

3-7. 甲状腺機能への影響

〔要旨〕

内分泌かく乱化学物質（ダイオキシンを除く）の甲状腺機能への影響に関する疫学研究の現状について文献的考察を行った。米国立医学図書館の医学文献データベース PubMed を用いて、(Thyroid) AND (Insecticides OR Pesticides OR Chlorinated Hydrocarbons OR PCBs OR Bisphenol OR Phenol OR Phthalate OR Styrene OR Furan OR Organotin OR Diethylstilbestrol OR Ethinyl Estradiol) AND (human)のキーワードで文献を検索した。候補文献 607 件中、2000 年から 2004 年 10 月 31 日までに報告された甲状腺機能に関する疫学研究 15 件（コホート研究 2 件、症例対照研究 1 件、断面研究 10 件、介入研究 1 件、地域相関研究 1 件）であった。日本人を対象とした研究は PCB について、2 件のみであった。文献的に検討した結果、PCB については甲状腺機能への影響が複数の高濃度暴露集団での研究で報告されており、一般人口での研究の必要がある。その他の内分泌かく乱化学物質と甲状腺機能の関連に関する研究はきわめて乏しい。動物実験では甲状腺への影響が多数報告されているので、さらに疫学研究を継続する必要がある。特に研究報告の少ない日本での疫学研究を行う必要がある。

〔研究目的〕

ダイオキシンに暴露された人に甲状腺機能の異常(1994)が起こることを示唆する報告があり、PCB などダイオキシン以外の化学物質 暴露と甲状腺機能との関連が注目されてきた。化学物質 と甲状腺機能に関する疫学研究の現状を把握する目的で、文献レビューを行った。

〔研究方法〕

米国立医学図書館の医学文献データベース PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>) を用いて、(Thyroid) AND (Insecticides OR Pesticides OR Chlorinated Hydrocarbons OR PCBs OR Bisphenol OR Phenol OR Phthalate OR Styrene OR Furan OR Organotin OR Diethylstilbestrol OR Ethinyl Estradiol) AND (human)のキーワードで文献を検索した。候補文献 607 件の中から、人集団を対象とする疫学研究の原著論文を選択した。さらに必要に応じて、これらの原著論文や、他の総説論文を参考にして論文を選択した。

〔研究結果〕

1. PCB

(1) コホート研究

該当する文献はなかった。

(2) 症例対照研究

Sukdolova ら(2000)は、PCB に暴露された米国のモホークインディアンの 30 歳以上の女性を対象に、甲状腺機能低下症の症例対照研究を行っている。ほとんどの PCB 同族体の血清レベルが症例の方で低かったが、PCB156 と PCB118 については症例で高かった。ただし、統計的に有意かどうかは不明である。

(3) 断面研究

Muraiら(1987)の油症患者124名を16年後に調査した結果では、血清T3、T4は対照群より有意に高く、TSHは対照群と差がなかった。血清PCBレベルとT3、T4、TSHの間に相関はみられなかった。甲状腺腫の頻度は女性で11/74(15%)であった。さらに、辻ら(1997)による油症患者の28年後の調査では、油症認定患者81例中8例に油症発症以後の甲状腺疾患(バセドウ病3例、慢性甲状腺炎2例、甲状腺癌2例、甲状腺腫瘍1例)がみられた。これらの甲状腺疾患有病者は血中PCB濃度が高値である者に多い傾向があった。これらの甲状腺疾患患者以外に、甲状腺検査のみで異常を示した者は6例で、4例はTSH軽度上昇、2例は軽度低下を示した。TSH上昇例の4例中3例は抗甲状腺抗体が陽性であり、慢性甲状腺炎による潜在性甲状腺機能低下症を疑わせる所見であった。TSH低値を示したものについては、バセドウ病ほど低下の程度が著しくなく病態は不明である。T4、T3、TSHについては、対照群と差がなく、高度暴露群と低暴露群の間でも差がなかった。血清PCBレベルが高い群で抗サイログロブリン抗体陽性の頻度が高く(19.5%対2.5%)、抗ミクロソーム抗体も17%と高頻度であった。Guoら(1999)は台湾の油症患者の13年後の調査で甲状腺腫の頻度が高い(20%)ことを報告している。

Langerら(1996)は大規模なPCB環境汚染が約40年間続いていたスロバキアのPCB製造工場の労働者とその周辺の住民を調べた。PCB濃度は、脂肪組織中で対照地区の約6倍、人母乳中で約2倍であった。労働者(大部分が女性)245名と対照地区の被験者572名とを比較すると、甲状腺容積が工場労働者で有意に大きかった。また、甲状腺腫大(20%、対照群9.4%)、抗サイロイドペロキシダーゼ抗体28.4%、対照群19%)、抗サイログロブリン抗体41.3%、対照群21%)、TSH受容体抗体(10.4%、対照群1.3%)がいずれも女性労働者で高頻度であった。血中T4、T3、TSH等については有意な差がなかった。また、Langerら(1998)は汚染されている都市と対照地域の17歳の青年(汚染都市454名、対照965名)について調べたところ、甲状腺容積が汚染されている都市の青年で有意に大きかったことを報告している。Emmetら(1988)は、アメリカの変圧器修理工でPCB暴露者55名(現在暴露者38名、過去暴露者17名)を、PCBに暴露されなかった労働者56名と比較したところ、暴露者で血中T4が有意に低かった。T4とRT3Uの積からfree T4 indexを計算すると暴露者で有意に低かった。ただしPCB濃度との相関はなかった。Bahnら(1980)は、PCBの類似化合物であるPBBを取り扱う工場労働者35人について甲状腺機能検査を行ったところ、4名にTSHの明らかな上昇がみられ甲状腺機能低下症と診断された。ただし、うち一名には家族歴があった。対照群89名には甲状腺機能低下症はみられなかった。PBB群にTSHが上昇している者が多かった。

Mazhitovaら(1998)は、PCB類の汚染が広がっているカザフスタン共和国のアラル海周辺地域の7.5才から15才までの入院学童12人の甲状腺検査結果を対照のストックホルム市の学童と比較したところ、甲状腺ホルモンとTSH濃度には有意な差を観察しなかった。Koopman-Esseboomら(1994)は、オランダで105組の新生児と母親のペアについて、甲状腺ホルモン(TT4、TT3、FT4、TSH)を測定し、また血液と母乳についてPCBとダイオキシンを測定した。PCBの濃度の高い乳汁を出す母親のT4、T3が低く、ペアをなす子供の生後2週間のTSH濃度が高かったことを観察している。Nagayamaら(1998)は、乳汁中のPCDD、PCDF、Co-PCBを測定し、1歳児36人の甲状腺機能との相関を見たところ、これらの物質の毒性指数(TEQ)とT4、T3が逆相関することを報告している。

2. HCB

(1) コホート研究

Gocmenら(1989)は、トルコのある地域において過去にHCBに暴露した集団のうち、その暴露が原因でポルフィリア症になった病歴がある者を対象として、約20-30年後に後向きの調査を行った。その結果、甲状腺肥大が34.9%にみられた。ただし、この研究では対照群等との比較は行われていない。

(2) 症例対照研究

該当する文献はなかった。

(3) 断面研究

Salaら(1999)は、スペインの電気化学工場近隣の大気中HCB濃度が高い地域の住民を調べた。無作為に抽出した対象者での平均血清中HCB濃度は、男性では、その工場でも働いたことのない者9.0 ng/mL、過去作業者27.1 ng/mL、現在作業者54.6 ng/mL、女性では、一度も働いたことのない者14.9 ng/mL、過去作業者22.2 ng/mL、現在作業者13.5 ng/mLであった。男女とも、その工場ですべてこれまで働いたことがある者と一度も働いたことがない者の間で甲状腺機能低下症の罹患率に有意な差はみられなかった。

3. その他の物質

PCBとHCB以外の物質についての報告はみられなかった。

[考察]

PCBと甲状腺機能に関しては、油症や職業性暴露など比較的高濃度暴露を受けた集団での研究があり、PCBが甲状腺機能に何らかの影響を及ぼしていることを示唆する報告が多い。ただし、コホート研究、コホート内症例対照研究など良くデザインされた疫学研究は少なく、このために観察された変化が真に臨床的に有意なものであるのかどうかの判断は困難である。観察された甲状腺への影響の機序として、ホルモンレセプターへの結合を介してのいわゆる内分泌系のかく乱以外に、(a)潜在的な甲状腺自己免疫異常を顕在化する、(b)甲状腺に対する作用(例えばラットでは甲状腺に組織学的な肥大を起こすことが知られている)、特に、甲状腺上皮細胞の肥大などを通じて、抗原の提示が起こり、新たに甲状腺自己免疫異常が生ずる、の二つも考慮しておく必要がある。また、子供や授乳期の母親における研究以外に、一般人口においてPCBの影響を調べた研究はなく、一般人口においても体内の残留が無視できないため研究が必要である。

PCB以外には有機塩素系化合物のHCBについての報告があったが、甲状腺機能に影響があるかどうかは現状の文献のみでは判断できなかった。

以上のように、化学物質と甲状腺機能との関連についての疫学研究の知見は、PCBについてはいくつか報告があった。しかし、それら以外の物質に関する研究は現状ではほとんどなく、因果関係を評価することは不可能である。有機塩素系化合物のHCBで甲状腺機能への影響が疑われていることを考慮すると、今後は、PCB以外の有機塩素系化合物の物質についても研究を行う必要がある。

〔結論〕

内分泌かく乱化学物質暴露と甲状腺機能についての疫学研究をレビューしたところ、PCBについては甲状腺機能に何らかの影響を及ぼしているという結果が複数の研究で報告されていた。他の有機塩素系化合物に関しては HCB についてのみ研究されていたが、現時点での知見では、甲状腺機能に影響を及ぼすかどうかは判断できない。その他の化学物質、特に有機塩素系化合物と甲状腺機能の関連に関する研究がなく、両者の因果関係を適切に評価することは不可能であった。この点については信頼性の高い研究デザインを用いた研究の必要性が示唆された。

〔参考文献〕

- Bahn AK, Mills JL, Synder PJ, Gann PH, Houten L, Bialik O, Hollmann L, Utiger RD. Hypothyroidism in workers exposed to polybrominated biphenyls. *N Engl J Med* 1980;302(1):31-3.
- Emmett EA, Maroni M, Jefferys J, Schmith J, Levin BK, Alvares A. Studies of transformer repair workers exposed to PCBs: II. Results of clinical laboratory investigations. *Am J Ind Med* 1988;14(1):47-62.
- Gocmen A, Peters HA, Cripps DJ, Bryan GT, Morris CR. Hexachlorobenzene episode in Turkey. *Biomed Environ Sci* 1989;2(1):36-43.
- Guo YL, Yu ML, Hsu CC, Rogan WJ. Chloracne, goiter, arthritis, and anemia after polychlorinated biphenyl poisoning: 14-year follow-Up of the Taiwan Yucheng cohort. *Environ Health Perspect* 1999;107(9):715-9.
- Koopman-Esseboom C, Morse DC, Weisglas-Kuperus N, Lutkeschipholt IJ, Van der Paauw CG, Tuinstra LG, Brouwer A, Sauer PJ. Effects of dioxins and polychlorinated biphenyls on thyroid hormone status of pregnant women and their infants. *Pediatr Res* 1994;36(4):468-73.
- Langer P, Tajtakova M. [Organic chlorinated pollutants and the thyroid gland]. *Vnitr Lek* 1996;42(9):615-9.
- Langer P, Tajtakova M, Fodor G, Kocan A, Bohov P, Michalek J, Kreze A. Increased thyroid volume and prevalence of thyroid disorders in an area heavily polluted by polychlorinated biphenyls. *Eur J Endocrinol* 1998;139(4):402-9.
- Mazhitova Z, Jensen S, Ritzen M, Zetterstrom R. Chlorinated contaminants, growth and thyroid function in schoolchildren from the Aral Sea region in Kazakhstan. *Acta Paediatr* 1998;87(9):991-5.
- Murai K, Okamura K, Tsuji H, Kajiwara E, Watanabe H, Akagi K, Fujishima M. Thyroid function in "yusho" patients exposed to polychlorinated biphenyls (PCB). *Environ Res* 1987;44(2):179-87.

Nagayama J, Okamura K, Iida T, Hirakawa H, Matsueda T, Tsuji H, Hasegawa M, Sato K, Ma HY, Yanagawa T, Igarashi H, Fukushige J, Watanabe T. Postnatal exposure to chlorinated dioxins and related chemicals on thyroid hormone status in Japanese breast-fed infants. *Chemosphere* 1998;37(9-12):1789-93.

Sala M, Sunyer J, Otero R, Santiago-Silva M, Ozalla D, Herrero C, To-Figueras J, Kogevinas M, Anto JM, Camps C, Grimalt J. Health effects of chronic high exposure to hexachlorobenzene in a general population sample. *Arch Environ Health* 1999;54(2):102-9.

Sukdolova V, Negoita S, Hubicki L, DeCaprio A, Carpenter DO. The assessment of risk to acquired hypothyroidism from exposure to PCBs: a study among Akwesasne Mohawk women. *Cent Eur J Public Health* 2000;8(3):167-8.

Zober A, Ott MG, Messerer P. Morbidity follow up study of BASF employees exposed to 2,3,7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) after a 1953 chemical reactor incident. *Occup Environ Med* 1994;51(7):479-86.

辻博, 他. 油症患者における甲状腺機能 : 油症発生 28 年後の検討. *福岡医誌* 1997;88:231.

表 3-7-1 内分泌かく乱化学物質と甲状腺機能への影響に関するコホート研究

(2004.10.31まで更新)

地域・対象者	対象者数	追跡期間	化合物	影響の指標	所見	P値
Gocmen, 1989 トルコ、Southeast Anatolia 1955-1959年に約4000人が HCBに曝露（摂取）。 その集団において、 ポルフィリア症既往のある者を 1977-1987年に調査。 平均年齢35.7歳。平均発症年齢7.6歳。 後ろ向き研究	252名 (男性162、 女性90)	約20-30年	HCB	症状の頻度 (%) (症状あり/検査総数) 甲状腺腫大 その他	34.9 (88/252) 顔面、手の癩痕 83.7 (211/252) 色素過剰沈着 65 (164/252) 多毛症 60.6 (131/216) 筋緊張症 37.9 (82/216) cogwheeling 41.9 (70/167) 肝臓腫大 4.8 (12/252)	(比較なし)

表 3-7-2 内分泌かく乱化学物質と甲状腺機能への影響に関する症例対照研究

(2004.10.31まで更新)

地域・対象者数 (症例/対照)	化合物	血清レベルの比較		P値
		症例	対照	
Sukdolova, 2000		血清中濃度 (ppb) (1)		
米国	総PCB	4.8	4.7	有意差なし
モホーク族インディアン	PCB8	0.015	0.03	<0.05
30歳以上の女性	PCB31	0.025	0.045	<0.05
甲状腺機能低下症46、 対照75	PCB28	0.04	0.08	<0.05
	PCB49	0.015	0.035	<0.05
	PCB47+59	0.05	0.035	<0.05
	PCB71	0.005	0.025	<0.05
	PCB70	0.02	0.03	<0.05
	PCB84	0.02	0.02	<0.05
	PCB90+101	0.065	0.085	<0.05
	PCB156	症例 > 対照		?
	PCB118	症例 > 対照		?
	PCB153	症例 = 対照		?
	PCB28	症例 < 対照		?
	(参考)			
	甲状腺中毒等価値 (thyroid TEQ) (2)			
	PCB156; 0.03			
	PCB118; 0.02			
	PCB153; 0.001			
	PCB28; 0.0006			

1) 担当者が図より読み取り

2) 他の文献から算出

表 3-7-3 内分泌かく乱化学物質と甲状腺機能への影響に関する断面研究

(2004.10.31まで更新)

地域・対象者数	化合物	影響の指標	所見	P値
Bahn, 1980 PBBを取り扱う工場労働者35人 対照群89名	PBB	甲状腺機能低下症	曝露者4名/対照者0	
Murai, 1987 日本 油症患者124名を16年後に調査	PCB	T3 T4 TSH 甲状腺腫	患者で有意に高い 患者で有意に高い 対照群と差なし 血清PCBレベルとT3、T4、TSHの間に相関なし 女性で11/74 (15%)	
Emmet, 1988 米国 変圧器修理工 PCB曝露者55名(現在曝露者38名、 過去曝露者17名) 対照はPCBに曝露されたこと のない労働者56名		T4 free T4 index	曝露者8.24 μg/dL / 対照者8.84 μg/dL 曝露者226 / 対照者248	有意 有意
Koopman-Esseboom, 1994 オランダ 105組の新生児と母親のペア	PCB ダイオキシン	甲状腺ホルモン (TT4、TT3、FT4、TSH)	PCBの濃度の高い乳汁を出す母親のT4、T3が低く、 ペアをなす子供の生後2週間のTSH濃度が高い	
辻, 1997 日本 油症患者の28年後の調査 油症認定患者81例	PCB	甲状腺疾患 甲状腺検査のみで異常 T4、T3、TSH 抗サイログロブリン抗体陽性 抗ミクロソーム抗体	バセドウ病3 慢性甲状腺炎2 甲状腺癌2 甲状腺腫瘍1 6例(TSH軽度上昇4例、軽度低下2例) 対照群と差なし 血清PCBレベルが高い群で頻度が多い 血清PCBレベルが高い群で頻度が多い	
Langer, 1998 (1996年の報告も同様) スロバキア PCB製造工場の労働者と その周辺地域の住民。 PCB製造工場労働者238名、 低汚染地域対照者572。 甲状腺容積評価のため、 17歳青年1419名 (最も汚染されている都市454名、 対照965名)	PCB	甲状腺容積 (mL) 甲状腺抗体 (%) (PCB製造工場労働者 / 低汚染地域対照者) : TPO Ab (全員) 26.0/20.7 TPO Ab (女性) 28.4/20.5 Tg Ab (31-60歳女性) 21.3/14.6 TSHR Ab (マッチした238名) 10.5/2.5 T4レベル (nmol/L) (PCB製造工場労働者 / 低汚染地域対照者) :	PCB製造工場労働者17.3、低汚染地域対照者11.3 汚染されている都市17歳青年9.0、対照青年7.7 116.1/112.2	P<0.001 P<0.001 P>0.05 P<0.05 P<0.05 P<0.001 有意差なし

地域・対象者数	化合物	影響の指標	所見	P値	
		正常な甲状腺の頻度 (%) :	製造工場労働者で勤務21-35年; 33.6、 製造工場労働者で勤務21-35年; 33.6、	製造工場労働者で勤務11-20年; 49.3 マッチした対照者; 46.1	P<0.05 P<0.025
Mazhitova, 1998 カザフスタン共和国 アラル海周辺地域 入院学童12人 7.5才から15才 対照はストックホルム市の学童	PCB	甲状腺ホルモン TSH			有意差なし 有意差なし
Nagayama, 1998 日本 1歳児36人	PCDD、 PCDF、 Co-PCB	甲状腺機能	乳汁中の物質の毒性指数 (TEQ) とT4、T3が逆相関		
Sala, 1999 スペイン、カタロニア 大気中HCB濃度が高い地域 電気化学工場の近隣の村の住人 その工場での雇用経験者を含む 1800名 住民608名の 平均血清HCB濃度 (ng/mL) は、 男性現在作業員54.6、 男性過去作業員27.1、 男性で働いたことなし9.0、 女性現在作業員14.9、 女性過去作業員22.2、 女性で働いたことなし13.5	HCB	甲状腺機能低下症 その他	女性 工場で働いたことがある1/62、一度もない17/952、OR0.8 (95%CI: 0.1-8.1) 男性 工場で働いたことがある1/445、一度もない0/341 自然産 工場で働いたことがある8/60、一度もない143/936、OR0.8 (95%CI: 0.3-1.7) 低出生体重児 工場で働いたことがある2/46、一度もない51/719、OR0.6 (95%CI: 0.1-6.0) 先天異常 工場で働いたことがある1/46、一度もない26/719、OR1.7 (95%CI: 0.2-13.5)		
Guo, 1999 台湾 油症患者の13年後の調査		甲状腺腫	頻度高い (20%)		

表 3-7-4 内分泌かく乱化学物質と甲状腺機能への影響に関する地域相関研究

(2004.10.31まで更新)

地域・対象者数	化合物	影響の指標	所見	P値
Sandauら、2002				
カナダ、ケベック	PBB	FT4	主な化合物はPCPで、濃度の地域差はない(628~7680pg/g湿重量)	
1993年から1996年に3地域から得た臍帯血	PCP		OH-PCB濃度は、	
PCB暴露が高いNunavik(イヌイット系人)、と	4-HO-HpCS		Lower North Shore群で553(238~1750)pg/g湿重量、Nunavik群で	
Lower North Shore(生活権漁業)とPCB暴露が高い	OH-PCB		286(103~788)pg/g湿重量、南部ケベック群で234(147~464)pg/g湿重量	
Nunavik(イヌイット系人)、と暴露がバックグラウンド濃度			血液中総PCB(49コンジェナーの合計)濃度の平均値	
である南部ケベックの都心(ケベック市)			Lower North Shore群では2710(525~7720)pg/g湿重量で、	
			Nunavik群(1510pg/g湿重量)、南部ケベック群(843pg/g湿重量)	
			総HO-PCBと総PCB濃度(対数変換)は有意に相関($r=0.69$ 、 $p<0.001$)	
			Nunavik群とLower North Shore群では、FT4濃度(対数変換)は	
			総塩素化フェノール化合物濃度と負に相関	

表 3-7-5 内分泌かく乱化学物質と甲状腺機能への影響に関する介入研究

(2004.10.31まで更新)

地域・対象者数	化合物	影響の指標	所見	P値
Pelletierら、2002				
カナダ、ケベック	b-HCH	T3	減量プログラム後に、T3濃度とRMRの有意な低下が認められた	
16例の肥満男性	DDT	安静時代謝率RMR	減量中に13種の有機塩素系化合物濃度が有意に上昇した	
三大栄養素以外の得ずエネルギー制限を15週間	HCB		有機塩素系化合物濃度の変化は減量に対して補正後の	
	mirex		血清中T3濃度(p,p'-DDT、HCB、アロクロル-1260、PCB-28、PCB-99、	
	oxychlordane		PCB-118、PCB-170について有意)とRMR(HCBとPCB-156について有意)	
	trans-nonachlor		の変化と負の関連性を示した	
	alrochlor-1260			
	PCBs			

3-8. 尿道下裂

[要旨]

内分泌かく乱物質と尿道下裂に関する疫学研究の現状について、文献的考察を行った。米国立医学図書館の医学文献データベース PubMed を利用して選択した文献は 2 件で、症例対照研究 1 件、コホート研究 1 件であった。日本人を対象にした研究は 1 件もなかった。その中でも、生体試料を用いた報告が 1 件あり、polychlorinated biphenyls (PCB)、1,1-dichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)ethylene (p,p'-DDE)との有意な関連はみられなかった。有機塩素系化合物などの化学物質と尿道下裂との関連に関する研究はきわめて乏しく、今後も研究の必要がある。

[研究目的]

尿道下裂は、比較的頻度の高い先天異常の一つであり、胎児精巣が分泌するテストステロンにより尿道が形成されることから、胎児期の内外のエストロゲン暴露による内分泌環境の変化がリスク要因の一つであると指摘されている。有機塩素化合物などの化学物質にはエストロゲン作用がある物質もあり、その関連を探ることを目的として、疫学研究に関する文献レビューを行った。

[研究方法]

米国立医学図書館の医学文献データベース PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>) を用いて、hypospadias AND (insecticides OR pesticides OR chlorinated hydrocarbons OR pesticides OR chlorinated hydrocarbons OR pcbs OR bisphenol OR phenol OR phthalate OR styrene OR furan OR organotin OR diethylstilbestrol OR ethinyl estradiol) AND (human) で文献を検索した。その中から、人集団を対象とする疫学研究の原著論文と選択した。さらに必要に応じて、これらの原著論文や、他の総説論文を参考にして、論文を選択した。

[研究結果]

1. Diethylstilbestrol (DES)

オランダのコホート研究では、母親が子宮内 DES 暴露を報告した 205 例のうち 4 例が、DES 非暴露群 8729 例のうち 8 例が尿道下裂であり、有病率比は 21.3(95%CI=6.5-70.1)と、子宮内で DES に暴露された男児における尿道下裂のリスク増加が示唆された(Klip 2002)。

2. 1,1-dichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)ethylene (p,p'-DDE)

Longnecker(2002)らは、1959-66 年における Collaborative Perinatal Project からコホート内症例対照研究において、停留精巣 219 例、尿道下裂 199 例、多乳頭症 167 例を症例群として、対照群 552 例と比較した。ガスクロマトグラフィーの回収率で補正した母親の血清中 DDE 濃度を 4 分位し、濃度が最も低い群(<21.4 μ g/l)を基準(reference)とした場合、最も高い群(\geq 85.6 μ g/l)における、停留精巣、尿道下裂、多乳頭症の、人種・トリグリセリド値・コレステロール値で補正したオッズ比は、各 1.3(95%CI=0.7-2.4)、1.2(95%CI=0.6-2.4)、1.9(95%CI=0.9-4.0)となり、有意な関連が見られなかった。

3. 環境汚染

イタリアのシチリア島の産業都市（精油所、石油副産物の化学製品工場）Augusta、農業都市（温室栽培）Vittoria で出生した尿道下裂児と、商業都市 Catania で出生した尿道下裂児について、症例対照研究を行ったところ、Augusta の発生率は、12.1 人/1000 男児出生、Vittoria の発生率は、7.4 人/1000 男児出生であり、各々 RR=3.8 (95%CI=2.16-6.14)、RR=2.3 (95%CI=1.48-3.43)であった。Catania の発生率は 1.7 人/1000 男児出生であった。ポアソン分布に基づき全出生を対象とした予測値からの差は、統計学的に有意であった (Augusta:P=0.00003, Vittoria:P=0.04)。さらに、父親の職業性暴露についてオッズ比の上昇がみられ、Augusta（精油所での労働）では OR=5.5 (95%CI=1.22-24.7)、Vittoria（温室での労働）では OR=2.9 (95%CI=1.01-8.55)であった(Bianca 2003)。

[考察]

胎生第4週初期に生殖結節が形成され男では陰茎のもととなる。同時期に尿生殖比だが発生し、尿道溝を埋め込むようにして近位から遠位へ正中で癒合、尿道を形成する。このように会陰、陰囊、陰茎振子部と順次先端方向へ向かい胎生15-16週には尿道が完成する。この過程は胎児の精巣から分泌されるアンドロゲン依存性だと考えられている。この時期の内分泌作用が不十分であったり、外的要因によって作用が阻害されたりすると尿道が完成せず、尿道下裂を発症する。

有機塩素化合物のいくつかは、エストロゲンレセプターアゴニストとして作動し、外因性エストロゲンとしてホルモンを変動させることが知られており、過去の疫学研究では、母親の農薬使用によるオッズ比の上昇(Kristensen 1997, Weidner 1998)や、産業廃棄物処理所の距離が近い人でオッズ比の上昇(Dolk 1998)が報告されていたが、今回、最近の知見について文献検索を行ったところ、コホート研究で DES との関連や、農業都市や産業都市で尿道下裂発生率の上昇、父親の職業性暴露との関連が報告されたが、尿道下裂患児の化学物質への暴露を、生体試料を用いて定量的に評価した報告では関連が認められず、現時点では、化学物質と尿道下裂との関連について、いまだ、一定した評価をするには研究が乏しい状況である。今後、信頼性の高い研究デザインと用いた研究の必要性が示唆された。

[結論]

尿道下裂と化学物質について 2001 年以降の疫学研究をレビューしたところ、尿道下裂患者の母親の妊娠中の血清 DDE 濃度と尿道下裂には関連がない、という知見1件があった。その他、妊娠中の DES 服用との関連や、農業都市・産業都市で尿道下裂発生率の上昇・父親の職業性暴露との関連を報告する論文が1件あった。尿道下裂と化学物質との関連に関する研究はきわめて乏しく、両者の因果関係を適切に評価することは困難であった。今後、信頼性の高い研究デザインを用いた研究の必要性が示唆された。

[参考文献]

Bianca S, Li Volti G, Caruso-Nicoletti M, Ettore G, Barone P, Lupo L, Li Volti S. Elevated incidence of hypospadias in two sicilian towns where exposure to industrial and agricultural pollutants is high. *Reprod Toxicol* 2003;17:539-545.

Dolk H, Vrijheid M, Armstrong B, Abramsky L, Bianchi F, Garne E, Nelen V, Robert E, Scott JE, Stone D, Tenconi R. Risk of congenital anomalies near hazardous-waste landfill sites in Europe: the EUROHAZCON study. *Lancet*. 1998;352:423-427.

Klip H, Verloop J, van Gool JD, Koster ME, Burger CW, van Leeuwen FE. Hypospadias in sons of women exposed to diethylstilbestrol in utero: a cohort study. *Lancet* 2002;359:1102-1107.

Kristensen P, Irgens LN, Andersen A et al. Birth defects among offspring of Norwegian Farmers, 1967-1991. *Epidemiology*. 1997 Sep;8(5):537-44

Longnecker MP, Klebanoff MA, Brock JW, Zhou H, Gray KA, Needham LL, Wilcox AJ. Maternal serum level of 1,1-dichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)ethylene and risk of cryptorchidism, hypospadias, and polythelia among male offspring. *Am J Epidemiol* 2002;155:313-322.

Weidner IS, Moller H, Jensen TK et al. Cryptorchidism and hypospadias in sons of gardeners and farmers. *Environ Health Perspect*. 1998 Dec;106(12):793-6.

表 3-8-1 内分泌かく乱物質と尿道下裂に関するコホート研究

(中間報告追補以降の更新作業中)

地域・対象者	対象者数	追跡期間	化合物	相対危険度	検討された交絡要因
Mau 1981 独 Course of Pregnancy and Child Development 1965-1972のプロゲステロン製剤の使用妊婦と非使用妊婦	7525例 曝露群：559例 非曝露群：3043例	出産まで	妊娠中ホルモン剤使用 (流産防止薬、妊娠検査薬)	1.75 (0.5-4.4)	薬剤使用、病歴、喫煙、飲酒、コーヒーの摂取など病歴、喫煙、飲酒、カフェイン摂取、化学物質曝露
Shapiro 1982 米 Collaborative Perinatal Project 1958-65の経膈避妊薬の使用妊婦と非使用妊婦	50282例 曝露群：462例 非曝露群：49820例	出産まで	nonoxynol octoxyno I	0.6(0-3.4)	出産後訪問回数、母年齢、妊娠週数、出生時体重、妊娠回数、母病歴(糖尿病など)、子癩、喫煙、同胞の奇形
Correy 1991 豪 タスマニア 1982-89の妊娠中の薬剤曝露の有無	56027例		アスピリン	3.5(1.4-8.8)	飲酒、喫煙、薬剤使用の詳細
North 2000 英 Avon Longitudal Study of Pregnancy and Childhood 1991-1992に出生予定の妊婦	7928例	出産まで	菜食(対雑食) 菜食(対雑食+鉄剤)	OR: 3.88(1.69-8.92) 4.99 (2.10-11.88)	飲酒・喫煙、妊娠回数、流産回数、避妊薬、妊娠年齢、初経年齢、食餌内容、妊娠中の感染症

地域・対象者	(症例/対照)	化合物・曝露	オッズ比	(95%信頼区間)
Bjerkedal, 1975	ノルウェー (出生年: 1967-74) 人口ベース 全奇形/尿道下裂/対照=265/10/265		ピルの使用	関連なし (数値記載なし)
Källén, 1979	スウェーデン 出生年 (1965-77) 人口ベース (先天奇形登録・出生登録) 尿道下裂/対照 (合併奇形・出生年月・出生地・母年齢マッチ) =48/48		妊娠中のホルモン製剤使用	関連なし (数値記載なし)
Angerpointner, 1984	独 ババリア 出生年 (1970-79) 病院ベース 尿道下裂/対照=515/515		農村に居住と scrotal type の関連 農夫の妻 scrotal type の関連	$p < 0.05$ $p < 0.05$
Calzolari, 1986	伊 エミリア・ロマーニャ (出生年: 1978-83) 人口ベース(先天奇形登録) 症例/対照 (出生時期をマッチ) =167/378		妊娠中のプロゲステロン製剤 経口避妊薬	1.65 ($p < 0.05$) 関連なし (数値記載なし)
Louik, 1987	米国 (出生年: 1983-86) 病院ベース 尿道下裂/対照 (他奇形) =396/3442		時期を限定しない経膈避妊薬使用 受胎期の経膈避妊薬使用 第1三半期の経膈避妊薬使用	1.2(1.0-1.6) 1.2(0.8-1.7) 1.1(0.7-1.7)
Czeizel, 1988	ハンガリー 人口ベース (ハンガリー先天奇形登録(HCMR)、先天奇形のためのハンガリー症例対照研究サーベイランスシステム(HCCSSCA)) 尿道下裂/対照=877/10962		妊娠中のallylesterenol 使用	$p < 0.05$
Stroll, 1990	仏 アルザス (出生年: 1979-87) 人口ベース (先天奇形登録)		経口避妊薬	0.49(0.20-1.20)

地域・対象者 (症例/対照)	化合物・曝露	オッズ比 (95%信頼区間)
尿道下裂/対照 (出生時期・病院マッチ) =176/176		
Källén, 1992		
ICBDMS	妊娠8-16週のホルモン剤使用 2.3 (1.2-4.4)	
デンマーク・ハンガリー・スウェーデン：人口ベース	妊娠8-16週のプロゲステロン・その誘導体の使用 2.3 (1.01-5.15)	
イタリア・メキシコ・南米・スペイン：病院ベース	妊娠8-16週のホルモン剤使用 2.8 (1.2-6.9)	
尿道下裂/対照(先天奇形のない次に産まれた児)=846/846 (出生年：1986-89)	(切迫流早産、流産・死産既往、不妊症、喫煙を調整)	
Kristensen, 1997		
ノルウェイ	農業・畜産業従事 1.00(0.75-1.34)	
ノルウェイ (出生年：1967-91)		
人口ベース (農業センサス、人口統計、出生登録)	トラクターでの農業散布 1.38(0.95-1.99)	
先天奇形/尿道下裂/対照=4565/270/188085	トラクターでの農業散布+穀類生産 1.51(1.00-2.26)	
Weidner, 1998		
デンマーク (出生年：1983-92)	母親の農業・園芸業 1.27 (0.81-1.99)	
人口ベース (人口登録、患者登録、奇形登録)	母親の農業 1.26 (0.68-2.33)	
尿道下裂/対照 (無作為抽出) =1345/23273	母親の園芸業 0.85 (0.34-2.11)	
	父親の農業・園芸業 1.19 (0.96-1.49)	
	父親の農業 1.16 (0.88-1.53)	
	父親の園芸業 1.47 (0.63-3.39)	
Dolk, 1998		
EUROHAZACON study	廃棄物埋立処分場からの母親住所の距離 全研究区域	3km以内
人口ベース (廃棄物埋め立て処分場周辺)	1.00	1.96 (0.98-3.92)
全奇形/尿道下裂/対照=806/45/2366		