保健医療科学　2010　Vol.59 No.4 p.325－329

特集：子どもの健康と環境に関するエビデンス

＜総説＞

環境汚染物質と出生性比

須藤紀子

国立保健医療科学院　生涯保健部

Environmental Pollutants and Male-to-Female Birth Ratios

Noriko SUDO

Department of Health Promotion, National Institute of Public Health

抄録

目的　環境汚染物質と出生性比（男児 / 女児）についての文献を調べることを目的とした．

方法　環境省の「小児環境保健疫学調査（通称エコチル調査）」の一環としておこなった文献調査で収集した論文に，新たな文献を追加し，記述的レビューをおこなった．

結果　ダイオキシン類のなかでも最も毒性の強い 2,3,7,8- 四塩化ジベンゾ－パラ－ジオキシン（2,3,7,8-TCDD）については，父親の曝露のみ性比の低下に影響していた．ダイオキシン類による大規模な健康被害としては，日本のカネミ油症事件があるが，性比との関連はみられなかった．一方，台湾油症事件や，セベソの工場爆発事故では，性比の低下が報告されている．生物濃縮による影響をみると，魚の摂取を介してポリ塩化ビフェニル（PCBs）に曝露された妊婦では児の出生性比の低下がみられた．

結論　本研究は，関連する全ての文献を網羅していないため，環境汚染物質の出生性比への影響について結論をだすことはできなかった．今後，系統的レビューとメタ分析による検討が求められる．

キーワード：ダイオキシン類，重金属，有機塩素系殺虫剤，大気汚染，放射線

Abstract

Objective To conduct a literature search on environmental pollutants and the sex ratio at birth.

Methods A descriptive review was conducted based on studies collected by the Japan Eco and Child Study.

Results Paternal exposure to 2,3,7,8-tetra-chlorodibenzo-p-dioxin, which is a highly virulent dioxin, was the only factor that resulted in a reduction of the male-to-female birth ratio. The Kanemi Yusho incident in Japan, which was a massive accidental spill of dioxins, had no impact on the sex ratio in offspring of those who were exposed. In contrast, in similar incidents in Yucheng, Taiwan and Seveso, Italy, a reduction in the ratio of male-to-female births was reported. In addition, there was a decrease in the proportion of male newborns born to pregnant women who were exposed to polychlorinated biphenyls (PCBs) by the consumption of fish that were contaminated with PCBs in the Great Lakes.

Conclusions Because of the descriptive nature of this review, not all relevant articles were systematically collected and reviewed. Thus, the adverse effects of environmental pollutants described in this article on the birth ratio are not conclusive.

Keywords: dioxins, heavy metals, organochlorine pesticides, air pollution, radiation

連絡先：　須藤紀子
〒 351-0197　埼玉県和光市南 2-3-6
2-3-6 Minami, Wako, Saitama 351-0197, Japan
E-mail: norikosu@niph.go.jp
[平成 22 年 10 月 22 日受理]

Ⅰ．はじめに

一般的に性比（男児 / 女児）という場合は，出生性比を指す場合が多く，本稿でもそのように扱う．しかし実際には，妊娠中から出生後まで様々な段階で性比は論じられる．受精後まもない時期の性比をprimary sex ratio（PSR）といい，出生時の性比をsecondary sex ratio（SSR）という[1]．ハムスター，ウサギ，ヒトのいずれにおいても，PSRはSSRより高い．例えば，ヒトのPSRは1.20であるが，SSRは1.05である[2]．これは，妊娠経過中に男児の死亡または消滅が起こっているためといえる．死産性比をみても，男児の死産数は多く，2002年は女児の死産100人に対して221.3人であった[3]．出生後も男児の死亡率は高く，40～50歳でようやく男女比は等しくなる．

出生後も死亡率が高いせいか，信用できる出生記録のあるほとんどの国において，男児は女児より多く生まれる[4]．欧州や北米における出生性比は，1.05である．わが国においても同程度であり，過去4年間の推移は，1.053（2005年，2006年），1.056（2007年），1.052（2008年）であった[5]．

しかし過去数十年間，出生性比の低下がカナダ[6]や欧州[7]の国々で観察されている．わが国においても，より長いスパンでみれば，1970年の出生性比は1.07を超えていたが，翌年から減少傾向がみられ，1.06台を推移し，1980年代以降は1.05台にある[8]．性比の低下には，母体の高齢化が関連しているといわれているが，環境問題との関連も懸念されている[1, 9]．そこで，性比と環境汚染物質の関連を調べることを目的に，記述的レビューを実施した．

Ⅱ．方法

本稿は，環境省の「小児環境保健疫学調査（通称エコチル調査）」の一環としておこなった文献調査[10]で収集した論文に，新たな文献を追加し，書き直したものである．

Ⅲ．結果

1．ダイオキシン類

ダイオキシン類とは，構造や性質が類似する200種類あまりの有機塩素化合物の総称で，ポリ塩化ジベンゾジオキシン（PCDD；75種類），ポリ塩化ビフェニル（PCB；13種類），ポリ塩化ジベンゾフラン（PCDF；135種類）は，いずれもダイオキシン類に含まれる[11]．新聞報道などでみられる「ダイオキシン」は，総称としてのダイオキシン類を指すことが多い．一方，狭義のダイオキシンは，ダイオキシン類のなかでも最も毒性の強い2,3,7,8-四塩化ジベンゾ－パラ－ジオキシン（2,3,7,8-TCDD）を指す．

ダイオキシン類の特徴は，それが意図せずに生成されるという点である．例えば，塩素系農薬を製造する過程で，副産物としてダイオキシン類が発生する．Ryanらは，ロシアの農薬製造工場で働く男女84名の血液を調べた結果，2,3,7,8-TCDDの濃度は，通常曝露の30倍も高かった[12]．父親の曝露により男児数は減少したが（男児 /（男児＋女児）＝0.38），母親の曝露では男児数は正常であった（男児 /（男児＋女児）＝0.51）ことから，父親への曝露のみ，性比に影響していた．

Mocarelliらも，父親の2,3,7,8-TCDDへの曝露影響について調べており，性比が低下することを示している[13]．また，曝露の影響は何年も持続する可能性を示唆している．

ダイオキシン類による大規模な健康被害は，1968年に日本で起きたカネミ油症事件のほか，台湾やイタリアのセベソでも報告されている．日本と台湾は，いずれも汚染されたライスオイルを摂取したことによる油症事件であったのに対し，セベソでは，工場の爆発事故により大量のダイオキシン類が放出された．1976年の事故の後，この地域で生まれる子どもの性比が著しく女児に偏ったことが報告されている[11]．

Yoshimuraらは，カネミ油症患者から出生した85人の性比（0.513）を，一般人の期待される性比（0.514）と比較し，正常であったと報告している[14]．しかし，曝露時の年齢との関連については検討されていない．ダイオキシン類の生殖への影響を調べる際には，生殖機能が発達途上にある未成年者への曝露が将来生まれる子どもの性比に及ぼす影響を確かめる必要がある．

上ノ土らは，成人前や20歳代後半にダイオキシン類に曝露された油症患者の児の性比について調査している[15]．417組の親子の調査をおこなった結果，母親のみが患者である場合，父親が成人前に曝露した場合，父親が20歳代後半で曝露した場合，両親ともに曝露した場合のいずれも児の性比に影響はなかった．

1979年の台湾油症事件では，成人前に曝露した男性は，年齢・居住地をマッチングさせた対照群（非曝露群）に比べ，男児をもつ機会が有意に少なかった（男児が生まれるオッズ比＝0.65，95％信頼区間＝0.45～0.93）[16]．一方，成人後にPCBsに曝露した男性の子どもの性比は，対照群の性比に近かった（オッズ比＝0.90，95％信頼区間＝0.59～1.53）．母親の曝露は，児の性比に有意な影響を及ぼさなかった（オッズ比＝0.93，95％信頼区間＝0.77～1.12）．

環境中のダイオキシン類は食物連鎖を通じて，魚，家畜，人体の脂肪組織などに蓄積される．血清総PCBs濃度が90パーセンタイルの妊婦は，10パーセンタイルの妊婦に比べて，男児出産の相対危険度が33％減少した（相対危険度＝0.67，95％信頼区間＝0.48～0.94）[17]．血清総PCBs濃度が1 μg/L上昇する毎に，性比は約7％減少した．

PCBに汚染された五大湖の魚の摂取と生まれてくる子どもの性比については，父親のPCB曝露によって，男児の出生割合が高くなるという報告がある[18]．一方，Weisskopfらの研究では，父親のPCB曝露との関連は認められず，母親のPCB曝露が出生性比を減少させるという結論であった[19]．血清PCB濃度が第5五分位にある母親に男児が生まれる調整オッズ比は，第1五分位にある母親に比べ，0.18（95％信頼区間＝0.06～0.59）であった．

2. 重金属

重金属への曝露と性比に関する文献は少ないが，水銀と鉛について調べた論文があった．水銀については，水俣市で後ろ向き研究がおこなわれている[20]．1955～1959年の４～５年間は，メチル水銀汚染が最もひどく，男児の出生数が少なかった．その間，男児の死産割合も増加していた．男の胎児は女の胎児に比べ，水銀への感受性が高い可能性が考えられる．

鉛については，アメリカの研究がある．児の出生年，母親の年齢，出産歴で調整後も，母親の鉛への曝露と出生性比の間に関連はみられなかった[21]．

3. 有機塩素系殺虫剤

有機塩素化合物の生殖への影響は，動物実験ではネガティブな結果が報告されている．ヘキサクロロベンゼン（HCB）は，即効性があり，長期間に及ぶ健康への悪影響がみられる．ダイオキシン類よりも親和性は低いものの，アリル炭化水素受容体に結合する．ダイオキシン類への曝露が性比を減少させることは前述したが，HCBには有意な負の影響はみられなかった[22]．HCBを原因とする遅発性皮膚ポルフィリン症が発生したトルコにおいても，1950年代にHCBに曝露した女性から生まれた児の性比は，対照群と有意差がみられなかった[23]．しかし，発症のピークであった1955～57年に曝露した女性においては，生涯に産む男児の割合が有意に低かった．

ジクロロ－ジフェニル－トリクロロエタン（DDT）は，性ホルモンの働きをホルモン受容体に結合することによって妨害するため，環境ホルモン（内分泌かく乱物質）の一つといわれている[11]．蚊の殺虫剤として，かつてはマラリア対策に広く用いられてきた．イタリア領のサルディニア自治州では，1946～50年のマラリア対策キャンペーン期間中にDDTが使用されたため，1945～54年の公式出生統計を調べることにより，性比への影響を検討した[24]．この期間，DDTは広く集中的に使用されたが，新生児の性比への影響はみられなかった．

ジクロロ－ジフェニル－ジクロロエチレン（DDE）は，DDTの代謝産物である．DDT, DDEともに半減期が長く，ヒトの母乳，血清，組織中に存在する．母乳中のDDT, DDE含有量を調べたところ，高含有群の女性においては，女児の生まれる割合が減少していた[25]．

4. 大気汚染

地域の製鋼所による大気汚染に曝露されている町では，肺がんの高い罹患率とともに高い性比が観察された[26]．一方で，深刻な健康影響をもたらさないレベルの大気汚染では，性比との一貫した関連はみられなかった[27]．

5. 放射線

電離放射線への職業曝露と出生性比異常との関連が示唆されており，電離放射線の配偶子機能への影響が懸念されている．英国北部のシェラフィールド原子力施設に勤務したことのある男性の子どもの性比は，1.094（95％信頼区間＝1.060～1.128）であり，シェラフィールドで働いたことのない男性の子どもの性比（1.055，95％信頼区間＝1.046～1.063）に比べて，有意に高かった[28]．さらに高い性比（1.396，95％信頼区間＝1.127～1.729）が受胎90日前に10mSVを超える量の曝露を受けた父親において観察されたが，量反応関係はみられなかった．しかし，イギリスの原子力産業従事者を対象とした最大規模の研究においては，両親の電離放射線曝露と出生性比の間に有意な関連は認められなかった[29]．シェラフィールドの調査で，高い性比が認められたことは，出生性比の高いことが確認されている20歳代の父親が60％以上を占めていたことが一因であると考察されている[28]．

そのほか，放射線への曝露が懸念される職業に，放射線科医がある．昔から，男性放射線科医の多くは「娘の父親」であると言われてきた．経験的に娘の生まれる確率が高かったためである．700名の男性放射線科医を対象とした質問紙調査によると，子どもの性比は0.9407であった[30]．しかし，被曝量の多い放射線科医では，子どもの性比は0.5263であり，対照集団と比べ有意に低かった．子どもの性比は父親の加齢とともに低下することが知られているが，本研究の対象者の80％近くは，受胎時の年齢が30歳以上であった．

Ⅳ．考察

今回の特集の他の論文と異なり，本稿のアウトカムである出生性比は，疾病や個体の異常ではない．よって，環境汚染物質による生殖へのハザードの指標となりうるかという問題がある．また，観察されている出生性比の低下は，統計的に有意であっても，大きさとしては微小であり，0.1～1.0％のオーダーである．

しかし，ある種の職業曝露によって，男性のテストステロン濃度の低下やゴナドトロピン濃度の上昇がみられ，受胎前後の父親のホルモンレベルが生まれてくる子どもの性比に影響することが分かっている[31]．よって，男性にとって，出生性比の低下は，生殖に対するハザードの指標であるといえる．

今回の文献レビューは，系統的かつ網羅的な文献収集をしていないため，紹介した研究結果のみから性比への影響を判断することはできない．今後，メタ分析による検討が求められる．

謝辞

文献の選別とまとめをお手伝いいただいた加賀美英子さんと越智真奈美さんにお礼申し上げます．

引用文献

1）廣井正彦．男女の性比とその原因．産科と婦人科 2005;72:910-6.
2）永美大志．農薬曝露と出生障害について．日本農村医学会雑誌 2009;57:681-97.
3）正木建雄, 上野純子．1975年ごろから進行している“死産性比”の異変．医学のあゆみ 2004;211:1090.
4）Lloyd OL, Fodor JG, Lloyd MM, Chockalingam A. The geography of the community sex ratios for young children in Newfoundland. Sci Total Environ 1991;106:165-74.
5）財団法人母子衛生研究会．母子保健の主なる統計．東京：母子保健事業団；2010．p.44.
6）Dodds L, Armson. Is Canada's sex ratio in decline? Can Med Assoc J 1997;157:46-8.
7）Martuzzi M, Di Tanno N, Bertollini R. Declining trends of male proportion at birth in Europe. Arch Environ Health 2001;56:358-64.
8）環境省環境保健部環境リスク評価室．子どもの健康と環境に関する統計集．東京：環境省；2010．p.14.
9）Gutiérrez-Adán A, Pintado B, de la Fuente J. Demographic and behavioral determinants of the reduction of male-to-female birth ratio in Spain from 1981 to 1997. Hum Biol 2000;72:891-8.
10）瀧本秀美，須藤紀子．性比．林謙治，監修．子どもをとりまく環境と食生活：妊娠期からのすこやかな発育・発達のために．東京：小児医事出版社；2010. pp.144-52.
11）大塚柳太郎，渡辺俊雄，高坂宏一，渡辺知保，阿部卓．人類生態学．東京：東京大学出版会；2003.
12）Ryan JJ, Amirova Z, Carrier G. Sex ratios of children of Russian pesticide producers exposed to dioxin. Environ Health Perspect 2002;110:A699-701.
13）Mocarelli P, Gerthoux PM, Ferrari E, Patterson Jr DG, Mieazak SM, Brambilla P, et al. Paternal concentrations of dioxin and sex ratio of offspring. Lancet 2000;355:1858-63.
14）Yoshimura T, Kaneko S, Hayabuchi H. Sex ratio in offspring of those affected by dioxin and dioxin-like compounds: the Yusho, Seveso, and Yucheng incidents. Occup Environ Med 2001;58:540-1.
15）上ノ土武，飯尾靖枝，只熊幸代，原塚柳子，神奈川芳行，今村知明，他．油症患者から出生した児の性比について．福岡医誌 2005;96:183-4.
16）del Rio Gomez I, Marshall T, Tsai P, Shao YS, Guo YL. Number of boys born to men exposed to polychlorinated byphenyls. Lancet 2002;360:143-4.
17）Hertz-Picciotto I, Jusko TA, Williman EJ, Baker RJ, Keller JA, Teplin SW, et al. A cohort study of in utero polychlorinated biphenyl (PCB) exposures in relation to secondary sex ratio. Environ Health 2008;7:37-44.
18）Karmaus W, Huang S, Cameron L. Parental concentration of dichlorodiphenyl dichloroethene and polychlorinated biphenyls in Michigan fish eaters and sex ratio in offspring. J Occup Environ Med 2002;44:8-13.
19）Weisskopf MG, Anderson HA, Hanrahan LP. Decreased sex ratio following maternal exposure to polychlorinated biphenyls from contaminated Great Lakes sport-caught fish: a retrospective cohort study. Environ Health 2003;2:2-15.
20）Sakamoto M, Nakano A, Akagi H. Declining Minamata male birth ratio associated with increased male fetal death due to heavy methylmercury pollution. Environ Res 2001;87:92-8.
21）Jarrell JF, Weisskopf MG, Weuve J, Téllez-Rojo MM, Hu H, Hernández-Avila M. Maternal lead exposure and the secondary sex ratio. Hum Reprod 2006;21:1901-6.
22）Khanjani N, Sim MR. Reproductive outcomes of maternal contamination with cyclodiene insecticides, hexachlorobenzene and beta-benzene hexachloride. Sci Total Environ 2006;368:557-64.
23）Jarrell JF, Gocmen A, Akyol D, Brant R. Hexachlorobenzene exposure and the proportion of male births in Turkey 1935-1990. Reprod Toxicol 2002;16:65-71.
24）Cocco P, Fadda D, Melis M. Reproductive outcomes following environmental exposure to DDT. Reprod Toxicol 2006;22:5-7.
25）Khanjani N, Sim MR. Maternal contamination with dichlorodiphenyltrichloroethane and reproductive outcomes in an Australian population. Environ Res 2006;101:373-9.
26）Lloyd OL, Smith G, Lloyd MM, Holland Y, Gailey F. Raised mortality from lung cancer and high sex ratios of births associated with industrial pollution. Br J Ind Med 1985;42:475-80.
27）Williams FLR, Ogston SA, Lloyd OL. Sex ratios of births, mortality, and air pollution: can measuring the sex ratios of births help to identify health hazards from air pollution in industrial environments? Occup Environ Med 1995;52:164-9.
28）Dickinson HO, Parker L, Binks K, Wakeford R, Smith J. The sex ratio of children in relation to paternal preconceptional radiation dose: a study in Cumbria, northern England. J Epidemiol Community Health 1996;50:645-52.
29）Maconochie N, Roman E, Doyle P, Davies G, Dmith PG, Beral V. Sex ratio of nuclear industry

employees' children. Lancet 2001;357:1589-91.
30) Hama Y, Uematsu M, Sakurai Y, Kusano S. Sex ratio in the offspring of male radiologists. Acad Radiol 2001;8:421-4.
31) James WH. Was the widespread decline in sex ratios at birth caused by reproductive hazards? Hum Reprod 1998;13:1083-4.