

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（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、先天異常や一部の疾患発生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これらの現象との関連性を明らかにすることを目的とし、以下の調査研究を行った。

1) ヒト先天異常発生等調査（平成 11 年度～平成 15 年度）

- 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）

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・関連性の有無を明らかにすることを目的に、本研究を行った。

インフォームドコンセントの得られた妊婦約 3,135 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 ELISA 法を用いて測定した。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。

現在までの結果はビスフェノール A: 正常妊婦 $0.338 \pm 0.304 \text{ ng/ml}$ ($n=3135$), 臍帯血 $1.285 \pm 2.144 \text{ ng/ml}$ ($n=305$), 尿道下裂児の母親(妊娠後一定の時間が経過)血中 $0.91 \pm 0.83 \text{ ng/ml}$ ($n=42$), 尿道下裂児血中 $1.14 \pm 0.85 \text{ ng/ml}$ ($n=42$)であった。

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いる。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。

尿道下裂患者ならびにその母親の血中レベルのデータに関しては、対照データと必ずしも比較対応した群間での検討ではないため、現時点では、この結果から何らかの結論を出すことは困難である。

本研究では、GC/MS や HPLC ではなく、より簡便な ELISA 法を用い、より迅速に多数の検体を測定することができた。ELISA 法が GC/MS や HPLC といった従来の測定法に替わる測定法となりうる可能性が示されたといえる。

2) 出生性比調査(平成 13 年度~平成 14 年度)

研究者 本田 靖(筑波大学体育科学系環境保健学助教授)

研究省力者 大久保一郎(筑波大学社会医学系医学社会学教授)

2000年、雑誌「科学」に掲載された論文において、水野らは、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た。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て研究を行った。

指標として男児出生割合(男の出生数÷全出生数、proportion of male babies=PMB)を用いた。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。

茨城県の動向に関しては、特にPMBが減少傾向とは言えない。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。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。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。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。

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、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。

3) 泌尿生殖器への影響について (平成12年度)

研究者 岩本 晃明 (聖マリアンナ医科大学泌尿器科教授)
研究協力者 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)
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)
野澤資米利 (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)

川崎地区の大学生を対象に若年男性の生殖機能検査を実施した。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。

参加者336名の理学的所見に関するデータベースを作成し、対象者の年齢、身長、体重、精巣容積、泌尿生殖器の奇形および疾病の有無について集計した。調査に参加した若年男性集団において、明らかな精巣静脈瘤(Grade2,3)が左側に11.9%、右側に2.1%認められた。また精巣腫瘍が一例認められた。

4) 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(平成12年度)

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)
研究協力者 岩本 晃明 (聖マリアンナ医科大学泌尿器科教授)
西田 茂史 (聖マリアンナ医科大学横浜西部病院)
武村 宏 (聖マリアンナ医科大学横浜西部病院)
伊津野 孝 (東邦大学医学部助教授)

テストステロンにより発生・下降が誘導される男性性腺、外性器は内分泌攪乱化学物質による影響を受ける可能性が高いと予想される部位である。イギリス、アメリカなどで頻度が増加したと報告された停留精巣について、3歳未満の男児を対象とした全国調査を行った。全国72ヶ所の調査拠点施設で実施し、128件が解析対象となった。

集計結果からは、本疾患児および父母について、妊娠歴、出生時計測、父母の食事、服薬、職業に得意なものはみられず、本疾患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。

5) 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

(平成11年度～平成12年度)

研究者 三浦 猛 (神奈川県立がんセンター泌尿器科部長)

研究協力者 岡本 直幸（神奈川県立がんセンター研究第3疫学）

小林 一樹（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）

近年精巣癌の発生が西欧において増加し（過去 50 年間で 3-4 倍）、同時に尿道下裂や停留精巣の頻度も増加傾向にあることから、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。日本での精巣癌罹患率は報告された推測値で男性 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では増加傾向にあるものの、西欧のような著明な増加ではないとされていた。平成 11 年度から平成 12 年度にわたり、日本における精巣癌罹患率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解明することを目的として、精巣癌の発生頻度調査を行った。全国の 180 床以上の病院を対象とし、調査対象患者は 1991 年より 1999 年までの 9 年間に初回治療を行い病理診断の確定した精巣癌取り扱い規約の胚細胞腫瘍（germ cell tumor）患者とした。平成 12 年度調査で回答を得た施設数は 267 施設、登録患者数は 4127 名であった。

今回の調査では、精巣癌粗罹患率は男性人口 100 万人あたり 7.6 人（1991-1993）、8.3 人（1993-1996）、10.1 人（1997-1999）と増加傾向にあった。内分泌攪乱化学物質の関与が疑われている停留精巣および単径ヘルニアの頻度は、両疾患ともに、セミノーマにおいて非セミノーマより高く（約 2 倍）、セミノーマに停留精巣が合併した例が 65 例（2.8%）、セミノーマに単径ヘルニアが合併した例は 55 例（2.4%）であった。セミノーマの発生平均年齢は 38.4 歳であり、セミノーマの発生に妊娠時あるいは思春期の内分泌攪乱化学物質の影響があると仮定すると、少なくとも 40 年以上の期間での検討が必要であり、今回の 2 年間の調査では、セミノーマ発生と内分泌攪乱化学物質の関連について、結論づけることは困難である。

6) ヒト生体試料中の内分泌攪乱化学物質等の測定（平成 15 年度～）

研究者 岩本 晃明（聖マリアンナ医科大学泌尿器科教授）

研究協力者 中澤 裕之（星薬科大学薬品分析化学教授）

野澤資米利（聖マリアンナ医科大学泌尿器科助手）

井之上浩一（星薬科大学薬品分析化学助手）

伊藤 里恵（星薬科大学薬品分析化学助手）

生体試料中の内分泌攪乱化学物質等を高感度に測定できる分析手法を開発し、その方法で日本人男性の血液・精漿等における曝露状況を明らかにする目的で研究を開始した。