

3. 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

欧米諸国で尿道下裂の発生頻度が増加している 7) 9) 13) ので、わが国でも同様の変化がみられるのか、神奈川県の先天異常モニタリングのデータで検討した。

神奈川県の先天異常モニタリングは年間約 4 万人の生産児及び 22 週以降の死産児を対象に生後 1 週間に観察される全ての奇形をモニターしている人口ベースの先天異常モニタリングである。図 1 に 1981-1997 年の尿道下裂発生の年次推移を示した。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 年であり、わが国のその時期の尿道下裂の発生状況を知りたいが、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。

4. わが国の性比の変動

Davis ら (1998) は北欧、米国、カナダなどの工業先進国で過去 30-40 年間に男児の出生が有意に減少してきたことを報告している 8) (図 2)。性比は最も基本的な指標で、どの国でも偏りなく観察できるし、人の健康被害を感知する見張り番的なものと述べている。性比減少の原因は不明としながらも、殺虫剤やアルミ製造工場で働いている男性を夫にもつ婦人から生まれた子どもの性比が低下しているという報告や、1976 年のイタリアセベンでの化学工場爆発で高濃度のダイオキシンの曝露された人達からは、7 年間に渡って男児が女児の半分しか生まれず、全体的な産児数も減少したという報告 5) を引用して、環境ホルモンを含む環境要因の影響も否定できないとしている。そこで、わが国の人口動態統計資料 14) を用いて、1900 年から 1995 年までの性比の推移を検討した。その結果、多少の増減はあるものの、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 (図 3)。1970 年以降をさらに詳細に検討すると、1970 年から 1983 年までは男児の出生比は低下しているが、その後はほぼ一定で推移している (図 4)。欧米工業先進国での男児出生の減少傾向は、わが国でも確認された。性比低下の原因は不明であるが、わが国のプラスチック生産量の推移と性比の低下が逆相関を示すことや、日本人の PCB 摂取量が 1980 年から着実に減少している事実 15) を考慮すると、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。

5. 神奈川県人口ベース先天異常モニタリング (KAMP) と環境モニタリング

表 1 に神奈川県人口ベース先天異常モニタリングの概要を示した。選択による偏りの無い年間 4 万出生を対象としており、同時に妊娠中の各種疫学情報もある程度収集されている。更に正常対照群のデータも含まれているので症例対照研究にも耐える。奇形の有無に関係なく全ての多胎児に関する情報も収集されており、遺伝要因と環境要因の分析にも有利なものである。また、奇形を有する患者の約 30 % がこども医療センターを受診しており、奇形の把握率をある程度算定できるので、真の発生頻度を

推定することも可能である。この様にKAMPは内分泌攪乱化学物質など外因の影響を調査するための基本的な条件を備えている。しかし、より目的に合ったモニタリングに発展させるために、以下のような改善が必要である。

- 1) 協力施設の報告漏れを無くする：いくつかの協力施設がドロップアウトすると選択による偏りが生じ、奇形発生の地域特性がつかみにくくなる。
- 2) 奇形発生状況や性比の監視はKAMP全体と同時に地域別にも常時継続する。
- 3) 食餌特性に関する情報を収集する：肉好きか魚好きか、緑黄色野菜の摂取状況などは環境ホルモン摂取の程度を類推するのに有効。
- 4) ゴミ焼却場や産業廃棄物処分場等の所在地との関係で、奇形、性比、流死産、その他の健康被害の実態を調査する。
- 5) 詳細な疫学調査が要求される場合に備えて、インフォームド・コンセントを得ておく。

更に、同じ調査集団に対してダイオキシン等の測定や精子数測定、子宮内膜症、生殖器腫瘍などの調査を行えば、因果関係を解明するのに役立つであろう。また、他で行われている環境測定（土壌、空気、魚介類、鳥類など）の情報を有機的に利用することも極めて重要である。予算的にすぐ実行が困難であれば、少なくとも検体保存（血清、母乳、臍帯血など）だけでも早急に開始することが重要である。

6. 文献

- 1) Daston GP et al: Environmental estrogens and reproductive health: a discussion of the human and environmental data. *Reproductive Toxicology* 11: 465-481, 1997
- 2) Golden RJ et al: Environmental endocrine modulators and human health: an assessment of the biological evidence. *Critical Reviews in Toxicology* 28: 109-227, 1998
- 3) Haney AF et al: Structural and functional consequences of prenatal exposure to diethylstilbestrol in women. In *Developmental toxicology: mechanisms and risk*. Banbury Rpt No.26. Cold Spring Harbor, NY: Cold Spring Harbor Press: 271-285, 1987
- 4) Mastroiacovo P et al: Birth defects in the Seveso area after TCDD contamination. *JAMA* 259:1668-1672, 1988
- 5) Mocarelli P et al: Change in sex ratio with exposure to dioxin. *Lancet* 348:409, 1996
- 6) Wolfe WH et al: Paternal serum dioxin and reproductive outcomes among veterans of Operation Ranch Hand. *Epidemiology* 6:17-22, 1995.
- 7) Paulozzi LJ et al: Hypospadias trends in two US surveillance systems. *Pediatrics* 100:831-834, 1997
- 8) Davis DL et al: Reduced ratio of male to female births in several industrial countries. A sentinel health indicator? *JAMA* 279:1018-1023, 1998

- 9) Bjerkedal T, Bakketeig LS: Surveillance of congenital malformations and other conditions of the newborn. *Int J Epidemiol* 4:31-36, 1975
- 1 0) Kallen B, Winberg J: An epidemiological study of hypospadias in Sweden. *Acta Paediatr Scand Suppl* 293:3-21, 1982
- 1 1) Matlai P, Beral V: Trends in congenital malformations of external genitalia. *Lancet* 1:108, 1985
- 1 2) Czeizel A: Increasing trends in congenital malformations of male external genitalia. *Lancet* 1:462-463, 1985
- 1 3) Kallen B et al: A joint international study on the epidemiology of hypo-spadias. *Acta Paediatr Scand Suppl* 324:1-52, 1986
- 1 4) 厚生省大臣官房統計情報部「人口動態統計」
- 1 5) 環境ホルモン問題についてのQ & A、日本化学工業協会、1998

表1 神奈川県人口ベース先天異常モニタリングの概要

対象

神奈川県全域、人口ベース（県内出生の約半数、年間4万出生）
全生産児と死産児（22週以降または500g以上）

調査項目

44種のマーカー奇形（奇形診断の手引き配布）
その他の明らかな奇形

観察期間

生後1週間（産科医または小児科医）

報告様式

奇形児1例に対して2例の正常対照児をセットとして報告

多胎児

奇形の有無に関係なく全例報告

報告を求める疫学情報

妊娠初期の住所、夫婦年齢、近親婚の有無、妊娠歴、流死産歴
奇形児出産既往、喫煙・飲酒歴、妊娠初期の疾病、服薬
放射線被曝歴、夫婦の職業

（単位名：1万男児対）

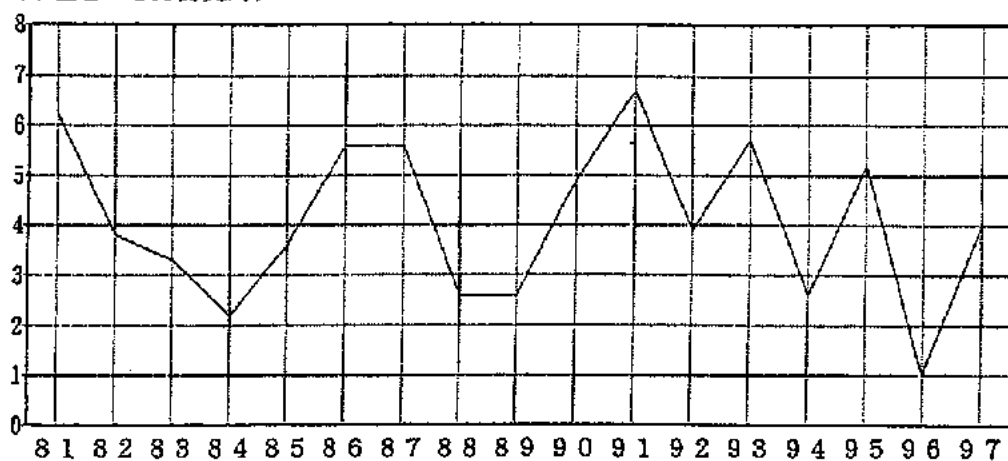


図1 KAMPにおける尿道下裂の発生状況（1981-1997）

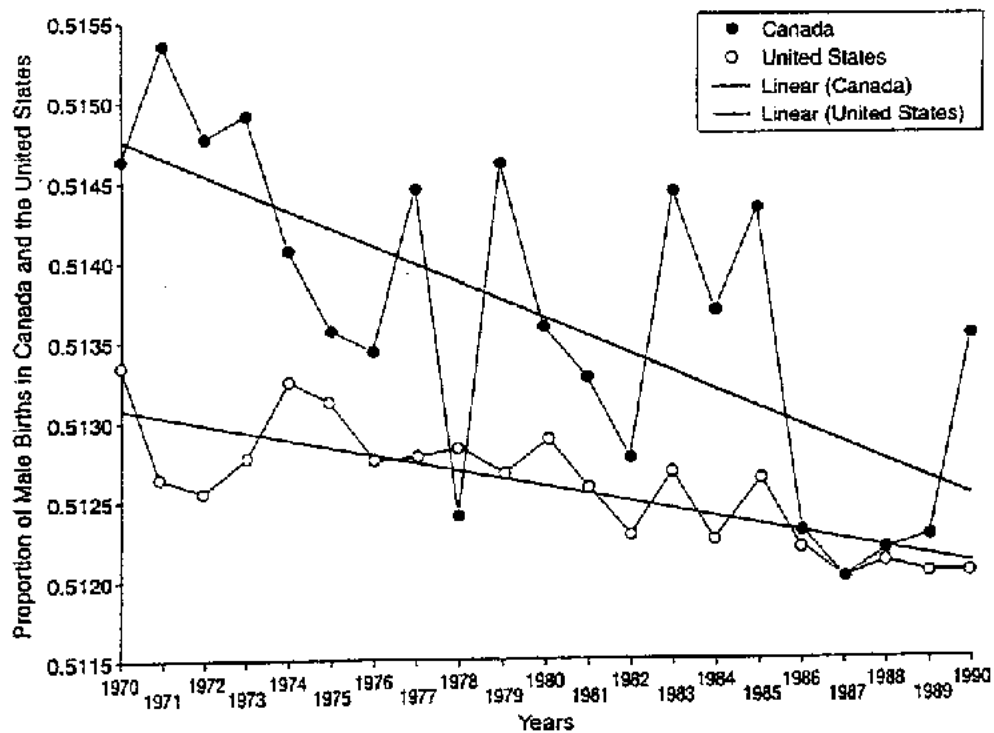
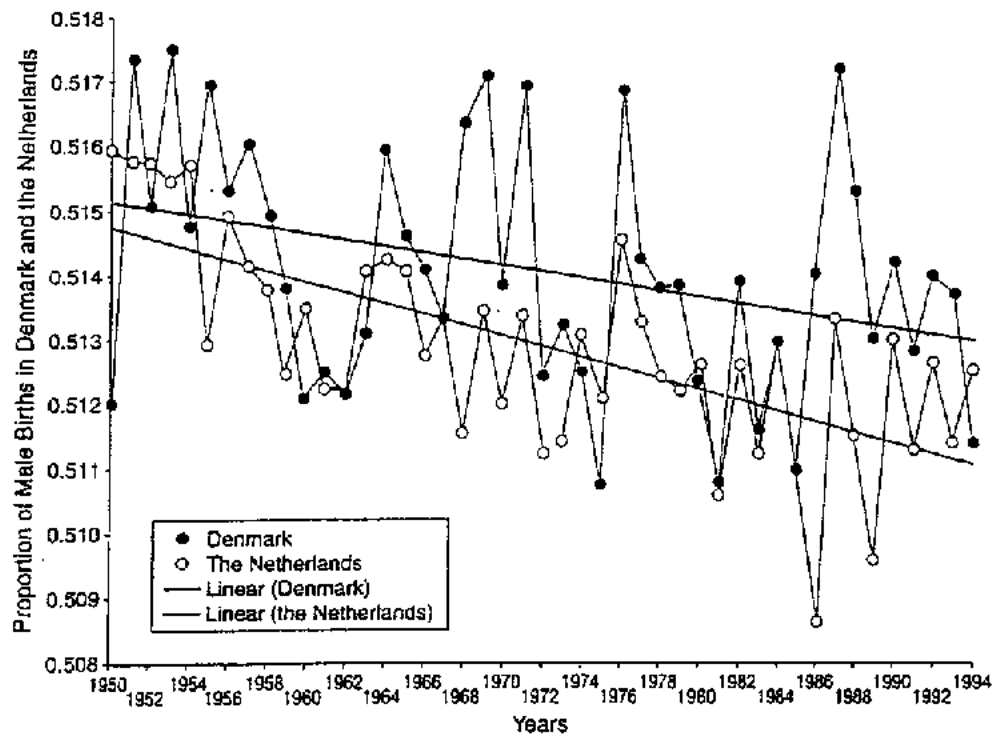


図2 北欧、米国、カナダにおける新生児の性比の変動

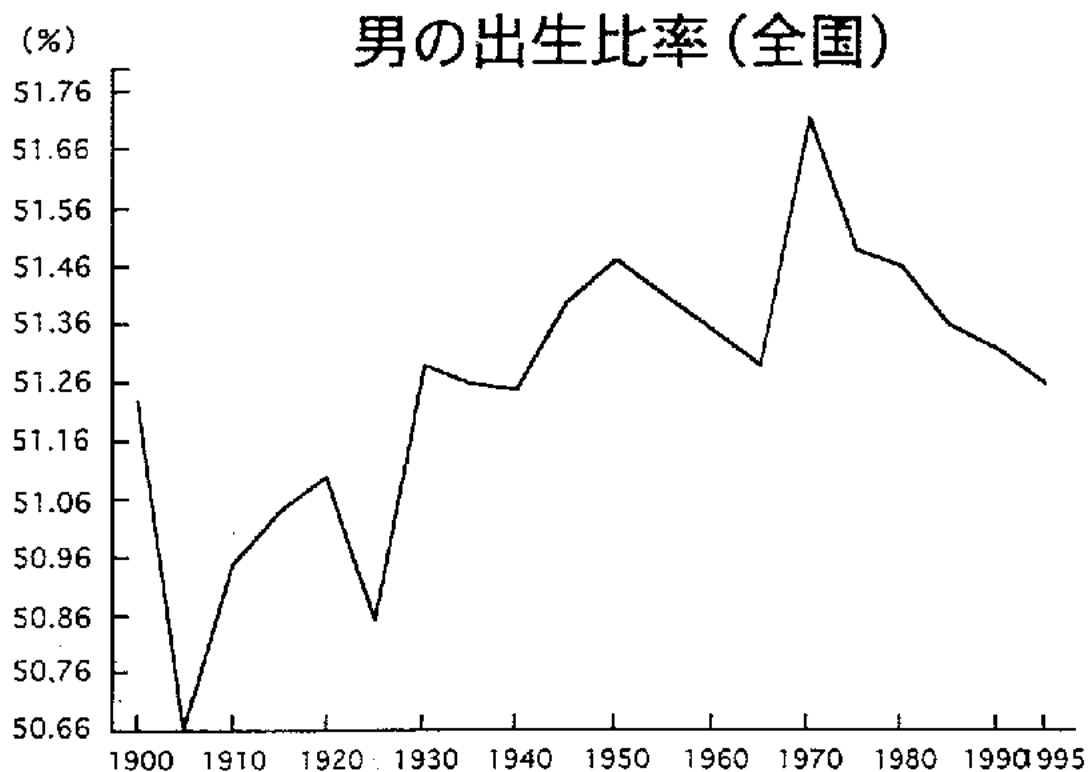


図3 わが国の性比の変動(1900-1995)

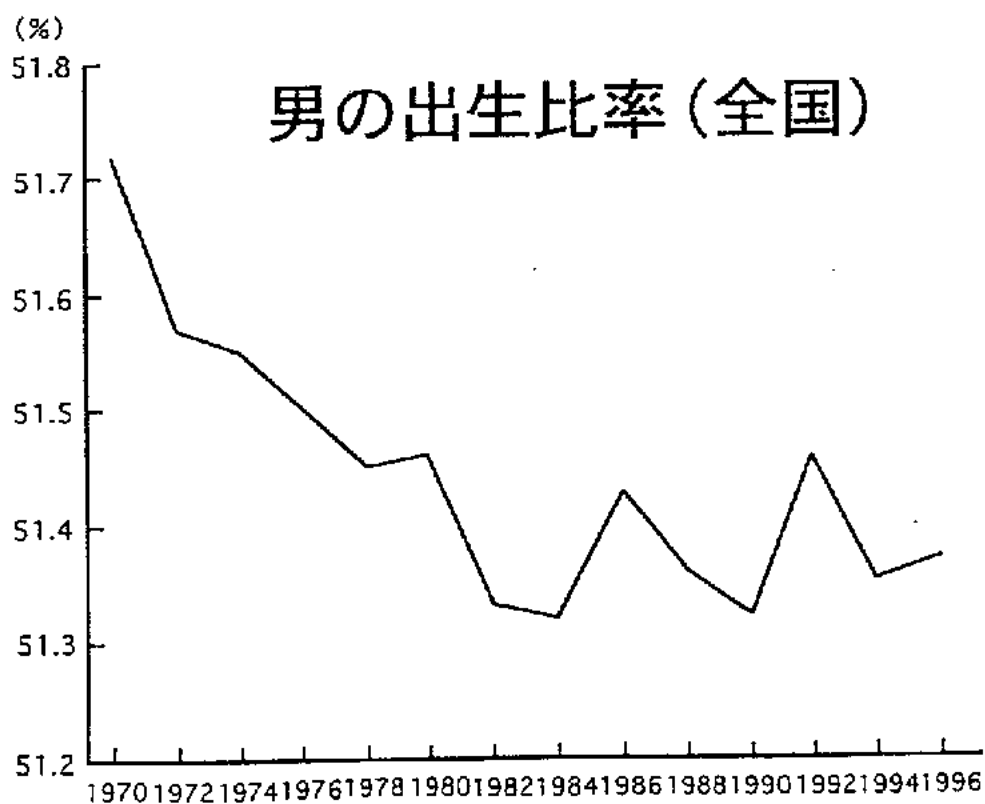


図4 わが国の性比の変動(1970-1996)

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

1. 緒言

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、外性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。

2. 研究成果の要旨

2-1. 先天奇形発症に関する分析

男性生殖器の発生は、胎生 7 週目になると sex-determining region (SRY) 遺伝子が活性化し、精巣決定因子 (testis determining factor: TDF) を産生する。これにより原始生殖腺にセルトリ前駆細胞が発生し、抗ミュラー管ホルモン (anti-Müllerian hormone: AMH) を分泌する。さらに胎児性ライディッシュ間細胞の発生を誘発し、テストステロン (T) の分泌が開始される。既に中腎管 (ウオルフ管) の基部に尿管芽が発生する時期に、中腎管と並列に中腎傍管 (ミュラー管) が発生している。ミュラー管は男性の場合、AMH によってすぐに退化する。9 週間頃までに外性器は生殖結節、生殖隆起及び尿生殖洞を取り囲む生殖壁ができている。胎生 12 週までに精巣は深鼠径輪の近傍まで下降する。またその頃に左右の生殖壁、生殖隆起は融合して尿道海綿体、陰嚢となり、生殖結節は肥大して亀頭となる。胎生 7 ヶ月以降 T やその他のアンドロゲンの影響で精巣導帯の収縮が開始し、9 ヶ月までに精巣は陰嚢底部に到達する¹⁾。

このような生殖器の分化にはテストステロン (T) や活性型 DHT 及びこれらのレセプターそしてアンドロゲン標的細胞内の 5α -reductase が重要な役割を演じているが、これらのどの過程に障害が起きても様々な生殖器奇形が発症する。このうち臨床的には尿道下裂と停留精巣が比較的多く見られる異常である。停留精巣はその位置によって腹腔内に留まっている高度のものから陰嚢部高位にある軽度のものまで 4 段階に分類される。尿道下裂が高度になるほど停留精巣の合併も多くなると言われている。その原因については諸説があり、複数の因子が関与していると思われるが、1945 年から 1971 年の間に DES で治療された女性が出産した男児に多くの停留精巣、尿道下裂そして生殖機能の低下をもたらしたと報告されている。動物実験及びヒトへの 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。また、母体内のエストロゲン濃度と停留精巢の出現頻度との関連が指摘されている。これらの事実と過去 40～50 年間における生殖器官の發育異常の増加減少がよく似ていることから、この異常は胎児の發育期間中でのエストロゲン暴露に原因があると Sharpe ら²⁾は考えている。

2-2. 尿道下裂に関する文献的調査

尿道下裂は男児の泌尿器科疾患では比較的頻度の高い先天奇形である。この異常は胎生 8 週から 12 週頃の外陰部の形態発生中に陰唇陰囊ヒダの不完全な癒合に由来し陰茎腹側にあるいは陰囊に尿道の異常開口をもたらす。この尿道発生過程は胎児精巢によるテストステロン(T)の分泌に依存している。

その発生原因は、現在のところ不明であるが、初産あるいは高年齢出産のような母親側の因子や胎生中の変異原への暴露などの環境因子と遺伝的要因の相互作用の結果として発生するのではないかと考えられている。臨床的な研究からは患児の中に T 代謝物や T レセプター-の欠損例も見られている。男性生殖器の發育に影響を及ぼす内分泌因子の異常の結果で尿道下裂が起こるとされている。

尿道下裂の発生頻度について世界の文献を見ると児 1 万人あたり 0.37 人から 4.1 人とかなり巾がある^{3, 4)}。そして尿道下裂の重症度で軽度のものがどの程度解析の中に含まれるのか一定の基準が記載されていないことから国別、地域別での比較は困難であると考えられる。発生動向を調べた報告によれば、ノルウェー⁵⁾、スウェーデン⁶⁾、デンマーク⁷⁾、英国⁸⁾、ハンガリー⁹⁾、において 1970 年代と比較し 80 年代では上昇傾向にある。Matlai らの調査によればイングランドとウェールズでの増加、ハンガリーでは 1971 年と 1983 年の比較で 12 人から 24 人に増加している。スウェーデンでは 1965 年と 1979 年の比較で 8 人から 12 人に増加しているものの、その増加は 1969 年から 1973 年まででそれ以後は増加しておらず、この間調査方法は変えていないと Kallen⁶⁾は報告している。その後 International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems¹⁰⁾による 1993 年までの調査ではデンマーク、ノルウェーは増加傾向を示し、一方、英国、スウェーデン、ハンガリーでは増加を示していないとのことである。北欧の国の中でフィンランドは幾分増加傾向を示すが 1990 年で出生 1 万人当たり 5 人とデンマークの 1.4 人と比較し約 1/3 と頻度が低いことが報告されている¹¹⁾。European Registration of Congenital Anomalies¹²⁾による 1980 年から 1992 年までのヨーロッパ 17 地域の報告によれば増加傾向を示しているのは Strasbourg と Malta 地方で、逆に減少傾向を示しているのが Northern Netherlands や Glasgow, Liverpool 地方であった。オーストラリア⁴⁾では 1985 年頃より除々に増加傾向を示し、出産 1 万に対し 21.5 人で 1990 年から 1992 年の統計では地域差を認めるデータである。1997 年 Paulozzi ら¹³⁾が米国の the Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program と the Birth Defects Monitoring Program の極めて綿密に調査されているデータをもとに尿道下裂の動向を分析したところ、1993 年の発症率は 1968 年の約 2 倍有意に増加していたこと、この間、毎年 2.9%の増加率で白人以外の人種では 5.7%の増加を見ている。特に尿道が陰囊あるいは会陰部に開口する重度の尿道下裂が 1967 年に比較して 1990 年では 2.7 倍、1993 年では 5.5 倍増加しているとの報告である。米国内では West, Central, North, East, South East の地域の順で増加率が高かった。

一方、本邦での動向は、日本母性保護産婦人科医会の先天異常モニタリングの集計を見るとやや増加傾向となっているが他の国々と比較すると最近では出産1万人に対し2人から3人弱と発生率は少ない。

尿道下裂の発生原因を文献的に見ると1970年代の数論文は避妊薬や妊娠テスト薬あるいは妊娠の継続のために使われたprogestinの胎児への暴露が尿道下裂に導き、発生の上昇傾向と関係していると報告している。Sharpeら¹³⁾は過去30~50年間に男性生殖器官の発育障害が2倍以上増加して、その原因に食生活の変化、体脂肪の増加によって内因性のエストロゲンが増加したとの説、酪農製品の摂取量の増加、あるいは環境内のエストロゲン様化学物質等による影響を挙げている。また、Goldmanら¹⁴⁾によれば胎仔ラットの実験結果から合成プロゲステロゲンの暴露は尿道下裂を引き起こすことを明らかにしている。

一方では、1995年のRaman-Wilmsら¹⁵⁾による報告ではそのような暴露と外生殖器の奇形との関係を見出していない。

前述の米国からの論文は特に高度の尿道下裂が増加しているとの今までになかった報告であるが、その増加傾向の原因については言及されておらず、危険因子についての研究の重要性を述べているに過ぎない。

以上のように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。

2-3. 停留精巣に関する文献的調査

停留精巣の経時的、地域差による発生頻度の比較を行う上での問題点として論文発表者の停留精巣の診断基準が一定していないことである。通常、停留精巣の位置による分類として腹腔内精巣、鼠径管内にある鼠径部停留精巣、恥骨前、ないし陰嚢上部にある鼠径下部停留精巣そして移動精巣、表在性鼠径精巣、精巣転位症に分類される。しかし各臨床医によって多少分類が異なっているため発生頻度の動向を解析するには相当慎重であらねばならない。またこれらの診断を何歳の時期に行うかによっても発生頻度が異なってしまう。

停留精巣の発生原因は内分泌異常によって高頻度に発生することは良く知られている。また遺伝的な要因も一部言われている。出生時の停留精巣の罹患率に影響する胎児期における要因として、出生時の体重、妊娠期間、胎児の数等が挙げられる。また、停留精巣の出現は季節による変動や人種での差異があることが報告されている¹⁶⁾。停留精巣の発現頻度に黒人と白人とで異なっており前者で1/3低いとの報告¹⁷⁾、また一方では黒人と白人とで顕著な相違を認めなかったとする報告もある¹⁸⁾。精巣腫瘍の発現率も同じ傾向にある。

停留精巣の発現動向を見ると、英国オックスフォードで生まれた男児7,500人の調査では、停留精巣の頻度を1950年代半ばと1980年代で比較すると、出生時では4.0%から5.4%へ、3ヶ月齢では0.96%から1.86%へとそれぞれ増加を示したと報告している^{19,20)}。一方、ニューヨークのマウントサイナイ病院で生まれた6,935人の男児での最近の研究によると、停留精巣罹患率は出生時で3.7%、3ヶ月齢では1.0%に減少した。この百分率は数十年前と変わらなかったもので停留精巣の増加についての証拠はないと結論している¹⁸⁾。それは、

診断の基準や患者の確認法などに統一性がないことからくる人為的な理由による見かけ上の増加あるいは地域による差も考えられる。

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。

3. 今後の展望

以上の文献的知見を得た上、今後尿道下裂、停留精巣など先天奇形の疫学調査を行う予定である。方法としては高橋班員と協力し、小児泌尿器科学会員を通じて調査を行う。調査内容には患児の周産期の環境、両親の生活習慣などを含むような調査システムとし、すでに調査、質問用紙を作成している。これらから得られた集計データは各項目について統計学的解析を行い、環境因子の関与の検討を行う予定である。

4. 参考文献

1. 石動孝一郎：性の分化と機能、小児泌尿器科全書；166-177、金原出版、1998
2. Sharpe R and Skakkebaek EN : Are oestrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract? *Lancet* 341: 1392-5,1993
3. Hohlbein R: Missbildungsfrequenz in Dresden. *Zentralbl Gynakol* 18: 719-31,1959
4. Sweet RA, Schrott HG, Kurland R and Culp OS: Study of the incidence of hypospadias in Rochester, Minnesota, 1940-1970, and a case-control comparison of possible etiologic factors. *Mayo Clin Proc* 49: 52-8, 1974
5. Bjerkedal T, and Bakkevig LS : Surveillance of congenital malformations and other conditions of the newborn. *Int J Epidemiol* 4: 31-36,1975
6. Kallen B and Winberg J: An epidemiological study of hypospadias in Sweden. *Acta Paediatr Scand* 293 (Suppl): 3-21,1982
7. Kallen B, et al : A joint international study on the epidemiology of hypospadias. *Acta Paediatr Scand Suppl* 324: 1-52,1986
8. Matlai P and Beral V : Trends in congenital malformations of external genitalia. *Lancet* 1: 108,1985
9. Czeizel A : Increased birth prevalence of isolated hypospadias in Hungary. *Acta Paediatr Hung* 27: 329-37,1986
10. International Clearinghouse for birth defects Monitoring Systems Annual Reports,1980-1993. Rome Italy International Centre for Birth Defects:1982-1995
11. Jensen TK, Toppari J, Keiding N and Skakkebaek NE: Do environmental estrogens contribute to the decline in male reproductive health? *Clin Chem* 41: 1986-1901,1995
12. European Registration of Congenital Anomalies Report 6 Part 2 : Tables Surveillance of Congenital Anomalies in Europe 1981-1992, Institute of Hygiene and Epidemiology, Brussels 1995
13. Paulozzi LJ, Erickson D and Jackson J: Hypospadias trends in two US surveillance systems. *Pediatrics* 100: 831-4,1997
14. Goldman AS, et al: Induced genital anomalies. *Ann Ny Acad Sci* 142: 755-767,1967
15. Raman-Wilms L, Tseng AL-I, Wighardt S, Einarson TR and Koren G: Fetal genital effects of first-trimester sex hormone exposure: a metaanalysis. *Obstet Gynecol* 85: 141-9,1995
16. Golden RJ et al : Environmental endocrine modulators and human health: An assessment of the biological evidence. *Critical Reviews in Toxicology* 28: 109-227,1998
17. Heinonen OP, Slone D, Shapiro S: Birth defects and drugs in pregnancy. Littleton CO.: Publishing Sciences Group, 1977
18. Berkowitz GS, Lapinski RH, Dolgin SE, Gazella JG, Boadian CA and Holzman IR: Prevalence and natural history of cryptorchidism. *Pediatrics* 92: 44-9,1993