

第2章

先天奇形サーベイランスに関する調査研究

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

1. はじめに

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見たい。

2. 文献的考察

環境汚染物質の多くの物質は発育中の胎芽、胎児、および新生児には特に影響を及ぼすことが考えられる。その点に関し、1980年カリフォルニアのL.D.Longoは重金属(水銀、鉛、カドミウム)、ダイオキシン類、PCBs、殺虫剤、除草剤、一酸化炭素、オゾン、塩化ビニール、ヘキサクロロフェン、放射線、煙草、アルコール、薬品(サリドマイド、DES、フェニトイン、フェノバルビタール、オピオイド、ヘロイン、メサドン)等を催奇形作用、遺伝子変異作用および催悪性腫瘍作用などを有する物質として挙げている。親がそれらの物質に暴露された場合、特に生殖機能に及ぼす影響として、1)不妊、不育、2)自然流産、3)染色体異常、4)染色体異常を伴わない先天異常、5)性比の変化、6)後期胎児死亡、7)新生児死亡、8)低出生体重児、9)発育障害、10)行動異常、11)幼児期悪性腫瘍、12)幼児期死亡等をあげている。

2-1. Dioxin類の人に及ぼす影響について(人為的暴露の結果に関する文献)

そのなかでDioxin類の人に及ぼす影響についてはベトナム戦争時の除草剤(オレンジ剤)の影響で、流産、死産及び奇形児の増加が報告されている(1、2)。また多くのベトナムからの帰還兵が癌に侵され、また彼等のこどもに奇形児が多く見られたと言う報告もみられる(3)。

しかし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(4)。

1978年オレゴン州で森に散布された2,4,5-TCDDの影響では、自然流産の明かな増加とその地域の褥婦の母乳から高濃度のDioxinが検出されたとしている(5)。

またリーサス猿の実験では妊娠20~40日にTCDDをあたえると明かに流産が増加し(6)

胎児奇形、特に口蓋裂および腎の異常が増加したという報告がある(7)。

また Dioxin を散布した牧場に放牧した牛の牛肉の脂肪に高濃度の Dioxin が検出されたという報告もある。しかし Dioxin の人に対する毒性に関する科学的な根拠ならびに安全性に関する上限の値等に関しては明かではない。

2-2. Dioxin類の子宮内膜症発生に関する文献

S.E.Rier のリーサス猿の実験で Dioxin を与えると明かに子宮内膜症を発症させることが出来、その重症度は Dioxin 濃度と相関すると報告し (8)、またそのメカニズムは、恐らく Dioxin による全身の免疫機構の変化—サイトカイン産生の異常—が原因であろうとしている (9)。

Andrey,M.らも 1996 年同様の事実を、ラット、マウスの実験から証明しラットやマウスなどの種により免疫反応が異なり、Dioxin による子宮内膜症発症の機構は種によつて異なり複雑であるとしている (10)。

1994 年、ベルギーの P.R.Koninckx らはベルギーにおける Dioxin 汚染と子宮内膜症と題する報告で、1989 年の WHO レポートによると母乳中の Dioxin 濃度はベルギーが世界中で一番高く、ベルギーの不妊症の婦人の 60~80%が子宮内膜症によるものでこの数字も世界で一番高いことから、母乳中のダイオキシンが子宮内膜症を、人でも発生させるのではないかと報告した (11)。しかし血液中の Dioxin を測定し、その値と子宮内膜症との関連を見たわけではないのでその関連性については、明かではない。

2-3. 塵芥処理場・化学工場等の人々に及ぼす影響に関する文献

1992 年 S. Cordier らは工場で化学溶剤に暴露されていた女性労働者の子供に口唇・口蓋裂が最も多くみられ、次いで消化器系の奇形、および多発奇形が多く見られたと報告している (12)。

1997 年、LA.Croen 等は塵芥処理場等から 1/4 マイル以内の地域に妊娠初期に居住していた母親から生まれた児には、それ以外の地域の児に比べて、心奇形が 4 倍、無脳症、二分脊椎症、などの神経管欠損症が 2 倍、多くみられたが、予想された口唇・口蓋裂は多くなかったと報告している (13)。

1997 年、S.Cordier らは工場で Glycol Ether に暴露されていた母親からは神経管欠損症、多発奇形、口蓋裂の順で多く見られたと報告している (14)。

ドイツにおける塵芥処理場にかんする文献には 1995 年 A.Schechter らは市立の塵芥処理場に働く労働者の血液中の Dioxin 類は明かに一般の人より高濃度であつたが、フィルターを付けたり、灰よけのマスク着用、粉塵や蒸気を避ける呼吸器着用、防御スーツの着用等により一般人と同じレベルの血中 Dioxin 類濃度に下げることが成功したと報告している (15)。

またドイツに於ける市立の塵芥処理場の近くに住む人の血中及び母乳中の Dioxin 類とそれ以外の地域に住む人の同様の検査では塵芥処理場の近くに住む人々も全く同様の値で健康に影響を与える程の Dioxin 類は見られなかったとしている (16)。わが国における塵芥処理場職員の Dioxin 類の調査は、所沢市において平成 9 年~1

0年にかけて行われているが、中間報告では毛髪中の Dioxin の測定で2ヶ所とも同様の値を示し、平均 1.35 pg-TEQ/g。経験年数別では15年未満平均1.52 pg-TEQ/g、15年以上1.18 pg-TEQ/g、年令別では、40歳未満1.76pg-TEQ/g、40歳以上0.98 pg-TEQ/g で、其の他地域の住民の平均値2.26 pg-TEQ/g より低い値を示していた。

同じく所沢市周辺の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ていた。

3. まとめ

現在 Dioxin 類に関する文献は枚挙に暇がないほど多く、それだけ世界中の人々の関心事である。今回はそのうち生殖機能に及ぼす影響を中心に代表的なものについて検索した。大きく分けて1) 妊娠期間中の Dioxin 類の暴露の影響、2) 出生後の Dioxin 類の暴露の影響にわけることができる。

1) 妊娠期間中の母親への暴露の影響としてあげられているものは、発育障害で、その結果としてあらわれるものは、自然流産、子宮内胎児発育遅延、先天異常；「神経管欠損症（無脳症、二分脊椎症、脳瘤）、口唇・口蓋裂、心臓奇形、尿道下裂、など、染色体異常等」、子宮内胎児死亡、死産等が挙げられている。

2) 出生後の Dioxin 類の暴露の影響としては男性・女性ともに、性成熟の異常（早熟、遅延）、性行動の異常、甲状腺がん、乳癌、男性特有のものとして、精子形成異常、過小陰茎、性巣悪性腫瘍など、女性特有のものとして、子宮内膜症、膵がん、子宮・卵巣がん、などが挙げられている。

また中枢神経、脳への影響として情緒不安定、性格異常等も考えられている。

そのほか、たとえば妊娠中に DES (diethylstilbesterol) に暴露されると、女兒の膣がんが孫の代に発生したという文献もあらわれ、もしそれが確かだとすれば何代に亘って影響するという恐ろしい物質が現れたことになる。

4. 今後の課題ならびに方針

1) 先天異常モニタリングを継続して実施しているグループは今後内分泌攪乱化学物質と関係があると考えられる性器異常、中枢神経系異常、心臓奇形等を中心に地域を限定して、詳細に検討する。

2) 産婦人科学会、日本母性保護産婦人科医会の協力をえて、自然流産、子宮内膜症の増加の有無を調査する。

3) 泌尿器科関係では、男性性器の器質的、機能的異常の増加の有無を検討する。

4) 男性性巣悪性腫瘍の増加の有無を調査する。

5. 文献

- 1) L.D.Longo;Environmental pollution and pregnancy,Risks and uncertainties for the fetusand infant, Am.J.Obstet.Gynecol.137 (2) ,162-173,1980
- 2) National Research Council;The effects of herbicides in South Vietnam.Part A,Summary and conclusions prepared for Department of Defense ,Washington,D.C.1974,National Research Council.
- 3) C.Holden:Agent Orange furor continues to bild,Science,205:770,1979
- 4) Bartazzi,P.et al.The Seveso Studies on Early and LongtermEffects of Dioxin Exposure: A Review,Epidemiology, 8 (6) ,646-652,1997
- 5) Environmental Protection Agency;2,4,5,-T and Silvex,Fed.Register 44:15,874,1979
- 6) McNulty, W.,P.,2,3,7,8-Tetrachloro-dibenzo-p-dioxin: abortions in rhesus macaques,in Press.
- 7) Van Miller,J.P.et al.Tissue distribution and excretion of tritiated tetrachlorodibenzo-p-dioxin in non human primates and rats,Food Cosmet.Toxicol.14:3114,1976
- 8) Sherry E.Rier et al.Endometriosis in Rhesus Monkey (Macaca mulatta) Following ChronicExposure to 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin,Fundamental and Applied Toxicol-ogy,21:433-441,1993
- 9) Sherry E.Rier et al.,Immuno-responsiveness in Endometriosis; Implications of Estrogenic Toxicants,Environ. Health Perspect 103 (Suppl) 151-156,1995
- 10) A.M.Cummings,et al.Promotion of Endometriosis by 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin in Rats and Mice: Time-Dose Dependence and Species Comparison,Toxicology and applied Pharmacology,138,131-139,1996
- 11) P.R.Koninckx et al. Dioxin Pollution and endometriosis in Belgium,Human Reproduction ,9 (6) ,1001-1002,1994
- 12) S. Cordier et al.Maternal occupational exposure and congenital malformations,Scand. J. Work Environ Health,18,11-17,1992
- 13) L.A.Croen et al. Maternal residential proximity to hazardous waste sites and risk for selected congenital malformations,Epidemiology,8 (4) :337-339,1997
- 14) S.Cordier et al.Congenital Malformations and Maternal Occupational Exposure to Glycol Ethers,Epidemiology,8:355-363,1997
- 15) A.Schechter et al. Dioxin concentrations in the blood of workers at municipal waste incinerators,Occup.Environ.Med.52:385-387,1995
- 16) E. Deml et al. Chlorinated dibenzodioxins and dibenzo-furans (PCDD/F) in blood and Human milk of non occupational exposed persons living in the vicinity of a municipal waste incinerator,Chemosphere,33 (10),1941-1950,1996

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

1. 研究目的

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、予知にをす

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。

2. はじめに

本邦の産婦人科医の大多数が所属する日本母性保護産婦人科医会（日母）では、北海道から沖縄にいたる全国約270医療機関の協力を得て、1972年より外表奇形児の発生状況を継続的に調査し、モニタリングを行っている。これらのモニタリングの報告は横浜市立大学医学部附属浦舟病院に設けられた、国際クリアリングハウスモニタリングセンター日本支部において集計され、日本母性保護産婦人科医会の協力のもとに同センターにおいて分担研究者らにより詳細な分析、検討を行なっている。さらに、ここで得られた分析結果は世界保健機構(WHO)のNGO(非政府機関)の一組織である国際先天異常監視機構(International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems, ICBOMS)に集められ、世界先進25ヵ国に設置された同様のモニタリングシステム機関からの情報とあわせ、世界規模レベルで分析・検討され、奇形発生状況の把握、またその予知・予防に役だっている。今回はこれらの日母外表奇形等調査の応用を検討も試みることにする。

3. 研究方法

1) 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奇形発生分析法を検討した。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った。

2) 外因性内分泌攪乱化学物質による奇形発生の可能性に関する文献を調査した。

4. 研究結果と考察

1) 日母外表奇形等調査；1997年1月1日より、1997年12月31日までに出産した外表奇形等調査結果は、出産児総数100,930児のうち1,256児(1.24%)であった。奇形児は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。また近年の傾向として妊娠中に診断される奇形症例が増加しており、1997年度の症例においては全1,256児のう

ち、439児(35.0%)が出生前に判断されている。各外表奇形の内訳については、口唇・口蓋裂がもっとも多く、続いてダウン症、心室中隔欠損、水頭症等が高頻度発生奇形であった。これらの調査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、出産10000に対し 2.58となり、20年前の1978年の発生頻度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。

2) 文献的調査によれば外因性内分泌攪乱化学物質と奇形発生の間に有意な相関を見いだした文献はみられなかったが、警告のごとく、示唆している文献(*)はおおくみられ、世界保健機構(WHO)のNGO(非政府機関)の一組織である国際先天異常監視機構(International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems, ICBDMs)においても、尿道下裂発生頻度の経年的国別変化などが調査され、世界的規模でも解析がなされており、これらの調査を注視して分析することも重要と考えられた。

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。

5. (*) 文献例

- ◆International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems, Annual report 1996, International Center for Birth Defects (Rome, Italy) 1996.
- ◆International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems, Annual report 1997, International Center for Birth Defects (Rome, Italy) 1997.
- ◆International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems, Annual report 1998, International Center for Birth Defects (Rome, Italy) 1998.
- ◆Siffel C, Czeizel AE, Using the Hungarian Birth Defects Registry for surveillance, research and intervention. Cent Eur J Public Health 5: 79-81, 1997.
- ◆Brent RL, Beckman DA, Landel CP, Clinical teratology. Curr Opin Pediatr 5: 201-211, 1993.
- ◆Olea N, Olea-Serrano F, Lardelli-Claret P, Rivas A, Barba-Navarro A, Inadvertent exposure to xenoestrogens in children. Toxicol Ind Health 15: 151-158, 1999.

6. 研究発表

1. 住吉好雄、佐藤孝道、安村鉄雄、皆川進、本多洋、古谷博、森山豊、日本母性保護医協会外表奇形等調査の現況、産婦人科治療、52: 159-167、1986
2. 住吉好雄、森沢孝行、清田明憲、安村鉄雄、皆川進、本多洋、北井徳蔵、我が国における外表奇形モニタリング、産婦人科治療、58:520-525、1989
3. 住吉好雄、唇裂、口蓋裂、産婦人科の実際、39: 1629-1636、1990
4. 住吉好雄、白須和裕、日原弘、清田明憲、南條継雄、皆川進、坂元正一、日本母性保護医協会外表奇形等調査の分析、平成2年度厚生省心身障害研究報告書、67-71、1991
5. 住吉好雄、清田明憲、田中政信、田辺清男、平原史樹、我が国における無脳症とダウン症候群の疫学、産婦人科の治療、68: 101-106、1994
6. 平原史樹、住吉好雄、山中美智子、安藤紀子、平吹知雄、沢井かおり、清田明憲、田中政信、佐藤孝道、坂元正一、日本母性保護医協会外表奇形等調査の分析ならびに、胎児異常診断、先天異常診断、先天異常児出生後のケアに関する調査の検討、平成5年度厚生省心身障害研究報告書、264-268、1994
7. 平原史樹、住吉好雄、山中美智子、安藤紀子、平吹知雄、沢井かおり、清田明憲、田中政信、佐藤孝道、坂元正一、日本母性保護産婦人科医会外表奇形等調査の分析ならびに、内科合併症母体より出生した外表奇形児の検討、平成6年度厚生省心身障害研究報告書、216-218、1995
8. 平原史樹、住吉好雄、水口弘司、朝倉啓文、田中政信、坂元正一、日母外表奇形等調査の分析ならびに妊娠早期超音波診断に関する検討、平成7年度厚生省心身障害研究報告書、180-181、1997
9. 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
10. 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

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

1. はじめに

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、停留睾丸の増加、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¹⁾²⁾。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。そこで、まず行うべき研究は正確な実態調査であろう。神奈川県では1981年から人口ベースの先天異常モニタリングを実施してきた。この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応用する方策を検討するのが分担研究の目的である。

2. 内分泌攪乱化学物質（環境ホルモン）のヒトへの影響に関する文献

ー特に先天奇形についてー

詳細な文献調査は他の分担研究者が行っているのので、代表的なものに絞ってまとめた。最も確実なものは、環境ホルモンではないが、妊娠中に投与された合成エストロゲン（Diethylstilbestrol, DES）による外性器異常（停留睾丸、睾丸低形成等）と精子の質の低下³⁾である。ダイオキシン類の影響は情報があいまいで関連性が明確なものは少ない。Sevesoでの肥料工場爆発事故での大量ダイオキシン（TCDD）被爆でも、奇形の発生増加（頻度及び特定の奇形増加共に）は証明されていない⁴⁾。しかし、性比の有意の低下は観察されている⁵⁾。ベトナム戦争での枯れ葉剤（Agent Orange）暴露の米国退役軍人の調査でも有意の生殖に関する障害は証明されていない⁶⁾。これらの他にも環境ホルモンのヒト健康被害に関する文献が多数発表されているが、信頼性の高い確実なものは少ない。しかし、ほとんどの人が環境ホルモンに暴露されている事実を考えると、環境ホルモンの健康被害についての総合的研究は急務と思われる。

特定の内分泌攪乱化学物質の健康被害に関する研究とは別の観点から、内分泌攪乱化学物質の影響を推定する研究もある。例えば奇形の経時的変化から類推したものとして、新生児男児の尿道下裂の頻度を経年的にみたものがある。米国の二つの大規模な調査で過去20年間に尿道下裂の頻度がほぼ倍に増加したとしている⁷⁾。診断精度の向上による頻度上昇の可能性もあるが、観察期間中における尿道下裂を誘発する要因の増加の可能性の方が高く更なる調査が必要としている。子宮内での胎生早期のエストロゲン様物質への暴露は性の分化に異常を来すことが知られているが、性比の変化からその可能性を類推している研究がある。前述のSeveso事故後の男児の顕著な減少や、欧米先進工業国での過去20-30年間に於ける緩やかな性比の減少の報告⁸⁾などがそれである。