

平成 1 2 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 1 3 年 3 月

財団法人 日本公衆衛生協会

内分泌攪乱化学物質のヒトへの影響調査研究班

住吉 好雄	横浜市立大学 客員教授 神奈川県労働衛生福祉協会 理事
平原 史樹	横浜市立大学医学部産婦人科学 教授
高橋 剛	聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院泌尿器科 部長
岩本 晃明	聖マリアンナ医科大学泌尿器科学 教授
黒木 良和	神奈川県立こども医療センター 病院長
三浦 猛	神奈川県立がんセンター泌尿器科 部長
班長	

目 次

1．内分泌攪乱化学物質のヒトへの影響調査研究	1
（1）総 括	1
A．はじめに	1
B．人への影響に関する影響調査	1
C．おわりに	2
文 献	2
（2）日本母性保護産婦人科医会先天異常モニタリング	3
A．調査結果	3
B．まとめ	4
文 献	4
2．内分泌攪乱化学物質のヒト先天異常発生及び妊よう性に及ぼす影響に 関する研究	8
研究要旨	8
研究協力者	8
A．研究目的	8
B．研究方法	8
C．研究結果	9
D．考 察	10
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	13
研究要旨	13
研究協力者	13
A．研究目的	13
B．疫学調査の方法	14
C．研究結果	15
D．考 察	16
E．結 論	16
F．文 献	17
G．研究発表	18
H．停留精巣調査質問用紙	18
I．RISKFACETORSforCRYPTORCHIDISM inVIEW ofENVIRONMENTAL DISRUPTERS	18

4 . 泌尿生殖器への影響について -----	3 5
研究要旨 -----	3 5
研究協力者 -----	3 5
A . 研究目的 -----	3 5
B . 研究方法 -----	3 6
C . 研究結果と考察 -----	3 6
D . 結 論 -----	3 6
E . 研究発表 -----	3 6
5 . 先天奇形を指標とした環境モニタリング -----	3 7
研究要旨 -----	3 7
研究協力者 -----	3 7
A . 研究目的 -----	3 7
B . 研究方法 -----	3 7
C . 研究結果と考察 -----	3 8
1) 奇形の発生動向 -----	3 8
2) 尿道下裂症例の概要 -----	3 8
3) 母親の疫学情報 -----	3 9
4) 住環境および嗜好について -----	3 9
5) 飲酒・喫煙について -----	3 9
D . 結 論 -----	3 9
E . 文 献 -----	4 0
6 . 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 -----	4 9
研究要旨 -----	4 9
研究協力者 -----	4 9
A . 研究目的 -----	4 9
B . 研究方法 -----	4 9
C . 調査結果 -----	5 0
1. 回収率と登録患者数 -----	5 0
2. 病理組織別特徴 (表-1) -----	5 0
3. 病理組織別年次変化 (表-2) -----	5 0
4. 出生地と現住所および治療医療機関の関係 (表-3) -----	5 0
5. 地域による罹患数の推移 -----	5 1
D . 調査結果の考察 -----	5 1
1. 回収率と登録患者数 -----	5 1
2. 病理組織別特徴 -----	5 1
3. 病理組織別年次変化 -----	5 1
4. 出生地と現住所および治療医療機関の関係 -----	5 2
5. 地域による罹患数の推移 -----	5 2
E . 結 論 -----	5 2

1 . 内分泌攪乱化学物質のヒトへの影響調査研究

横浜市立大学客員教授

神奈川県労働衛生福祉協会理事

住吉好雄

(1) 総括

A . はじめに

内分泌攪乱化学物質の作用メカニズムとしては本来ホルモンが結合すべきレセプターに化学物質が結合することによって、遺伝子が誤った指令を受けるといった観点から研究が進められて来た。内分泌攪乱化学物質がレセプターに結合して生じる反応には本来のホルモンと類似の作用がもたらされる場合と、逆に作用が阻害される場合などがある。PCB や DDT, ノニルフェノール、ビスフェノール A などの化学物質のエストロジェン類似作用は前者の例であり、化学物質がエストロジェンレセプターに結合することによってエストロジェンと類似の反応がもたらされるといわれている。また最近では、ホルモンレセプターに直接結合するのではなく、細胞内のシグナル伝達経路に影響を活性化し機能蛋白の産生などをもたらす化学物質の存在も指摘されるようになった。たとえばダイオキシンはエストロジェンレセプターやアンドロゲンレセプターには直接結合しないが、ある種の細胞内蛋白質に結合することにより遺伝子を活性化し間接的にエストロジェン作用に影響を与えるとされている。内分泌系の医療用薬剤は、ホルモンレセプターに影響を及ぼすことによって作用を発揮するが、その中には本来のホルモンの作用を増強する物質も存在する。たとえば DES はエストロジェンレセプターに結合し、エストロジェンのシグナルを遺伝子に与え続ける結果、がん化、あるいは妊娠中であれば胎児の奇形などがもたらされることになる。(1)

B . 人への影響に関する影響調査

エストロジェン作用を攪乱する化学物質による人への健康影響に関する議論の原点は、かつて多用された合成エストロジェン DES が乳癌などの悪性腫瘍などを引き起こすという医学的に確かな知見がある。一方過去 50 年間に於いて人の精子産生量が減少しているという 1992 年のデンマークの研究者による報告が出されて以来、わが国においてもいくつかの研究がすすめられているが、現時点では最終的な結論を導くまでには至っていない。そこで本研究班のなかで、岩本教授を中心に本問題の解決のために研究がおこなわれている。一方フタル酸エステル類を多量に (0 . 3 g / 日) に投与したマウスやラットでは精巣停留が生ずるとの報告、ビスフェノール A を飲み水に加えて (1 ug/l) 暴露したラットの雄こどもに精子数の減少などの生殖機能障害が見られたとの報告もあり、これらの点に関して高橋教授を中心に疫学調査が進められた。また前立腺が

んや精巣がんなどの発生については内分泌攪乱化学物質との関連で科学的議論が進められており本研究班のなかでも三浦部長を中心に疫学調査が進められている。

また内分泌攪乱化学物質への暴露によって性比が変化する可能性についても疫学班の黒木院長を中心としたモニタリンググループと住吉を中心とした日母モニタリンググループで検討がはじめられた。

また神奈川県子ども医療センターを治療のため受診した尿道下裂の患児 100 例について胎生期母体環境、薬剤曝露など諸要因に関する検討が行われその中間報告がおこなわれた。

これら内分泌攪乱作用が疑われる化学物質には70種類以上の化学物質が上げられているが、その中で年間の生産量が数万トンから数十万トンともいわれヒトへの暴露が多いビスフェノールAについてヒト胎児への影響についてプロスペクティブな研究が平原教授グループで始められた。ビスフェノール類は広範囲の生物学的作用があることが知られており、エストロゲン受容体に対し親和性をもつことが示されている。堤らの報告(2)ではビスフェノールAは卵胞液中に1 ng / ml 存在し、初期胚発育率への影響は1 - 3 nMでは促進効果が、100 μMでは抑制効果が見られたとしている。即ちビスフェノールAの次世代影響として出生後の発育や性成熟の促進も報告されている。

C. おわりに

内分泌攪乱化学物質のヒトへの影響については不明な点が多いが、特に生殖器への影響を男性側と女性側に分けて考えると、男性への影響では、精子数減少、精子形成障害、尿道下裂の増加、停留精巣、精巣がん、などが疑われており、女性への影響では乳癌、子宮内膜症の増加、思春期早発、などが疑われており、特にこれらは胎児期の暴露が影響すると考えられる点、妊娠初期、中期、末期、臍帯血中のこれらの化学物質の検出、定量と児の異常、発育等との関連にかんする研究は人類の未来にもかかわる重要な研究と考えられ、長期にわたる研究が必要である。

文献：

- 1) 内分泌攪乱化学物質への環境庁の対応方針について - 環境ホルモン戦略計画 S P E E D ' 9 8 , 1 9 9 8 - 5 (2 0 0 0 年 1 1 月 版) 環 境 庁
- 2) 堤 治、環境ホルモンと生殖医療、第3回ない分泌攪乱化学物質問題に関する国際シンポジウム、プログラム・アブストラクト集、32 - 33 , 2000

(2) 日本母性保護産婦人科医会先天異常モニタリング

横浜市立大学先天異常モニタリングセンター

住吉好雄、平原史樹、山中美智子

日本母性保護産婦人科医会（日母と略す）では1972年から全国の約270の病院の協力を得て先天異常モニタリングを実施しているが、今回は最近増加傾向の見られる4疾患の推移ならびに主要な先天異常の男性/男性+女性 比を調べたので報告する。

A. 調査結果

- 1) 表1は1972年から1999年までの調査対象数並びに奇形児数および奇形児出生率を示したもので、対象児数は3,272,379名でそのうち奇形児数は31,093名で頻度は0.95%である。1997年から8種類の心奇形をマーカ-奇形に加えたため頻度が1997年1.24%、と上昇したが、1998年、1.50%、1999年1.48%とほぼ同様の値をしめしている。
- 2) 表2は1999年の主な先天異常を多い順番にならべた表である。1位は心室中隔欠損の1万対15.5人、2位が口唇・口蓋裂の11.4人、3位がダウン症候群の7.8、以下、水頭症6.6、多指症6.3、心房中隔欠損6.3、の順であった。
- 3) 図1は尿道下裂の推移で、1999年は1万対3.0と前年の3.5よりやや減少したが依然高い水準を保っている。
- 4) 図2は水頭症の推移で、1万対6.6で、前年の7.48よりやや減少したが依然有意の上昇である。
- 5) 図3は二分脊椎の推移で1985年、1993年、1995年に有意の増加が見られたが、1999年にも4.0と有意の増加が見られている。
- 6) 表3は先天異常児の性比で、ダイオキシン、はじめ環境ホルモン類の影で男性比が減少しているとの報告がある。そこで奇形の種類によって男女比が異なるかの検討をはじめている。1999年一年間の主な奇形の種類について調べた結果では、全奇形では男性比0.54と男性がやや多い。男性比の高い奇形は外陰・会陰0.65、四肢奇形0.60、ダウン症候群0.58、口唇・口蓋裂0.54、心奇形0.52、の順で、男性比の低い奇形は胸・腹部0.40、気管・消化管0.46、耳奇形0.48、頭部奇形は0.50と男女全く同数であった。現在さらに過去に遡って検討中である。

B. まとめ

日母モニタリングで増加傾向の見られた4疾患（二分脊椎、水頭症、尿道下裂、ダウン症候群）のうち二分脊椎のみは1999年も引き続き上昇をしめた。（1）

1997年から調査対象に入れた心奇形が高値を示しているが、1997年Croenらは塵芥処理場から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、二分脊椎などの神経管欠損症が2倍多くみられたと報告しているが、ダイオキシン、環境ホルモンとの関係については明らかではない。（2）

奇形種類による男女比では致死的な異常に男児が多いという傾向は1999年一年の調査ではみられなかった。さらに症例数をふやして検討する予定である。

文献：

- （1）平成11年度 外表奇形等統計調査結果、日本母性保護産婦人科医会、平成12年11月刊行
- （2）CroenLA, ShawGM, et al. Maternal residential proximity to hazardous waste sites and risk for selected congenital malformations. *Epidemiology* 1997;8(4):337-339

表 1

Total number of children born in the JAOG Program and percentage of children reported with congenital anomalies (1972-1999)

	Participated Hospitals	No of Malformed Births	No of malformation	No of Deliveries	No of Births	Incidence (%)
1972	130	731	1,027	105,041	106,081	0.70
1973	144	757	1,134	108,612	108,678	0.70
1974	100	604	883	79,057	80,223	0.75
1975	124	795	1,095	98,201	98,921	0.82
1976	135	774	1,123	104,684	105,450	0.73
1977	136	721	1,040	97,667	98,418	0.73
1978	134	722	1,097	93,025	93,723	0.77
1979	236	1,435	2,183	188,874	180,583	0.894
1980	238	1,400	2,042	186,759	188,145	0.885
1981	235	1,192	1,749	139,495	140,736	0.847
1982	220	1,041	1,418	121,375	122,474	0.850
1983	213	1,157	1,602	125,579	126,727	0.913
1984	230	919	1,109	125,154	126,313	0.728
1985	224	1,127	1,511	130,004	131,266	0.859
1986	273	1,479	2,028	157,584	159,081	0.930
1987	268	1,223	1,709	144,272	145,809	0.839
1988	269	1,227	1,745	138,318	139,831	0.877
1989	273	1,079	1,451	115,517	116,895	0.923
1990	244	1,137	1,529	113,761	115,224	0.987
1991	253	1,156	1,586	113,267	114,785	1.007
1992	253	1,037	1,378	101,858	103,313	1.004
1993	249	1,170	1,773	111,123	112,774	1.037
1994	237	1,101	1,718	111,786	113,703	0.968
1995	223	1,029	1,662	101,348	103,206	0.997
1996	216	1,041	1,602	99,588	101,483	1.03
1997	218	1,256	2,005	98,959	100,930	1.24
1998	207	1,449	2,304	94,396	96,303	1.50
1999	201	1,363	2,055	90,110	92,125	1.48
Total		31,093	43,622	3,233,414	3,272,379	0.95

表 2

Main Types of Congenital Malformations in Japan (JAOG) (1999)

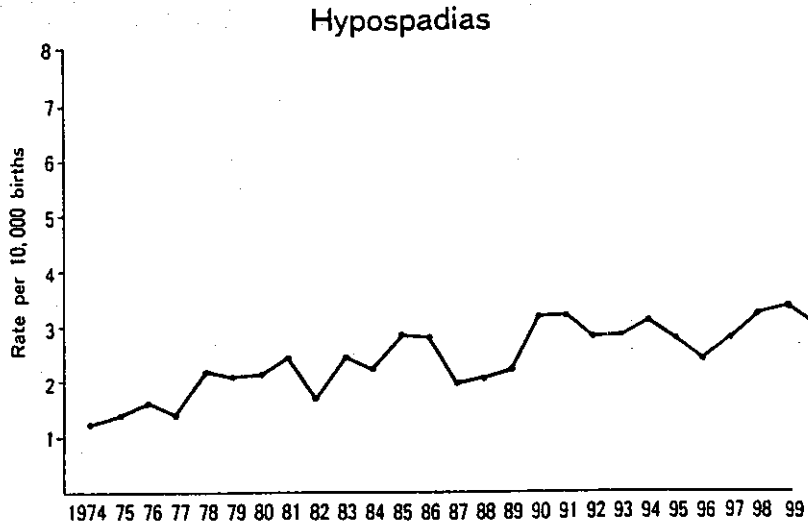
Types of Birth Defects	Rate per 10,000	Types of Birth Defects	Rate per 10,000
1. Ventricular septal defects	15.5	14. Spina	4.0
2. Cleft lip with cleft palate	11.4	15. Polycystic dysplasia	3.8
3. Down syndrome	7.8	16. Esophageal atresia	3.4
4. Hydrocephaly	6.6	17. Malformed ear	3.1
5. Poly dactyly(finger), radial	6.3	18. Polydactyly(toe), fibular	3.0
5. Atrial septal defect	6.3	18. Hypospadias	3.0
7. Cleft lip	5.8	20. Auricular fistula	2.9
8. Duodenal/intestinal atresia	5.3	21. Brachymelia, lower limb	2.8
9. Diaphragmatic hernia	4.9	22. Mandibular micrognathia	2.6
9. Patent ductus arteriosus	4.9	22. Renal aplasia/dysplasia	2.6
9. Low-set-ear	4.9	24. Syndactyly(toe), central	2.5
12. Anal stresia	4.5	24. Gastroschisis	2.5
13. Cleft palate	4.1		

表 3

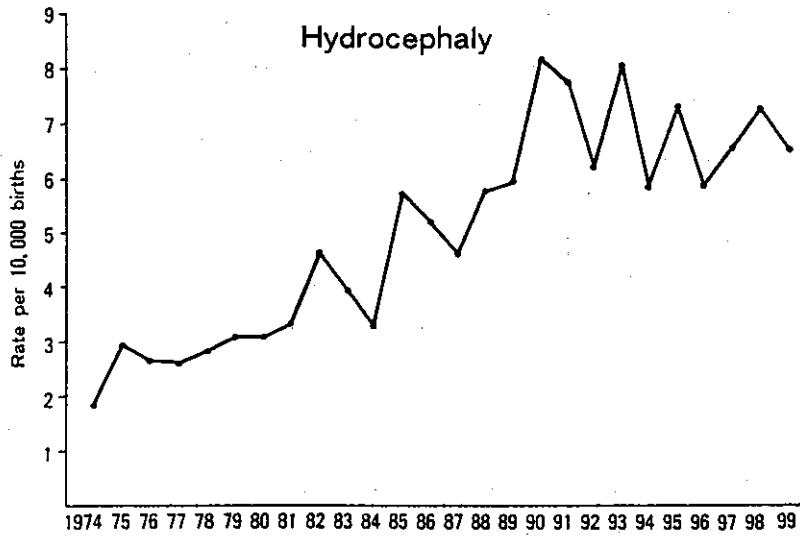
先天異常児の性比（男/男+女）（1999）

全異常	男 0.54
頭部（水頭症、小頭症、無脳症、脳瘤、髄膜瘤）	男 0.50
心臓（動脈管開存、大血管転移、大動脈狭窄、 心室中隔欠損、心房中隔欠損、ファロー 四徴、左心低形成、その他）	男 0.52
口唇・口蓋・口腔	男 0.54
四肢（多指症、合指症、欠指症、欠損、短肢症 他）	男 0.60
耳（小耳、耳介変形、耳介低位、耳介欠損他）	男 0.48
胸・腹部（臍帯ヘルニア、腹壁破裂、胸筋欠損、 その他腹壁欠損）	男 0.40
気管・消化管（食道閉鎖、食道狭窄、直腸閉鎖、 直腸狭窄、肛門狭窄、十二指腸・小腸閉鎖、 腸回転異常、胆道閉鎖他）	男 0.46
外陰・会陰（鎖肛、肛門異所開存、尿道下裂、 二葉陰嚢、陰核肥大、鎖陰、膀胱外反症、 腎欠損・形成不全、嚢胞性腎奇形他）	男 0.65
ダウン症候群	男 0.58

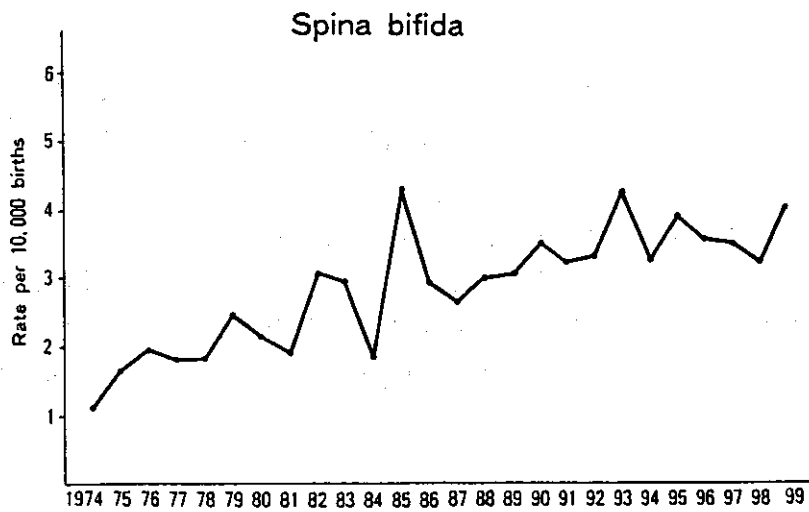
☒ 1



☒ 2



☒ 3



2. 内分泌攪乱化学物質のヒト先天異常発生及び妊よう性に及ぼす影響に関する研究

研究班主任 住吉 好雄（横浜市立大学医学部客員教授）

研究者 平原 史樹（横浜市立大学医学部教授）

【研究要旨】

先天異常サーベイランスによる調査手法を用いて本邦における先天異常の検討をおこなった。

また、これら内分泌攪乱化学物質(いわゆる環境ホルモン)を含む有害因子の存在につき検討を試みるため、妊娠女性の血中、尿中内分泌攪乱化学物質の測定をおこない、さらに一部の症例では臍帯血中の測定もあわせておこない検出を試みた。

【研究協力者名簿】

氏名	所属施設名	職名	備考
平原 史樹	横浜市立大学産婦人科	教授	
高橋 恒男	横浜市立大学市民総合 医療センター母子医療センター	助教授	
山中美智子	神奈川県立こども医療 センター周産期科	科長	
森 千里	千葉大学医学部	教授	

A. 研究目的

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、先天異常発生、疾病の誘因などに関与している可能性が指摘されていることから、環境因子中の有害因子との関連性を明らかにすることを目的に本研究は計画された。さらに本邦妊娠女性における内分泌攪乱化学物質(いわゆる環境ホルモン)の血中、尿中、臍帯血中の測定をおこない、そのそれぞれにおける存在レベルの検討をおこなった。

B. 研究方法

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異常発生状況を検討した。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おこなった。

横浜市立大学医学部附属病院、横浜市立大学医学部附属市民総合医療センター母子医療センターにおいて、妊娠初期より本研究内容に文書により同意・承諾した女性を対象に血液、尿、分娩時臍帯血を採取し、ELISA法(大塚アッセイ)を用いて内分泌攪乱作用が疑われる化学物質(ビスフェノールA、ノニルフェノール)を測定した。また、生活環境に関するアンケート調査をあわせて行った。

C. 結果

日本母性保護産婦人科医会（日母）では、全国レベルで先天異常モニタリングを病院ベースでの調査により実施しているが、1999年1月から12月までの間にモニタリングされた出産総数90,378例における調査からは、奇形児出産頻度は1,363児1.48%であり、例年の先天異常児の発生率と比較し、心室中隔欠損が最も多く、ついで口唇・口蓋裂、ダウン症、水頭症、多指等が高頻度発生異常であった。また妊娠中に診断される先天異常症例が増加しており、1999年度の症例においては全1,363児のうち、513児(37.6%)が出生前に判断されている。従来調査に比し若干の頻度上昇がみられたがこれらの頻度上昇は、新たに加えられた心奇形マーカー報告の増加が関与している可能性が高く、ここ数年間の動向をみると、ダウン症、水頭症、に増加傾向が認められている。

一方、今回の研究内容に同意・承諾した妊娠女性310名の血液、尿（初診時、36週、分娩時）及び分娩時臍帯血を採取し、ビスフェノールA、ノニルフェノールの測定が終了した下記の検体における結果を示す。

<妊娠女性検体の内分泌攪乱化学物質の測定結果>

総検体数	572
内訳 妊娠女性血液・尿	472
分娩時臍帯血	100

1. 妊娠女性血液中ビスフェノールA

平均±標準誤差	0.494±0.015	ng/ml	(n=314)
測定感度未満検体	7.4%		(n=25)

2. 妊娠女性血液中ノニルフェノール

平均±標準誤差	114.97±5.29	ng/ml	(n=100)
測定感度未満検体	0%		(n=0)

3. 妊娠女性尿中ビスフェノールA（クレアチニン補正）

平均±標準誤差	0.530±0.098	ng/ml	(n=14)
測定感度未満検体	57.6%		(n=19)

4. 分娩時臍帯血中ビスフェノールA

平均±標準誤差	0.905±0.115	ng/ml	(n=100)
測定感度未満検体	0%		(n=0)

<生活調査>

有効回答数 133例

1. 就労状況

勤労女性 36名

家事 97名

2. 食生活

肉>魚の食生活者 68名

魚>肉の食生活者 37名

野菜を多く取る者 79名

との結果が得られているがいずれの症例も分娩にまで到った完結症例にはまだなっていないため、調査結果の分析は中間的なものである。

D. 考察

日母調査における先天異常児の発生状況は1999年度のモニタリング集計分析からも例年の結果に比し多少増加傾向を示したが、1997年より新たに心奇形マーカーを調査項目に加えたこともあったため、これらの心臓の先天異常の報告が従来に比し増加し、結果として全体の奇形率の若干増加となったものと思われる。しかしながら、これらの変動が調査手法の変更による人為的なものか、真の増加かを十分慎重に見極める必要があり、さらに監視体制を整え追跡する必要があると考えられた。

一方、尿道下裂についてはいわゆる環境ホルモンとの関連性が話題となっているが日本母性保護産婦人科医会先天異常モニタリングでもここ2-3年の増加傾向がみられており、今後慎重な調査・監視体制（先天異常以上モニタリング体制）の維持が必要と考えられた。その一環として、今回検討された妊娠初期女性の内分泌攪乱化学物質（いわゆる環境ホルモン）の測定ならびにその解析は決して短期的には結論は求められない性格の研究といえるがきわめて重要と考察された。

今回の血中、尿中の内分泌攪乱化学物質（いわゆる環境ホルモン）の検出は一般的な女性のレベル測定値とみることができるとは測定感度以下の症例もある一方で、若干高めにでた値の場合もみられ、個々のデータには変動範囲がみられた。また、臍帯血では、やや、高めにデータが示されたが、検体数も少なく、このデータからの判断は困難とおもわれた。

生活調査では現在、研究対象症例が妊娠継続中にて調査追跡中であり、まだ必ずしも全体像はえられていないが、本邦一般女性の傾向を示しているといえよう。

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。

(業績報告)

- 1) 春木篤、茂田博行、石川浩史、安藤紀子、平原史樹、高橋恒男、植村次雄、水口弘司、山中美智子：人魚体シークエンスの一例 日産婦神奈川会誌 35 (2) : 40-44、1999.
- 2) 中野眞佐男、内田伸弘、奥山大輔、可世木久幸、見常多喜子、小林圭子、関谷隆夫、鈴木真、田口明、中村英世、萩庭一元、平原史樹、吉原一、住吉好雄、安達健二、浜田宏：新生児クレチン症検査におけるヨード含有消毒剤の影響 日産婦神奈川会誌 35 (2) : 58-60、1999.
- 3) Uehara S, Yaegashi N, Maeda H, Hoshi N, Fujimoto S, Yanagida K, Yamanaka M, Hirahara F, Yajima A: Risk of recurrence of fetal chromosomal aberrations: analysis of trisomy 21, trisomy 18, trisomy 13, and 45, X in 1, 076 Japanese mothers. J Obstet Gynaecol Res, 25: 373-379, 1999.
- 4) Kondoh Y, Uemura T, Ishikawa M, Yokoi N, Hirahara F: Classification of polycystic ovary syndrome into three types according to response to human corticotropin-releasing hormone Fertility and Sterility 72 (1):15-20, 1999.
- 5) 平原史樹：先天異常について まだ見ぬわが子のために - 親としてできるだけのことをしたいという気持ちから - 六法出版社 86-109 1999.10.
- 6) 平原史樹：神経管奇形（神経管閉鎖不全 NTD）の発生と動向 こども医療センター医学誌 28 (4) 別冊 193-196 1999. 10.
- 7) 平原史樹、住吉好雄、鈴木恵子、松本博子、山中美智子、田中政信、本多洋、坂元正一：本邦における先天異常発生の状況とその推移 日本小児臨床薬理学会雑誌 12 (1) 64-66 1999.
- 8) He D, Mitsushima D, Uemura T, Hirahara F, Funabashi T, Shinohara K, Kimura F: Effects of naloxone on the serum luteinizing hormone level and the number of Fos-positive gonadotropin-releasing hormone neurons in immature female rats. Brain Research, 858: 129-135, 2000.
- 9) 阿部一樹, 多賀理吉, 平原史樹, 加藤尚彦：マウス卵および着床前胚における神経細胞特異的一酸化窒素合成酵素の発現とその機能．日本受精着床学会雑誌, 17 : 92-95 , 2000 .
- 10) Inayama Y, Shoji A, Odagiri S, Hirahara F, Ito T, Kawano N,

Nakatani Y: Ditection of Pulmonary Metastasis of Low-Grade Endometrial Stromal Sarcoma 25 Years After Hysterectomy. Pathol. Res. Pract., 196: 129-134, 2000.

11) 平原史樹：IUD．産婦人科の実際，49（11），1537-1544，2000．

12) 平原史樹：中高年女性のQuality of life (QOL)．産婦人科治療，81（6），632-637，2000．

13) 安藤紀子，澤井かおり，平吹知雄，平原史樹：流産（とくに習慣流産）と遺伝カウンセリング．産婦人科の実際，49（13），1971-1979，2000．

14) 平原史樹，住吉好雄，山中美智子，鈴木恵子，松本博子，田中政信，朝倉啓文，大村浩，清川尚，坂元正一：環境ホルモンと先天異常．環境ホルモン共同研究プロジェクト平成11年度報告書：12-21，2000．

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ところである。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stilbestrol)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は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、ゴミ焼却場に近しいとの回答が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。

F . 文献

- 1) Toppari J,Larsen JC,Christiansen P,Giwercman A,Grandjean P. et al :
Male reproductive health and environmental Xenoestrogens. Environmental
Health Perspectives 104:Supp4,741-776,1996
- 2) Paulozzi L : International trends in rates of hypospadias and cryptorchidism.
Environmental Health Perspectives 107(4):297-302,1999
- 3) Toppari J,Skakkebaek NE : Sexual differentiation and environmental endocrine
Disrupters. Clinical endocrinology and metabolism 12(1):143-156,1998
- 4) Paulozzi L.J,Erickson j,Jackson RJ : Hypospadias trends in two surveillance
systems Pediatrics 100:(5)831-834,1997
- 5) Paulozzi L.J : Is hypospadias an "Environmental" birth defect : Dialogues in
Pediatric Urology 23(1):3-4,2000
- 6) 住吉好雄、平原史樹、朝倉啓文、田中政住 : 先天異常モニタリング。産婦人科治療
75:87-94,1997
- 7) 黒木良和 : 先天奇形を指標とした環境モニタリング。環境庁先天奇形サーベイランス
に関する調査研究報告書 第二章,1999
- 8) North K,Golding J et al : A maternal vegetarian diet in pregnancy is associated
with hypospadias. BJU international 85:107-113,2000
- 9) 折原精一 : 尿路・性器の発生と奇形。標準泌尿器科学 第五版 : 116-123,医学書院,
1998
- 10) Weidner,I.S.,Moller H.,Jensen T.K.,Skakkebaek NE : Risk factors for cryptorchidism
and hypospadias JU 161:1606-1609,1999
- 11) Barthold JS,Knyger JV,Derusha AM,Dual BP,Jednak R,Skafar D.F.Effects
of an Environmental Endocrine Disruptor on Fetal Development,Estrogen
Receptor and Epidermal Growth Factor Receptor Expression in The Procine
Male Genital Tract. J Urol 162:864-871,1999
- 12) Fredell L,Lichtenstein P,Pedersen NL,Suensson J,Nordenskjold A:
Hypospadias is related to birth weight in discordant monozygotie iwins
J Urol 160:2197-2199,1998
- 13) 中西準子 : 「環境ホルモン」空騒ぎ、新潮45:54 ~ 65,1998
- 14) Hadziselimovic F.H. : Placental estradiol : an ostensible etiologic factor of human
cryptorchidism.Dialogues in Pediatric Urology 23(1):4-5,2000

G . 研究発表

高橋 剛、西田茂史、山川克典、岩本晃明 : 内分泌攪乱化学物質の男性性腺・生殖器への影響。
産婦人科の実際 49(8)1081 ~ 1088, 2000
学会発表 なし

H . 停留精巣調査質問用紙

お子様に関するアンケート調査質問表

I . RISK FACTORS for CRYPTORCHIDISM in VIEW of ENVIRONMENTAL DISRUPTERS

Takeshi TAKAHASHI

Department of Urology,

ST, MARIANNA UNIV. Yokohama City SEIBU Hospital

Purpose: We studied risk factors for cryptorchidism.

Materials: We performed a register based, case control study of 128 boys with cryptorchidism under 3 years old born in Japan. On these boys, birth weight, weeks of gestation, maternal history of still birth, twin birth, parental age, professional status, diet and other abnormalities in an individual, in older brothers or in his father were calculated and analyzed statistically.

Results: The risk of cryptorchidism increased with decreasing weeks of gestation.

Birth weight was not found to be significant. There were no tendency about the diet of parents.

表1. 初診時精巣位置

Rのみ	乳児数
canalicular	30
high scrotal	12
non palpable	9
other	1

Lのみ	乳児数
canalicular	16
high scrotal	12
non palpable	12
other	2

L	R	乳児数
canalicular	canalicular	15
non palpable	non palpable	2
canalicular	high scrotal	4
high scrotal	high scrotal	1

表2. 妊娠前の服薬

	ない	ある
ホルモン剤・ピルの服用	111	17

表3. 妊娠中の服薬

なし	38
流産防止の薬	33
痛み止めの薬	8
風邪薬	33
喘息の薬	3
抗生物質	13
ビタミン剤	11
ホルモン剤	0
その他	37

表4. 妊娠時の労働

	ない	ある
妊娠前手術	100	27
妊娠中仕事	72	55

表5. 妊娠中の検査

レントゲン	20
超音波	67
MRI	2

表6. 父母の住居、職場の環境

父

	なし	あり
電磁波の出るものの使用	47	81
化学物質の扱い	110	18
化学工場・焼却場等の有無	86	42

母

	なし	あり
電磁波の出るものの使用	84	44
化学物質の扱い	124	4
化学工場・焼却場等の有無	100	28

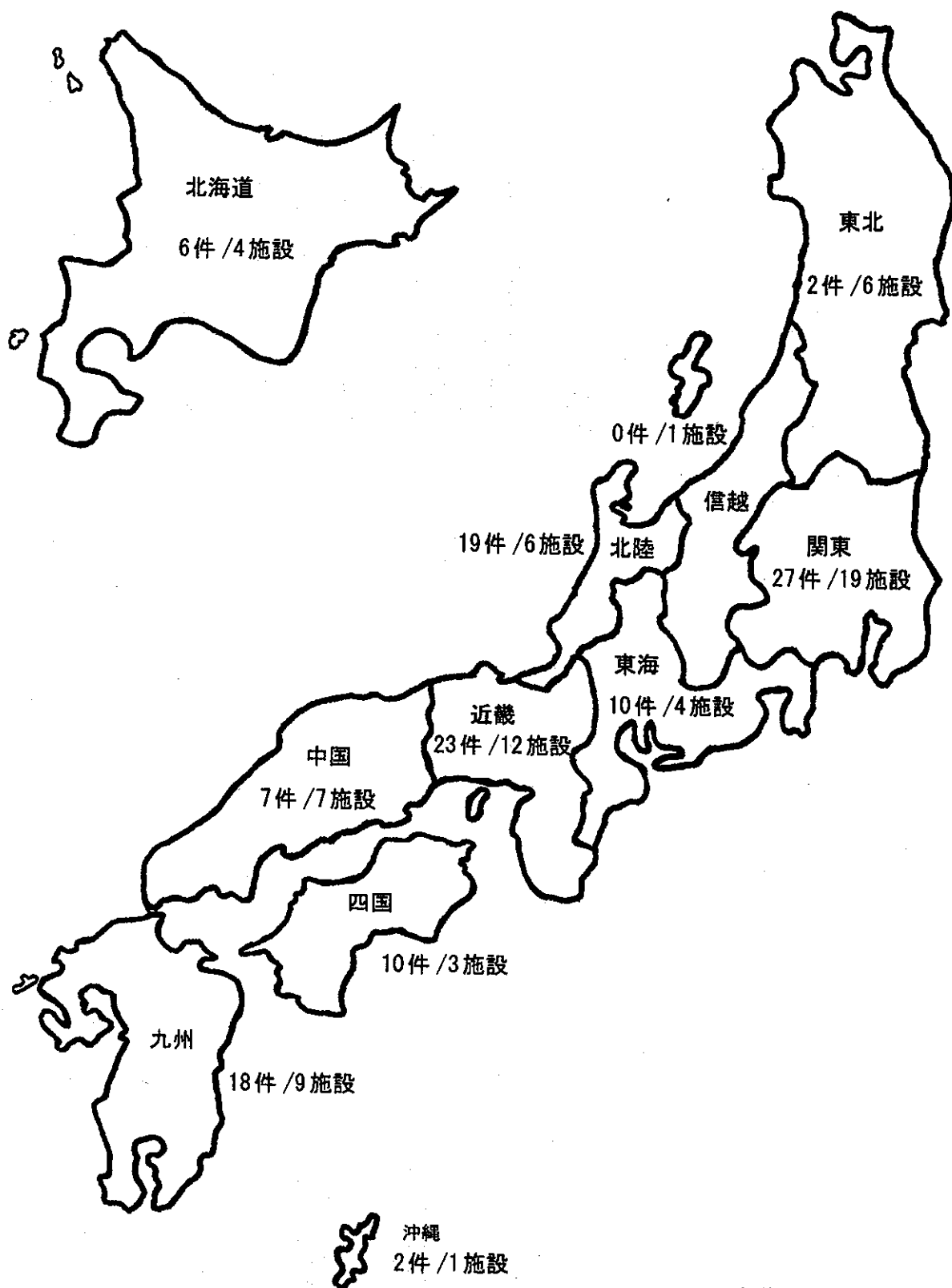


図1. 調査拠点施設

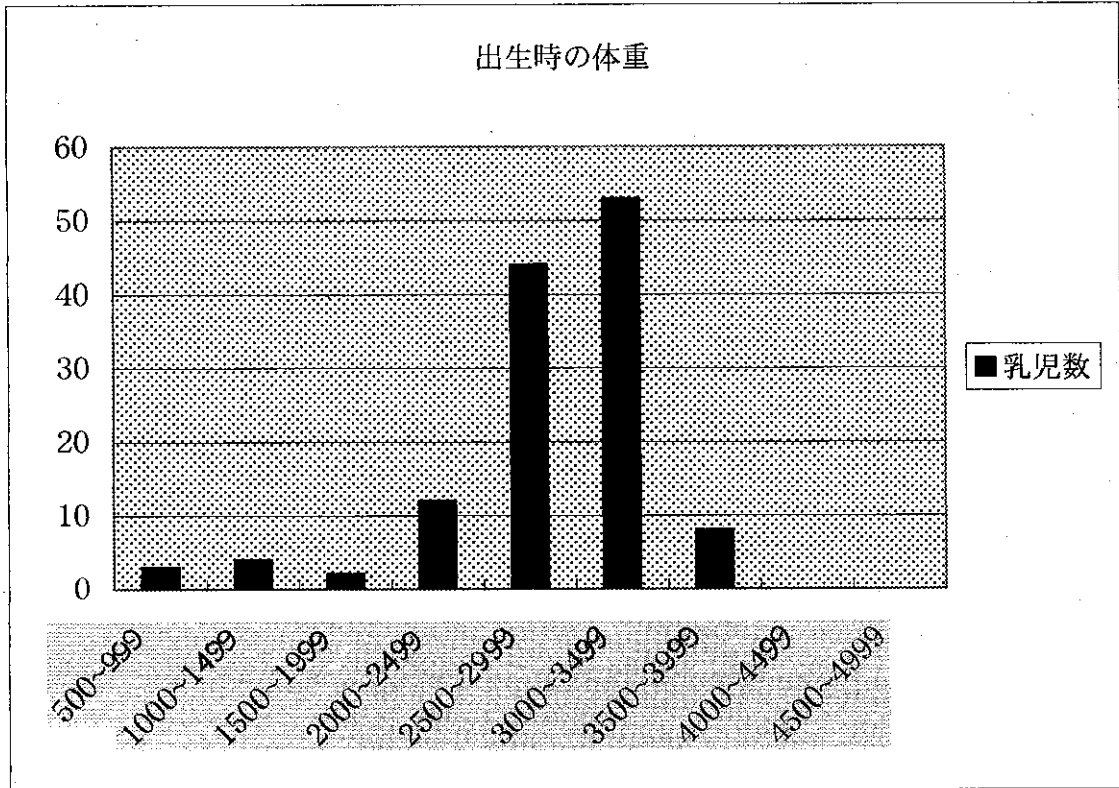


図2. 出生時体重

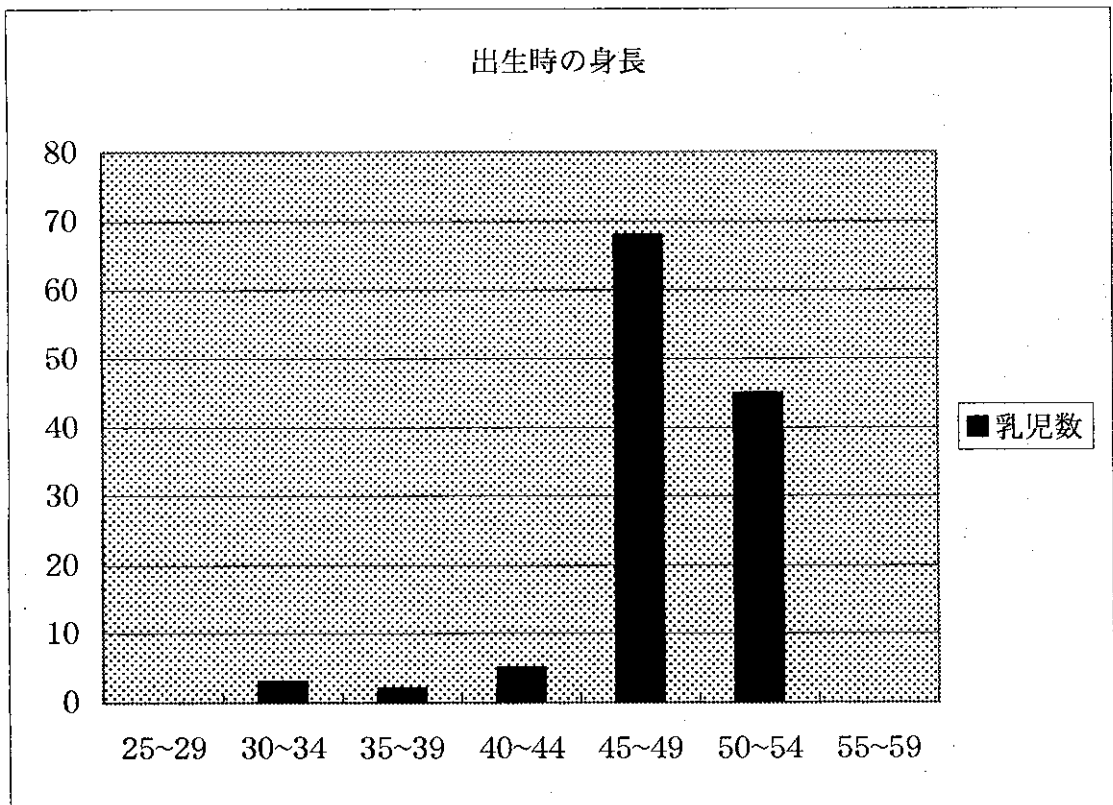


図3. 出生時身長

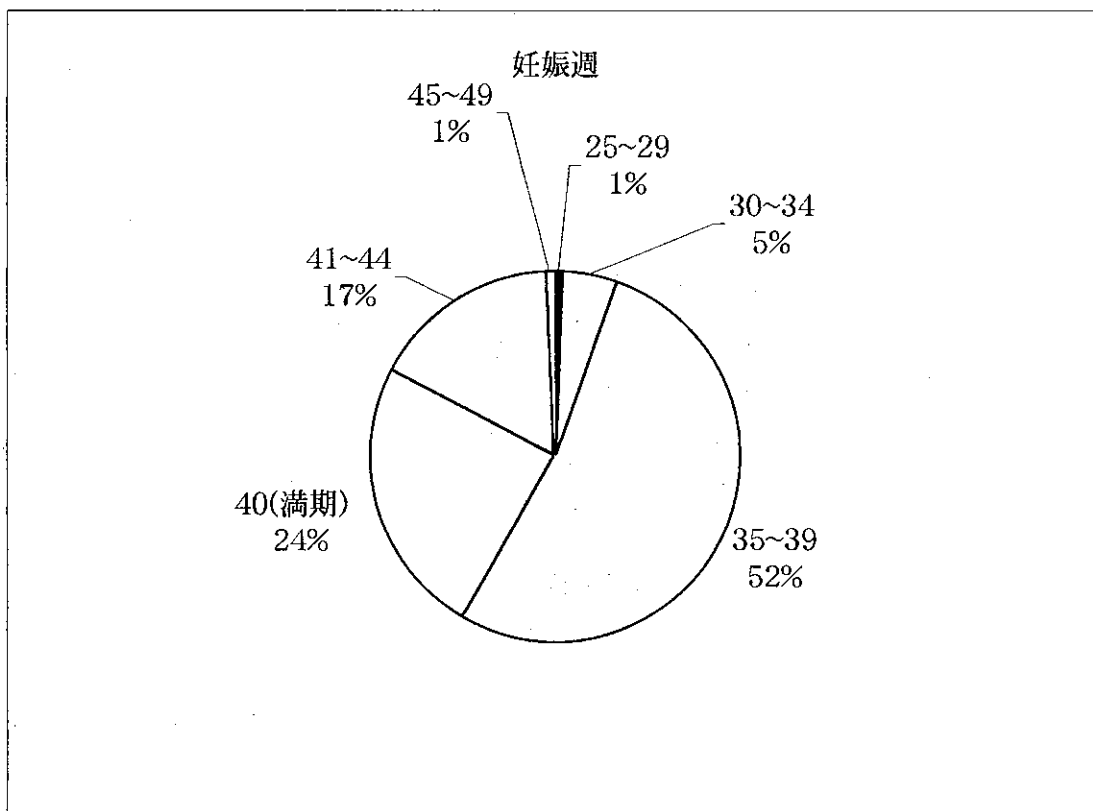


図4. 出生時妊娠週数

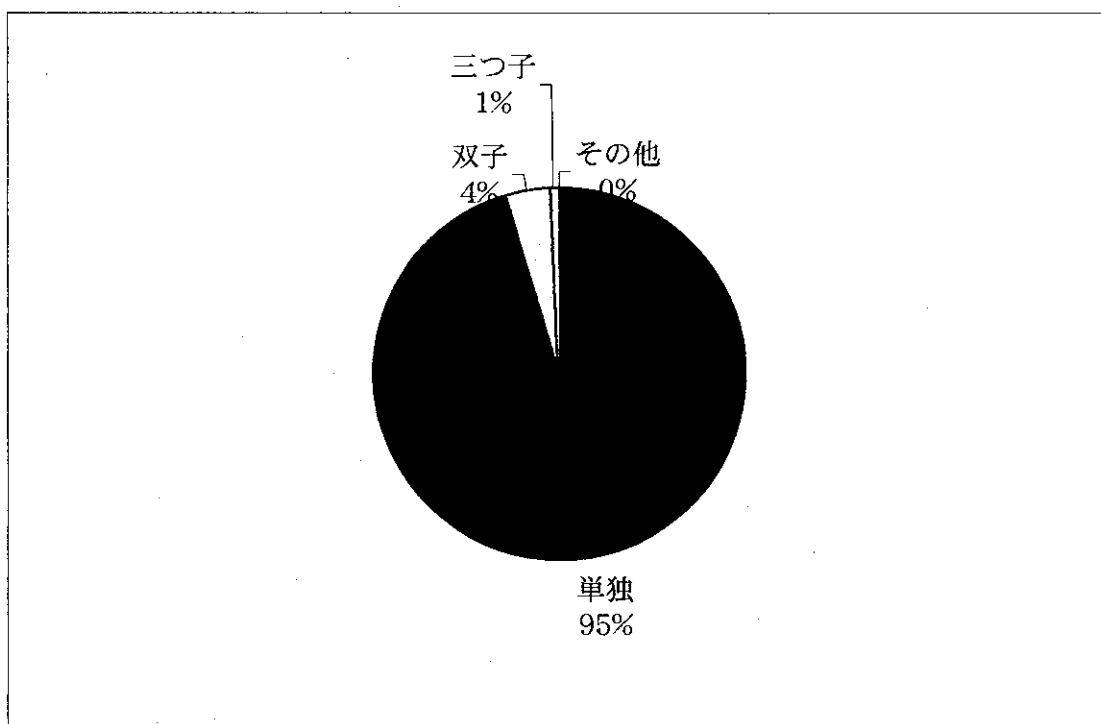


図5. 単胎、多胎別

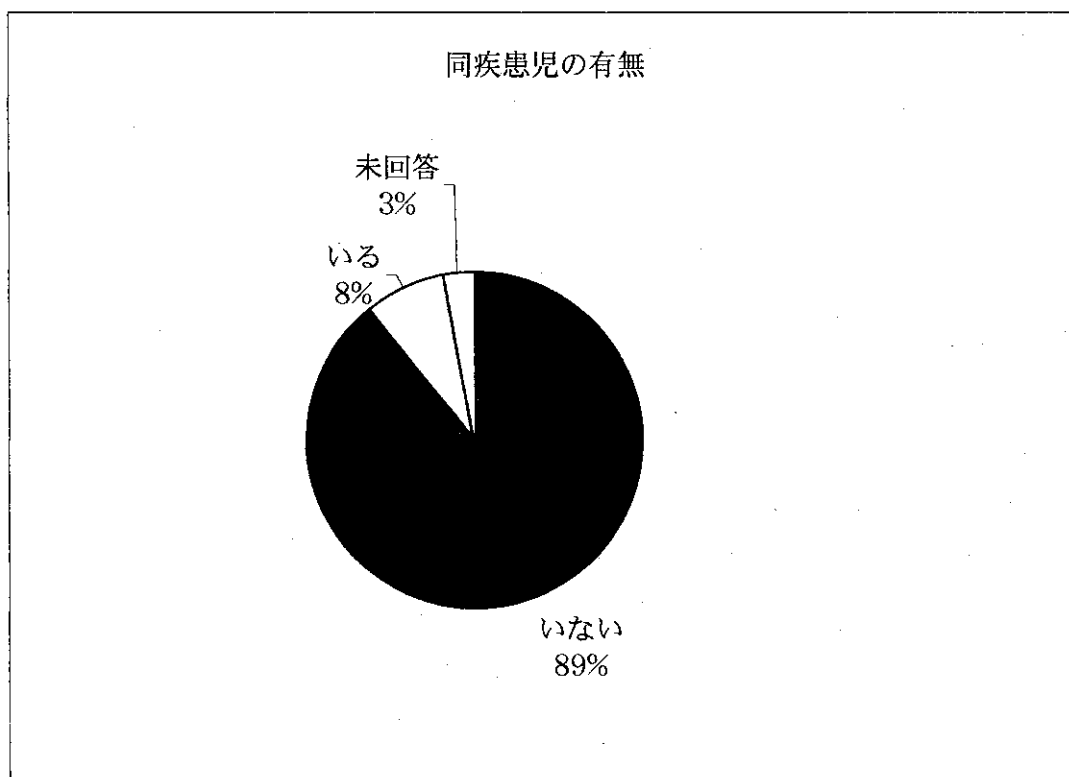


図6. 親族の疾患保有

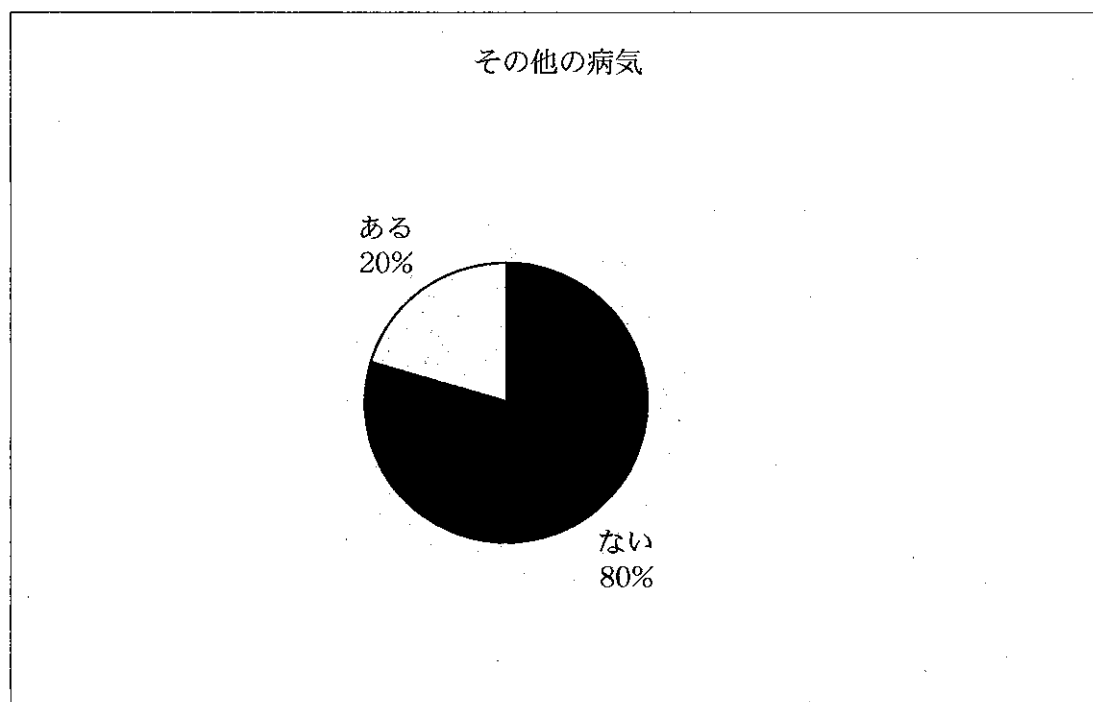


図7. 合併疾患

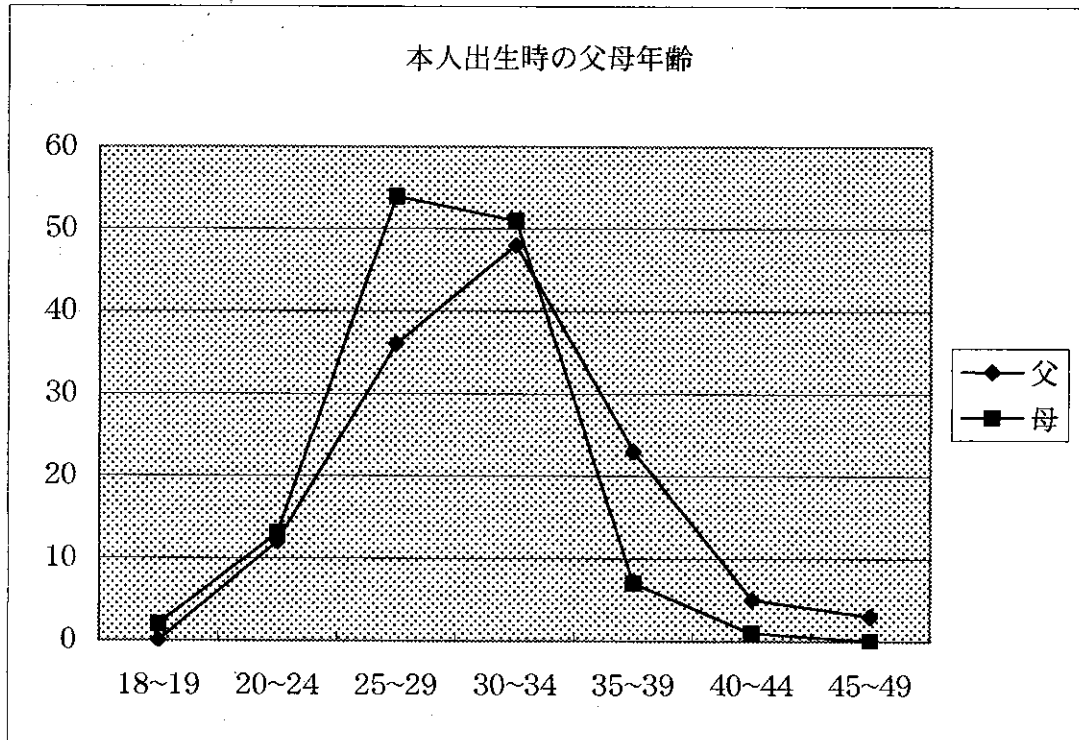


図8. 出生時の父母年齢

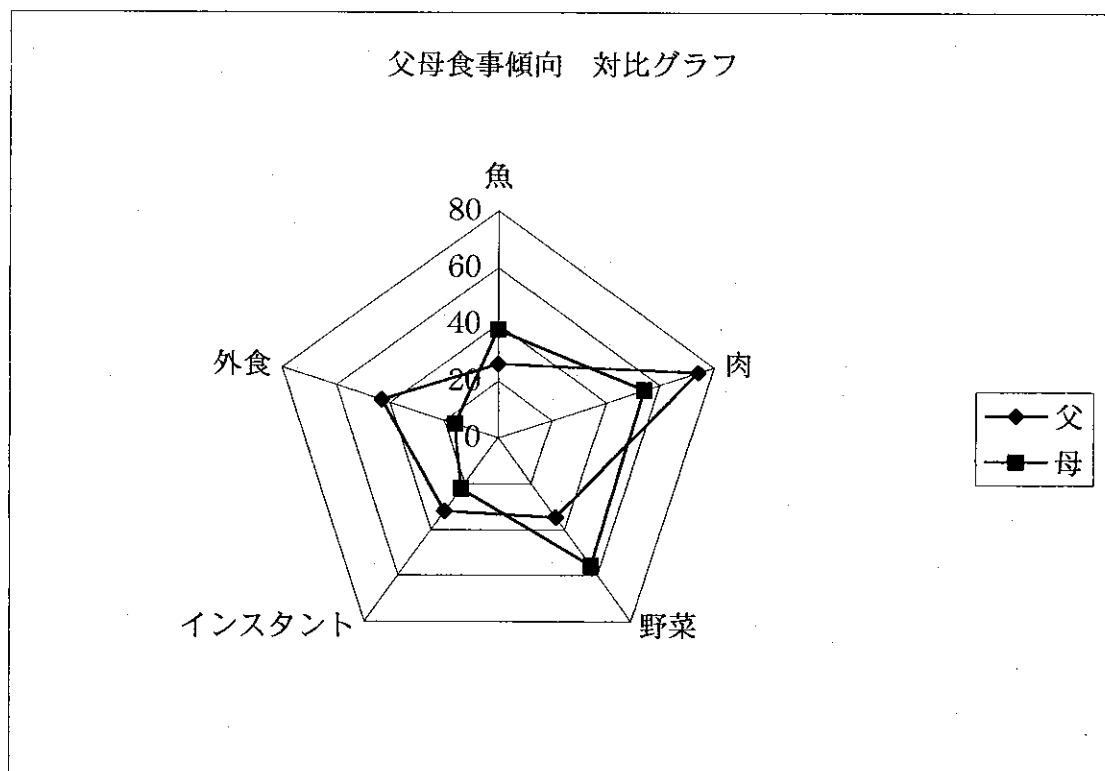


図9. 父母の食事傾向

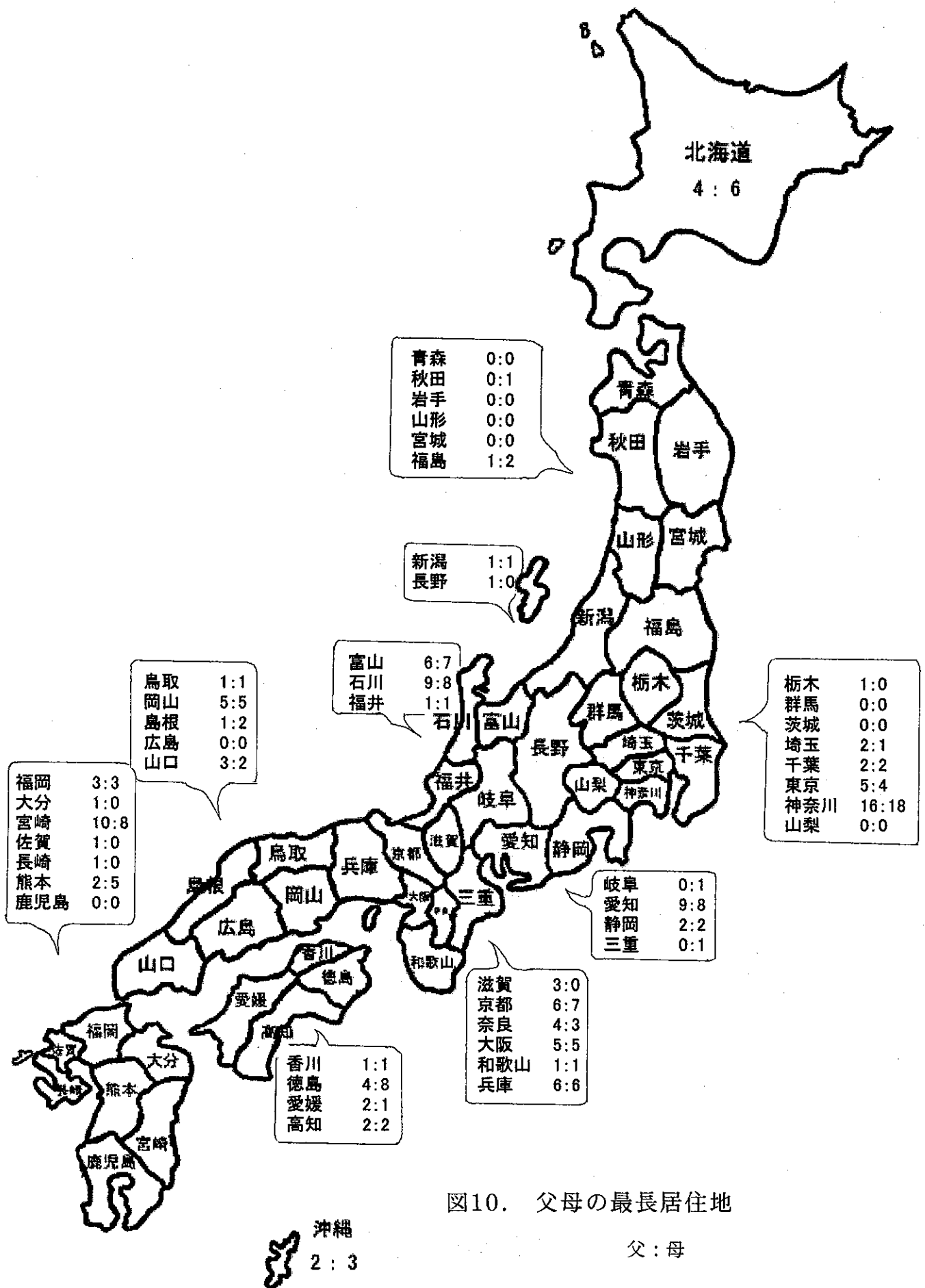
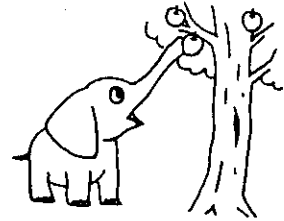


図10. 父母の最長居住地

父:母

お子様に関する
アンケート調査質問表



これはお子様の今回の病気(停留精巣)の発生原因を調べ、環境からの影響はあるのかを調査するためのものです。あなたが記入された内容は医学統計以外用いることは決してありませんのでご安心下さい。また、わからない項目は記入しなくて結構です。

回答は()内に○を入れるか、内容を記入して下さい。なお本文中の呼び方は次のようにしてあります。

- ・本人(病気のお子様)
- ・父、母(本人の両親)
- ・兄弟(本人の兄弟)

調査参加医療機関記入欄 (先生方へ:各施設のゴム印を押して下さい)	
初診時精巣位置 (○で囲んで下さい)	R : canalicular ・high scrotal ・non palpable ・other L : canalicular ・high scrotal ・non palpable ・other
事務局：〒241-0811 神奈川県横浜市旭区矢指町1197-1 聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院 泌尿器科内 環境庁委託 内分泌攪乱化学物質影響調査研究班	

本人（お子様）に関すること

1. 本人の今の年齢を教えてください。

() 才 () ケ月

2. 生まれた時と現在の身長・体重を教えてください。

- ・体重 出生時 () グラム：現在 () グラム
- ・身長 出生時 () センチ：現在 () センチ

3. 本人は妊娠何週目で生まれましたか。

() 週目

4. 本人は単独で生まれましたか。

- ・はい ()
- ・ふたご ()
- ・三つ子 ()
- ・その他 ()

5. 本人は何人兄弟・姉妹の何番目ですか。

() 人兄弟・姉妹の () 番目

6. 親、兄弟、親類の男の子で同じ病気の人はいいますか。

・いない ()

・いる

父 () ・兄弟 () ・親類 ()

7. 本人にその他の生まれつきの病気はありますか。

・ない ()

・ある ()

・病名 ()

母に関すること

8. 本人(お子様)を妊娠する前の1年間で、生理の周期はどうでしたか。

- ・規則的 ()
- ・不順 ()
- ・ときどき不順 ()
- ・薬によって規則的 ()
- ・上記のどれでもない ()

9. 妊娠するまでにホルモン剤、ピルなどを飲んだことがありますか。

- ・ない ()
- ・ある ()
- ・お薬の名前 ()

10. 妊娠するまでに下記の病気にかかったことがありますか。

- ・骨盤の感染または炎症 ()
- ・卵巣嚢腫 ()
- ・淋病 ()
- ・子宮内膜症 ()
- ・糖尿病 ()
- ・破裂した虫垂炎 ()
- ・卵管の炎症 ()
- ・クラミジア感染 ()
- ・膣の分泌異常、または真菌のおりもの ()

- ・甲状腺疾患 ()
- ・子宮筋腫 ()
- ・その他 ()

11. 妊娠するまでに何か手術を受けたことがありますか。

- ・いいえ ()
 - ・はい
- 具体的な内容： ()

12. 妊娠中に家事以外の仕事をしていましたか。

- ・いいえ
 - ・はい
- 週 () 時間
- 不規則的 ()

13. 妊娠中に何か薬を服用したことがありますか。

- ・特にない ()
- ・流産防止の薬 ()
- ・痛み止めの薬 ()
- ・風邪薬 ()
- ・喘息の薬 ()
- ・抗生物質 ()
- ・ビタミン剤 ()
- ・ホルモン剤 ()
- ・その他 ()

14. 妊娠中に次のことを何回受けましたか。

- ・レントゲン検査 () 回
- ・超音波検査 () 回
- ・MRI検査 () 回

15. 本人を出産したときなにか病気治療を受けていましたか。

- ・いいえ ()
- ・はい
その内容 ()

父母に関すること

16. 今まで一番長く住んでいた場所

父：() 県 () 市
母：() 県 () 市

17. 本人が生まれたとき父母の年齢は

父：() 才
母：() 才

18. 父母のここ2年間の健康状態は (該当するところに○を記入)

父：良い・普通・悪い 母：良い・普通・悪い
() () () () () ()

19. 父母のご職業は (例：事務系会社員、自動車整備関係など)

父：() 母：()

20. 電磁波の出るもの(携帯電話、パソコン、電子レンジ)を長く使うこと(あれば○を記入)

父：() 母：()

21. 化学物質(塗料、接着剤、プラスチック加工、農薬)をよく扱うこと(あれば○を記入)

父：() 母：()

22. 住居や職場の近くに次のようなものがありますか。(ゴミ焼却場・化学工場・排気ガスの多い道路・高圧電線)(あれば○を記入)

父：() 母：()

23. 食事などの傾向は主にどのようですか。(あればいくつでも○を記入)

父・魚が多い ()

・肉が多い ()

・野菜が多い ()

・インスタントものが多い ()

・外食が多い ()

・お酒をよく飲む ()

・タバコをよく吸う ()

- 母・魚が多い ()
- ・肉が多い ()
- ・野菜が多い ()
- ・インスタントものが多い ()
- ・外食が多い ()
- ・お酒をよく飲む ()
- ・タバコをよく吸う ()

ご協力ありがとうございました。

4 . 泌尿生殖器への影響について

研究者 岩本 晃明 (聖マリアンナ医科大学泌尿器科教授)

【研究要旨】

1999年から2000年にかけて川崎地区の大学生を対象に若年男性の生殖機能調査を実施した。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。本研究では、理学的検査の結果に関するデータベースを作成し、対象者の年齢、身長、体重、生殖器の奇形ならびに疾病の有無などのデータを集計し、若年男性における生殖機能の異常について検討した。

【研究協力者】

(氏名)	(所属)
高橋 剛	(聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院・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)
野澤資亜利	(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)

A . 研究目的

近年、精子数の減少をはじめとする男性生殖機能の低下、および精巣腫瘍、尿道下裂、停留精巣といった生殖器の先天異常の増加を示す論文が多数発表され、原因として内分泌攪乱化学物質の影響が示唆されている。しかし、一般生活環境下で内分泌攪乱物質が実際に男性生殖機能に影響を及ぼしているのか否かについては現在のところ明確な解答が得られていない。また原因はともかくとして実際に、ヒトの男性生殖機能が過去と比較して低下傾向にあるのかどうか、あるとしてその状態がどの程度深刻なものであるのかについても殆ど把握できていないのが現状である。我々は現在そして今後も継続的に男性生殖機能の実態、および先天奇形の発生頻度を把握しておかねばならない。そのためには適切な条件設定の下に計画された生殖機能調査を実施し解析を進める必要がある。

我々は1999-2000年に厚生科学研究費補助金生活安全総合研究事業(10130201)の補助により川崎地区で「非選択的若年男性の生殖機能調査」を行った。この疫学調査は、日本人男性の生殖機能の現状を把握するとともに、現在問題となっている内分泌かく乱化学物質の男性生殖機能への影響を検討することを目的に、デンマーク、フィンランドとの国際共同研究として進められている。平成12年度における本研究では、この調査参加者の理学的検査の結果をデータベース化し、対象者の年齢、体重、身長、疾病ならびに奇形の有無などについて集計し、若年男性における先天異常とくに生殖機能の異常について検討した。

B．研究方法

調査結果のうち次の6項目 年齢、体重、身長、精巣容量、精索静脈瘤 (Grade 1-3) の有無、泌尿生殖器の奇形および疾患 (尿道下裂、停留精巣、精巣腫瘍、その他) についてデータベースを作成し、各項目毎に平均値、標準偏差、中央値、最小値 最大値をそれぞれ算出した。精索静脈瘤および泌尿生殖疾患のあった例についてはそれらの頻度 (%) を求めた。

(倫理面への配慮)

「非選択的若年男性の生殖機能調査」は聖マリアンナ医科大学倫理委員会の承認のもとに実施された。調査に際しては、対象者全員に調査の趣旨と、参加が自由意志に基づくものであること、調査結果は統計結果のみの公表とし個人の秘密は完全に守られることを説明し、同意の署名を得ている。

C．研究結果と考察

「非選択的若年男性の生殖機能調査」は妊孕能の確認されていない一般若年男性集団の調査として1999年5月から2000年5月まで、川崎市で実施された。市内の大学にボランティア募集のポスターを貼り、調査内容を説明した印刷物を配布して「健康な18歳から24歳までの男子大学生、本人とその母親が日本生まれであること」を条件に参加者を募集し、最終的に336名 (参加率13.4%) が調査対象者となった。

参加者の年齢、身長、体重、精巣容積の平均値±標準偏差はそれぞれ、 20.4 ± 1.4 歳、 171.1 ± 6.0 cm、 63.6 ± 11.9 kg、左側： 22.4 ± 4.2 ml、右側： 23.0 ± 3.9 mlであった。明らかな精索静脈瘤 (Grade 2,3) が、左側に11.9%、右側に2.1%認められた。尿道下裂、停留精巣、その他の生殖奇形はみられなかったが、精巣腫瘍が1例、調査時の診察によって発見された。今後は1997年～1998年に実施された妊婦の妊婦のパートナーを対象とした男性生殖機能調査で得られたデータと対応させて日本人男性の生殖機能の現状について検討したい。

D．結論

1999年5月から2000年5月まで川崎市において、若年男性の生殖機能調査を実施した。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、および泌尿生殖器の奇形および疾患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、明らかな精索静脈瘤 (Grade 2,3) が、左側に11.9%、右側に2.1%認められた。また精巣腫瘍が1例見つかった。

E．研究発表

なし

5 . 先天奇形を指標とした環境モニタリング

研究者 黒木 良和 (神奈川県立こども医療センター病院長)

【研究要旨】

神奈川県で実施している先天異常モニタリング調査 (Kanagawa Birth Defects Monitoring System; KAMP) を利用して内分泌攪乱化学物質等環境要因のヒト胎児へ影響を疫学的に調査した。外性器異常、特に尿道下裂を指標として調査した。さらに、モニタリング調査に追加して神奈川県立こども医療センター受診症例 (病院症例) 100 例につき、食生活パターン、母体環境、薬剤暴露状況等を調査し、モニタリング調査の結果と比較した。過去 10 年における尿道下裂の発生頻度は 4.0/10,000 男児で年次変動はあるものの、増加傾向は認められなかった。平均出生体重は 2,240g で病院症例の 2,381g と同様に有意に低体重傾向を認めた。ただし、在胎週数ではいずれの調査も 36-37 週であり、低体重の原因は子宮内発育遅延と思われた。父年齢、母年齢は一般集団と有意差は認めなかった。

多胎の占める割合がいずれの調査も約 9% を占め、多胎児での尿道下裂発生頻度 (22.2/10,000 男児) は単胎児での発生頻度 (3.7/10,000 男児) の 6 倍に及んだ。妊婦の喫煙率も KAMP 症例、病院症例いずれも 20% 以上と、一般集団より高かった。病院症例では住居環境および両親の職業・嗜好については現時点では成因解明への手がかりとなりうる傾向は認められず、引き続き KAMP 症例との比較検討が必要と考えられた。

【研究協力者】

今泉 清 (神奈川県立こども医療センター遺伝科科長)

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長)

A . 研究目的

神奈川県で実施している先天異常モニタリング調査 (Kanagawa Birth Defects Monitoring System; KAMP) を利用して、内分泌攪乱化学物質等環境要因のヒト胎児への影響を疫学的に調査するのが目的である。今回は尿道下裂を指標として外因の影響を検討した。関連性の有無の推定を容易にするために、病院症例資料の検討を追加して解析した。

B . 研究方法

1. 調査対象・期間

神奈川県で実施している先天異常モニタリング調査 (Kanagawa Birth Defects Monitoring System; KAMP) を利用して疫学的に調査した。さらに、モニタリング調査に追加して神奈川県立こども医療センター受診症例 (病院症例) 100 例につき、食生活パターン、母体環境、

薬剤暴露状況等を調査し、モニタリング調査の結果と比較した。KAMP の調査期間は 1989.4.1 から 1999.12.31 で、対象は全生産児 444,695 例（男児 228,346 例）で、男児は、単胎 224,742 例、多胎児 3,604 例であった。病院症例に対してはアンケート（無記名）方式で選択および記述の併用を取り入れた。170 症例に調査依頼状と質問用紙（資料）を送付し、回答を得た。回収率は 58.8%（100 例）であった。

2. 倫理面への配慮

モニタリング調査の倫理面の配慮については昨年度述べた¹⁾。今回のアンケートでは ID 情報をすべて潜在化させ、本調査への参加は自由意志によること、および本調査に参加しなくても、診療上の不利益を受けない旨を明記して実施した。

C. 結果と考察

1) 奇形の発生動向

2000 年 1 年間の観察児総数は 31,727 人で、奇形児総数は 230 人（0.72%）であった。この頻度は通常期のバックグランド値と同等のものと評価できる。本調査で採用している 44 種の奇形についてその発生状況を検討したが、特定の地域や時期に集積する傾向は認められなかった。食生活の動向と奇形発生の関連性を検討するために調査個票の変更を検討して試案を作成した。来年度から新しい調査個票を使用する。

2) 尿道下裂症例の概要

尿道下裂症例（病院症例および KAMP 症例）の概要を表 2 に示した。対象児は低出生体重の傾向が強いが、この傾向は以前から指摘されていることである。しかし、現時点では明確な理由は明らかにされていない。在胎週数を考慮に入れても、早産が理由ではない。こうした子宮内発育遅延の児に尿道下裂が多い傾向は、一般集団（KAMP 症例）および病院受診群の両群に確認され、低体重の程度もほぼ一致していた。今後、さらに検討を要する課題である。

尿道下裂の児に多胎（双胎）が 8.7-9%認められたことは注目に値する。病院症例、KAMP 集団いずれも一致した割合である。ちなみに一般 KAMP 集団での男児双胎頻度は 1.6%であり、有意に高いことがわかる。さらに尿道下裂頻度を単胎・多胎別に検討すると、それぞれ 3.7/10,000 出生男児および 22.2/10,000 出生男児と、多胎児では約 6 倍の発生頻度であることがわかる。ただし、双胎例で尿道下裂の一致は病院症例で 0 例、KAMP 症例で 1 組（2 例）であった。この事実は従来指摘されたことがなく、今後さらに検討を要すと思われた。なお、尿道下裂の多胎例で不妊治療および妊娠中のホルモン・薬剤等の暴露は認めなかった。また、尿道下裂の同胞再発例が病院症例で 2 家系（2%）に認められた。これは多因子遺伝病の一般再発危険率とほぼ一致し、尿道下裂の成因としての原則に矛盾しない。

3) 母親の疫学情報

妊娠前の多剤併用による不妊治療が 5 例 (5%) に認められたことは、注目に値するが、一般集団での不妊治療の割合を考慮に入れると必ずしも有意に高率とは言い難いかもしれない。ICSI 例が認められたが、1 例とサンプル数が少なく有意差を検討できなかった。文献的には ICSI での尿道下裂発生頻度上昇が報告されている³⁾。ただし、直接の ICSI 操作によるものとは断定されてはいない。職業、就業期間、妊娠中の薬剤暴露については特記すべき傾向に乏しかった。

4) 住環境および嗜好について

住居環境については「排気ガスの多い道路」、「ゴミ焼却場」の近く、などのアンケートに対する受け止め方の違いが反映された可能性も避けがたく、現時点で有意な相関を議論できない印象がある。直接面談での具体的聴取および居住地域の正確な環境情報が必要と考えられた。なお、この病院受診例は横浜市ないしは神奈川県にとどまらず、他の都道府県にも及んでいる。

食生活嗜好については、父母で傾向の変化に乏しく、「魚が多い」6-7%、「肉が多い」30-40%、「どちらとも言えない」40-50%、「野菜が多い」20-30%、順になりインスタント食品への偏りは見られなかった。

5) 飲酒・喫煙について

母親の飲酒率は表 5 の如く病院症例、KAMP 症例ともに正常対照群と差はない。しかし喫煙率は表 6 のように病院症例、KAMP 症例でそれぞれ 22.0%、20.9%と正常対照群の 16.4%より若干高値を示した。

D. 結 論

今回の調査では新たに病院症例と、一般集団を対象とした人口ベースの疫学調査を比較検討する手法を用いた。従来言われてきた低出生体重傾向は両群で確認されたが、現時点では成因としての薬剤暴露状況、環境ホルモンの可能性を確認することはできなかった。また、住環境に関しても無記名アンケート形式による調査の限界が伴った。しかし、新たな情報として、多胎例における尿道下裂発生頻度の上昇が明らかになった。病院症例、KAMP 集団いずれもほぼ等しい頻度で生じることが確認できた。多胎の成因と尿道下裂の成因との相関理由の解析を今後の大きな課題としたい。また、母親の喫煙率が若干高いことも注目に値し、従来の報告とも一致していた。動物を用いた再現実験との相関を検討する必要があると思われた。次年度はさらに KAMP 集団での調査項目に嗜好等を加え、病院症例と同様に食品摂取による環境ホルモン等の影響を検討したい。

E . 文 献

- 1) 黒木良和：先天奇形を指標とした環境モニタリング 平成 11 年度環境庁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 p31-37. 平成 12 年 3 月 日本公衆衛生協会
- 2) 厚生省の指標-臨時増刊- 国民衛生の動向 第 47 巻第 9 号 2000.
- 3) Wennerholm UB et al.: Incidence of congenital malformations in children born after ICSI. Hum Reprod 15:944-8, 2000.
- 4) 喫煙と健康-喫煙と健康問題に関する報告書-第 2 版 厚生省編 1993.

表1 マーカー奇形の発生状況(2000年)

奇形	1-3月	4-6月	7-9月	10-12月	合計				
A-1		2.4(2)		1.4(1)	0.9(3)	A-1	無脳症	G-1	多指症
A-2						A-2	脳癌	G-2	合指症
A-3			1.3(1)		0.3(1)	A-3	小頭症	G-3	裂手症
A-4	1.2(1)	1.2(1)		1.4(1)	0.9(3)	A-4	水頭症	G-4	上肢の減数異常
A-5						A-5	全前脳胞症	G-5	先天性絞? 輪症候群
B-1						B-1	眼瞼欠損	H-1	多趾症
B-2				1.4(1)	0.3(1)	B-2	小眼球症	H-2	合趾症
B-3						B-3	白内障	H-3	裂足症
C-1	1.2(1)	3.6(3)	3.8(3)	1.4(1)	2.5(8)			H-4	下肢の減数異常
C-2	1.2(1)	2.4(2)	3.8(3)		1.9(6)			H-5	先天性絞? 輪症候群
C-3						C-1	小耳症	I-1	6個以上または巨大な色素異常斑(茶、黒、赤)
D-1	3.5(3)	6.1(5)	3.8(3)	1.4(1)	3.8(12)	C-2	外耳道閉鎖	I-2	継続する水疱、小水疱、びらん形成(先天性表皮水疱症、色素失調症)
D-2	4.7(4)	2.4(2)	6.3(5)	1.4(1)	3.8(12)	C-3	埋没耳		
D-3	4.7(4)	9.7(8)	3.8(3)	12.9(9)	7.6(24)	D-1	口唇裂	J-1	Down症候群
D-4			1.3(1)	1.4(1)	0.6(2)	D-2	口蓋裂	J-2	軟骨無形成症
D-5				1.4(1)	0.3(1)	D-3	口唇口蓋裂	J-3	Aper t症候群
E-1	1.2(1)	2.4(2)		1.4(1)	1.3(4)	D-4	顔面裂	J-4	先天性多発性関節拘縮症
E-2	2.3(2)	1.2(1)			0.9(3)	D-5	先天性菌	K-1	結合双生児
E-3	1.2(1)	2.4(2)			0.9(3)	E-1	脊髄髄膜癌		
E-4						E-2	食道閉鎖		
E-5						E-3	臍帯ヘルニア		
E-6	7.0(6)	3.6(3)	1.3(1)	7.2(5)	4.7(15)	E-4	腹壁破裂		
F-1						E-5	その他の腹壁異常		
F-2		2.4(1)	2.4(1)	5.6(2)	2.5(4)	E-6	直腸肛門奇形		
F-3						F-1	膀胱外反		
F-4						F-2	尿道下裂		
F-5			2.5(2)	1.4(1)	0.9(3)	F-3	陰核肥大		
G-1	2.3(2)	7.3(6)	8.8(7)	7.2(5)	6.3(20)	F-4	膣欠損(陰閉鎖を含む)		
G-2			1.3(1)	4.3(3)	1.3(4)	F-5	性別不分明		
G-3	1.2(1)		1.3(1)		0.6(2)				
G-4	1.2(1)		5.1(4)		1.6(5)				
G-5									
H-1	4.7(4)	2.4(2)	5.1(4)	4.3(3)	4.1(13)				
H-2	5.8(5)	4.9(4)	2.5(2)	4.3(3)	4.4(14)				
H-3			1.3(1)		0.3(1)				
H-4	1.2(1)		1.3(1)	1.4(1)	0.9(3)				
H-5									
I-1	2.3(2)	1.2(1)	2.5(2)		1.6(5)				
I-2									
J-1	5.8(5)	9.7(8)		7.2(5)	5.7(18)				
J-2									
J-3									
J-4									
K-1									
出産数	8,580	8,241	7,913	6,993	31,727				
頻度:出生1万対			()内:奇形児数						

表 2 尿道下裂症例の比較

	病院症例	KAMP症例	全国平均 ²⁾
対象	100例	92例	
平均出生身長	45.5 ± 5.4cm		49.3cm
平均出生体重	2,381 ± 800 g	2,240 ± 775 g	3,090 g
平均在胎週数	37.17 ± 3.25週	36週	
単胎	91例	84例	
多胎	9例 (9%)	8例 (8.7%)	
同胞数	1.90 ± 0.73		1.38
平均父年齢	32.19 ± 5.86	31	
平均母年齢	29.42 ± 4.71	28	29.4
合併奇形	17例		
家族歴	2家系 (同胞)	1家系 (同胞)	

2) 厚生省の指標-臨時増刊- 国民衛生の動向 第47巻第9号 2000.

表 3 母親の疫学情報 (病院症例)

a. 生理周期	
規則的	70 例
不順	13 例
時々不順	16 例
薬剤調節を要す	1 例
b. 妊娠前ホルモン剤服用歴	
多剤併用による不妊治療例が5例で、ICSIを1例含む。	13 例
c. 既往症	
甲状腺疾患	5 例
子宮筋腫	5 例
クラミジア	5 例
子宮内膜症	3 例
d. 職歴	
妊娠初期	25 例
妊娠中期	9 例
妊娠後期まで	13 例
e. 職歴	
立ち仕事	16 例
電磁波暴露	14 例
事務職	13 例
化学物質取扱	5 例
f. 妊娠中の薬剤暴露	
流産止め	27 例
感冒薬	17 例
鎮痛剤	4 例
抗生物質	3 例
ホルモン剤	1 例
g. 放射線・超音波検査既往	
	21 例

表4 住環境と食動向

a. 住居環境		
排気ガスの多い道路		34 例
ゴミ焼却場		18 例
高圧電線		13 例
産業廃棄物処理場		4 例
化学工場		2 例
b. 食生活嗜好		
	父親	母親
魚が多い	7	6
肉が多い	39	27
どちらとも言えない	40	48
野菜が多い	22	34
インスタント食品が多い	13	4

表5 尿道下裂と飲酒率(%)

	病院症例 ^{a)}		KAMP症例	
	父	母	母 ^{b)}	正常対照妊婦 ^{c)}
少量	20.0	2.0	18.7	15.0
中等量	20.0	1.0	0.0	1.4
多量	13.0	0.0	0.0	0.2
量不明	2.0	3.0	0.0	3.7
飲酒率(+)	55.0	6.0	18.7	20.3

a) 尿道下裂症例(N=100)

b) 尿道下裂児を出産した母(N=91)

c) KAMPにおける正常対照妊婦(N=6,885)

表6 尿道下裂と喫煙率(%)

	病院症例 ^{a)}		KAMP		
	父	母	母 ^{b)}	父 ^{c)}	正常対照妊婦 ^{d)}
10本未満	14.0	12.0	15.4	5.9	
10-19本	17.0	6.0	3.3	43.1	
20本以上	26.0	2.0	2.2	39.2	
本数不明	1.0	2.0	0.0	9.8	
喫煙率	58.0	22.0	20.9	56.0	16.4

a) 尿道下裂症例(N=100)

b) 尿道下裂を出産した母、KAMP(N=91)

c) 尿道下裂を出産した父(N=91)

d) KAMPにおける正常対照妊婦(N=6,855)

外性器異常の原因に関する調査への参加お願い

外性器異常の発生原因は、まだ不明です。しかし、何らかの環境からの影響も否定できません。先天異常の原因が明らかにされて、その先天異常の発生が大幅に減少した過去の実績もあります。今回の調査は外性器異常の発生にも、そのような環境からの影響があるかどうかを調べるのが目的です。あなたが記入された内容は統計的に処理され、それ以外の目的に使用されることは絶対にありません。また、主治医以外の人からの接触は決してありません。さらに、無記名ですので、正確にご記入下さいます様にお願ひ致します。

なお、この調査へ参加するかどうかは、あなたがたご自身の意志でお決め下さい。また、本調査に参加されなくても、以後の診療に何ら不利益を受けることはありません。

なお、アンケートに使用されている呼び名は次のようにしてあります。

本人 → 外性器異常のあるお子様
父・母 → 本人のご両親
兄弟 → 本人の兄弟

神奈川県立こども医療センター
泌尿器科 寺島 和光
遺伝科 黒木 良和
☎ 045-711-2351

この調査に参加されますか。

A 参加します ⇒ 同封のアンケートに回答のうえ、返信用封筒で返送して下さい。

B 辞退します ⇒ 辞退しますに○をつけて、返信用封筒でこの用紙のみ返送して下さい。アンケートには答えず、破棄していただいて結構です。

本人(お子様)に関すること

1. 本人の生年月日と現在の年齢を教えてください。

生年月日：昭和／平成 年 月 日

年齢： 歳 ヶ月

2. 生まれたときと現在の体格を教えてください。

生まれたとき

現在

身長： cm

身長： cm

体重： g

体重： kg

3. 本人は妊娠何週で生まれましたか。

() 週

4. 本人はどのような状態で生まれましたか。()内に○をつけてください。

単胎 () 多胎 ()

ふたご ()

三つ子 ()

四つご ()

その他 ()

5. 本人は何人兄弟／姉妹の何番目ですか。

() 人兄弟／姉妹の () 番目

6. 本人に外性器異常以外に何か生まれつきの異常がありますか。

ない

ある(具体的に

)

7. 親、兄弟／姉妹に外性器異常の人はいますか。

いない ()

いる(父、母、兄弟／姉妹)

⇒具体的な病名(

)

母に関すること

1. 本人（お子様）を妊娠する前の1年間、生理の周期はどうでしたか。
規則的（ ） 、不順（ ） 、時々不順（ ） 、薬によって規則的（ ）
2. 妊娠するまでにホルモン剤、ピル等を服用したことがありますか。
ない（ ） あり（ ）
⇒ 薬の名前（ ）
3. 妊娠するまでに下記の病気にかかったことがありますか。○をつけてください。
糖尿病
てんかん等の痙攣性疾患
骨盤の感染又は炎症
卵管の炎症
子宮筋腫
淋病
破裂した虫垂炎（もうちょう炎）
その他（具体的に ）
甲状腺疾患
自己免疫性疾患
卵巣嚢腫
子宮内膜症
膣の分泌異常、異常なおりもの
クラミジア感染
4. 妊娠中に家事以外の仕事をしていましたか。
していない（ ）
していた（ ） ⇒ 妊娠のどの時期ですか。該当する時期に○をして下さい。
初期（妊娠13週未満）
中期（13～24週）
後期（25週～分娩まで）
⇒ どれくらいですか（週に 日、 時間ぐらい）
仕事の種類は⇒（具体的に ）
事務 立ち仕事
電磁波を多く浴びる仕事（パソコン、携帯電話、電子レンジなど）
化学物質（塗料、接着剤、プラスチック加工、農薬など）をよく扱う
放射線を扱う仕事
航空機乗務員
5. 妊娠中に薬を服用したことがありますか。
ない（ ） あり（ ）
ありのときは種類と妊娠中の時期および服用期間をお示し下さい。
流産どめ 時期（初期、中期、後期） 服用期間（具体的に ）
痛み止め 時期（初期、中期、後期） 服用期間（具体的に ）
かぜ薬 時期（初期、中期、後期） 服用期間（具体的に ）
抗生物質 時期（初期、中期、後期） 服用期間（具体的に ）
ホルモン剤 時期（初期、中期、後期） 服用期間（具体的に ）
その他（薬名を具体的に： ）
時期（初期、中期、後期） 服用期間（具体的に ）
常用薬（薬名を具体的に： ）
6. 妊娠初期（13週未満）の放射線検査（透視、撮影、CT、MRIなど）や超音波検査
受けたことはない（ ） 、受けた（ ）
受けた場合は⇒具体的に（ ）
時期は（4週未満、5～8週、9～12週）

父母に関すること

1. 妊娠初期に住んでいた場所（市、区、町村まで）

父：

母：

2. 住居や職場の近くに下記のようなものがありますか。あれば○をしてください。

- ゴミ焼却場 産業廃棄物処分場 化学工場 排気ガスの多い道路
高圧電線

3. 本人が生まれたときの父母の年齢を教えてください。

父（ ）歳 母（ ）歳

4. 食生活および嗜好について教えてください。（複数○をつけてもよい）

父：

- 魚が多い
肉が多い
どちらとも言えない
野菜が多い
インスタント食品が多い

飲酒習慣（週3日以上） なし あり

- 少量
中等量（ビール1本、清酒1合程度）
多量

喫煙習慣 なし あり

- 1日10本未満
10～19本
20本以上

母：

- 魚が多い
肉が多い
どちらとも言えない
野菜が多い
インスタント食品が多い

飲酒習慣（週3日以上） なし あり

時期：（妊娠初期、中期、後期）

- 少量
中等量
多量

喫煙習慣 なし あり

- 喫煙時期 妊娠する前のみ
妊娠13週未満
妊娠13週～24週
25週以降

喫煙量 1日10本未満

- 10～19本
20本以上

お疲れまさでした。これで終了です。

ご協力有難うございました。

Epidemiological study of hypospadias in Kanagawa Birth Defects Monitoring Program (KAMP)

Yoshikazu Kuroki

Director, Kanagawa Children's Medical Center

Key words:

Epidemiology, hypospadias, Kanagawa Birth Defects Monitoring Program(KAMP), endocrine disrupters

Abstract:

To elucidate the impact of endocrine disrupters on human growth and development, we performed the epidemiological study of hypospadias using the population-based registry data in the Kanagawa Birth Defects Monitoring Program (KAMP) during the period 1989-1999. In addition, we analyzed the data of subjects with hypospadias, visiting the Division of Urology, Kanagawa Children's Medical Center (hospital-based subjects). The total incidence of hypospadias during the period revealed stable, which was around 4.0 per 10,000 male births. The mean birth weight (2,240g) was significantly smaller than that of control subjects, and this is the case for the hospital subjects (2,381g). Because the gestational ages of the subjects with hypospadias both in KAMP and hospital group were 36-37 weeks, the reason for the smaller birth weights for gestational age was considered to be the intrauterine growth retardation of unknown origin. The paternal and maternal ages of subjects with hypospadias showed no difference from those of general population. The proportion of multiple births (0.09) in both subjects groups with hypospadias were much higher than those of general population (0.016). Furthermore the incidence of hypospadias in multiple births (22.2/10,000 male births) was six times higher than those of single births (3.7/10,000 male births). The prevalence of cigarette smoking during pregnancy (more than 20 per cent) in both groups were higher than those of control subjects. No epidemiological differences in parental occupation, dietary habits, radiation were detected in hypospadias population (both in KAMP and hospital cases).

6. 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

研究者 三浦 猛 (神奈川県立がんセンター泌尿器科 部長)

【研究要旨】

最近精巣癌の発生が西欧において増加し特に北欧においては過去 50 年間に 3-4 倍の増加をみていることが報告されている。本邦での精巣癌の罹患率は報告された推測値では、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、これまでの報告によると、1.3 倍の増加が認められるが欧米のような著明な増加は認められていない。平成 11 年度に行った精巣癌発生頻度 一次全国調査の結果では、1.4 倍の増加が認められている。この一次調査の結果から、わが国では精巣癌の罹患率はわずかではあるが増加していることが推測された。そこで二次調査に協力可能施設 436 施設に対して、精巣癌患者の発症年齢、停留精巣との合併の比率、病理組織別の増加率、地域差の調査を行い、精巣癌の罹患率の年次変化および地域差を明らかにするとともに、さらに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を検討する。

【研究協力者】

岡本 直幸	神奈川県立がんセンター	研究 3 科疫学
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

A. 研究目的

最近精巣癌の発生が西欧において増加し、同時に尿道下裂や停留精巣の頻度も増加の傾向があることから、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。日本における精巣癌の臨床統計は 1985 年の吉田らの全国 14 施設の集計による解析のみで全国レベルでの調査はこれまで行われていなかった。そこで、日本における正確な精巣癌の発生頻度調査を行い、日本における精巣癌の罹患数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を解明する。また地域差の有無、組織型による変化、停留精巣の合併の頻度などを調査し、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を明らかにすることを研究目的とした。

B. 研究方法

1. 調査対象施設：一次調査において調査協力可能でかつ登録症例のある 436 施設とした。大学は 59 施設、がんセンターは 19 施設、こども病院は 4 施設含んでいる。

2. 調査対象患者は、1991年1月1日より1999年12月31日までの9年間に初回治療を行な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 tumours) とした。
3. 調査は調査用紙あるいはフロッピーを送付して行ったが、各施設の要望は一次調査で確認した。
4. 特定地域での比較として本研究にグループで参加する北陸三県、愛知県グループおよび神奈川県で行った。

(倫理面への配慮)

研究対象者に対する人権養護上の配慮として、全国の施設での精巣癌の発生頻度調査においては個人の同定に結びつかないように、個人を識別する情報 (氏名、生年月日など) を収集項目に含めていない調査用紙を考慮した。調査の方法は、米国の National Cancer Data Base の方針を参考に、患者情報を無名化し、個人情報保護の対象外とすることとした。

C. 調査結果

1. 回収率と登録患者数

平成13年3月15日現在での二次調査の回答は267施設 (回収率は61%) で、登録患者数は4127名である。

大学病院の回答数は38施設で、回収率は62%、登録患者数は1195名である。

がんセンターの回答数は13施設で、回収率は72%、登録患者数は421名である。

神奈川県での参加施設は46施設、登録患者数495名、北陸三県での参加施設は33施設、登録患者数322名、愛知県での加施設は27施設、登録患者306名であった。

2. 病理組織別特徴 (表-1)

検討はその臨床的特徴から病理組織別にセミノーマ (単一組織) と非セミノーマとに分け、さらに小児例 (5才以下) も別に検討した。

3. 病理組織別年次変化 (表-2)

セミノーマ (単一組織) と非セミノーマおよび小児例は発生原因が異なると考えられるので、別々に年次変化を検討した。

4. 出生地と現住所および治療医療機関の関係 (表-3)

環境ホルモンの地域差を検討する目的で、精巣癌患者の出生地、現住所および治療機関との関係を検討した。出生地に関しては、各医療機関で調査されていない施設が多く回答は1519名 (36.8%) であった。出生地と現住所の不一致は234名 (15.4%) であった。

現住所と治療機関との関係では、地元以外の医療機関で治療を受けていた患者は 545 名 (13.4%) であった。

5. 地域による罹患数の推移 (表-4)

地域の精巣癌グループのうち、北陸三県と愛知県それに神奈川県で地域別の罹患数の変化を検討した。その結果、神奈川県および愛知県では患者数の増加が推測されるが、北陸三県のデータでは増加の傾向がみとめられなかった。

D. 調査結果の考察

1. 回収率と登録患者数

回収率は、267 施設 (61%)、登録患者数は 4127 名で、一次調査での登録患者数 6110 名の 67.5% である。大学病院の回答数は 38 施設 (62%)、登録患者数は 1195 名、がんセンターの回答数は 13 施設 (72%)、登録患者数は 421 名である。

精巣癌は発生頻度が低いことと治療法が特殊なことから、地域の基幹病院、がんセンター、大学病院に紹介される傾向にある。今後引き続き未回答の大学病院、がんセンター、地域の基幹病院を中心に再調査を行い、患者登録数の増加に努力する必要がある。特に人口密度の低い地域での基幹病院の回答が得られない場合は影響が大きくなる可能性が考えられた。

2. 病理組織別特徴

精巣癌の年齢分布は二峰性を示すのが特徴である。これはセミノーマの組織を含まない、予後が非常に良好な小児例があるからである。そこで臨床的検討は、セミノーマ (単一組織)、非セミノーマおよび小児例とに分けて検討した。

年齢分布は小児 (5 才以下) と 30 才前後の二峰性となり、非セミノーマの平均年齢は 30 才、セミノーマは 38.4 才であった。環境ホルモンの影響が妊娠時にあると仮定すると、セミノーマでは少なくとも 40 年以上の検討が必要である。

環境ホルモンとの関連性が疑われている停留精巣および鼠径ヘルニアの頻度は、停留精巣が、セミノーマで、65 例 (2.8%)、非セミノーマで、20 例 (1.2%)、鼠径ヘルニアは、セミノーマで 55 例 (2.4%)、非セミノーマで、25 例 (1.5%) といずれもセミノーマが非セミノーマの倍の頻度であった。このことから、セミノーマの方がホルモン環境の変化の影響が強いのかもしれない。

精巣癌の発生での左右差は認められず、両側例は、セミノーマで 18 例 (0.4%)、非セミノーマで 11 例 (0.6%) と低率であった。

3. 病理組織別年次変化

セミノーマ (単一組織) と非セミノーマおよび小児例は発生原因が異なると考えら

れるので、別々に年次変化を検討した。

全登録患者数は、1991年の384人から1999年は519人と増加の傾向がみとめられた。セミノーマと非セミノーマと分けて検討したが、セミノーマは1991年が229名から1999年には309名、非セミノーマは、1991年の145名から1999年には199名といずれも増加の傾向が認められた。小児例は大きな変化はなかった。この変化は人口動態の検討が行われていないことからこれだけで増加しているとは判定できない。

4. 出生地と現住所および治療医療機関の関係

環境ホルモンの地域差を検討する目的で、精巣癌患者の出生地、現住所および治療機関との関係を検討した。出生地に関しては、各医療機関で調査されていない施設が多く回答は1519名(36.8%)であった。出生地に関しては、多くの医療機関で調査が行われていないことが判明した。この結果過去にさかのぼった調査では、出生地から地域の比較検討を行うことは不可能と考えられた、今後、この点が重要な要素であればこれからの検討の調査項目として行う必要がある。今回の調査で、出生地と現住所の不一致は234名(15.4%)であった。精巣癌患者の約15%が生後に転居していることが推測された。

現住所と治療機関との関係では、地元以外の医療機関で治療を受けていた患者は545名(13.4%)で、これは地域により特徴が認められた。たとえば関東地方を例にとると、東京、栃木、群馬では地元住民以上の他県の患者を治療していた。逆に茨城、埼玉、千葉は地元以外の医療機関で治療を受ける患者が多かった。この結果から地域によっては、地域の機関病院のみの調査では患者の地域性の検討が困難で、患者の現住所の調査と同時に特定地域全体の幅広い調査が必要不可欠と考えられた。

一次調査では地域の病院での患者数をその地域の罹患数としていたが、他地域での医療機関での治療患者数が多いと罹患率の低下として表現されてしまう。

5. 地域による罹患数の推移

今回は地域の精巣癌グループのうち、北陸三県と愛知県それに神奈川県で地域別の罹患数の変化を検討した。その結果、神奈川県および愛知県では患者数の増加が推測されるが、北陸三県のデータでは増加の傾向がみとめられなかった。全体としても増加の傾向があるが、地域によっては増加していない地域があることが推測された。

E. 結論

今回の二次調査では、一次調査の結果と同様、精巣癌の罹患数のゆるやかな上昇が認められた。一方で、北陸地方、神奈川県、愛知県での3地域での精巣癌の罹患数の変化では、神奈川県、愛知県では増加の傾向が認められたが、北陸地方では増加の傾向は認められなかった。今後地域による特徴を比較検討する必要があると考える。と

ころが地域により症例の住んでいる地域と治療機関の地域が一致しないため、一定の地域全体の検討が必要である。たとえば一次調査で罹患率が高値であった栃木県では他県の患者を比較的多く治療していたことが判明している。

環境ホルモンの精巣癌の罹患に影響する時期として妊娠時および思春期と考えているが、患者の出生地の調査を行ったところ大多数の施設において出生地の把握が困難であった。そこで過去の出生地の調査は困難なことが判明したので、出生地の検討を行う場合は前向き調査で行う必要がある。

環境ホルモンとの関連性が疑われている停留精巣および鼠径ヘルニアの頻度は、いずれもセミノーマが非セミノーマの2倍の発生で停留精巣が65例(2.8%)、鼠径ヘルニアは55例(2.4%)であった。セミノーマの発生は、平均年齢38.4才、全体の56.3%を占め、近年ゆるやかな増加の傾向をしめしている。セミノーマの発生が妊娠時あるいは思春期の環境ホルモン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る。今回は1991年より1999年までの9年間の検討であり、本研究の成果を検討し今後も引き続き調査研究を続ける必要があると考えられた。

精巣癌の場合、予後が良好で若年者であること、治療がある特定病院にかたよる傾向にあり、必ずしも地元の医療機関で治療を受けないことがある。今回の調査では個人情報保護の立場から個人の同定可能な情報は除去してある。調査に先立ち、各協力医療機関に重複例が発生しないよう登録条件を設定したが、重複例が存在する可能性が残されている。今後の調査においてはこの点の配慮が必要である。

表-1 病理組織別特徴

特徴	セミノーマ	非セミノーマ	小児例
例数	2322	1703	102
割合	56.3%	39.3%	4.4%
平均年齢	38.4才	30才	1.5才
死亡例	63 (2.7%)	203 (12%)	1
癌死例	44 (1.9%)	185 (10.8%)	1
停留精巣	65 (2.8%)	20 (1.2%)	1
鼠径ヘルニア	55 (2.4%)	25 (1.5%)	1
両側例	18 (0.4%)	11 (0.6%)	0

表-2 病理組織別年次変化

年	全体	セミノーマ	非セミノーマ	小児例
1991	384	229	145	10
1992	407	233	170	4
1993	427	241	174	12
1994	411	235	162	14
1995	442	266	165	11
1996	487	254	209	14
1997	510	271	228	11
1998	540	284	241	15
1999	519	309	199	11
合計	4127	2322	1703	102

表-3 現住所および治療医療機関の関係（関東）

地域	治療数	地域患者数	他県住人を治療	他県で治療
茨城	62	80	2	20
栃木	106	94	18	6
群馬	98	79	25	6
埼玉	112	219	5	112
千葉	124	187	8	71
東京	669	432	282	45
神奈川	467	495	39	67

表-4 地域による罹患者数の推移

年	神奈川県	北陸三県	愛知県
1991	56	22	21
1992	43	29	42
1993	56	33	38
1994	60	26	34
1995	55	37	51
1996	50	29	38
1997	54	46	35
1998	72	44	38
1999	49	40	22
合計	495	306	322