMBが95%信頼区間の下になる市町村数の期待値に対する実際の市町村数。

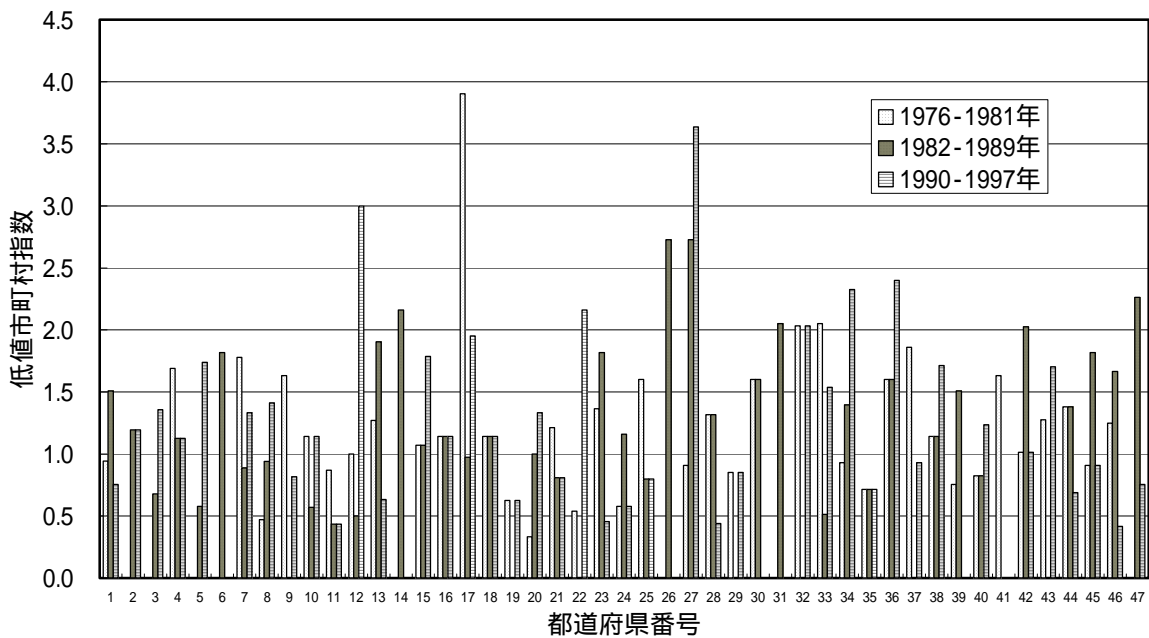


図2．期間別，都道府県別低値市町村指数