

内分泌攪乱化学物質のヒトへの影響調査研究

「内分泌攪乱化学物質のヒトへの影響調査研究」として実施した項目の実施担当及び研究要旨等概要は、以下のとおりである。

平成 10 年度

1 内分泌攪乱化学物質の人への影響調査方法の研究

横浜市愛児センター所長
横浜市立大学客員教授 住吉好雄

内分泌攪乱化学物質の人への影響については現時点では全く不明で、いろいろな角度からの研究が必要である。

今回は現在までに報告されている文献的考察を行い今後の研究方法について考えてみたい。

・Dioxin 類の人に及ぼす影響について

Dioxin 類の人に及ぼす影響について、1976 年イタリアの Seveso でおきた化学工場の爆発事故で Dioxin(TCDD)がばらまかれた村で 100,000 人が被害を受けたとされているが、この事故による自然流産の増加や奇形児の出産の増加については明かではないとされている。

・塵芥処理場・化学工場等の人に及ぼす影響に関する文献

所沢市周辺の 6 市町村の 64 施設における平成 8 年 1 月 1 日～平成 9 年 12 月 31 日の死産及び先天奇形の発生状況調査結果は、妊娠 22 週以降の 19672 人の出産児のうち奇形児は 134 人、0.68%、死産児は 168 人、0.85%で、全国平均の奇形児 1.01%、死産児 2.67%の値よりいずれも低い値を示した。

2 日本母性保護産婦人科医会・外表奇形等調査の解析

横浜市立大学医学部産婦人科 平原史樹、住吉好雄

先天異常モニタリング、サーベイランスは先天異常、奇形児の発生状況を継続的に定点調査し、特定の奇形が多発した際、その原因を究明し、奇形発生の予防、予知をするシステムであるが、内分泌攪乱化学物質をはじめとするさまざまな環境因子がとりまく今日の社会では、環境保健の観点からきわめて重要なものである。

本研究では外因性内分泌攪乱化学物質がヒトの生殖機能、奇形発生、疾病の誘因などに関与している可能性文献的検討をおこなうとともに、分担研究者のかかわるサーベイランスシステムにおいて標記の検討をすることを目的とする。

研究結果と考察

1997 年 1 月 1 日より、1997 年 12 月 31 日までに出生した外表奇形等調査結果において外因性内分泌攪乱化学物質の影響をみるために、その影響があるといわれる尿道下裂の発生頻度をみると、出生 10000 に対し 2.58 となり、20 年前の 1978 年発生頻度 2.24 に比し、若干の増加傾向が示された。

また、本調査のみでは、標記の研究目的の分析が容易でないことから、さらに検討が必要なことが示唆された。

3 先天奇形を指標とした環境モニタリング

神奈川県立こども医療センター
重症心身障害児施設長 黒木 良和

内分泌攪乱化学物質のヒトへの影響は明確でないというのが現状である。しかし、内分泌攪乱化学物質と精子数の減少、子宮内膜症や生殖器腫瘍、乳癌の増加、尿道下裂、停留睪丸の増加、免疫機能の低下、神経系の異常などの事実との関連性を完全に否定することもできない。本研究は内分泌攪乱化学物質等の影響を先天奇形サーベイランスという手法で疫学的に解明することを目指している。

・神奈川県先天異常モニタリングに於ける尿道下裂発生の経年変化

1981～1997年の尿道下裂発生の年次推移では、神奈川県では欧米でみられた様な尿道下裂の発生増加は認められなかった。逆に、1990年以降統計的に有意ではないが緩やかな下降傾向が窺えた。欧米での上昇傾向の起点が1960～1970年であるが、わが国のモニタリングは1981年以前には存在せず、わが国でも欧米と同様の発生増加が1980年までに認められたか否かは不明である。

・わが国の性比の変動

人口動態統計資料を用いて、1900年～1995年までの性比の推移を検討した。その結果、1900年から1970年までの70年間は性比は上昇傾向（男の出生比率が上昇）を示し、その後は一転して低下している事実が明らかになった。欧米工業先進国での男児出産の減少傾向は、わが国でも確認された。性比低下の原因は不明であるが、性比の推移と環境ホルモン等の関係を否定し去ることはできない。

4 泌尿器科領域での奇形発生状況の分析

聖マリアンナ医科大学泌尿器科 岩本 晃明

外因性内分泌攪乱物質（いわゆる環境ホルモン）は実験動物において、エストロゲン作用、抗アンドロゲン作用を有し、精子生成能力、生殖異常等の雄性生殖器系の異常を引き起こすことが報告されている。これらの実験動物の調査研究等は人における性腺、外生殖器先天奇形あるいは精子数の減少や前立腺及び精巣腫瘍の増加などの様々な影響を想定させている。ヒトではこの化学物質が母胎から胎盤を通じて胎児へ影響することが懸念されている。今回、生殖器など先天奇形と外因性内分泌攪乱物質に関する文献、知見等を調査・検討し出産時の先天奇形の実態調査システムを確立するための基礎資料とすることにした。さらに泌尿器科領域での奇形発生状況の分析を行い、調査方法の検討をするための資料とした。

・先天奇形発症に関する分析

実験動物及びヒトへのDESの暴露データによると、高濃度のDES暴露が停留精巣をはじめとする雄性生殖器官への障害を引き起こすが、低用量の場合の影響については明らかにされていない。

・尿道下裂に関する文献的調査

動物実験からは合成 progestin の暴露が尿道下裂の発生に関与するデータがあるものの、ヒトにおいて内分泌かく乱化学物質が尿道下裂を引き起こすとの証拠は、現在のところない。

・停留精巣に関する文献的調査

本邦における停留精巣の増加の有無は診断上の問題もあり疫学的な調査が行われにくくデータの報告は見られない。

5 尿道下裂の疫学調査の検討

聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院泌尿器科 高橋 剛
生活文化の変化に伴い、生活環境中に生み出された様々な化学物質やストレスが生態系

特に生殖系に影響を与えていることが指摘されている。このうち、外因性内分泌攪乱物質（いわゆる環境ホルモン）は女性ホルモン受容体と結合し、女性ホルモンと同様の作用を及ぼすことが判明しつつあり、男子の生殖能力を障害すると共に体内で代謝され、胎盤を通じて胎児への影響が懸念される。

そこで、出産時の先天奇形の実態調査システムの一つとして外因性内分泌攪乱物質（いわゆる環境ホルモン）の小児の外性器異常への関与の質問方式の調査を立案した。

- ・泌尿器科領域での奇形発生状況の分析

1975年より1997年まで22年間の新生児性器異常は、尿道下裂については増加傾向のある年も見られているが有意ではない。本症の外因性内分泌攪乱物質の関与に関する報告は本邦ではまだなかった。

- ・今後の展望

ヒト生殖器先天異常と外因性内分泌攪乱物質の関連性はかなりの確度をもって予測され得るが、予断は許されない。それは今まで疫学調査がなされなかったこととともに先天奇形の発生に影響を及ぼしているかを判定する調査システムが確立されていないことによる。

平成 11 年度

1 内分泌攪乱化学物質のヒトへの影響調査研究

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 住吉 好雄

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。

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

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 住吉 好雄
横浜市立大学医学部教授 平原 史樹

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。

3 尿道下裂の疫学的調査

聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院泌尿器科 教授 高橋 剛

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置き、無記名郵送アンケート方式で回答を収集して解析した。

4 泌尿生殖器への影響について

聖マリアンナ医科大学泌尿器科 教授 岩本 晃明

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。

5 先天奇形を指標とした環境モニタリング

神奈川県立こども医療センター病院長 黒木 良和

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。

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

神奈川県立がんセンター泌尿器科 部長 三浦 猛

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。

1 内分泌攪乱化学物質のヒトへの影響調査研究

横浜市立大学客員教授 神奈川県労働衛生福祉協会理事 住吉好雄

A . はじめに

内分泌攪乱化学物質の作用メカニズムとしては本来ホルモンが結合すべきレセプターに化学物質が結合することによって、遺伝子が誤った指令を受けるという観点から研究が進められて来た。内分泌攪乱化学物質がレセプターに結合して生じる反応には本来のホルモンと類似の作用がもたらされる場合と、逆に作用が阻害される場合などがある。PCB や DDT, ノニルフェノール、ビスフェノール A などの化学物質のエストロゲン類似作用は前者の例であり、化学物質がエストロゲンレセプターに結合することによってエストロゲンと類似の反応がもたらされるといわれている。また最近では、ホルモンレセプターに直接結合するのではなく、細胞内のシグナル伝達経路に影響を活性化し機能蛋白の産生などをもたらす化学物質の存在も指摘されるようになった。たとえばダイオキシンはエストロゲンレセプターやアンドロゲンレセプターには直接結合しないが、ある種の細胞内蛋白質に結合することにより遺伝子を活性化し間接的にエストロゲン作用に影響を与えるとされている。内分泌系の医療用薬剤は、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が、その中には本来の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などがもたらされることになる。(1)

B . 人への影響に関する影響調査

エストロゲン作用を攪乱する化学物質による人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 が乳癌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がある。一方過去 50 年間に於いて人の精子産生量が減少しているという 1992 年のデンマークの研究者による報告が出されて以来、わが国においてもいくつかの研究がすすめられているが、現時点では最終的な結論を導くまでには至っていない。そこで本研究班のなかで、岩本教授を中心に本問題の解決のために研究がおこなわれている。一方フタル酸エステル類を多量に(0.3g/日)に投与したマウスやラットでは精巣停留が生ずるとの報告、ビスフェノール A を飲み水に加えて(1ug/l)暴露したラットの雄こどもに精子数の減少などの生殖機能障害が見られたとの報告もあり、これらの点に関して高橋教授を中心に疫学調査が進められた。また前立腺がんや精巣がんなどの発生については内分泌攪乱化学物質との関連で科学的議論が進められており本研究班のなかでも三浦部長を中心に疫学調査が進められている。

また内分泌攪乱化学物質への暴露によって性比が変化する可能性についても疫学班の黒木院長を中心としたモニタリンググループと住吉を中心とした日母モニタリンググループで検討がはじめられた。

また神奈川県子ども医療センターを治療のため受診した尿道下裂の患児 100 例について胎生期母体環境、薬剤曝露など諸要因に関する検討が行われその中間報告がおこなわれた。

これら内分泌攪乱作用が疑われる化学物質には 70 種類以上の化学物質が上げられているが、その中で年間の生産量が数万トンから数十万トンともいわれヒトへの暴露が多いビスフェノール A についてヒト胎児への影響についてプロスペクティブな研究が平原教授グループで始められた。ビスフェノール類は広範囲の生物学的作用があることが知られており、エストロゲン受容体に対し親和性をもつことが示されている。堤らの報告(2)ではビスフェノール A は卵胞液中に 1 ng/ml 存在し、初期胚発育率への影響は 1 - 3 nM では促進効果が、100 uM では抑制効果が見られたとしている。即ちビスフェノール A の次世代影響として出生後の発育や性成熟の促進も報告

されている。

C. おわりに

内分泌攪乱化学物質のヒトへの影響については不明な点が多いが、特に生殖器への影響を男性側と女性側に分けて考えると、男性への影響では、精子数減少、精子形成障害、尿道下裂の増加、停留精巣、精巣がん、などが疑われており、女性への影響では乳癌、子宮内膜症の増加、思春期早発、などが疑われており、特にこれらは胎児期の暴露が影響すると考えられる点、妊娠初期、中期、末期、臍帯血中のこれらの化学物質の検出、定量と児の異常、発育等との関連にかんする研究は人類の未来にもかかわる重要な研究と考えられ、長期にわたる研究が必要である。

2 内分泌攪乱化学物質のヒト先天異常発生及び妊よう性に及ぼす影響に関する研究

横浜市立大学医学部客員教授 住吉 好雄

横浜市立大学医学部教授 平原 史樹

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検討をおこなった。

また、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るため、妊娠女性の血中、尿中内分泌攪乱化学物質の測定をおこない、さらに一部の症例では臍帯血中の測定もあわせておこない検出を試みた。

3 内分泌攪乱化学物質の停留精巣発生に関する疫学的調査に関する研究

聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院泌尿器科 教授 高橋 剛

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。そのうち停留精巣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つつある。現在までの情報では本疾患が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。動物実験ではダイオキシンを胎児に投与し停留精巣の発生をみたとの報告がある。しかし今までのところ内分泌攪乱化学物質がヒト先天性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。本邦でのこの疾患に対する疫学調査は行われたことはないので3歳未満の男児を対象として全国調査を行った。

4 泌尿生殖器への影響について

聖マリアンナ医科大学泌尿器科教授 岩本 晃明

研究要旨

1999年から2000年にかけて川崎地区の大学生を対象に若年男性の生殖機能調査を実施した。参加者は18歳から24歳までの男性336名で、各参加者に対し、精液検査、理学的検査、血液検査(各種内分泌ホルモン測定)およびアンケート調査を実施した。本研究では、理学的検査の結果に関するデータベースを作成し、対象者の年齢、身長、体重、生殖器の奇形ならびに疾病の有無などのデータを集計し、若年男性における生殖機能の異常について検討した。

5 先天奇形を指標とした環境モニタリング

神奈川県立こども医療センター病院長 黒木 良和

研究要旨

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 System; KAMP) を利用して内分泌攪乱化学物質等環境要因のヒト胎児へ影響を疫学的に調査した。外性器異常、特に尿道下裂を指標として調査した。さらに、モニタリング調査に追加して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、薬剤暴露状況等を調査し、モニタリング調査の結果と比較した。過去 10 年における尿道下裂の発生頻度は 4.0/10,000 男児で年次変動はあるものの、増加傾向は認められなかった。平均出生体重は 2,240g で病院症例の 2,381g と同様に有意に低体重傾向を認めた。ただし、在胎週数ではいずれの調査も 36-37 週であり、低体重の原因は子宮内発育遅延と思われた。父年齢、母年齢は一般集団と有意差は認めなかった。

多胎の占める割合がいずれの調査も約 9% を占め、多胎児での尿道下裂発生頻度 (22.2/10,000 男児) は単胎児での発生頻度 (3.7/10,000 男児) の 6 倍に及んだ。妊婦の喫煙率も KAMP 症例、病院症例いずれも 20% 以上と、一般集団より高かった。病院症例では住居環境および両親の職業・嗜好については現時点では成因解明への手がかりとなりうる傾向は認められず、引き続き KAMP 症例との比較検討が必要と考えられた。

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

神奈川県立がんセンター泌尿器科 部長 三浦 猛

研究要旨

最近精巣癌の発生が西欧において増加し特に北欧においては過去 50 年間に 3-4 倍の増加をみていることが報告されている。本邦での精巣癌の罹患率は報告された推測値では、男性 10 万人あたり 1.4 人と西欧に比較して低率であり、過去 20 年間の発生頻度は、これまでの報告によると、1.3 倍の増加が認められるが欧米のような著明な増加は認められていない。平成 11 年度に行った精巣癌発生頻度一次全国調査の結果では、1.4 倍の増加が認められている。この一次調査の結果から、わが国では精巣癌の罹患率はわずかではあるが増加していることが推測された。そこで二次調査に協力可能施設 436 施設に対して、精巣癌患者の発症年齢、停留精巣との合併の比率、病理組織別の増加率、地域差の調査を行い、精巣癌の罹患率の年次変化および地域差を明らかにするとともに、さらに外因性内分泌攪乱化学物質と精巣癌の発生に及ぼす影響を検討する。

平成 13 年度

1 ヒト先天異常発生等調査（総括）

横浜市立大学客員教授 神奈川県労働衛生福祉協会理事 住吉 好雄

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 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

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 住吉 好雄
横浜市立大学医学部教授 平原 史樹

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。

3 先天奇形を指標とした環境モニタリング

神奈川県立こども医療センター所長 黒木 良和

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。病院症例は昨年に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： $1.32 \pm 0.93 \text{ ng/ml}$ （0.31-4.12ng/ml）、母： $0.82 \pm 0.42 \text{ ng/ml}$ （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： $1748.0 \pm 524.7 \text{ ng/ml}$ （676-2868 ng/ml）、母： $1741.4 \pm 395.1 \text{ ng/ml}$ （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。

4 茨城県における出生性比の変動について

筑波大学体育科学系環境保健学助教授 本田 靖
筑波大学社会医学系医学社会学教授 大久保一郎

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。

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、静岡県の富士川町、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に、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。

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

5 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

北里大学薬学部教授 国本 学

現在わが国では、微量ではあるが多種多様な化学物質が、生活排水、工業、農業排水等さまざまな進入経路により水環境を汚染している。水環境中に存在している合成化学物質は数万種にのぼると推定されており、また環境中での様々な反応によって生じる化学物質を考慮すると水環境中に存在する化学物質はさらにその数を増す。このため、従来行われている個別物質についての化学分析などのモニタリングによるリスク管理は極めて困難であり、水環境中に存在する有害性を総合的に把握する新たな戦略が求められている。

こうした状況のなか、霞ヶ浦周辺地域において、性比の異常が発生している可能性が指摘されており、水道水源となる霞ヶ浦湖水中の有害化学物質との関連を調査するため、ヒト由来培養細胞を用いた基礎細胞毒性試験によって、霞ヶ浦の湖水試料中に存在する有害性の総合的な評価に関する基礎的データの収集を試みた。

基礎細胞毒性試験とは、各細胞に共通な機能や構造に作用する毒性（基礎細胞毒性）を反映するもので（図1）、ヒトへの一般毒性（急性、亜急性）ともある程度の相関が認められることも報告されている^{1,3)}。

なお、霞ヶ浦湖水試料は工場排水、埋立処分場浸出水等と比べ低毒性であったため⁴⁾、既報のごとく毒性の損失の少ない減圧濃縮法により試料を濃縮し、試験した⁵⁾。また、霞ヶ浦湖水試料で確認された有害性について、水質データとの比較、物質特性解析等を行った。

平成14年度

1 ヒト先天異常発生等調査(総括)

横浜市立大学客員教授
神奈川県労働衛生福祉協会理事 住吉 好雄

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 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

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 住吉 好雄
横浜市立大学産婦人科教授 平原 史樹

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。

3 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 -

神奈川県立こども医療センター所長 黒木良和

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 $0.91 \pm 0.83(0.20-4.45)$ ng/ml、正常対照群 29 例では $0.79 \pm 0.76(0.22-4.02)$ ng/ml で、両群間に BPA 値の有意差は認められなかった。今後正常対照群の例数をさらに増やして検討する予定である。

4 出生性比調査

筑波大学体育科学系環境保健学助教授 本田 靖
筑波大学社会医学系医学社会学教授 大久保一郎

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、出生性比の動向との関連を評価した。

結果と考察

1 PMB

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、北海道士幌町(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。

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市町とは、排出量の多かった順に、兵庫県千種町、宮城県北川町、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城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。

2 PMSB

2.1. 都道府県・年次別のPMSB, PUSSB

都道府県・年次別のPMSB, PUSSBを表1, 2に示す。PUSSB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増強されたとは考えにくい。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 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。

平成15年度

1 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

横浜市立大学医学部客員教授 住吉好雄
横浜市立大学産婦人科教授 平原史樹

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）の測定をおこない、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）検出を試み解析してきたがいずれの臍帯血中のビスフェノールA濃度も母体ビスフェノールAに比し高値を示す一方、非妊娠女性のビスフェノールA値は、妊娠女性に比し高値を示す傾向のあることが判明した。

本研究では、これらの全標本の測定値を評価対象として標準化するために測定時期が分散して評価されたサンプル測定法のバリデーションを行うとともに、全サンプルの由来個人の個人特性の医学的、生物学的背景の調査を行うこととした。

2 ヒト生体試料中の内分泌かく乱化学物質等の測定

聖マリアンナ医科大学泌尿器科学教授 岩本 晃明
星薬科大学薬品分析化学教授 中澤 裕之
聖マリアンナ医科大学泌尿器科学教授助手 野澤資亜利
星薬科大学薬品分析化学助手 井之上浩一
星薬科大学薬品分析化学教室助手 伊藤 里恵

研究要旨

ヒト生体試料（血液、精漿、尿等）に存在する内分泌かく乱化学物質等（高分子由来合成化学物質、植物由来天然化学物質）を高感度かつ高精度に測定できる新たな理化学的分析手法を構築した。開発した方法を用いて、男性生殖機能の疫学調査で得られた、日本人正常男性の血液・精漿中の化学物質等の暴露状況を明らかにすることを最終的な目標として、本年度は信頼性あるデータを取得するための基礎的研究を実施した。共同研究者の中澤らは、これまでに液体クロマトグラフ法（LC）、ガスクロマトグラフ法（GC）、質量分析法（MS）等の機器分析法を駆使して、ヒト生体試料に対する高分子由来内分泌かく乱作用の疑われる化学物質の分析法を考案してきた。その実績を踏まえて、今年度は少量の生体試料を用いた高精度かつハイスループットな測定系を構築した。各化合物に対して、測定法として、液体クロマトグラフ質量分析法（LC-MSもしくはLC-MS/MS）による多成分一斉分析を検討した。測定対象物質のイオン化には、エレクトロスプレーイオン化法（ESI）を採用し、内標準法による定量を実施することとした。また、測定環境下からのコンタミネーションも十分に考慮して、その排除やバックグラウンドモニタリングを実施し、構築した分析法のバリデーションを検討した。また、暴露指標となるバイオマーカーとしては、測定対象物質の代謝物を考慮することとした。