



International Symposium on Environmental Endocrine Disrupters 2001

Saturday, December 15 - Monday, December 17, 2001

セッション5
2001年12月17日(月)

Session 5
Monday, December 17, 2001

健康影響

Effects on Health

日本の先天異常モニタリング ーモニタリングによる内分泌攪乱化学物質の影響の評価ー

平原 史樹

横浜市立大学 国際先天異常モニタリングセンター、日本産婦人科医

はじめに

薬剤、環境因子をはじめとした様々な催奇形因子の存在する現代社会においては、先天異常モニタリング、サーベイランスをおこなうことはきわめて重要である。ことに最近では、動物の生殖機能に影響をおよぼす内分泌攪乱化学物質（環境ホルモン）の催奇形性については、ときにセンセーショナルに報道されるなど関心が高まっている。本邦では1972年より日本産婦人科医会（旧日母）が、唯一の全国レベルでの先天異常モニタリング調査として、その調査を開始し、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、同モニタリングセンター本部でおこなわれている。

この全国約330病院の協力による病院ベースのモニタリング調査から、内分泌攪乱化学物質（いわゆる環境ホルモン）との関連性が疑われている尿道下裂を中心にその推移、ならびにその背景因子について報告する。

方法

日母外表奇形等調査による本邦の先天異常モニタリングは1972年にスタートし、現在は対象を妊娠満22週以後、生後7日以内にみられた奇形を、全国約330分娩施設（大学病院、基幹病院、個人病院）の協力のもとにおこなわれており、本邦の全出生児の約10%（毎年約10万出産児）を常時モニターしている。

外表奇形を中心とした先天異常の発生率は約1.0%前後とほぼ毎年大きな変動は見られないものの、近年では若干の増加傾向がみとめられる。これが診断精度の向上による増加傾向を示すものか否かは定かではないが、環境因子の影響を示唆している可能性もあり、注視していく必要があると思われる。さらに、超音波をはじめとする画像診断の進歩・普及に合致した変動傾向が示されている。

結果

日本産婦人科医会（旧日母）は、1972年より日本における先天異常の発生状況を監視観察し続けている。これによれば、主な日本人の先天性形態形成異常の頻度は約0.91%であり、口唇裂、口蓋裂、四肢奇形、無脳症、ダウン症などが頻度の高いものである。

一方、近年尿道下裂は増加し、1975年1万出産あたり1.4、1985年2.8、1998年3.5となっている。これらのうち、1993年から97年までの178例のデータでは33.1%は他の合併先天異常があり、初産、早産に多い傾向がみられた。さらに、近年、腹壁破裂も増加していることがみとめられた。

結論

尿道下裂は内分泌攪乱化学物質の影響を受けうる先天異常のひとつであり、その頻度が増加している事実は、これらをはじめとした、先天異常の動向推移に今後も注視し、さらに現代の環境をとりまく多種多様な因子を監視することが重要と考えられ、今後も先天異常モニタリングさらにはサーベイランスを用いて厳重な監視を行うこととしたい。

オランダにおける停留精巣と尿道下裂：内分泌攪乱化学物質が関与しているか？

フランク H. ピエリク、アレックス バンドルフ、ロブ F.A. ウェーバー
エラスムス医療センター

内分泌攪乱化学物質の仮説

近年、生殖の健康に悪い傾向がみられることが多くの国において報告されている。そうした傾向には、新生児の尿道下裂および停留精巣の発生率の増加、精子の質の低下、成人男性における精巣がん発生率の増加などがある。こうした疾患はすべて、胎児発生期に引き起こされるものであり、内分泌攪乱化学物質（ED）への曝露という共通の原因があると示唆されている [1]。内分泌攪乱化学物質にまつわる議論は拡大しつつあり、乳がん、子宮内膜症、神経発達や免疫系への影響、甲状腺への影響といった一連の有害作用も議論の対象にされるようになってきた [2]。この仮説は部分的には、野生生物および実験動物の研究からの知見によって確認することが可能であり、これらの作用にはさまざまなホルモン系が関与していることが、いくつかのヒト調査によって示されている。

尿道下裂と停留精巣の増加における内分泌攪乱化学物質の意義に関する議論の中から、次の2つの重要な問題が浮かび上がってきた。すなわち、(1) 観察されている増加傾向は、単に症例の確認法や診断法が変更された結果なのか？ (2) 健康への作用の発生率と、個々の内分泌攪乱化学物質への曝露レベルとの間に関連性があると言えるのか？である。この分野における今後の研究を促進強化するためには、この2つの問題に対して答える必要がある。

1. 健康調査システムの正確度

停留精巣と尿道下裂の出生率の増加傾向に関する報告は、登録システムにほぼ全面的に頼っている。こうした登録システムは、全ての症例が評価・報告されているわけではないことと、分母が概数にならざるを得ないことから、不正確なものである可能性が指摘されている。最近、ドルク（1998）が、尿道下裂の増加は軽症例の報告の増加傾向によって説明できる可能性について述べている [3]。

我々は最近の調査の中で、ロッテルダムの全ての新生児を2年間にわたって前方視的調査を行なうことで、停留精巣と尿道下裂の垂型の発生率を正確に評価した。オランダでは、出生届に新規の届出をした親は必ず小児保健医療センターに来て、全国規模の小児予防的保健医療プログラム（ワクチン接種など）に参加することになっている。標準化した診察法の訓練を受けた小児科医（n=30）が、1998年10月～2000年10月の期間にロッテルダムで出生した男児の外生殖器の診察を行なった。出生届の届出があった7,652人の男児のうち7,292人（95%）が、6ヶ月齢未満の時に診察を受けた。停留精巣と尿道下裂の症例は、診察の正しさの確認と分類のために、大学病院の経験豊かな小児泌尿器科医2人に照会した。診察が正しいことが確認された症例の割合は、停留精巣が73%、尿道下裂が88%であった。男子新生児における停留精巣と尿道下裂の発生率は、1.1%（79/7292）と0.7%（53/7292）であった。停留精巣の発生率は、他の同様な調査に一致していた。しかし、ロッテルダムにおける尿道下裂の発生率は、ヨーロッパ16の地域における発生率や、ヨーロッパ先天異常登録（EUROCAT）によるオランダでの発生率の4倍あった。EUROCATで行なっているのと同じように軽症例を除外しても発生率は依然として3倍であり（ $p < 0.0001$ 、カイニ乗検定）、EUROCATの値は我々が得た値と大きく異なっていることとして、EUROCATは過少報告

であることが考えられる。我々が調査した地域は、登録が不完全であるために、尿道下裂の経時的推移の評価を可能にするだけの過去のデータが存在しない。停留精巣と尿道下裂の傾向を正確にモニタリングするには、亜型分類とともに、症例の完全な確認と診察の標準化が必須であると、我々は結論した。報告されている増加傾向は、症例の確認法と診断法の変更に起因するものである可能性があるが、その点は現時点でもまだ明確にされていない。

2. 尿道下裂と停留精巣と尿道下裂の発生における内分泌攪乱化学物質への曝露の意義の立証

議論におけるもう一つの重要な問題は、外来性の内分泌活性物質へのヒトの実際の曝露量、特に胎内曝露と、内分泌系の変化による健康への有害作用との関係である。環境中のエストロゲン様物質および抗アンドロゲン様物質がヒトの健康に与える影響については、内分泌攪乱化学物質への曝露パターンを定量する適切な手法がないこともあり、まだ実証に至っていない [1]。ほとんどのヒト集団は、複数の区画（職業、栄養、一般環境、消費者製品など）に由来する化学物質の複雑な混合物を、いろいろな経路（吸入、経口摂取、経皮吸収など）で曝露している。総合的な曝露評価の手法は複雑であり、考慮すべき側面がいくつかある。

その第1として、出生前曝露の評価がきわめて重要である。すなわち、男子新生児の生殖機能への影響に関しては、親の曝露について調べる必要がある。臨界期ウインドウは、着床の直前や直後であることが非常に多い。第2として、複数の異なる曝露源を考慮に入れなければならない。例えば、多くの食品製品には、天然成分としてフィトエストロゲン類を含んでおり、食品中の植物由来エストロゲン類を消費することで、1日あたりの摂取量が、環境中の内分泌攪乱化学物質への曝露による曝露量よりも顕著に高くなる場合がある。この分野での課題としてもっとも大きなものはおそらくは、労働環境、生活環境、消費者製品、食物によって起こりうる曝露を同時に扱うことであろう。これは、内分泌攪乱化学物質の総曝露量の総合的評価を進めるためには欠かさない。内分泌攪乱化学物質の可能性のある非常に多様な物質については、もっとも強力な内分泌攪乱化学物質類の選択方法を開発することが不可欠であり、疫学研究においては、測定手段がどのようなものであれ、個々の内分泌攪乱化学物質を大きな範疇に分類することが必要条件である。環境モニタリングは、内分泌攪乱化学物質の体内用量を生物材料（血液など）を用いて分析することで、妥当性の検証を行なう必要がある。体内用量の評価を可能にし、着床直前や妊娠初期での物質群の曝露状況の差を鑑別できるようなマーカーを開発し、その有効性を検証することが当然必要である。

我々が今回行った尿道下裂と停留精巣に関するケース・コントロール研究では、曝露アセスメント戦略の一環として、個々の曝露源と曝露経路について、症例児とコントロール児の親に詳細な面会アンケート調査を開始した。まず第1に、詳細な職歴を調査し、その情報を、それぞれの職種における内分泌攪乱化学物質の曝露量の程度に関する別の情報に関連づける。第2に、食事パターンを明らかにする。もっとも強力なフィトエストロゲンであるイソフラボノイド類やリグナン類を多量に含む製品の平均摂取量を推計するための、食事関係のアンケートはすでに開発されている。食品製品は次の3つの段階を踏んで選択された。1) 偽エストロゲン類を含む製品、2) 使用頻度が判っている製品、3) 食品調査において製品中の偽エストロゲン類の濃度が測定されている製品。第3に、地域の大气や水に関する既存のモニタリングシステムから、環境中の内分泌攪乱化学物質曝露源を見つけ出す。曝露と交絡要因に関する重要情報としてはその他に、個人の生活習慣、薬物経由の内分泌攪乱化学物質の摂取量、生活状態、健康状

態などがある。

将来的には、各区画に由来し、各経路を介する内分泌攪乱化学物質曝露に関するこうした情報を、総合的な曝露評価手法の中に組み込むことになる。そしてこの手法の妥当性の検証は、エストロゲン様の性質を持つ物質の体内用量を母体と新生児の血液で測定し（曝露マーカー）、その測定値と曝露評価値とを比較することで行なう。この研究の結果は、来年には得られる予定である。

参考文献

1. Toppari, J., Larsen, J. C., Christiansen, P., et al.: Male reproductive health and environmental xenoestrogens. *Environ Health Perspect*, 104: 741, 1996.
2. Golden, R. J., Noller, K. L., Titus-Ernstoff, L., Kaufman, R. H., Mittendorf, R., Stillman, R. and Reese, E. A., Environmental endocrine modulators and human health: an assessment of the biological evidence. *Crit Rev Toxicol*, 28: 109, 1998.
3. Dolk, H.: Rise in prevalence of hypospadias. *Lancet*, 351: 770, 1998.

男性の生殖健康の傾向

ポール A.L. ランカスター
ニューサウスウェールズ大学

この数10年間に環境内化学物質への曝露と男性の生殖健康の傾向との関係についての懸念が増してきている。また、1990年代初頭以降、卵細胞質内精子注入法（ICSI）により男性不妊症の治療が大きく進歩し、以前は軽視されがちだった研究分野が注目をあびるようになった。特に関心が寄せられた男性の生殖に関する健康上の問題には、精子数、精液の質、精巣癌、出生児の性比、尿道下裂、および停留精巣がある。胎児期や出生初期に環境中の内分泌攪乱化学物質への曝露が増加すると、エストロゲン性またはアンチアンドロゲン性機序を介して、男性生殖管の発達に影響を及ぼす可能性があるという仮説されている^{1, 2, 3}。

男性の生殖健康は変化する可能性があるという証拠が、抽出された男性集団の精子数と精液の質に関する研究、および癌、出生児の性比、先天性異常に関する集団ベースのデータシステムから得られた。

多くの研究が、この数10年間における精子濃度の低下および精液量や精液の形態など精液の質に関する他のパラメーターの悪化が見られるとしている^{4, 5}。一方、精子数の低下は全く検出できなかったとして、低下が見られたと主張する研究室や統計手法さらには研究の解釈を批判する研究者もいる⁶。こうした矛盾する研究所見に影響を及ぼす多くの問題に対処するため、大規模な国際前向き研究が始められている。不妊症の有病数に関する集団ベースの調査が行われるのは稀であるため、精子数の低下が受精率の傾向に影響を及ぼしているかどうかを評価するのは困難である。

精子数の傾向に関する議論とは対照的に、この数10年間にオーストラリアなど多くの国で精巣癌の発症率が増えていることを示す十分な証拠がある^{7, 8}。精巣癌の発症率のピークは30歳代の若い男性に見られ、潜伏精巣（停留精巣）に伴うリスクは高いため、精巣癌の発症率の上昇は出生集団における影響に起因しており、いくつかの共通した曝露が精巣癌の発症率の上昇に関与しているのではないかと仮説がなされた。

尿道下裂は比較的良好に見られる陰茎の先天性奇形である。全国的または地域的な先天性異常モニタリングプログラムの一部では、尿道下裂の発症の報告が増えてきている^{9, 10}。軽微な尿道下裂について様々な報告されている可能性があるため、明らかな上昇傾向と解釈するのは慎重に行うべきである。

北半球における様々な研究では、過去30～50年にわたり、女兒に対する男児の出生率が低下していることを示している¹¹。考えられる原因のうち、環境中の化学物質と汚染物質がこれらの傾向に影響を及ぼしている可能性があることが示されている。我々は1920年代から1990年代初期までのオーストラリアのデータを検討したが、ヨーロッパや北アメリカにおける研究所見とは対象的に、男児の性比にはわずかな上昇が見られた¹²。化学物質への職業被曝にあった男性の出生子の性比の変化に関する研究の中には、環境内化学物質が性比を変調するという仮説を裏付けるものもあったが、これらの研究の多くはわずかな出生数を基にしていた。

男性の生殖健康に関するこれらの指標を考察する際や、それらを内分泌攪乱化学物質に関連付ける仮説の妥当性を評価する際は、様々な国々や特定の集団における異なった傾向を考察し説明することが必

要である。環境中の化学物質に対するヒト集団の曝露レベルの正確な情報を収集することは困難であるため、内分泌攪乱化学物質と疑われる物質に職業被曝した男性の生殖健康に関する指標には、特別な注意を払う必要がある。このようなリサーチでは、動物研究から得られた知見と共に検討しなければならない。

男性の生殖健康と環境曝露に関する特定の仮説を検証するために既存のデータベースを使用することによって、国際的な共同研究を向上させることには大きな利点がある。多くの国では精巣癌、尿道下裂、出生時の性比などの主要な指標に関する高品質の疫学的データを収集しており、測定可能な環境曝露に関連した全国的または地域的な相違に関する研究に利用できる。さらに、無作為抽出の集団における精子数や男性不妊の有病数に関する体系的な研究を進めることも必要である。

参考文献：

1. Carlsen E, Toppari J, Skakkebaek NE. Secular changes in male reproductive health. In: Jansen R, Mortimer D, eds. *Towards reproductive certainty: fertility and genetics beyond 1999*. New York, USA: Parthenon Publishing Group; 1999:257-264.
2. Toppari J, Larsen JC, Christiansen P, *et al.* Male reproductive health and environmental xenoestrogens. *Environ Health Perspect* 1996; 104 Suppl 4: 741-803.
3. Sharpe RM, Skakkebaek NE, Are oestrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract? *Lancet* 1993; 341:1392-5.
4. Carlsen E, Giwercman A, Keiding N, Skakkebaek NE, Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *Br Med J* 1992; 305:609-13.
5. Auger J, Kunstmann JM, Czyglik F, Jouannet P. Decline in semen quality among fertile men in Paris during the past 20 years, *N Eng J Med* 1995; 332:281-5.
6. Bromwich P, Cohen J, Stewart I, Walker A, Decline in sperm counts: an artefact of changed reference range of 'normal'? *Br Med J* 1994; 309: 19-22.
7. Bergstrom R, Adami H-O, Mohnr M, *et al.* Increase in testicular cancer incidence in six European countries: a birth cohort phenomenon. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 727-33.
8. Australian Institute of Health and Welfare. Australia's health 2000: the seventh biennial health report of the Australian Institute of Health and Welfare. Canberra, Australia. AIHW; 2000.
9. Paulozzi LJ, Erickson JD, Jackson RJ, Hypospadias trends in two US surveillance systems. *Pediatrics* 1997; 100:831-4.
10. Hurst T, Shafir E, Day P, Lancaster P. Congenital malformations Australia 1995-1996. Sydney: Australian Institute of Health and Welfare National Perinatal Statistics Unit; 1999.
11. Davis DL, Gottlieb MB, Stampnitzky JR, Reduced ratio of male to female births in several industrial countries: A sentinel health indicator? *JAMA* 1998; 279:1018-23.
12. Lancaster PAL, Day P. Declines in population sex ratios at birth. *JAMA* 1998; 280:1139-40.

1,1-ジクロロ-2,2-ビス (P-クロロフェニル) エチレンとポリ塩化ビフェニルと乳癌： 米国における5つの研究の総合分析

デイビッド J. ハンター

ハーバード大学医学部・公衆衛生学部
ブリガム産婦人科病院

背景：有機塩素系物質への環境曝露は、乳癌の発生が疑われる危険因子として調査されてきた。1993年、主に米国北東部の女性に関する大規模な5件の研究に資金が投入され、血漿または血清中の1,1-ジクロロ-2,2-ビス (P-クロロフェニル) エチレン (DDE) およびポリ塩化ビフェニル (PCB類) の濃度と乳癌のリスクとの関連が調査された。我々は、他の乳癌危険因子による作用修飾を検知する精度を高めて、統計学的検出力を最大化するために行ったこれらの研究結果の総合的な分析について発表する。

方法：我々は、1400名の乳癌患者および1642名の対照群被験者を扱ったこれら5件の研究について、交絡を管理した標準的な方法を用いて再分析し、作用修飾を評価した。我々は変量モデルを用いて、合併オッズ比 (OR) と95%信頼区間 (CI) を計算した。すべての統計学的検定は両側検定とした。

結果：脂質に基づいて調整された値により分類された五分位階級の5番目の女性を1番目の五分位階級の女性と比較したところ、PCB類と関連する乳癌の多変量合併オッズ比は0.94 (95%CI=0.73~1.21) であり、DDEと関連する乳癌の多変量合併オッズ比は0.99 (95%CI=0.77~1.27) であった。前述の研究では、出産歴と授乳で階層化した際に、特定の層の女性にはPCB類と関連して乳癌のリスクが増大することを示唆していたが、全研究を合併した我々の分析では、それらは明確には示されなかった。肥満指数で分類した階級のうち、中央の階級に割り当てられた女性 (25-29.9 kg/m²) にはPCB類の濃度上昇に伴ったリスクの増大が見られたことを除いては、他の階層化した分析においても統計学的に有意な関連は全く観察されなかったが、体重が重い女性では、統計学的有意性はないが乳癌のリスクは低下した。

結論：全研究を総合して得られた証拠からは、乳癌のリスクとPCB類またはDDEの血漿/血清中濃度との関係は裏付けられていない。成人女性で測定したこれらの化合物への曝露は、米国北東部に見られる高い乳癌発生率を説明するものではないと考えられる。