

3 泌尿器科領域における環境ホルモンの影響 — 腫瘍，先天奇形との関係 —

若月 俊二

新潟大学大学院医歯学総合研究科
腎泌尿器病態学分野，分子腫瘍学分野

Endocrine Disrupting Chemicals May Have Harmful Influences on Genitourinary System — Formation of Tumors and Congenital Malformation —

Shun-ji WAKATSUKI

*Division of Urology and Division of Molecular Oncology
Graduate School of Medical and Dental Sciences, Niigata University*

要 旨

泌尿器科における Endocrine Disrupting Chemicals (EDCs) の影響は精子数の低下，生殖器異常の増加，前立腺ガンの増加などがある。Skakkebaek らは一連の男性生殖機能障害を Testicular Dysgenesis Syndrome (TDS) と提唱した。TDS は胎生期の性成熟過程に何らかの環境要因が加わって攪乱が起こって生じた結果であり，特定の疾患や症状を指すではなく，広範囲に尿道下裂，停留精巣，男性不妊などを起こしうる。TDS は遺伝的要因あるいは環境要因あるいは両方の要因によって引き起こされる可能性がある。尿道下裂は日本を含む先進国では増加傾向で尿道下裂児にはステロイド代謝異常が高頻度に認められるという報告や農薬の影響でベジタリアンの母親からの児に尿道下裂多いと考えられている。停留精巣の頻度は満期産児では 3%，1 歳児では 1% 程度と比較的多いが，増加傾向は一定でない。尿道形成と同時期に精巣下降は起こるが，そこには Androgen 関与がわかっており，何らかのホルモン作用の障害が考えられている。北欧などでは精巣腫瘍は増加傾向である。前癌病変の CIS は不妊精巣，停留精巣，アンドロゲン不応症，精巣腫瘍の対側精巣に見られ，胎生期のエストロゲン過剰が CIS への分化誘因になるという指摘もあり，EDCs との関連が示唆される。前立腺がんは臨床癌，ラテント癌年次推移では増加傾向がある。農薬と前立腺がん発生率との相関関係も散見される。以上より，尿道下裂，停留精巣，精巣腫瘍の増加の報告，尿道形成・精巣下降に何らかのホルモンが作用した可能性は示唆されるが，今までのところ，EDCs がヒトの先天奇形を発生させたという証明する報告はなく，先天異常のサーベイランスでも問題がある。人類の精子数が 42% も減少したという Carlsen の報告に対する反証は多く，また精液検査の難しさもあって結果は出ていない。以上より，今後は環境要因が関与していると思われる精巣腫瘍，尿道下裂，停留精巣，不妊症などを地球規模で永続的に疫学調査を行い，検証していかなければ，EDCs との関連は不

Reprint requests to: Shun-ji WAKATSUKI
Division of Urology and
Division of Molecular Oncology
Graduate School of Medical and Dental Sciences
Niigata University
1-757 Asahimachi-dori,
Niigata 951-8510 Japan

別刷請求先：〒951-8510 新潟市旭町通り 1-757
新潟大学大学院医歯学総合研究科腎泌尿器病態学分
野，分子腫瘍学分野泌尿器科 若月俊二

明である。

Key words: Endocrine Disrupting Chemicals, hypospadias, cryptorchidism, prostate cancer, male infertility

はじめに

泌尿器科における Endocrine Disrupting Chemicals (EDCs) の人体への影響は具体的には以下の項目が挙げられる。

1. 精子数や運動率の低下や奇形率の増加
2. 精巣腫瘍の増加, 尿道下裂, 停留精巣, 小陰茎症などの生殖器異常の増加.
3. 前立腺ガンの増加?

他には男児出生の低下や性同一性障害などが挙げられているが, 枚挙に暇がないので, 3点について検討する。

男性生殖への関与

泌尿器科医だけでなく, アンドロロジスト, 小児科医, 腫瘍専門家, 疫学者らが別々に発表していた, 精液所見の悪化, 停留精巣, 精巣腫瘍, 尿道下裂といった一連の男性生殖機能障害を Skakkebaekらは Testicular Dysgenesis Syndrome (TDS) と提唱¹⁾し, TDSは胎生期の性成熟過程に何らかの環境要因が加わって攪乱が起こって生じた結果であり, 特定の疾患や症状によるのではなく, 広範囲に TDS の状況を押さえるべきだとしている。TDSは遺伝的要因あるいは環境要因あるいは両方の要因によって引き起こされる可能性がある。TDSの病態の重症度により, 停留精巣の精巣腫瘍の頻度の多さ, 精巣腫瘍患者の健側精巣の carcinoma in situ (CIS) の発生や不妊症などの現象を説明しうる。CISは精細管内胚細胞腫瘍 Carcinoma In Situ of seminiferous tubules と呼ばれ, 病理学的には精細管内に留まる初期段階の胚細胞腫瘍で, 大型の胚細胞に似た異型細胞が基底膜上に散在性に, または一列に並ぶように出現する。精巣悪性胚細胞腫瘍の周囲, 停留精巣, 不妊男性精細管に認められることがある²⁾。これらは

原始胚細胞が EDCs の影響により, 変化を受け出現したものと考えられている。

尿道下裂

男児の外表奇形の一つで, 尿道口がペニスの腹側近位に開口している状態をいう。停留精巣を約 25% に合併し, 小陰茎をしばしば伴う。頻度は軽微なものも含めると男児出生の 0.4 ~ 0.5% で 1972 ~ 1996 年までの主要先天異常の発生頻度は 10,000 出生に対して 1 位口唇裂, 15 位尿道下裂 2.2 であるが, 先進国や日本では増加傾向がある。尿道下裂は形成手術が非常に難しく, 現在までに 100 種以上の術式が臨床応用されているが, golden standard がないのが現状である。

EDCs との関係を示唆する事実としては, 尿道形成にはアンドロゲンが必要と考えられており, 胎生期のマウスではフルタミドで尿道下裂誘導できたことと報告されている³⁾。また尿道下裂の危険因子は未熟児/低体重児であることから, EDCs の影響も関与も十分考えられる。アンドロゲン不応症による発生を示唆する evidence では尿道下裂児にはステロイド代謝異常が高頻度に認められるという報告⁴⁾もある。ベジタリアンの母親からの児に尿道下裂が多いのは農薬の影響とも考えられている⁵⁾。

停留精巣

頻度は満期産児では 2.7 ~ 3.2%, 1 歳児では 0.8% 程度と比較的多い先天異常である。平成 12 年の全国調査では増加傾向はなかったが, チェコ, オーストラリア, 1995 年以前の英国で増加, 一方はハンガリー, 1996 年以降の英国では減少傾向である。尿道形成 (8 ~ 14 週) と同時期に精巣下降 (10 ~ 15 週) が起こるため, 何らかのホルモン作

用が働いていると考えられている。

視床下部一下垂体—精巣軸には影響少なく、男性化には特に問題はないが、妊孕性については両側性 22～50%，片側性 74～90%と造精機能障害は起こる可能性がある。以前より悪性化については議論のあるところであり、一般男性の 3～14 倍、思春期以降に精巣摘除を受けた患者の 4%に CIS を認めたとされる。EDCs の影響としては流産予防薬 ジエチル・スチルベストロール (DES) 投与母体からの男児には停留精巣が多い⁶⁾。また精巣下降の過程で 1) transabdominal migration (Mullerian inhibiting substance が作用して精巣導体が成長してそけい付近に下降)、2) inguino-scrotal migration (androgen と腹圧が関与して精巣導体が陰嚢内に移動、精巣の下降が誘導される)⁷⁾ の 2 step から成る。精巣上体付着異常、腹膜鞘状突起開存も androgen 作用低下によって起こるとされている。したがって、EDCs などによる androgen の作用低下は停留精巣の原因となっている可能性はある。

一方、在胎週数で停留精巣は発生頻度が異なる。出生体重 1000g で 100%，2000g 前後では 20% 程度と先天奇形モニターリングしづらい疾患であり、自然下降があるため、発生率が把握しづらい。

精巣腫瘍

精子をつくるもとになる精母細胞から発生するもので胚細胞腫瘍とも呼ばれている。その頻度は悪性腫瘍の中では低く、1～2人/10万人、好発年齢は乳幼児期と思春期以降の性的活動性が高まる時期の二峰性がある。停留精巣は以前より危険因子とされ、一般男子に比べ 3～14 倍の危険度がある。また片側精巣腫瘍の対側に精巣腫瘍が発生する頻度は 20 倍以上であり、北欧諸国では増加傾向、年齢的には 20～30 歳台に増加傾向である⁸⁾。一方で CIS 自体は不妊精巣、停留精巣、アンドロゲン不応症、精巣腫瘍の対側精巣に見られることがある。CIS 自体は始原生殖細胞に由来し、胎生期のエストロゲンの過剰が CIS への分化誘因になるとも指摘されており⁹⁾、EDCs との関連が示

唆される。他に外傷・炎症が発生誘因とも言われており、思春期以降の胚細胞腫瘍は停留精巣の既往がないなどの報告もあり EDCs との関連は今後の検討である。

前立腺がん

前立腺がんのラテント癌は剖検で発見された癌で、初期癌と位置づけられる。その約 1% が臨床癌に移行するとされており、ラテント癌の年次推移を検討では増加傾向が見られる¹⁰⁾。

除草剤の散布面積と前立腺がん発生率の相関¹¹⁾、トウモロコシの敷き藁、飼料が乳がん細胞、前立腺がん細胞の増殖を刺激するという実験¹²⁾ やコーク炉排気暴露と前立腺がんの相関¹³⁾ などの EDCs との関係を支持するものもあるが、前立腺がんは食生活の欧米化が誘因とされている。同じ性ホルモン依存性腫瘍の乳がんと DDT、PCB の因果関係は否定的¹⁴⁾ である。本邦では前立腺がんの集団検診は始まったばかりで、今後前立腺がん増加傾向や、EDCs との関連についての検討はこれからである。

結 論

1) 新潟大学医学部附属病院における新患数の推移尿道下裂、停留精巣は減少、精巣腫瘍は微増していたが、一施設の報告なので傾向ははっきりしない。

2) 支持する報告

尿道下裂・停留精巣 (米英)、精巣腫瘍の増加が報告⁸⁾ されているが、これらはホルモン作用による発生であり、EDC との関連が疑われる。①尿道形成・精巣下降は胎生 10～14 週に起こるので、何らかのホルモン作用 (EDCs) がこのとき作用した。②尿道下裂児の父親には乏精子症、停留精巣が多い¹⁵⁾ ③ Carlsen の報告の通り、過去 50 年間で人類の精子数が 42% も減少した¹⁶⁾。

3) 反論

今までのところ、EDC がヒト先天奇形を発生させたという因果関係を証明する報告はない！

また北米の米国では尿道下裂は増加, カナダでは減少している. 一方先天異常のサーベイランスでも問題がある. 精子数に関しても Carlsen の報告に対する反証は多数報告されており, また semen analysis の難しさもあって結果は出ていない.

以上より, 今後は環境要因が関与していると思われる精巣腫瘍, 尿道下裂, 停留精巣, 精子数(不妊症)などを地球規模で永続的に, 少なくとも二世以上代にわたって疫学調査を行って, 検証していかなければならない.

参考文献

- 1) Skakkebaek NE, Rajpert - De Meyts E and Main KM: Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod* 16: 972 - 978, 2001.
- 2) 日本泌尿器学会, 日本病理学会編 泌尿器科・病理 精巣腫瘍取り扱い規約 第2版 金原出版, 東京, 1997.
- 3) Kojima Y, Hayashi Y, Mizuno K, Mogami M, Sasaki S and Kohri K: Spermatogenesis, fertility and sexual behavior in a hypospadiac mouse model. *J Urol* 167: 1532 - 1533, 2002.
- 4) 岸 玲子, 佐田文宏: 【内分泌かく乱と健康影響を考える】内分泌かく乱物質による先天異常と不妊・不育症に関する疫学的研究. *食品衛生研究* 52: 44 - 54, 2002.
- 5) North K and Golding J: A maternal vegetarian diet in pregnancy is associated with hypospadias. The ALSPAC Study Team. *Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood. BJU Int* 85: 107 - 113, 2000.
- 6) McMahan JA, Newbold RR, Burow ME, and Li SF: From malformations to molecular mechanisms in the male: three decades of research on endocrine disruptors. *APMIS* 109: 263 - 272, 2001.
- 7) Hutson JM, Baker M, Terada M, Zhou B and Paxton G: Hormonal control of testicular descent and the cause of cryptorchidism. *Reprod Fertil* 6: 151 - 156, 1994.
- 8) Toppari J, Haavisto AM and Alanen M: Changes in male reproductive health and effects of endocrine disruptors in Scandinavian countries. *Cad Saude Publica* 2002 18: 413 - 420. Epub. 2002.
- 9) Oliver RT, Ong J, Berney D, Nargund V, Badenoch D and Shamash J: Testis conserving chemotherapy in germ cell cancer: its potential to increase understanding of the biology and treatment of carcinoma - in - situ. *APMIS* 111: 86 - 92, 2003.
- 10) 中野 洋, 渡辺昌俊, 白石泰三: 【前立腺癌検診の現状と今後の課題】前立腺癌の病理学的特性 *泌尿器外科* 13: 960 - 963, 2000.
- 11) Morrison H, Savitz D, Semenciw R, Hulka B, Mao Y, Morrison D and Wigle D: Farming and prostate cancer mortality. *Am J Epidemiol* 137: 270 - 280, 1993.
- 12) Markaverich BM, Alejandro MA, Markaverich D, Zitzow L, Casajuna N, Camarao N, Hill J, Bhirde K, Faith R, Turk J and Crowley JR: Identification of an endocrine disrupting agent from corn with mitogenic activity. *Biochem Biophys Res Commun* 291: 692 - 700, 2002.
- 13) Costantino JP, Redmond CK and Bearden A: Occupationally related cancer risk among coke oven workers: 30 years of follow - up. *J Occup Environ Med* 37: 597 - 604, 1995.
- 14) 今井田克己, 白井智之: 内分泌攪乱物質と発癌 - 乳癌, 睪丸腫瘍, 前立腺腫瘍 -. *日本臨床* 58: 2527 - 2532, 2000.
- 15) Joffe M: Are problems with male reproductive health caused by endocrine disruption? *Occup Environ Med* 58: 281 - 287; quiz 287 - 288, 2001.
- 16) Carlsen E, Giwercman A, Keiding N and Skakkebaek NE: Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *BMJ* 305: 609 - 613, 1992.