

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

平成12年3月

財団法人 日本公衆衛生協会

内分泌攪乱化学物質のヒトへの影響調査研究班

- | | |
|-------|------------------------------|
| 住吉 好雄 | 神奈川県衛生福祉協会産婦人科先天異常モニタリングセンター |
| 平原 史樹 | 横浜市立大学医学部産婦人科学 教授 |
| 黒木 良和 | 神奈川県立こども医療センター 病院長 |
| 岩本 晃明 | 聖マリアンナ医科大学泌尿器科学 主任教授 |
| 高橋 剛 | 聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院泌尿器科 部長 |
| 三浦 猛 | 神奈川県立がんセンター泌尿器科 部長 |

目 次

1. 内分泌攪乱化学物質のヒトへの影響調査研究	1
研究要旨	1
A. 研究目的	1
B. 研究方法	1
C. 研究結果	1
1) BPAの生体内動態	1
2) BPAのヒト検体中の濃度	2
3) 生殖器系への影響	2
4) 胎児期のエストロゲン暴露の影響	3
D. 考 察	3
E. 文 献	3
F. 研究論文発表	4
2. 妊娠女性の各種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	5
研究要旨	5
研究協力者	5
A. 研究目的	5
B. 研究方法	5
C. 研究結果	6
D. 考 察	7
E. 結 論	7
F. 研究発表	7
3. 尿道下裂の疫学的調査	12
研究要旨	12
研究協力者	12
A. 研究目的	12
B. 研究方法	13
C. 研究結果	14
D. 考 察	14
E. ま と め	14
F. 研究発表	14
文 献	14

4. 泌尿生殖器への影響について	28
研究要旨	28
研究協力者	28
A. 研究目的	28
B. 研究方法	29
C. 研究結果と考察	29
D. 結 論	29
E. 研究発表	30
5. 先天奇形を指標とした環境モニタリング	31
研究要旨	31
研究協力者	31
A. 研究目的	31
B. 研究方法	31
C. 結果と考察	31
(1) 1999年の先天奇形の発生状況	31
(2) 外性器異常の地域別発生状況	32
(3) 調査票の変更	32
(4) インフォームド・コンセントのあり方の検討	32
D. 結 論	33
E. 文 献	33
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	38
研究要旨	38
研究協力者	38
A. 研究目的	38
B. 研究方法	38
1. 一次調査	38
2. 二次調査	39
3. パイロットスタディ	39
C. 研究結果	40
1. 一次調査結果	40
2. 文献的調査結果	41
3. パイロットスタディの調査結果	41
D. 考 察	41
E. 結 論	43

1. 内分泌攪乱化学物質のヒトへの影響調査研究

研究者 住吉 好雄 (神奈川県衛生福祉協会産婦人科先天異常モニタリングセンター)

研究要旨

内分泌攪乱作用を有すると疑われる化学物質の一つであるビスフェノール A のヒトへの影響 (特に生殖器への影響) について研究を始めるにあたり、先人が行った研究成果について文献的考察を行った。ヒト以外の実験動物に与える影響については、多くの報告が見られるが、ヒトに対する影響に関する報告は数が少なくこれからのテーマであるが、男性への影響では

(1) 精子形成障害、(2) 精子数減少、(3) 尿道下裂の増加等が報告されている。一方女性への影響では、(1) 子宮内膜症の増加、(2) 乳ガンの増加、(3) 思春期の早期化などの報告がみられる。

A. 研究目的

内分泌攪乱作用を有すると疑われる化学物質としては多くの物質が挙げられているが、その中の一つであるビスフェノール A (BPA) はポリカーボネート、エポキシ樹脂等の原料モノマーとして使用されており、年産 20 万トンを超えているといわれる物質である。その樹脂で加工したプラスチックや缶詰の内張りなどから溶出する BPA は *in vitro* 及び *in vivo* の試験系で内分泌攪乱化学物質としての作用が疑われている。フォンサー等¹⁾ はマウスの系で胎児期に投与した微量の BPA が雌雄の生殖器発達に影響を与える可能性を示している¹⁾。そこで BPA がヒト生殖器にも同様に影響をあたえる事が考えられ、それらを調べるための方法を確立するために、現在までに報告された文献の調査を行った。

B. 研究方法

過去 10 年間に報告された BPA に関する文献のうち、BPA のヒトに及ぼす影響と関連すると思われる文献について検索を行った。

C. 研究結果

1) BPA の生体内動態

BPA のヒトでの作用を推定するには、生体内動態を知ることが必要である。ヒトにもっとも近いサルにおける BPA の吸収、排泄および血中動態についての検討では¹⁴C-BPA 100 μ g/Kg をサルに投与すると、そのほとんどは速やかに吸収され、そのかなりの割合は投与後 12 時間以内に尿中に排泄され、その割合は静脈投与では、雄で 73.7%、雌で 66.2%、24 時間では雄で 81.7%、雌で 74.3% 排泄され、経口投与では雄で 80.6%、雌で 81.9% と差はなかった。投与後 7 日間でも静脈投与では雄が 85.8%、雌では 78.8% であり、経口投与では雄が 84.8%、雌では 81.9% と差は見られなかった。以上の結果から 100 μ g/Kg でサルに経口投与された¹⁴C-BPA のほとんどは速やかに吸収され、かなりの割合は投与後 12 時間以内に尿中に排泄され、残りも主に尿中に排泄されることが判明している (H. Kurebayashi, 1999)

2)。ラットにおける実験では、BPAは肝臓内でグルクロン酸抱合され、主に胆汁中に排泄されるという(井上ら、1999)³⁾。

2) BPAのヒト検体中の濃度

従来BPA濃度の測定については、河川水等の環境試料ではGC/MS法による測定が行われ、その検出頻度が高いことが明らかになった。しかし生体試料による検討はほとんどなされていなかった。1999年栗林らによりヒト臍帯中のノニルフェノールおよびBPAのGC/MS法による濃度が測定、報告された⁴⁾。それによると臍帯9試料中BPAは6試料に検出され0.2~3.1ng/g-wetweightであったとしている。最近新たに開発されたELISA法による成人6例(男性4人、女性2人)の尿中BPAの値は6.0~504.1μg/g Creであった(臼杵ら、2000)⁵⁾。堤は同じくELISA法を用いて体外受精の卵胞液中BPA濃度を測定してBPAはすべての検体から検出され2.01±0.33(1.60~2.50)ng/ml存在したと報告している⁶⁾。

3) 生殖器系への影響

男性への影響として、Carlsenらは1992年、過去50年間に精子数が1940年 $113 \times 10^6 / \text{ml}$ から1990年には $66 \times 10^6 / \text{ml}$ へ、精液量は3.40mlから2.75mlへ減少し、この減少は泌尿生殖器の異常(潜伏精巣、尿道下裂や精巣癌)が不随して増加しており、男性性腺の機能に重大な影響力が加わっていることを示すものであるとした⁷⁾。次いで1995年Augerらもパリの正常な男性1351人の調査で、1973年から1992年までの20年間に精子数が1973年 $89 \times 10^6 / \text{ml}$ から1992年 $60 \times 10^6 / \text{ml}$ へ減少し正常な形の精子も年々0.1%減少しているが精液量には変化は見られなかったとしている⁸⁾。同じ地域の男性にこのような変化がみられていることから、何らかの影響即ち水道水の中の何らかの物質や、環境汚染物質の影響が考えられている。1997年Swanらは米国ヨーロッパ、西洋以外の国々で1930年から1990年の間に発表された56篇の論文の精子濃度の比較検討を行い、Carlsenらの発表以来の精子数の減少は採取方法、採取時期等の差異によるものではなく、明らかな減少で、その病因を幅広く研究する必要があるとしている⁹⁾。1997年Pajarinenらは、1981年から1991年の10年間のフィンランド人男性35歳~69歳の528名の司法解剖例からの報告で、正常精子形成率は56.4%から26.9%に減少し、精子形成の部分的あるいは完全停止の増加、精管のサイズの減少、繊維組織の増加、睾丸重量の減少等が見られ、これらはタバコ、アルコール、薬剤の使用量等とは関係なく、何らか他の原因によるものと考えられるとしている¹⁰⁾。1997年Paulozziらは米国の2つの先天異常サーベイランスシステムの成績から尿道下裂の1970年の値、20.2/1万と1993年の値、39.7/1万を比べると約2倍に増加しており¹¹⁾、この原因はこの時代に増加した何らかが考えられ早急に調査されるべきであるとしている。

女性への影響としては、Mayaniらの1997年の報告で、子宮内膜症44名の血中ダイオキシンを測定し18%に検出し0.6~1.2pptの範囲で、コントロール群35名の中1名、3%の検出率で0.4pptであったとしている¹²⁾。

1997年Herman-Giddensらはアメリカの17,077名の少女を調査し、3歳で乳房発達、および恥毛の見られたものは、白人で1%、アフリカーアメリカ人で3%、8歳では14.7%の白人に、48.3%のアフリカーアメリカ人に乳房発達および恥毛が見られた。平均年齢で見ると、乳房発達の開始は白人9.96歳、アフリカーアメリカ人8.87歳で、恥毛発達は白人

10.51 歳、アフリカーアメリカ人 8.78 歳、初経は白人 12.88 歳、アフリカーアメリカ人 12.16 歳で思春期の早期化現象がみられているとしている¹³⁾。

1996 年、Bernstein らは、乳ガンと経口避妊薬 (OC) の関連を、多くの文献をレビューし、初経前後から使用した場合と閉経前後からの使用者に乳ガンの増加が見られることを指摘している¹⁴⁾。

4) 胎児期のエストロゲン暴露の影響

1993 年 Sharpe らは、過去 30 ~ 50 年の間の現代の西洋風の食事は、内因性エストロゲンにさらされる量を増加し、その結果停留精巣や精巣癌になる確率を増加させたとしている。また合成エストロゲン (DES) は家畜業界では過去 20 ~ 30 年にわたり広く使用されていたが、DES を使用したヒト妊婦から生まれた女兒に腫瘍が発生することがわかって 1981 年ヨーロッパでは使用が禁止された。しかしエチニールエストラジオールは避妊ピルに含まれ過去 20 ~ 40 年にわたり広く用いられている。また先進諸国では牛乳が広く飲まれておりそれに含まれるエストロン硫化物は大人及び子供の腸管から吸収されている。これらエストロゲンやエストロゲン作用を持つ環境汚染物質を妊娠動物 (ラット) に投与すると、それから生まれた雄ラットの精子数が減少することも報告され、それはセルトリ細胞の減少が原因であることもわかってきた。このような動物実験の結果は当然ヒトにもみられるはずであるとしている¹⁵⁾。

D. 考 察

従来、内分泌攪乱作用を有すると疑われる化学物質の一つである BPA は、母体で代謝されやすく、胎児への移行はほとんど無いと考えられていたが最近の研究では BPA やノニルフェノールもヒト臍帯中や卵胞液中にも検出されることが確認された。このエストロゲン作用のある BPA のヒトに及ぼす影響、特に胎児期におけるヒトへの影響は重要で今後の大きな研究課題と考えられる。

E. 文 献

- 1) F. S. Vom Saal, 低用量の内分泌攪乱化学物質の作用、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、169-175, 1999 (京都)
- 2) H. Kurebayashi, et al. ビスフェノール A のサルにおける生体内動態、日本内分泌攪乱化学物質学会、第 2 回研究発表会要旨集、163, 1999
- 3) 井上博紀他、ラット肝灌流によるビスフェノール A 代謝解毒能、日本内分泌攪乱化学物質学会、第 2 回研究発表会要旨集、164, 1999
- 4) 栗林佐知江他、ヒト臍帯中のノニルフェノール及びビスフェノール A の濃度分布、日本内分泌攪乱化学物質学会、第 2 回研究発表会要旨集、212, 1999
- 5) 臼杵靖晃他、ELISA 法と HPLC 法によるヒト尿中ビスフェノール A の測定値の比較、*BIO Clinica*, 15(2) 55-58, 2000
- 6) 堤 治、環境ホルモンと生殖医療、日本内分泌攪乱化学物質学会、第 5 回講演会テキスト 10-21, 2000
- 7) Carlsen, E. et al. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years, *BMJ*, 305:609-613, 1992

- 8) J. Auger, et al. Decline in semen quality among fertile men in Paris during the past 20 years, *New Engl. J. Med.*, 332:281-285, 1995
- 9) S. Swan et al. Have Sperm Densities Declined? A Reanalysis of Global Trend Data, *Env. Health Perspectives*, 105:1228-1232, 1997
- 10) J. Pajarinen, et al. Incidence of disorder of spermatogenesis in middle aged Finnish men. 1981-91: two necropsy series, *BMJ*, 314:13-18, 1997
- 11) L. J. Paulozzi, et al. Hypospadias Trends in Two US Surveillance Systems, *Pediatrics*, 100:831-834, 1997
- 12) A. Mayani et al. Dioxin concentrations in women with endometriosis, *Human Reprod.* 12: 373-375, 1997
- 13) M. E. Herman-Giddens et al. Secondary sexual Characteristics and Menses in Young Girls Seen in Office Practice, *Pediatric* 99: 505-512, 1997
- 14) L. Bernstein et al. *Cancer epidemiology and prevention-Exogenous Hormones*, 2nd edition, 465-470, Oxford Univ. Press
- 15) R. M. Sharpe et al. Are estrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract? *The Lancet*, 341: 1392-1395, 1993

F. 研究論文発表

1. 住吉好雄、マタernal PKU-産婦人科との連携について、日本マス・スクリーニング学会誌、9:1, 29 - 32, 1999
2. 住吉好雄他、わが国の先天形態異常、産科と婦人科、7:7, 871 - 881, 1999
3. 住吉好雄、葉酸の神経管欠損症予防効果、日本医事新報、No 3923. 105. 1999
4. 住吉好雄他、先天異常モニタリング、産婦人科治療、78:168 - 172, 1999

2. 妊娠女性の各種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

研究班主任 住吉 好雄 (神奈川県衛生福祉協会産婦人科先天異常センター)
研究者 平原 史樹 (横浜市立大学医学部教授)

研究要旨

先天異常サーベイランスによる調査手法を用いて本邦における先天異常の実態有無、また、その背景因子として各種内分泌攪乱化学物質(いわゆる環境ホルモン)との関連性を調べることによりこれら内分泌攪乱化学物質(いわゆる環境ホルモン)を含む有害因子の存在につき検討を試みた。さらに妊娠初期女性の内分泌攪乱化学物質(いわゆる環境ホルモン)の測定とその意義に関する分析をおこなうため、調査様式、検査方法のプロトコールの検討を行った。

研究協力者

氏名	所属施設名	職名	備考
平原史樹	横浜市立大学産婦人科	教授	産婦人科学、臨床遺伝学 横浜市大昭52年
高橋恒男	横浜市立大学産婦人科	助教授	周産期学 横浜市大昭51年
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	周産期学、臨床遺伝学 山形大昭和59年
森 千里	千葉大学医学部	教授	解剖学、発生生物学、 旭川医大昭和59年

A. 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、環境因子中の有害因子との関連性を明らかにすることを目的に本研究は計画された。さらに妊娠初期の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)の測定ならびにその解析に関する調査様式、検査方法のプロトコールの検討を行うことも目的とした。

B. 研究方法

日本母性保護産婦人科医会(日母)外表奇形等調査による先天異常発生状況を検討した。対象は在胎週数満22週以降の出産児の、出産後7日以内に確認された外表奇形であり、日母外表奇形等調査表による検討を行なった。

妊娠初期女性の内分泌攪乱化学物質(いわゆる環境ホルモン)の測定ならびにその解析

に関する調査様式、検査方法等のプロトコールの検討を行い適切な調査項目の分析をおこなった。

C. 研究結果

1. 日母外表奇形等調査；1998年1月1日より、1998年12月31日までに出生した外表奇形等調査結果から先天異常児は、出生児総数96,303児のうち1449児(1.50%)であった。本調査により全国出生児の約10%を把握、モニターしたことになる。

また妊娠中に診断される先天異常症例が増加しており、1998年度の症例においては全1,449児のうち、556児(38,4%)が出生前に判断されている。各外表奇形の内訳等については附表にまとめてあるが、心室中隔欠損が最も多く、ついで口唇・口蓋裂、ダウン症、水頭症、動脈管開存等が高頻度発生奇形であった。一方、この27年間の動向に着目すると、水頭症、尿道下裂、二分脊椎に増加傾向がみられた。

2. 妊娠初期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)の測定ならびにその解析に関する調査様式、検査方法等のプロトコールの検討を行い下記項目の調査を行うことが適切との結果がえられた

インフォームドコンセントのもとに

本邦妊娠可能年齢期女性の生活環境、既往歴の基礎調査

アンケート調査(病歴、妊娠歴、食習慣ほか)

月経周期、排卵障害の有無等の検討

尿採取(初診時, 36週, 分娩時, または流産, 早産時) 10ml

妊娠初期末梢血 10ml

分娩時臍帯血 10ml

分娩(流産)時情報, 新生児情報を分析

生活様式、居住地区等との関連性の検討

また、対象施設としては

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

神奈川県立こども医療センター

他横浜市立大学医学部協力病院

さらに分析 検体, 情報は各施設より回収

(横浜市立大学医学部事務局にて)

情報は事務局の責任のもとに守秘管理

検体の測定分析をおこなう

データ・結果は各施設から個人情報開示を請求する個人へは通知

分析予定内分泌攪乱化学物質としては

ビスフェノール A

ノニルフェノール

ほかを検討とすることとした。

以上を各協力施設におけるIRBにおいて検討をおこない、了解をえた後、実施することとすることが必要要件との結果がえられた。

D. 考 察

日母調査における先天異常児の発生状況は1998年度のモニタリング集計分析からも例年の結果に比し多少増加傾向を示したが、1997年より新たに心奇形マーカーを調査項目に加えたこともあったため、これらの心臓の先天異常の報告が従来に比し増加し、結果として全体の奇形率の若干の増加となったものと思われる。しかしながら、これらの変動が調査手法の変更による人為的なものか、真の増加か、を十分慎重に見極める必要があり、さらに監視体制を整え追跡する必要があると考えられた。

一方水頭症等の一部の先天異常は日本母性保護産婦人科医会調査において増加傾向がみられているが、超音波診断法の進歩によるものと推定される。さらに、尿道下裂についてはいわゆる環境ホルモンとの関連性が話題となっているが日本母性保護産婦人科医会先天異常モニタリングでもここ2-3年の増加傾向がみられており、今後慎重な調査・監視体制（先天異常以上モニタリング体制）の維持が必要と考えられた。その一環として、今回検討された妊娠初期女性の内分泌攪乱化学物質（いわゆる環境ホルモン）の測定ならびにその解析は決して短期的には結論は求められない性格の研究といえるがきわめて重要と考察された。

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催奇形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は極めて重要なことであり、今後も厳重な監視を行うこととしたい。

E. 結 論

先天異常サーベイランスによる調査手法を用いて本邦における先天異常の実態有無を調べたところ、1998年1月1日より、1998年12月31日までに出産した外表奇形等調査結果から先天異常児は、出産児総数96,303児のうち1449児(1.50%)であった。また妊娠中に診断される先天異常症例が増加しており、1998年度の症例においては全1,449児のうち、556児(38.4%)が出生前に判断されている。各外表奇形の内訳等については、心室中隔欠損が最も多く、ついで口唇・口蓋裂、ダウン症、水頭症、などであった。また、その背景因子として各種内分泌攪乱化学物質（いわゆる環境ホルモン）との関連性を調べる研究調査計画を作成した。

F. 研究発表

平原史樹、住吉好雄、田中政信、朝倉啓文、水口弘司、

先天異常モニタリング、産婦治療、74: 466-472、1997

住吉好雄、平原史樹、水口弘司、田中政信、先天異常モニタリング、

産婦治療、75: 87-94、1997

平原史樹 神経管奇形の発生と動向 こども医療センター医学誌

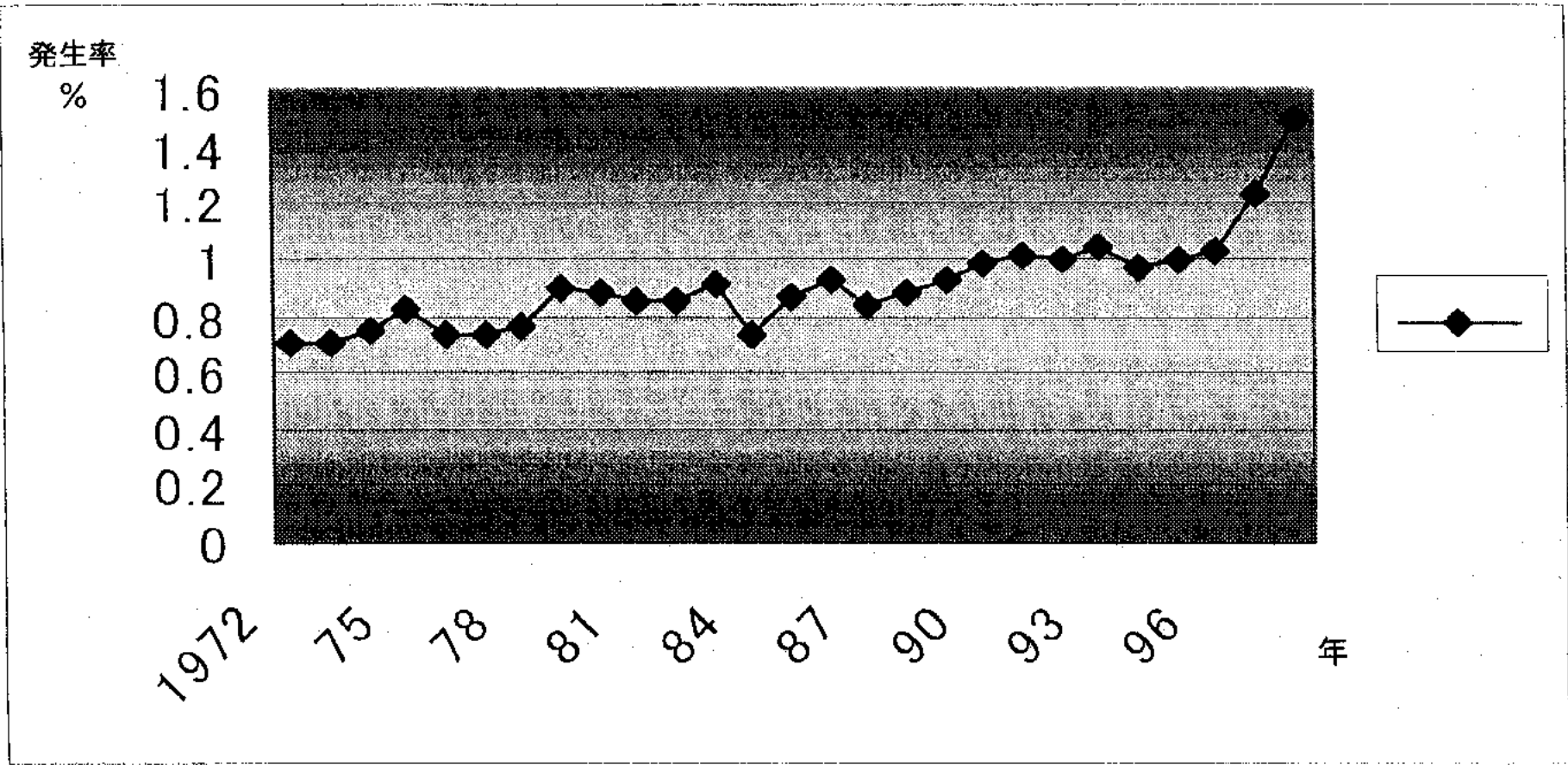
28: 193-196, 1999

平原史樹、住吉好雄、鈴木恵子、松本博子、山中美智子、田中政信、

本多洋、坂元正一、本邦における先天異常発生の状況と

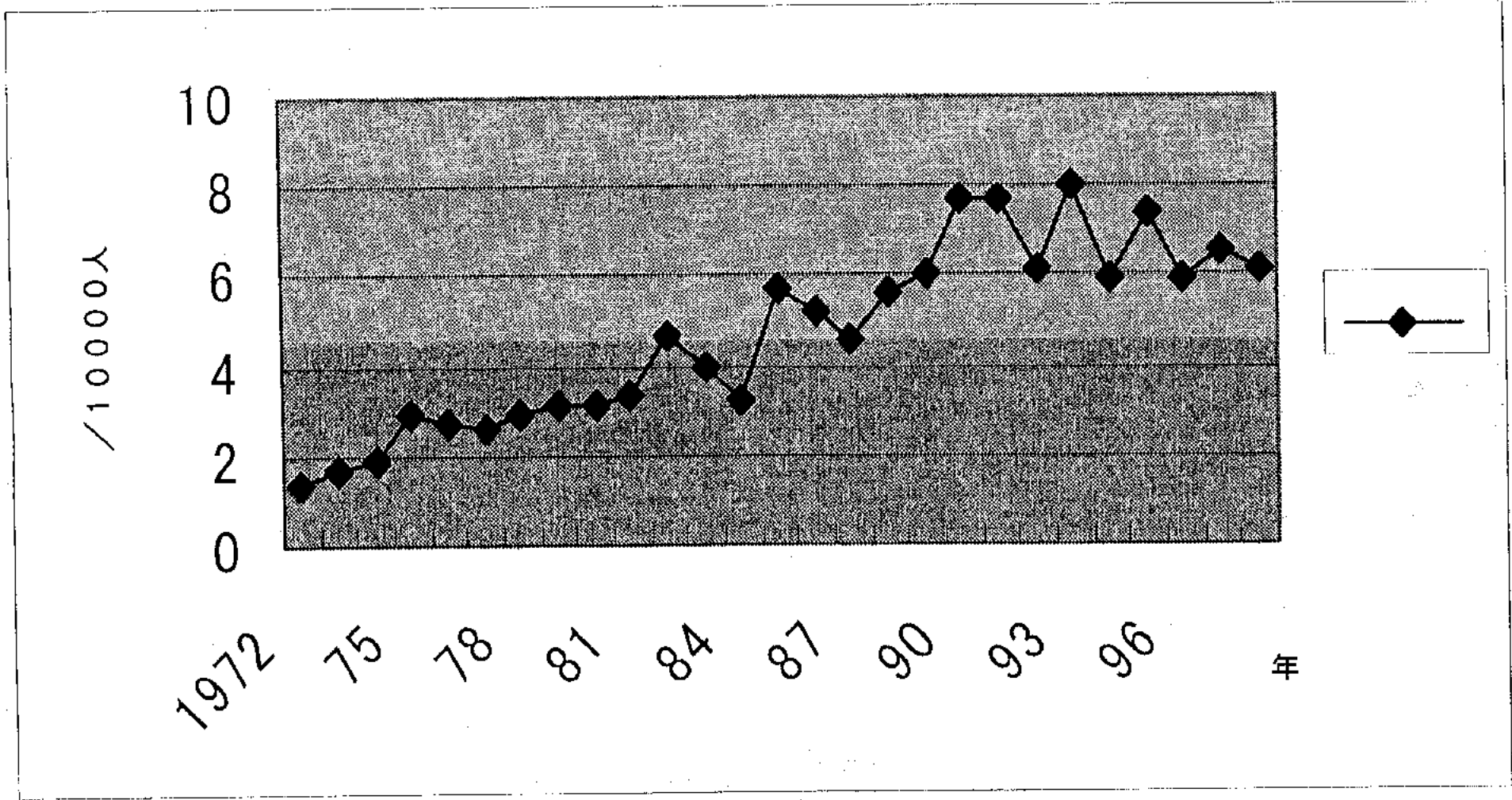
その推移 日本児薬理学会誌 12: 64-66, 1999

Incidence of congenital anomalies

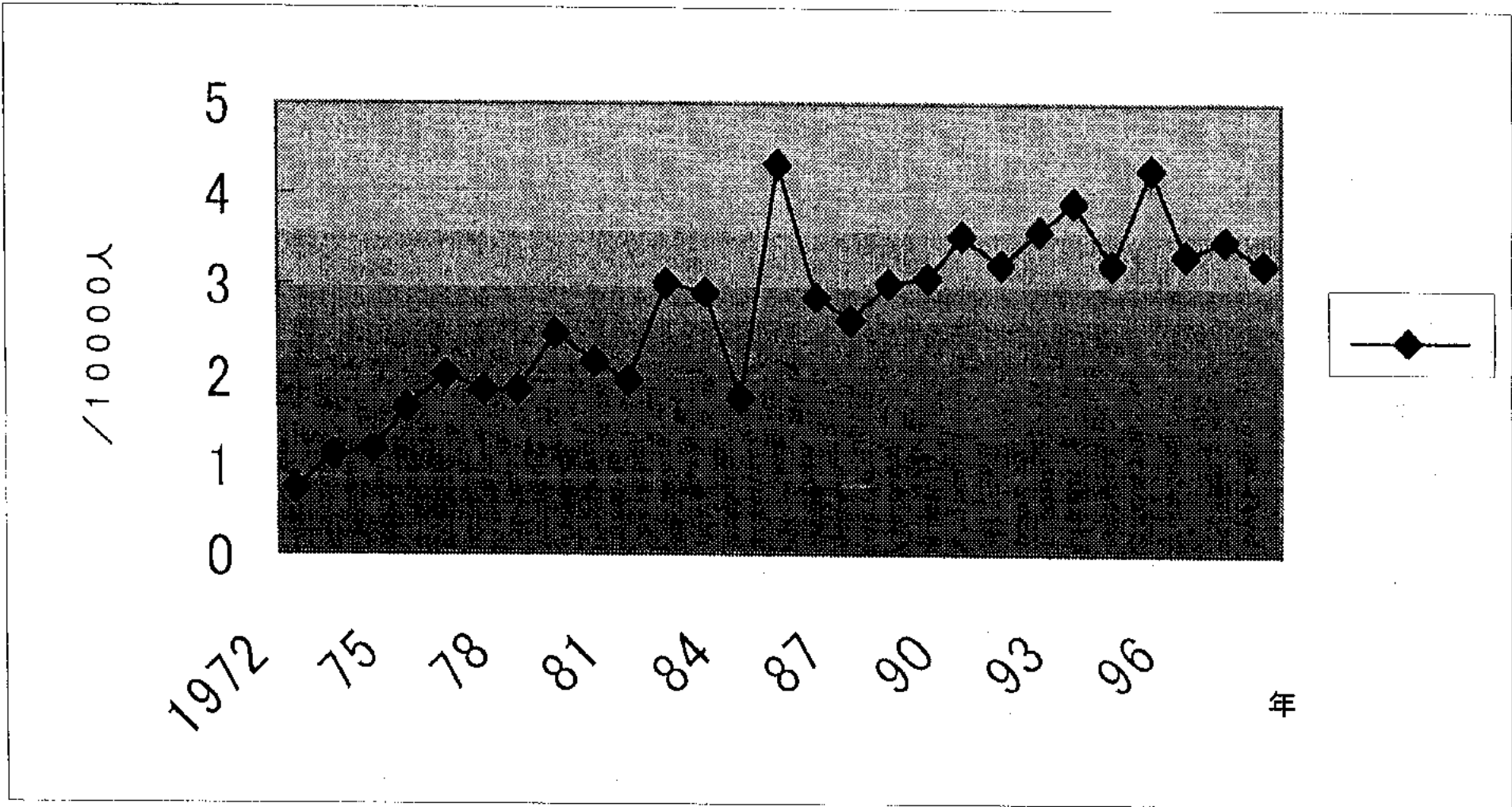


Hydrocephalus

-6-

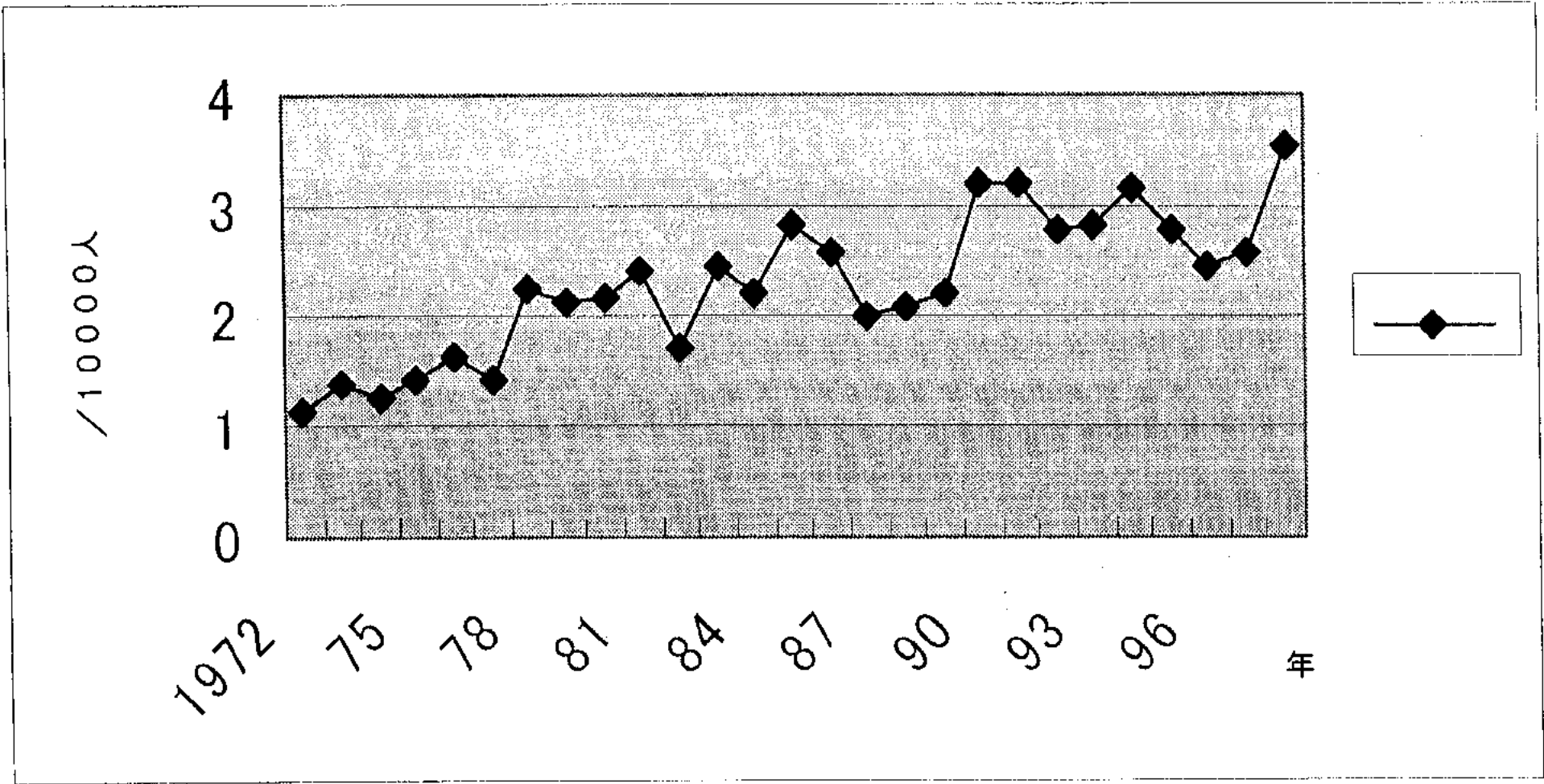


Spina bifida



Hypospadhis

-II-



3. 尿道下裂の疫学的調査

研究者 高橋 剛 (聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院 泌尿器科 教授)

研究要旨

胎児期テストステロンにより発生、下降が誘導される男性性腺、外生殖器は内分泌攪乱化学物質による影響が最も予想されるところである。そのうち尿道下裂は小児で比較的頻度の高い疾患であるので、疫学的調査が世界規模で行われている。現在までの情報ではこの疾患が1980年代をピークとして増加したとの報告がイギリス、アメリカより出されている。しかし今までのところ内分泌攪乱化学物質がヒト先天奇形を発生させたとの因果関係をはっきりと証明づける報告はない。このため本邦における尿道下裂患者を対象にその周産期の実状、患者の両親の環境、生活習慣を調査し外因性内分泌攪乱化学物質との関連を全国アンケート調査方式で検討した。疫学的に有意な結果を得るために全国になるべく多数の調査拠点をおき、無記名郵送アンケート方式で回答を収集して解析した。

研究協力者名

西田 茂史	(聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院)
山川 克典	(聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院)
萬谷 嘉明	(慈誠会 猪又病院)
並木 幹夫	(金沢大学医学部)
後藤 隆文	(国立岡山病院小児医療センター)
松田 淳	(明和会中通総合病院)
河内 明宏	(京都府立医科大学)
伊津野 孝	(東邦大学医学部)
岩本 晃明	(聖マリアンナ医科大学)

A. 研究目的

尿道下裂は外尿道口の位置異常という形での異常のみでなく、排尿、性交障害が起こり、放置すれば男子の人生を狂わす重大な疾患である。尿道下裂については小児泌尿器科領域の臨床面では形態学的、内分泌学的なことや手術的治療法についての数多くの論文や発表がみられている。しかし近年この疾患が増加しつつあること、その要因について内分泌攪乱化学物質(いわゆる環境ホルモン)の関与が疑われるとの論文が相次ぎ、今までと異なる新たな局面から疫学的に解析されるようになってきた^{1), 2), 3), 4)}。

尿道下裂については以前より家族性の発症が知られていた。今までの統計学的解析では同朋発生率は14%で、患者の父に同じ疾患のみられた率は8%であった⁵⁾。このため遺伝性素因による発症として各方面から調査されてきた。尿道下裂血縁者にはそのほかさまざまな先天性生殖器異常をおこすことが知られている。例えば尿道下裂患者の父には停留精巣や精索静脈瘤、陰囊水腫の発症がみられるという。さらにアメリカでの調査では、尿道下裂患者の父親の精液を調べたところ精子数が100万/ml以下の乏精子症が50%にみられ、そのうち10%は奇形率が20%以

上であった。ハンガリーで同様の調査でも精子運動率の低下と高奇形率を尿道下裂患者の父親にみている³⁾。これらのことは尿道下裂発生素因のみでなく、ほかの生殖器奇形の発生の素因になり得ることを示唆している。一方外的環境要因が尿道下裂発症に関連あると考えられはじめたのは最近のことである。関連性を考えている研究者は一般的環境の下で用いられている物質、例えば農薬や合成樹脂製品などから意識せずに体内に取り込まれてしまう物質に疑いをもっている。そのような物質は人体内においてエストロジェンまたはアンドロジェン様の作用またはそのブロッカー作用等をもつという。

尿道下裂発症にこの環境中の物質が関与しているのではないか、ということに関心が持たれてきた理由は近年疫学的調査で発生率に増加傾向がみられているとの報告があるからである⁴⁾。アメリカのサーベイランス調査結果では1970年から1993年までで尿道下裂頻度が2倍に増加している⁵⁾。イギリスでは尿道下裂、停留精巣ともに増加傾向をみており、尿道下裂では1980年代に発生した頻度は出産1万につき20～25人となり1970年の4倍になっている^{6),7)}。このような増加傾向に対して集計上の問題も上げられている。すなわちこれら統計は日常の医療記録より得られるが、近年の分は、問題となる疾患に注目し気をつけてみるようになったため数値が上がってきたという批判である⁸⁾。また今まで見過ごしていた軽度、中等度のものをより多くピックアップするようになったのではないかという意見もある。一方本邦統計は数少なく日本母性保護産婦人科医会の先天異常モニタリングが唯一の全国規模のものといえる⁹⁾。これによれば尿道下裂は1978年の出産1万に対し2.24人から20年後の1997年2.58人とわずかな増加傾向をみている。しかしこの頻度は各国統計に比較すると著しく低い⁹⁾。

一方これら増加傾向とは逆の結果を示す報告もある。フィンランドでは尿道下裂発生率は少なく、国際サーベイランス調査でも1985年以後は増加傾向はみられないとしている¹⁰⁾。本邦では黒木が神奈川県統計より1981年から1990年まで増加はみられず、1990年以降からはむしろ減少傾向に転じていると報告している¹¹⁾。ただ欧米での上昇傾向の起点が1960～1970年代であり、その時期の本邦調査がなく1980年以前に本邦でも欧米と同様の発生増加の山があったかは不明である¹¹⁾。摂取する食品や嗜好品の調査では最近イギリスからの報告がある。それによるとタバコ・アルコール・ピル服用などは差がなかったが、野菜を主な食事とする母親に尿道下裂発症が有意に高かったという¹²⁾。このことから多量の野菜を摂取するベジタリアンが内分泌攪乱化学物質を体内に蓄積し胎児に影響したとの可能性を示唆している。

一方、本邦ではこれらリスクファクターに関する調査が殆どなされておらず環境因子の奇形発生に及ぼす影響については全く不明である。そこですでに発見されている尿道下裂患者を対象にその周産期の環境、患者の両親の生活習慣を調査し、外因性内分泌攪乱物質の関与を考察することを目的とする研究を立案した。

B. 研究方法

日本小児泌尿器科学会員のうち外科系学会員の所属する112施設を協力施設とした。この協力施設を拠点とし担当医から患者両親に調査質問用紙を手渡すようにした。両親は家庭に持ち帰り無記名で記入の上他人の目に触れることなく密封し郵送にて事務局に返送されるという手順のアンケート調査システムを設定し質問21項目の調査質問用紙を作製した。対象年齢はおおむね3才までとした。このような要項で調査期間を1年間とし、平成11年度に調査を実施した。

(倫理面への配慮)

本調査は担当医から患者家族へ質問用紙が手渡されるが、その後の個人情報保護は保護されるようにした。質問内容で個人を特定出来るものはなく、回答の有無も担当医には知られないため、何ら不利益をこうむることはない。手渡す現場でも調査は任意であることを明言し、返送は事務局への郵送であるのでここでも任意的になるようにしている。統計解析上では個人を特定出来るデータは項目にない。

C. 研究結果

回収数と、集計結果を報告する。

回答総数295件、調査質問表の起源施設は別表の通りである。

このうち出生時の身長については最小30.0cm、最大59.0cm、平均45.3cm。体重は最小610gr、最大4984gr、平均2350grであった。単胎、多胎の実数は、単胎277人、双生児18人、三つ子以上0人であった。

D. 考 察

今回臨床の現場に居る医師を協力者とする全国にまたがる拠点施設での尿道下裂患者両親についてのアンケート調査を行った。回収数295件は小児泌尿器科学会の統計による年間総手術数推計544件の54%にあたり期間終了時に十分な症例数を得られるものと予想される。また協力施設もほぼ全国に分布し本邦での本疾患の実態を解明する上で有意義なものとなることが予測される。

E. まとめ

外因性内分泌攪乱化学物質の影響を考察するため尿道下裂患者および両親の周産期および出産前の生活を調査した。

F. 研究発表

高橋 剛、岩本晃明：内分泌攪乱化学物質の男性性腺・生殖器への影響、産婦人科の実際(増)、In print, 2000.

文献

- 1)Toppari J,Larsen JC,Christiansen P,Giwercman A,Grandjean P. et al :
Male reproductive health and environmental Xenoestrogens. Environmental Health Perspectives 104:Supp4,741-776,1996
- 2)Paulozzi L : International trends in rates of hypospadias and cryptorchidism.
Environmental Health Perspectives 107(4):297-302,1999
- 3)Toppari J,Skakkebaek NE : Sexual differentiation and environmental endocrine Disrupters. Clinical endocrinology and metabolism 12(1):143-156,1998

- 4)Paulozzi L.J,Erickson j,Jackson RJ : Hypospadias trends in two surveillance systems *Pesiatrics* 100:(5)831-834,1997
- 5)Paulozzi L.J : Is hypospadias an "Environmental" birth defect : Dialogues in *Pediatric Urology* 23(1):3-4,2000
- 6)住吉好雄、平原史樹、朝倉啓文、田中政住 : 先天異常モニタリング。産婦人科治療 75:87-94,1997
- 7)黒木良和 : 先天奇形を指標とした環境モニタリング。環境庁先天奇形サーベイランスに関する調査研究報告書 第二章,1999
- 8)North K,Golding J et al : A maternal vegetarian diet in pregnancy is associated with hypospadias. *BJU international* 85:107-113,2000
- 9)折原精一 : 尿路・性器の発生と奇形。標準泌尿器科学 第五版 : 116-123,医学書院, 1998
- 10)Weidner,I.S.,Moller H.,Jensen T.K.,Skakkebaek NE : Risk factors for cryptorchidism and hypospadias *JU* 161:1606-1609,1999
- 11)Barthhold JS,Knyger JV,Derusha AM,Dual BP,Jednak R,Skafar D.F.Effects of an Environmental Endocrine Disruptor on Fetal Development,Estrogen Receptor α and Epidermal Growth Factor Receptor Expression in The Procine Male Genital Tract. *J Urol* 162:864-871,1999
- 12)Fredell L,Lichtenstein P,Pedersen NL,Suensson J,Nordenskjold A: Hypospadias is related to birth weight in discordant monozygotie twins *J Urol* 160:2197-2199,1998
- 13)Hadziselimovic F.H. : Placental estradiol : an ostensible etiologic factor of human cryptorchidism.*Dialogues in Pediatric Urology* 23(1):4-5,2000

+++++
お子様に関する
アンケート調査質問表
+++++

これはお子様の今回の病気(尿道下裂)の発生原因を調べ、環境からの影響はあるのかを調査するためのものです。あなたが記入された内容は医学統計以外に用いることは決してありません。記入は今回一回限りですので、正確にご記入くださるようお願いいたします。なお本文中の呼び方は次のようにしてあります。

- ・ 本人 (病気のお子様)
- ・ 母、父 (本人の両親)
- ・ 兄弟 (本人の兄弟)

回答は、○で囲むか () 内に記入してください。

事務局：〒241-0811 神奈川県横浜市旭区矢指町1197-1
聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院
泌尿器科内
内分泌攪乱科学物質影響調査研究班

1. 現在、通っている病院名

- ・ () 病院
- ・ () 科
- ・ 本人のイニシャル ()

例：日本太郎 (N. T)

本人(お子様)に関すること

2. 生まれた時の身長・体重を教えてください。

- ・ 体重 () グラム
- ・ 身長 () センチ

3. 本人の出産前に今まで出産したことがありますか

- ・ いいえ
- ・ はい

(3. で「はい」と答えた方のみ次の4. の設問にお答えください)

4. 本人を含めて兄弟・姉妹は何人ですか

() 人

5. 本人は妊娠満期で生まれましたか

- ・ はい
- ・ 満期前 () 週早目)
- ・ 満期後 () 週早目)

6. 本人は単独で生まれましたか

- ・ はい
- ・ 双子
- ・ 三つ子
- ・ その他 ()

12. 妊娠するまでに何か病気の治療を受けたことがありますか

- ・ いいえ
- ・ はい 具体的に ()
- ・ 治療を受けた期間は () 日間

13. 妊娠するまでにホルモン剤、ピルなどを飲んだことがありますか

- ・ ない
- ・ ある 薬の名前 ()

14. 妊娠するまでに何か手術を受けたことがありますか

- ・ いいえ
- ・ はい 具体的な内容 ()

15. 妊娠中に家事以外の仕事をしていましたか

- ・ いいえ
- ・ はい
 - ・ 週 () 時間
 - ・ 不規則
 - ・ わからない

16. 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

- | | |
|--------------|---------------------|
| ・ 骨盤の感染または炎症 | ・ 卵管の炎症 |
| ・ 卵巣嚢腫 | ・ クラミジア感染 |
| ・ 淋病 | ・ 膣の分泌異常、または真菌のおりもの |
| ・ 子宮内膜症 | ・ 甲状腺疾患 |
| ・ 糖尿病 | ・ 子宮筋腫 |
| ・ 破裂した虫垂炎 | ・ その他 |

17. 妊娠中に何か薬を服用したことがありますか

- ・ 特にない
- ・ 流産防止の薬 () 日分
- ・ 痛み止めの薬 () 日分
- ・ 風邪薬 () 日分
- ・ 喘息の薬 () 日分
- ・ 抗生物質 () 日分
- ・ ビタミン剤 () 日
- ・ ホルモン剤 () 日分
- ・ その他

18. 妊娠中に次のことを何回受けましたか

・レントゲン検査 () 回 ・超音波検査 () 回 ・MRI検査 () 回

19. 本人を出産したときなにか治療を受けていましたか

・いいえ

・はい 内容 ()

父母に関すること

20. 次の質問にこたえてください

・生まれた土地

父：() 県 () 市 母：() 県 () 市

・そこは何年住んでいましたか

父：() 年 母：() 年

・今住んでいる場所

父：() 県 () 市 母：() 県 () 市

・そこは何年住んでいますか

父：() 年 母：() 年

・今まで一番長く住んでいた場所

父：() 県 () 市 母：() 県 () 市

・本人が生まれたとき父母の年齢は

父：() 才 母：() 才

・父母のここ2年間の健康状態は

父：良い・普通・悪い 母：良い・普通・悪い

・最終学歴は

父：() 母：()

父母に関すること

21. 本人の妊娠が判った時点で、次のような事がありましたか。ありましたら父はX、母は○を付けてください。

・電子レンジの使用

毎日 () 毎週 () →通算 () 年 まれに/全然 ()

・携帯電話の使用

毎日 () 毎週 () →通算 () 年 まれに/全然 ()

・パソコン、ワープロの使用

毎日 () 毎週 () →通算 () 年 まれに/全然 ()

・塗料塗り

毎日 () 毎週 () →通算 () 年 まれに/全然 ()

・金属の溶接

毎日 () 毎週 () →通算 () 年 まれに/全然 ()

・金属の研磨

毎日 () 毎週 () →通算 () 年 まれに/全然 ()

・金属の油取り

毎日 () 毎週 () →通算 () 年 まれに/全然 ()

・有機溶媒での洗浄、汚れ取り

毎日 () 毎週 () →通算 () 年 まれに/全然 ()

・接着剤を用いる仕事

毎日 () 毎週 () →通算 () 年 まれに/全然 ()

・プラスチックを接着する仕事

毎日 () 毎週 () →通算 () 年 まれに/全然 ()

・化学物質を噴霧、塗布

毎日 () 毎週 () →通算 () 年 まれに/全然 ()

・写真現像

毎日 () 毎週 () →通算 () 年 まれに/全然 ()

・麻酔薬を使用する仕事

毎日 () 毎週 () →通算 () 年 まれに/全然 ()

・実験室での研究

毎日 () 毎週 () →通算 () 年 まれに/全然 ()

・50度C以上の職場での労働

毎日 () 毎週 () →通算 () 年 まれに/全然 ()

・放射線をうけた

毎日 () 毎週 () →通算 () 年 まれに/全然 ()

・殺虫剤農薬噴霧

毎日 () 毎週 () →通算 () 年 まれに/全然 ()

・ストレスを感じること

毎日 () 毎週 () →通算 () 年 まれに/全然 ()

・タバコを吸う

毎日 () 本 毎週 () 本 →通算 () 年 まれに/全然 ()

・酒を飲む

ビール・ワイン・日本酒・焼酎・ウイスキー・梅酒

毎日 () ml 毎週 () ml →通算 () 年 まれに/全然 ()

・高圧線が近い生活

毎日 () 毎週 () →通算 () 年 まれに/全然 ()

・ごみ焼却場近くの生活

毎日 () 毎週 () →通算 () 年 まれに/全然 ()

・化学工場近くの生活

毎日 () 毎週 () →通算 () 年 まれに/全然 ()

・多量の排気ガスをすうこと

毎日 () 毎週 () →通算 () 年 まれに/全然 ()

・深夜の労働

毎日 () 毎週 () → 通算 () 年 月に / 全然 ()

・食事の傾向

魚が多い () 肉が多い () 野菜が多い () どちらでもない ()

その他、何かお知らせくださる方は下記にご記入下さい。

ご協力ありがとうございました。

別表

	施設名	アンケート 返信部数
北海道	北海道大学 泌尿器科	7
	日鋼記念病院 泌尿器科	
	旭川医科大学 泌尿器科	1
	札幌医科大学医学部 泌尿器科	3
東北	岩手医科大学医学部 泌尿器科	9
	岩手県立久慈病院 泌尿器科	
	岩手県立宮古病院	
	明和会中通総合病院 小児外科	2
	山形大学医学部 第二外科	
	東北大学医学部 泌尿器科	13
	福島県立医科大学 泌尿器科	1
	慈誠会 猪又病院	5
	いわき市立総合磐城共立病院	2
関東	自治医科大学 泌尿器科	2
	県西総合病院	
	総合守谷第一病院	1
	筑波大学臨床医学系 泌尿器科	4
	群馬県立がんセンター	
	埼玉県立小児医療センター 泌尿器科	5
	独協医科大学越谷病院 小児外科	
	千葉大学 泌尿器科	4
	千葉大学医学部 小児外科	
	千葉県こども病院	7
	日本医科大学附属病院 泌尿器科	1
	順天堂大学医学部 小児外科	13
	東京大学医学部附属病院 小児外科	2
	東京女子医科大学 泌尿器科	1
	東京医科大学病院 泌尿器科	
	帝京大学 第二外科	1
	杏林大学 小児外科	1
	杏林大学医学部 泌尿器科学教室	2
	東邦大学医学部 新生児学教室	

	施設名	アンケート 返信部数
関東	東京都立清瀬小児病院 泌尿器科	17
	聖マリアンナ医科大学 東横病院	3
	聖マリアンナ医科大学 横浜市西部病院	13
	神奈川県立こども医療センター 泌尿器科	16
	東海大学医学部 小児外科	
	東海大学医学部 泌尿器科	
	東海大学医学部附属大磯病院 泌尿器科	3
	横浜市立市民病院	1
	北里大学 泌尿器科	1
	昭和大学藤が丘病院 泌尿器科	
	山梨医科大学 泌尿器科学教室	
	JA神奈川県厚生連 相模原協同病院	3
	中央林間病院 泌尿器科	
信越	新潟市民病院 泌尿器科	2
北陸	厚生連高岡病院 泌尿器科	
	富山市立富山市民病院 小児外科	1
	国立金沢病院	
	金沢大学 医学部 泌尿器科	
	金沢医科大学 小児外科	
	石川県立中央病院 小児外科	3
東海	町立浜岡総合病院	
	清水市立病院 泌尿器科	
	浜松医科大学 泌尿器科	
	小児外科・小児科 大橋医院	
	名古屋市立大学病院 泌尿器科	7
	名古屋大学医学部附属病院 泌尿器科	
	名古屋市立東市民病院	
	社会保険 中京病院	14
	名城病院	1
	豊川市民病院 泌尿器科	3
	藤田保健衛生大学 泌尿器科	
	医療法人 榊原泌尿器科内科クリニック	1
近畿	滋賀医科大学 泌尿器科	1

	施設名	アンケート 返信部数
近畿	京都府立医科大学 泌尿器科学教室	5
	京都きづ川病院	
	医療法人 脇浜診療所	
	高槻病院 泌尿器科	6
	大阪市立北市民病院	
	近畿大学 医学部 泌尿器科	
	国立大阪病院 泌尿器科	
	関西医科大学 泌尿器科	
	松下記念病院 泌尿器科	
	ボバース記念病院	
	大阪市立総合医療センター 泌尿器科	6
	兵庫医科大学 泌尿器科	12
	いはらクリニック	
	兵庫県立こども病院	14
	大和高田市立病院 泌尿器科	
	奈良県立三室病院 泌尿器科	4
中国	鳥取大学 医学部 泌尿器科	1
	重井医学研究所附属病院	
	川崎医科大学	3
	倉敷中央病院	2
	岡山大学 第一外科	1
	国立岡山病院小児医療センター 小児外科	7
	広島総合病院 泌尿器科	
	広島市民病院	2
	山口大学医学部 泌尿器科学教室	
	山口大学医学部附属病院 第一外科	
四国	小松島赤十字病院	
	徳島大学医学部附属病院	11
	国立療養所香川小児病院 外科	1
	松山赤十字病院 泌尿器科	4
	高知医科大学 泌尿器科	2
九州	福岡市立こども病院 泌尿器科	9
	福岡大学医学部 泌尿器科	9

	施設名	アンケート 返信部数
九州	産業医科大学 泌尿器科学教室	
	九州大学医学部 泌尿器科	2
	国立病院九州医療センター	
	熊本赤十字病院 泌尿器科	
	熊本労災病院	
	大分医科大学	
	医療法人 社団 健腎会おがわクリニック	
	鹿児島大学医学部 泌尿器科	3
	宮崎医科大学 泌尿器科	3
	久留米大学医学部 泌尿器科	1
沖縄	沖縄県立那覇病院	2
	沖縄県立那覇病院 泌尿器科	1
	琉球大学医学部 泌尿器科学教室	3
返送実数		295

4. 泌尿生殖器への影響について

研究者 岩本 晃明 (聖マリアンナ医科大学泌尿器科教授)

研究要旨 1997年から1998年にかけて川崎・横浜地域で実施した、妊婦のパートナー(配偶者)を対象とした男性生殖機能の国際調査の参加者359カップルに対して、追跡調査として、今回の妊娠において生まれた児の健康状態に関するアンケート調査を実施し、66%の回答率を得た。調査項目の出産月齢、体重、身長、および疾病の有無について集計し、出生児における先天異常とくに生殖機能の異常について検討した。

研究協力者

高橋 剛 (聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院・教授)

伊津 野孝 (東邦大学医学部・助教授)

馬場 克幸 (聖マリアンナ医科大学・講師)

野澤資亜利 (聖マリアンナ医科大学・助手)

西田 智保 (聖マリアンナ医科大学・大学院生)

堤 久 (聖マリアンナ医科大学・大学院生)

宮野 佐哲 (聖マリアンナ医科大学・大学院生)

A. 研究目的

過去50年間に男性の精液の質が低下したり、精巣腫瘍、尿道下裂、停留精巣といった生殖器の先天異常が増加しているという報告があり、原因として外因性内分泌攪乱化学物質の影響が示唆されている。その根拠として内分泌攪乱化学物質と考えられているエストロゲン作用を有するジエチルstilbestrolによる臨床例や動物実験の結果、ダイオキシンによる化学工場の爆発事故、殺虫剤(ケボン)工場あるいは電子部品工場(2-ブロモプロパン)の汚染事故によって生殖機能に異変を起こした事例などから示唆されている。今問題となっている点は、極めて微量で作用する可能性のある内分泌攪乱化学物質が、一般生活環境で本当に男性生殖機能に影響を及ぼしているかどうかについて現在のところ明確な解答が得られていないことである。我々は現在そして今後も継続的に男性生殖機能の実態、および先天奇形の発生頻度を把握しておかねばならない。そのためには適切な条件設定の下に計画された調査を実施し解析を進める必要がある。

我々は1997-1998年に厚生科学研究費補助金生活安全総合研究事業(10130201)の補助により川崎・横浜地区で「妊婦のパートナーを対象とした男性生殖機能の国際調査」を実施した。この疫学調査は、現在問題となっている内分泌攪乱化学物質の男性生殖機能への影響を検討する目的で、同一プロトコルを用いてデンマーク、フランス、スコットランド、フィンランド、日本、アメリカにおいて国際共同研究として実施されている。アメリカを除く参加国ですでに調査が終了し、現在、妊孕能を有する正常男性の生殖機能の現状についてのデータベースの作成と、各国のデータ比較が進められている。平成11年度の本研究では、この調査の参加カップルを対象に、今回の妊娠で生まれた子供に関するアンケート調査を実施し、出生児の健康状態および先天性疾患の発症等

についての結果を集計した。このアンケート調査は、同研究班の高橋 剛班員が実施中の小児泌尿器科学会の協力による尿道下裂および停留精巣患児の両親に対する全国アンケート調査に対して、自然妊娠によって出産に至ったカップルの子供の状況という意味で、対照となる基礎データを提供するものである。

B. 研究方法

質問表：12 項目（出産日、出産までの月数、性別、体重、身長、疾患の有無—心疾患、肝・腎疾患、尿道下裂、停留精巣、精巣腫瘍、その他の健康状態）からなる質問票を作成した。質問票の送付：妊婦のパートナーを対象とした男性生殖機能調査の参加者（359 カップル）全員に質問票と調査の趣旨を述べた手紙、返信用封筒を用意し、出産の時期を待って郵送した。結果の集計：返送されてきた質問票より各項目の回答を集計した。出産月齢、体重、身長、父親の年齢（元の調査記録から参照）については平均値、標準偏差、中央値、最小値 - 最大値をそれぞれ算出した。出生児の性別については男児の比率（男児の数/男児と女児の合計）を求めた。さらに先天性疾患あった例についてはそれらの頻度(%)を求めた。

（倫理面への配慮）

「妊婦のパートナーを対象とした男性生殖機能の国際調査」は聖マリアンナ医科大学倫理委員会の承認のもとに実施された。今回のアンケート調査に際しては、対象者全員に調査の趣旨と、参加が自由意志に基づくものであること、調査結果は統計結果のみの公表とし個人の秘密は完全に守られることを明記した手紙を送り、質問票に同意の署名を得ている。

C. 研究結果と考察

「妊婦のパートナーを対象とした男性生殖機能の国際調査」参加者全員に質問票を送付したところ、郵送数 359 通に対して、233 通の回答が寄せられた。6 通は転居先住所不明として返送されてきた。アンケート調査への参加率（回答率）は 66%であった。このうち無記名が 2 件、回答に矛盾があるものが 2 件あり、それら今回の集計からは除いたため、集計した質問票は 229 件となった。また、出生児の中に 2 件の双生児が含まれるため、合計の子供の数は 231 名となった。

生まれた子供の月齢、体重、身長、父親年齢の平均値±標準偏差はそれぞれ、 9.9 ± 0.4 ヶ月、 2989.9 ± 409.7 g、 49.2 ± 2.3 cm、 32.0 ± 4.3 歳であった。子供の性別は女子 112 名、男子 119 名、合計 231 名で、男児の比率は 0.515 であった。この数値は日本全国の最近の統計結果と非常に近い値である。子供に認められた疾患の主なものは、心疾患 4 件 (1.73%)、停留精巣 1 件 (0.43%)、その他 7 件（陰囊水腫 2 件、先天性横隔膜ヘルニア 1 件など）であった。今後は国際調査で得られた両親のデータと対応させて牽強因子との関連について検討したい。

D. 結論

1997 年から 1998 年にかけて川崎・横浜地域で実施した、妊婦のパートナー（配偶者）を対象とした男性生殖機能の国際調査の参加者 359 カップルに対して、生まれた児の健康状態に関するアンケート調査を実施し、66%から回答が得られた。調査項目の出産月齢、体重、身長、および疾病の有無について集計し、出生児における先天異常とくに生殖機能の異常について検討した。子供に認められた先天異常として、心疾患、停留精巣、先天性横隔膜ヘルニアなどが認められた。

E. 研究発表
なし

5. 先天奇形を指標とした環境モニタリング

研究者 黒木 良和（神奈川県立こども医療センター病院長）

研究要旨

神奈川県全域を対象に実施している人口ベースの先天異常モニタリング調査を内分泌攪乱化学物質等の影響調査に利用する方策を検討した。

1999年の先天奇形の発生状況に特段の変化は観察されなかった。外性器異常の発生を地域別に検討した結果、地域による発生頻度に差がみられた。しかし、外性器異常の増加傾向は見られていない。環境モニタリングに適した調査とするために、調査個票と集計・解析ソフトの変更に着手した。さらに、モニタリング研究のインフォームド・コンセントのあり方を検討した。

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）
森 千里（千葉大学医学部解剖学教授）

A. 研究目的

従来から神奈川県で実施している先天異常モニタリング調査を利用して、内分泌攪乱化学物質等のヒト先天奇形発生への影響を調査するシステムを開発する。

B. 研究方法

神奈川県全域を対象とした人口ベースの先天奇形モニタリング調査（昨年度に報告）を継続する。奇形発生、特に外性器異常発生を地域別に監視する。奇形分類をICD-10に準拠し、詳細な疫学調査を可能にするために、調査個票および奇形集計・解析ソフトの開発を行う。詳細な疫学調査や生体資料の検査・保存のために、十分なインフォームド・コンセントが必要で、同意書の内容、書式等を検討する。

（倫理面の配慮）

本研究は神奈川県に於ける人口ベース先天異常モニタリング調査（KAMP）を基本に実施している。モニタリングでは、母子のさまざまな疫学情報を収集しているので、プライバシー保護には下記のような特段の配慮を払っている。

- 1) 研究協力施設ではモニタリング調査の意義と調査への参加は自由意志によることを妊婦に説明し、母子に関するデータをモニタリングセンターに、個人識別情報を潜在化して送る件についてのインフォームド・コンセントを得ている。
- 2) 調査表では住所・氏名などすべての個人識別情報は潜在化され、主治医以

外はいかなる手段を用いても、被験者に到達できない仕組みになっている。病名等もすべてコード化されている。

- 3) モニタリング調査データにアクセスできる人は数人に限定され、二重のパスワード（ハード面と使用者制限）で保護されている。
- 4) 調査表などの原票は施錠されたファイリングキャビネット内に保管され、カギの管理は総括責任者のみが行っている。

C. 結果と考察

(1) 1999年の先天奇形の発生状況

1) 観察児数と奇形児頻度の推移

1999年の観察児数と奇形児頻度は、年間合計観察児総数31,638人、奇形児総数270人で奇形児頻度は0.85%であった（表1）。多胎児頻度は8.64/千分娩とほぼ前年と同じであったが、三胎以上分娩が百万分娩当たり95.6と減少してきた。これは生殖補助医療の改善が定着しつつあることを反映していると思われる。出産数の減少傾向の定着と、協力施設数の減少から、観察児数は3万人ぎりぎりとなっている。

2) 個々の奇形の発生状況

各奇形の発生に統計的に有意な増減は観察されなかった（表2）。ただし、無脳症、脳瘤、水頭症などの重症な中枢神経奇形は低頻度で推移している。

(2) 外性器異常の地域別発生状況

わが国の性比が過去30年間に低下した事実は昨年度報告した。性比低下の原因は確定できないが、内分泌攪乱化学物質の影響を除外しきれない。そこで内分泌攪乱化学物質の影響を受けやすいと考えられている外性器異常の発生状況を地域別に検討してみた。対象は1989年から1998年の10年間に妊娠前半期横浜市在住婦人がかつ本事業参加施設で外性器異常児を出産した母親と外性器異常児である。外性器異常児総数は50例で、区毎の発生状況は0例から10例と広く分布した。本調査は全数調査ではないので分母は把握できず、頻度の算出はできない。しかし、本研究では神奈川県出産のほぼ半数を調査しているので、調査期間中の区毎の出生数から頻度を推定することはできる。図1は区毎の外性器異常推定発生頻度（対1万出生）を示したものである。図からわかるように発生頻度は区毎に大きく変動している。しかし、これは調査サンプル数が少ないことを考慮する必要がある。今後も地域別集計を継続し、一定の傾向が認められるか注目していきたい。また、生活協同組合の調査による横浜市の区毎の松葉中のダイオキシン濃度を図2に示した。区毎に2～4倍の濃度差はみられるものの、外性器異常の発生頻度の変動との間に有意の相関は認められなかった。今後注意深い追跡調査と詳細な疫学調査を実施することが重要と考える。さらに、外性器異常症例群と正常対照群の内分泌攪乱化学物質血中濃度測定など生体資料に基づく症例対照研究の実施が望まれる。

(3) 調査票の変更

奇形の分類をICD-10に準拠する必要性があること、及び内分泌攪乱化学物質等影響調査に役立てるために、調査票の改定に着手した。新しい調査票の完成は平成12年度になるが、従来の調査資料との連続集計を可能にするためのソフト開発を待って、新しいシステムに移行する予定である。疫学調査に新たに盛り込む内容は食生活の実態（魚中心か、肉中心か）、ホルモン製剤使用の有無、流死産を含む過去の妊娠回数等である。

(4) インフォームド・コンセントのあり方の検討

先天異常モニタリング調査は、調査対象を集団として捕らえる立場を取り、原則的に追跡調査を行うことはない。また、情報収集を行う第1段階の疫学研究では、対象数が極めて多く、詳細な疫学調査や生体資料を含む調査研究を行わないので、書式による個別のインフォームド・コンセントは行わず、疫学研究の意義と目的、研究概要の説明、特に個人識別情報（ID情報）の潜在化の明確化、研究内容に関する問い合わせや疑問に対する適切な対応の保証、研究への参加拒否の機会保証、研究に参加しなくても不利益を受けない保証等を明示したパンフレットを配布（および掲示）する方針である。表3に先天異常モニタリングにおけるプライバシー保護とインフォームド・コンセントのあり方をまとめた。モニタリングの第1段階では文書によるインフォームド・コンセントの取得を必要としないが、詳細な疫学調査の段階からは文書によるインフォームド・コンセントが必要となる。ただし、表3に掲げるような除外規定も必要となろう。

D. 結 論

神奈川県先天異常モニタリング（KAMP）では1999年も奇形の異常発生は見られなかった。外性器異常発生の地域分布の解析から発生に地域差が大きいことが明らかになった。しかし、環境ホルモン等と外性器異常の発生との関連性の解明は今後の課題である。

E. 文 献

1. 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。厚生省心身障害研究ハイリスク児の健全育成のシステム化に関する研究平成9年度報告書 166-167,1998
2. 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。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平成10年度研究報告書 15-18,1999
3. 黒木良和：先天奇形を指標とした環境モニタリング。環境庁内分泌攪乱化学物質影響調査研究、平成10年度報告書（印刷中）
4. 黒木良和：先天異常モニタリング情報（13）神奈川県産科婦人科医会会報 66:29-32,1998

5. 黒木良和：先天異常モニタリング情報（14）神奈川県産科婦人科医会会報 67:23-26,1999
6. 黒木良和：先天異常モニタリング情報（15）神奈川県産科婦人科医会会報 68:25-28,2000
7. 玉腰暁子：疫学研究におけるインフォームド・コンセントに関するガイドライン Ver.1 厚生省科学研究費補助金 健康科学総合研究事業「疫学研究におけるインフォームド・コンセントに関する研究と倫理ガイドライン策定研究」平成11年度報告書、2000.4
8. 牧島佐代子：無くせ！ダイオキシン、汚染監視運動活動報告書、「無くせ！ダイオキシン、汚染監視運動」実行委員会、2000.4
9. Bankowski Z, Bryant JH, Last JM: Ethics and epidemiology: International Guidelines. CIOMS, 1991

表1 神奈川県モニタリング集団（KAMP）の概要

全出産：	31,638（31,364分娩）	生産：	31,501	
単胎	31,093	男	16,187	性比 1.06
双胎	536（268分娩）	女	15,314	
三胎	9（3分娩）	不明	0	
四胎	0（0分娩）			
性別		死産：	137	
男	16,255 性比 1.06	男	68	性比 1.06
女	15,378	女	64	
不明	5	不明	5	
奇形児発生頻度：	0.85%（270）			
	生産 0.83%（261），	死産	6.57%（9）	

(1999. 1.1 ~ 1999. 12. 31)

表2. マーカー奇形の発生状況 (1999)

奇形	1-3	4-6	7-9	10-12	合計
A1		2.3(2)	1.3(1)	1.5(1)	1.3(4)
A2		1.2(1)			0.3(1)
A3	1.2(1)	1.2(1)			0.6(2)
A4	1.2(1)	2.3(2)	1.3(1)	1.5(1)	1.6(5)
A5				1.5(1)	0.3(1)
B1					
B2	1.2(1)	1.2(1)			0.6(2)
B3					
C1	1.2(1)	7.0(6)	5.0(4)		3.5(11)
C2	1.2(1)	4.7(4)	6.3(5)		3.2(10)
C3	1.2(1)		2.5(2)		0.9(3)
D1	3.6(3)	3.5(3)	8.8(7)	7.4(5)	5.7(18)
D2		7.0(6)	3.8(3)	2.9(2)	3.5(11)
D3	10.8(9)	12.8(11)	5.0(4)	14.7(10)	10.7(34)
D4					
D5	1.2(1)	2.3(2)		2.9(2)	1.6(5)
E1	3.6(3)		2.5(2)		1.6(5)
E2	1.2(1)		2.5(2)	1.5(1)	1.3(4)
E3					
E4		2.3(2)			0.6(2)
E5					
E6	3.6(3)	1.2(1)	2.5(2)	4.4(3)	2.8(9)
F1					
F2		6.9(3)	4.9(2)	2.8(1)	3.7(6)
F3					
F4					
F5					
G1	4.8(4)	7.0(6)	2.5(2)	10.3(7)	6.0(19)
G2	1.2(1)	2.3(2)		2.9(2)	1.6(5)
G3					
G4	1.2(1)	1.2(1)		1.5(1)	0.9(3)
G5					
H1	2.4(2)	4.7(4)	7.6(6)	1.5(1)	4.1(13)
H2	1.2(1)	1.2(1)	1.3(1)	2.9(2)	1.6(5)
H3					
H4				2.9(2)	0.6(2)
H5					
I1	2.4(2)	3.5(3)	1.3(1)		1.9(6)
I2	1.2(1)	1.2(1)			0.6(2)
J1	7.2(6)	10.5(9)	7.6(6)	5.9(4)	7.9(25)
J2					
J3					
J4				1.5(1)	0.3(1)
K1					
出産数	8,324	8,588	7,935	6,791	31,638

頻度：出生1万対

()内：奇形児数

- | | | |
|-----------|---------------|----------------------|
| A-1 無脳症 | E-1 脊髄髄膜瘤 | H-1 多趾症 |
| A-2 脳瘤 | E-2 食道閉鎖 | H-2 合趾症 |
| A-3 小頭症 | E-3 膈帯ヘルニア | H-3 裂足症 |
| A-4 水頭症 | E-4 腹壁破裂 | H-4 下肢の減数異常 |
| A-5 全前脳胞症 | E-5 その他の腹壁異常 | H-5 先天性絞扼輪症候群 |
| | E-6 直腸肛門奇形 | |
| | | |
| B-1 眼瞼欠損 | F-1 膀胱外反 | I-1 6個以上または巨大な色素異常斑 |
| B-2 小眼球症 | F-2 尿道下裂 | I-2 継続する水疱、小水疱、びらん形成 |
| B-3 白内症 | F-3 陰核肥大 | |
| C-1 小耳症 | F-4 陰欠損 | J-1 Down症候群 |
| C-2 外耳道閉鎖 | F-5 性別不分明 | J-2 軟骨無形成症 |
| C-3 埋没耳 | | J-3 Apert症候群 |
| | G-1 多指症 | J-4 先天性多発性関節拘縮症 |
| D-1 口唇裂 | G-2 合指症 | |
| D-2 口蓋裂 | G-3 裂手症 | K-1 結合双生児 |
| D-3 口唇口蓋裂 | G-4 上肢の減数異常 | |
| D-4 顔面裂 | G-5 先天性絞扼輪症候群 | |
| D-5 先天性歯 | | |

表3 先天異常モニタリングに於けるプライバシー保護と
インフォームドコンセントのあり方

1. 情報の収集と解析の段階でのプライバシー保護
 - a. モニタリング調査の説明と患者・家族の同意（文書は不要）
 - b. ID情報（直接ID情報のみでなく、容易に照合可能な他の情報によりIDが明確になる間接的ID情報を含む）の潜在化
 - c. モニタリング従事者の限定と部外者の利用を不可能にするシステム（解読されないパスワードの設定等）

2. 疫学調査段階でのプライバシー保護
 - a. 患者・家族の同意書、医療関係者の承諾
収集された情報の利用目的、取り扱われ方を十分に説明
 - b. 収集された情報の取扱い段階でのプライバシー保護に充分配慮（上記の1-b, 1-c）

3. インフォームドコンセントでの説明文書を作成する

4. 文書を必要としない除外規定※
 - 1) 説明することによって、生活スタイル等が変化して研究結果が歪められる可能性が高い前向き調査
 - 2) 調査対象に選ばれたことを知ると不必要な不安が助長される場合
 - 3) 広報、報道等で、その疫学調査の目的、意義などが広く知らされている場合

※ 同意文書を取らない場合でも倫理委員会の了承を得る必要がある

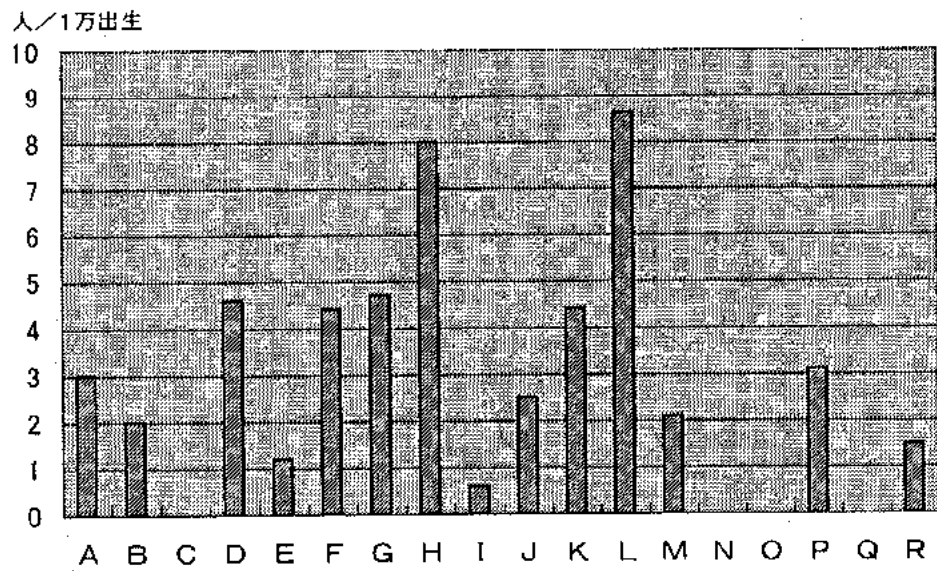


図1 地区別外性器異常発生

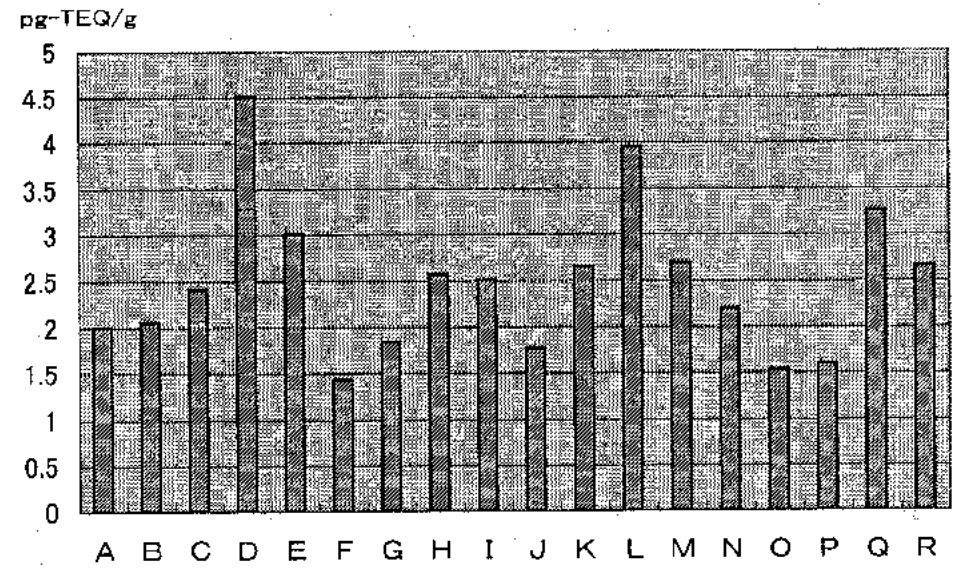


図2 松葉中ダイオキシン類濃度

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 10 万人男性あたり 1.0 人から 1.4 人と西欧に比較して低率であり、過去 20 年間の発生頻度は若干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。神奈川県での罹患率も同様の傾向であるが、罹患数は最近増加の傾向が認められている。これまで精巣癌の罹患率や発生原因に関する報告は一部の大学病院あるいは専門病院のグループでの調査はあるが、全国レベルでの調査は行われたことはなかった。そこで精巣癌の罹患率に関する全国調査を行い罹患数の年次変化および地域差を明らかにし、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明らかにする。

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
松崎 純一	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、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. 一次調査

調査対象：全国の泌尿器科専門医のいる病院で、病床数 180 床以上の 1503 施設を対象に精巣癌の罹患数に関するアンケート調査を施行した。

調査方法：アンケート方式で調査した。

調査項目：

個人のプライバシー保護の観点から1年間に3人以上患者がいる場合は毎年の数、2人以下の場合は3年間での総数（この場合は0-2人でもかまわない）で報告。1年でも2人以下の場合はすべて3年単位で報告。

調査対象精巣癌は、過去9年間の初回治療症例数を報告。

様式

毎年3名以上の患者がいる施設	
1999 (H11)	人
1998 (H10)	人
1997 (H9)	人
1996 (H8)	人
1995 (H7)	人
1994 (H6)	人
1993 (H5)	人
1992 (H4)	人
1991 (H3)	人
毎年3名以上の患者がいない施設	
1999-1997 (H11-H9)	人
1996-1994 (H8-H6)	人
1993-1991 (H5-H3)	人

2. 二次調査

一次調査で回答が得られた施設に対して、個人のプライバシーに配慮した登録用紙を配布し、患者背景、停留精巣の合併の有無、組織型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

3. パイロットスタディ

調査対象：神奈川県における精巣癌の罹患率の年次推移を、神奈川県悪性新生物登録事業で登録されているデータを利用して解析した。

(倫理面への配慮)

研究対象者に対する人権擁護上の配慮として、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設問を考慮した。すなわち今回は発生数のみの質問とし、さらに1施設年間3名以上の場合はその実数を報告するが、3名以下の場合は3年間の合計数で報告していただくようにした。神奈川県のデータは登録されたデータのみを利用し、各施設との個人照合は行わない方針とした。

C. 研究結果

1. 一次調査結果

1-1. 調査用紙の回収率：泌尿器科を標榜している全国の病院で180床以上の1503施設にアンケート用紙を郵送した。回答は平成12年7月20日現在で402施設で、回収率は26.8%であった。回答の方法は、郵送272件(68%)、ファックス126件(31%)、インターネット3件(1%)、その他1件であった。

1-2. 施設間での精巣癌の治療数の格差：

- 1) 自分の施設で治療を行わないが42施設
- 2) 自分の施設で治療を行うが、過去9年間に患者がいらないが41施設
- 3) 過去9年間に8名以下が147施設
- 4) 過去9年間に9-26名が114施設
- 5) 過去9年間に27名以上が58施設

各年度における有効回答施設数は、313施設(1991-1993年)、334施設(1994-1996年)、360施設(1997-1999年)であった。

1-3. 施設別回収率と粗罹患数(1997-1999年)

大学の回答数は40施設で、粗罹患数は544名(29.3%)であった。

がんセンターの回答数は20施設で、粗罹患数は237名(12.8%)であった。

1-4. 粗罹患数と粗罹患率：精巣癌の粗罹患数は個人のプライバシー保護の問題から、1991年から1993年、1994年から1996年、1997年から1999年の3年間隔とし、1992年、1995年、1998年の日本の男性人口からおのおの粗罹患率を作成した。精巣癌の粗罹患数は、1385人(1991-1993年)、1519人(1994-1996年)、1858人(1997-1999年)と増加し、粗罹患率は、男性人口100万人あたりおのおの7.6人、8.3人、10.1人と増加傾向にあった。

1-5. 粗罹患率の地域別変化(人口100万人あたり)

地域	1999-1997	1996-1994	1993-1991
全体	10.1	8.3	7.6
北海道	8.1	6.5	8.7
東北	3.3	2.5	1.1
関東	11.3	8.4	8.5
甲信越	10.7	8.9	8.5
東海	10.9	9.0	6.5
北陸	25.6	31.4	27.6
近畿	11.6	8.6	8.6
中国	8.6	9.3	10.4
九州沖縄	6.6	5.0	3.6

2. 文献的調査結果

西欧特に北欧において精巣癌の罹患率が高いことが報告されている。1980年の男性人口10万人あたりの罹患率は、デンマーク7.8人、ノルウェー5.4人、アメリカ白人5.0人、スウェーデン3.6人、ポーランド1.7人、日本全国推計値1.4人、フィンランド1.3人、神奈川県1.0人と北欧、西欧に高い傾向にあるが、フィンランドのように北欧すべてが高いわけではない。増加率ではアメリカ白人で、1973年から1995年で罹患率が3.61人から5.44人と1.5倍の増加であった。

発生頻度に関する日本の報告では、平成11年に稀な部位の全国がん罹患数・率の推計方法に関する検討-精巣癌の全国罹患数の年次推移が味木らにより報告されている。全国の過去の推計値は、山形県、愛知県、大阪府、鳥取県、広島市、佐賀県、長崎市の登録数をもとに5年単位で検討し、1975年-1979年の推定罹患数593人から若干増加したがその後の15年間は826人、862人、830人と大きな変動を認めていない。罹患率は1.04から1.4と増加しており、1.3倍の増加であった。ただし死亡数は1975年-1979年の202人から3年ごとの結果からは175人、117人、117人と減少している。以上のように推計値では過去20年間では若干の増加は認められるが著明な増加は認められないという結論である。

3. パイロットスタディの調査結果

神奈川県における精巣癌の登録は1970年から開始され1997年までが検討可能であった。最近の年齢調整罹患数は男性人口10万人あたり1.0前後で大きな変化はないが、粗罹患数で見ると1970年の31名から1997年には63名と最近増加の傾向が認められている。また精巣癌の生存率をCDDP出現以前の1994年までと1995年以後とを比較すると、5年累積生存率は60%から80%へと改善していた。

D. 考 察

これまでのところ精巣癌発生のリスクファクターとしては、1. 尿路性器奇形：停留睪丸、鼠径ヘルニア、腎偏移、尿道下裂、2. 流行性耳下腺炎性睪丸炎、3. 遺伝的要因、4. 出生前の要因：合成女性ホルモン、外因性ホルモン異常、出生時低体重などがあげられており、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考えると、今後二次調査において精巣癌と停留睪丸の合併の頻度の変化、母体の外因性ホルモン異常などをとくに調査研究する必要があると考えられる。

精巣癌の臨床的な特徴としては、1. 左右差はない、2. 両側例が数%に認められる、3. 停留精巣との合併が10%、4. 年齢別発生では二峰性となる、5. セミノーマが約50%で平均年齢は35.6歳で非セミノーマと比較して年齢が高い、6. 最近若年化の傾向にある、7. 母親の出生時の問題では出産数が低い場合発生しやすい傾向にあるなどの特徴がある。このうち最近若年化の傾向にあるということと、母親の出生時の問題では出産数が低い場合発生しやすい傾向にあるということを検討する必要があると考えられた。外因性内分泌攪乱化学物質が思春期の精巣の成熟期に作用するとすれば発症が早期になる可能性がある。また妊娠をコントロールする目的で出産数と外因性のホルモンの使用が影響するとすれば、検討する必要があると考えられた。

罹患数については、北欧では発生頻度と同時に罹患数の増加率ともに高いという報

告がある。米国の白人は日本人の罹患率の約2倍であるが黒人は高くないといわれている。また日系日本人は罹患率の上昇が報告されており、罹患率に環境のおよぼす影響が指摘されている。精巣癌の罹患率においては、リスクファクターが組織型で異なるようなので、セミノーマと非セミノーマと分けて検討する必要があるかもしれない。平成11年に報告された日本における罹患数の推測値は、1975年-1979年の推定罹患数593人からその後826人、862人、830人と増加しているが最近の15年間は大きな変動を認めていない。神奈川県でも最近の罹患率に大きな変動はないが、精巣癌の罹患数は1970年の31名から1997年には63名と増加していた。

精巣癌の死亡数については、1984年のCDDPの出現以降低下傾向が全国推計および神奈川県の登録でも明らかである。精巣癌は有効な抗癌剤の出現により生存率が向上したことにより、死亡小票による罹患率の訂正が困難となり、また若年者であることから住居移転等により医療機関での追跡調査が困難な症例も少なくない。それゆえ正確な罹患率の把握には定期的な全国調査が必要である。

一次調査結果の考察

調査用紙の回収率は26.8%であった。しかし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。病院別に検討しても大学の回収率は50%で全体の29.3%、がんセンターの回収率は74%で、全体の12.8%で合計で粗罹患数の42.1%を占めていた。また回答をいただいた188施設(46.7%)が年間平均1名以下の施設であった。それゆえ回収率は低いものの、主たる治療施設の回収率を向上させることにより全体の把握率の向上が得られると考えられた。粗罹患率からの推定では、今回の粗罹患率は、男性人口100万人あたり10.1人(1997-1999年)で、これまでの報告では1990-1994年の推定粗罹患率は13.6であるから、今回の一次調査は回収率26.8%にもかかわらず把握率は74%と考えられた。有効回答施設数は313施設(1991-1993年)、334施設(1994-1996年)、360施設(1997-1999年)で年々増加している。これは泌尿器科あるいは医療施設が最近新設される傾向にあることと、一定期間以上の過去ではカルテの保存、記録の状況から回答困難な施設が存在している。一方泌尿器科が閉鎖された施設は1施設のみであった。

粗罹患数は1385人(1991-1993年)、1519人(1994-1996年)、1858人(1997-1999年)と増加し、粗罹患率は、男性人口100万人あたりおのおの7.6人、8.3人、10.1人と増加傾向にあった。地域別で粗罹患率の増加傾向が認められるのは、東北、関東、甲信越、東海、近畿、九州・沖縄であり、減少傾向は北海道、中国、北陸地方であった。ちなみに粗罹患率(1997-1999年平均)が14.0以上の県は、栃木県14.6、群馬県17.3、東京都14.0、神奈川県15.2、新潟県14.1、愛知県18.8、和歌山県19.7、山口県17.5、香川県16.2、福岡県14.2、北陸三県25.6であった。このうち愛知県は名古屋精巣癌研究グループ、山口県は山口東地域がん登録、北陸三県は金沢大学精巣癌研究グループが存在しこの調査に協力が得られている。しかしながら以上の結果はすべて精巣癌罹患数の把握率に影響されるのはいうまでもない。地域別の比較でも把握率の低い地域とそうでない地域の比較は困難である。

E. 結 論

文献的検討では、日本における精巣癌の罹患数はおおよそ男性 10 万人あたり 1.4 人で、1 年間に 800 名前後と推測できるが過去 15 年間は増加の傾向はない。ただ 1975 年-1979 年の罹患率と 1990 年-1994 年の罹患率を比較すると日本でも 1.3 倍程度の増加が認められる。神奈川県での調査でも最近の罹患率に大きな変動はないが、この 30 年間で罹患数は約 2 倍の増加が認められている。

今回の一次調査で、日本における精巣癌の罹患率は増加していることが示唆された。しかしながら回収率 26.8%、把握率 74%であり、今後は未回答主要施設に再度一次調査用紙を郵送し、把握率の向上をめざし、実際の増加傾向、地域差の有無を検討する方針である。同時に一次回答を送付された施設には二次回答用紙を送付し、精巣癌の増加傾向の原因究明の要素の検討を行う予定である。