

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

平成13年3月

財団法人 日本公衆衛生協会

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

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場所である。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。

【研究協力者】

- ・ 岩本 晃明 (聖マリアンナ医科大学)
- ・ 西田 茂史 (聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院)
- ・ 武村 宏 (聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院)
- ・ 伊津野 孝 (東邦大学医学部)

A. 研究目的

胎児精巣は胎生8週ごろよりテストステロンの分泌をはじめ。後腹膜腔に位置している精巣は下極部と鼠径部との間に精巣導帯を形成するが、胎生5ヶ月頃には導帯先端が陰嚢底部に到達する。この導帯の肥厚と収縮によって精巣の下降が進行するが、これも胎児テストステロンの作用による。下降経路は後腹膜に沿って内鼠径輪に達し、鼠径管を通過して外鼠径輪をでて、陰嚢底部に終着するのが正常である。この下降には緩急があって、胎生10週から20週にかけて内鼠径輪の近くまで下降するが胎生30週まではその位置にとどまり、腹腔内精巣の状態となっている。30週以後に陰嚢底にむけて下降するが、最終位置に到達するのは出生直前である。この下降がなんらかの原因で阻害されると停留精巣が発症する。臨床的には停留している位置によって腹腔、鼠径管内、外鼠径輪部、移動性、異所性精巣などに分類される。

早産児には頻度が高く30%ぐらいにみられることが従来より知られている。新生児全体での発生率は3.4%ぐらいである。残念ながら本邦での発生頻度についての全国的な疫学的調査は今まで行われてこなかった。

正常な精巣の下降には当然正常の胎盤、胎児内分泌機能が必須である。反面この機能が働かなかつたり乱されたりすることになれば異常な発生がおこることになる。これらのリスクファクターとしては本来の内分泌不全のほかには外的物質により内分泌機能を攪乱したり正常作用を阻害する場合が考えられる。とくに停留精巣の発症は30週までになんらかの外的要因がはたらいた場合、発症の可能性がでてくる。リスクファクターの一つとして胎生30週までに抗テストステロン作用をもつ内分泌性の物質が外的環境下に存在した場合、停留精巣がおこり得るとの推論がなされ、これについてさまざまな内分泌攪乱化学物質がさかんに検討されることになった。

これに関する動物実験としては、胎仔豚に直接ダイオキシンを投与し停留精巣を発症させた。との報告があり、これと内分泌攪乱化学物質との関連性が考えられている。しかし人類生活圏での調査は社会的、倫理的影響が大きいことや、生活域の差異も関連して数年間で結論を求めることはできない。これらはサーベイランス調査や、疫学調査、リスクファクターの検索など膨大な資料からいずれ引き出されるべきものと思われる。

1940年代より1970年はじめまで流産予防に投与されたDES(ジエチルスチルベステロール)投与の母親から生まれた子には停留精巣が有意に発生するといわれている。同様に経口エストロゲン剤が停留精巣を発生させるとの可能性もいわれているが妊娠初期の服用では男児外陰部奇形発生と相関がみられなかったという報告もある。

以上のように発育段階の胎児男性性腺・生殖器に対して内分泌攪乱化学物質が影響を与えることがあれば、もっとも発見されやすい外表奇形として気づかれるはずである。しかし意外とこの分野は未調査で判明していないことが多く、データが錯綜しているのが現状であることが判明した。そこで内分泌攪乱化学物質が男性性腺・生殖器の発生に影響した場合、臨床的に頻度が高く発生学上理論的にもっとも発症する可能性の高い停留精巣について疫学的な見地から疫学調査を立案した。

B. 疫学調査の方法

調査は患者の両親による自記式郵送による返送方式をとった。まず、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71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23項目の調査質問用紙を作製した。対象年齢は3才未満までとした。このような要項で調査期間を1年間とし、平成12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されるようにした。質問内容で個人を特定出来るものではなく、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

1) 調査拠点、調査用紙回収数、回収率

調査拠点施設は 72 カ所（病院）で全国に分布するように配慮した。一施設当たり調査用紙 20 部を配布（計 1440 部）、660 部を事務局で予備として保有した（総計 2100 部）。最終的に各施設から患児家族に手渡し配布したのは総計 595 部、家族より郵送により事務局に返送されたのは 170 部であった。このうち個人情報保護違反（施設よりまとめて返送）、年齢制限超過（3 歳以上）を欠格として除いたところ 128 件が解析対象となった。よって粗回収率 28.5%、有効回収率 21.5%となった（図 1）。

2) 初診時精巣位置

初診医による停留部位の判定を集計した。患側別では右 45%、左 36%両側 19%の比率であった。停留位置についてはソ径管内が最も多く（53%）、ついで外ソケイ輪部（24%）、非触知（20%）の順であった。非触知のなかでは左側例が多かった（表 1）。

3) 出生時体重、身長

出生時体重は平均 2868 グラム（796～3950 グラム）で最多帯は 3000～3499 グラムであった。これは尿道下裂統計よりも 1 段階高く全国平均値に近い。身長は平均 48.1 センチ（31～53 センチ）であった（図 2, 3）。

4) 出生時妊娠週

出生時妊娠週数は平均 38.7 週（26～49 週）であった。最多帯は 35～39 週（52%）で満期産（24%）を上回り、やや早期産傾向がみられた（図 4）。

5) 単胎、多胎別

単胎出生が最も多く（95%）、多胎は双生児が 5 件、三つ子が 1 件であった（図 5）。

6) 同朋、親族の疾患保有

同朋や父で停留精巣を持っていた例は 3 件（2%）のみであった（図 6）。

7) 合併疾患

合併疾患をもつものは 26 人（20%）にみられた。その内訳は心疾患 4 件、尿道下裂 2 件、口唇口蓋裂 2 件であった。先天性ではないがアトピー性皮膚炎（5 件）の回答があった（図 7）。

8) 妊娠前の服薬

妊娠前服薬のなかでホルモン剤、ピル剤の服用は 17 件（13%）であった（表 2）。

9) 妊娠中の服薬

流産防止薬、風邪薬を服用した例が多くそれぞれ 33 件（26%）であった（表 3）。

10) 妊娠時の労働

妊娠中に仕事に従事していた母は 128 人中 55 人（43%）であった（表 4）。

11) 妊娠中の検査

妊娠中の検査としてはレントゲン検査をうけた母が 20 人いるがその妊娠時期については不明である（表 5）。

12) 出生時の父母の年齢

父：20～49 歳、母：18～44 歳にわたる。

父で最も多いのは 30～34 歳、母は 25～29 歳であり、特に高齢傾向はみられない（図 8）。

13) 父母の職業

父では 128 人中、自動車の運転に従事 9 人、医師 4 人がみられた。

母では、128 人中、主婦 83 人、看護婦 7 人がみられた。

14) 父母の住居、職場の環境

父では、化学工場、焼却場に近隣、が33%。母では、22%にみられた(表6)。

15) 食事傾向、喫煙

父は肉(58%)野菜(27%)インスタント食品(25%)魚(20%)の順に主食傾向がみられた。母は野菜(44%)肉(42%)魚(30%)インスタント食品(17%)の順に主食傾向がみられた。喫煙率は父で55%、母で13%であった(図9)。

16) 居住地

父母が最も長く住んでいる住所県は神奈川県34人、宮崎県18人、石川県17人、愛知県16人、京都府13人、兵庫県12人などであった(図10)。

D. 考察

今回の調査項目のうち精巣位置については担当医が記入し、他はすべて本症患者の父母が記入したものである。

集計結果を概観してみると23項目の質問には不必要なものはなかったが、職業や居住地などは細かく特定する回答にすることは出来なかった。

本症は未熟児に多いとされているが、今回集計結果からは、やや早産傾向がみられるのみで低体重傾向はみられず、多胎児の率も高くなかった。また、合併疾患として尿路性器系のものの率も高くなかった。

妊娠に影響を及ぼす時期の服薬率は高くなかった。父母の年齢は標準的で特に高齢や低年齢傾向はなかった。

居住環境では化学工場、ゴミ焼却場に近いと回答が22-33%にみられたが汚染を受けている可能性については不明である。

食事傾向として、父は肉食傾向、母は菜食傾向がみられたが、魚を多くとる傾向はみられていない。

E. 結論

今回集計結果からは本症患者および父母について妊娠歴、出生時計測、父母の食事、服薬、職業に特異なものはみられなかった。このことから本症児に内分泌攪乱化学物質を含む環境要因が影響している可能性は非常に低いと考えられた。