
総説 シンポジウム2**化学物質ばく露とヒト出生性比**

仲井 邦彦 龍田 希

東北大学大学院医学系研究科・発達環境医学分野

**Exposures to environmental pollutants
and human sex ratio at birth**

Kunihiko Nakai, Nozomi Tatsuta

Tohoku University Graduate School of Medicine, Department of Development and Environmental Medicine

要約

メチル水銀は水俣病の原因となった化学物質であり、神経毒性を有することがよく知られている。特に発生および発育中の脳への影響が大きく、低レベルであっても胎児期ばく露により神経行動学的な影響が観察されることが最近の疫学調査から示されている。一方で、メチル水銀は、高レベルのばく露で出生性比（男児/女児）に影響を与えたことがわかっており、水俣病の当時、水俣地区では男児が減少した。この出生性比は時代とともに変動しており、特に死産性比は近年著しい増加傾向にあり、その要因の把握が求められている。出生性比を決定する要因として、父母の年齢、出産順位、人種、社会経済的条件、ストレス、性交の頻度やタイミング、薬剤使用、受胎治療、性ホルモンばく露、肥満、季節および気温などの要因が知られているが、これらの要因だけで性比を巡る現象を十分に説明することは難しい。メチル水銀などの重金属を含め、化学物質ばく露と性比の関連性について、今後も着目する必要がある。

(臨床環境 25 : 9 - 14, 2016)

《キーワード》 出生性比、化学物質、メチル水銀、難分解性有機汚染物質

Abstract

Minamata disease is a neurological syndrome caused by severe methylmercury poisoning. It is well documented that the developing central nervous system (CNS) is particularly vulnerable to methylmercury and the primary target of its toxicity. Prenatal exposure to methylmercury, even at lower levels, also adversely affects child neurobehavioral development. On the other hand, methylmercury decreased the sex ratio at birth (SRB) in the 1950-1960s at Minamata area. This finding may suggest the

受付：平成28年4月4日 採用：平成28年4月13日

別刷請求宛先：仲井邦彦

〒980-8575 仙台市青葉区星陵町2-1 東北大学大学院医学系研究科・発達環境医学分野

hypothesis that methylmercury exposure at lower levels may affect SRB. This paper reviews recent literatures on the effects of exposures to chemical contaminants including methylmercury on SRB. Indeed, there is a trend that SRB decreased and the sex ratio of stillbirth increased recently in Japan. Although SRB is sensitive to several factors including parental age, parity, socioeconomic conditions, maternal stress and others, these factors can not fully explain the recent trends of SRB and the sex ratio of stillbirth. Since human SRB is a sentinel health indicator, further attention should be paid to examine whether environmental threats can alter SRB. (Jpn J Clin Ecol 25 : 9 – 14, 2016)

《Key words》 secondary sex ratio at birth, chemicals, methylmercury, persistent organic pollutants

I. はじめに

水俣病はメチル水銀の環境汚染に関連した公害病であり、有害性として神経毒性がよく知られている。特に、発生および発育中の脳への影響が大きいことから、胎児の感受性が高いことがわかっており、高レベルのばく露では、母親に明らかな症状がない場合でも、出生児に胎児性水俣病を引き起こした。一方で、水俣病の被害が拡大した当時、水俣地区では男児の出生数が減ったことが報告されており¹⁾、メチル水銀は出生性比にも影響を与えたことが示されている。このメチル水銀については、低レベルであっても、胎児期におけるばく露で神経行動学的な影響を及ぼすことが近年示されている²⁾。そこで本稿では、メチル水銀を含む重金属に加え、その他の化学物質について、出生性比に関連する知見の整理を試みた。化学物質の職業性ばく露については総説³⁾もあることから、主に環境ばく露に着目した。

II. 性比を決める要因

性比について、受精時の性比を一次性比、出生時の性比を二次性比という。ヒトの一次性比（男児/女児）は1.1～1.7程度とされ⁴⁾、妊娠の経過中に男児の数が減少し、ヒトの出生性比（二次性比）は、地域や時代にかかわらず概ね1.05と安定していることが知られている。疫学調査などで用いられる指標は二次性比であるが、この二次性比は、一次性比と受精卵の生き残りで決まる⁴⁾。

わが国の出生性比の推移を図1に示すが、出生性比は時代とともに変動しており、戦前から1960年代にかけて男児が増加し、一時的ながら1966年に1.076となってピークを形成し、その後は漸減

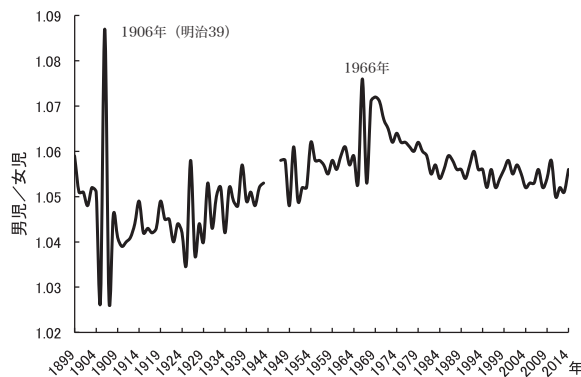


図1 出生性比の推移。
平成26年人口動態統計より²⁸⁾

している。出生性比が低下する現象は欧米でも共通に観察されている^{5,6)}。出生性比には、父母の年齢、出産順位といった要因が関連することが知られており、両親が若いほど、出生順位が早いほど、男児の割合が増える^{3,4)}。その他に、人種、社会的経済的条件、母体への強度のストレス、性交の頻度やタイミング、薬剤の使用、受胎治療、性ホルモンばく露、肥満、季節および気温などとの関連性が報告されている^{4,6,7)}。実際に、妊娠初期に東日本大震災を体験した妊娠女性において、出生性比の減少が観察されている⁸⁾。

新生児死亡および乳児死亡の性比についても着目すると（図2）、1970年頃に性比がピークとなり、その後に減少する。一方で、死産の性比については、その頃から男児の割合が急激に増加する現象が観察される。死産数そのものが急激に減少する中での現象であるが（図3）、その特徴として、妊娠週数別の死産数の割合は近年では妊娠12～15週の早い時期の件数が増加し、その妊娠週での性比上昇が顕著であるとされている⁹⁾。自然死

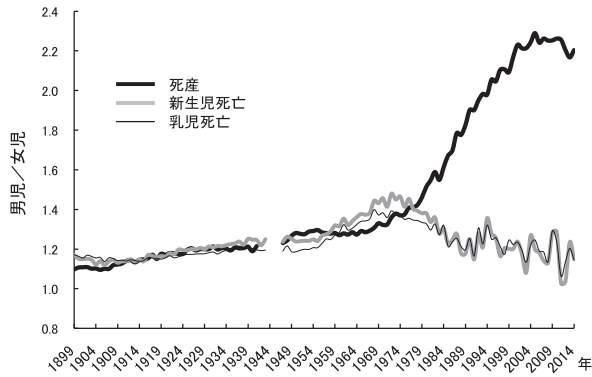


図2 死産、新生児死亡および乳児死亡の性比の推移²⁸⁾

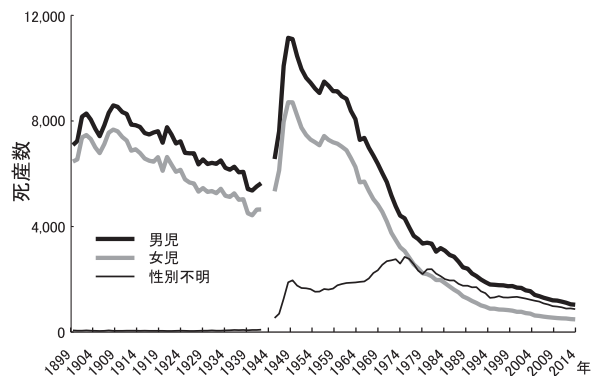


図3 死産数の推移²⁸⁾

産性比と人工死産性比を比較すると後者で高く、2006年における自然死産性比1.85に対して、人工死産性比は2.69であり、社会経済水準の向上、母子保健対策の拡充、周産期医療の発達などが大きな要因と考えられる¹⁰⁾。ただし、これらの要因のみで出生性比や死産性比の変動を十分に説明することは難しく、後述するように化学物質ばく露の影響を示唆する報告もある¹¹⁾。

III. メチル水銀および重金属ばく露と性比

メチル水銀は、公害病の原点ともいえる水俣病の原因物質となった化学物質である。水俣病患者が初めて見出されたのは1956年であり（その後、患者は1953年にすでに確認されていたことが判明）、1965年に第二水俣病が新潟で発生した。メチル水銀が水俣病の原因となったことが政府によって公式に認められたのは1968年となる。水俣病では、成人および小児がメチル水銀に汚染され

た魚介類を食べることによって多くの被害者が出たが、妊娠女性の場合には、胎盤を通じて胎児がメチル水銀にばく露され、胎児性水俣病を引き起こしたことが知られる。通常、胎盤は有害な化学物質に対して防御系を構成するが、メチル水銀はシステインに結合することで胎盤を容易に移行し、実際、臍帯血中のメチル水銀濃度は、母体血のレベルよりも高い。このためメチル水銀に対してもっとも感受性が高いのは胎児と考えられている。

メチル水銀によるばく露により、出生児の男児の数が減少したことが知られている¹¹⁾²⁾。1950～1969年の期間のうち、汚染がもっとも高かったと考えられる1955～1959年に性比は0.968に減少し、一方で流産の性比は1.198と逆に男児で増加している¹⁾。父母の水俣病認定の有無で詳細に比較すると、父親のみが認定患者の場合の性比は1.059（男児：女児＝36：34）であるのに対して、母親のみが認定患者では0.667（男児：女児＝14：21）、父母ともに認定患者では0.633（男児：女児＝19：30）となるという。このことから、メチル水銀ばく露により男児の出生が減少し、その要因として男児の流産が増加したことが推測されている。ただし、このような性比の偏りは水俣市でも1960年以降観察されておらず¹⁾、あくまで高濃度汚染の時期に限られる。

英国で行われている Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC) 調査において、妊娠11週で採血した母体血中の総水銀と出生性比との関連性が検討されている¹³⁾。ALSPACは1991～1992年に14,062組の母児の登録が行われ、そのうち4,134件で総水銀の化学分析が実施されている。共変量として出生順位と父母の年齢を調整しているが、総水銀と性比の間に関連性は観察されていない。ただし、ALSPACの母体血総水銀濃度（平均値）は、男児の場合に2.08 ng/ml、女児の場合に2.06 ng/mlであり、日本人の妊娠女性（中央値で約6.6 ng/g¹⁴⁾）と比較して低い。

鉛ばく露と性比について、男性への職業性ばく露では男児が減少するとの複数の報告がある³⁾。一方で、環境ばく露については、メキシコシティ

で1994～1995年および1997～2001年にかけて1,980名の母親血中鉛と出生性比との関連性が検討されているが、鉛ばく露による影響は観察されていない¹⁵⁾。前述のALSPACでも鉛およびカドミウムの解析も行われているが、やはり性比との間に関連性は認められていない¹³⁾。

IV. ダイオキシンおよびPCBばく露と性比

カネミ油症患者では性比に偏りがないと考えられているが、台湾油症患者では、成人前にばく露を受けた男性で、年齢、居住地を調整した場合、男児を持つ機会が減ったことが報告されている。一方で、母親のばく露は性比との関連性はないとされている。このあたりの詳細は既報を参照されたい¹⁶⁾。

ダイオキシンについては、1976年にイタリアのセブソで発生した農薬工場の爆発事故に伴う人体汚染に関連して、出生性比の偏りが報告されている¹⁷⁾。父母のダイオキシンばく露の有無で比較すると、父母ともにばく露を受けていない場合の性比1.550に対して、母親のみがばく露を受けた場合は1.200であり、父親のみがばく露を受けた場合は0.771、父母ともにばく露を受けた場合は0.793となり、ダイオキシンでは父親のばく露が出生性比と密接であることが示されている(表1)。メチル水銀と同様にダイオキシンばく露でも男児が減少したものの、ダイオキシンでは性比が偏る原因が父側にあると推測される。セブソ事故では、父が若い時にばく露を受けた場合に、性比の偏りが大きくなることも示されている。

上記のダイオキシンばく露事例は事故であり、

表1 イタリア・セブソで発生したダイオキシン中毒事故における出生性比について

曝露の有無		出生数		性比
父親	母親	男児	女児	
非曝露	非曝露	31	20	1.550
曝露	曝露	96	121	0.793
曝露	非曝露	81	105	0.771
非曝露	曝露	120	100	1.200

文献¹⁷⁾から改変

環境汚染とは事情が少し異なる。通常、環境汚染ではダイオキシンやPolychlorinated biphenyls (PCB)の主な摂取経路は魚摂取であり、ダイオキシンばく露があれば同時にPCBばく露が想定される。そのPCBについては、父親へのばく露を解析した3つの調査からは、ばく露とともに男児の割合が1.10～1.33と増えたという報告があるが、一方で、母親側のばく露に着目した6つの調査では、男児が減したという報告もあれば、影響はなかったとする報告もあり一致していない^{3,18)}。

ダイオキシンやPCBへのばく露に関連した性比の偏りのメカニズムは不明であるが、最近になって、PCBやDichlorodiphenyldichloroethylene (DDE)へのばく露で精子Y:X比が変動することが報告されており¹⁹⁾、父親へのばく露は一次性比への影響を含めた現象が想定される。

V. その他の環境要因

農薬ばく露と性比について、1960～1970年代にイスラエルなどで脂溶性化学物質であるDibromochloropropane (DBCP)の職業性ばく露によって出生性比の著しい減少が報告されている。Dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT)およびHexachlorobenzene (HCB)といった有機塩素系農薬についてもいくつか知見が報告されているが、父親へのDDTによる職業性ばく露に伴う性比の偏りはないとされる³⁾。なお、我が国では1966年頃に出生性比が一つのピークを迎えるが、当時はDDTおよびBenzene hexachloride (BHC)といった有機塩素系農薬による環境汚染が顕著な時期と重なっており、化学物質ばく露との関連性を疑う報告もあるが²⁰⁾、因果関係の検証は難しいと考えられる。

有機塩素系農薬はすでに国内で使用されておらず、現在は有機リン系、ネオニコチノイド系およびピレスロイド系などの新しい農薬に置き換わっている。これらの農薬について、発達障害などとの関連性が強く疑われているものの、出生性比に関する知見はほとんどない。カナダのオンタリオ州で農薬散布の職業性ばく露を調査した事例でも、農薬使用と出生性比との間に関連性は認められて

いないが、例外として、保護器具を使わずに多様な農薬散布作業に従事したと答えた男性集団でのみ出生性比が減少したことが述べられている²¹⁾。

ビスフェノール A (BPA)、フタル酸エステル、有機フッ素化合物および紫外線吸収剤などの化学物質ばく露と出生性比との関連性を検討したコホート調査 (The longitudinal of Fertility and the Environment (LIFE) Study) が米国テキサスおよびミシガン州で行なわれている。2005~2009年に妊娠を希望するカップル501組を登録し、単胎妊娠した235組で両親の尿中化学物質を測定し、二次性比との関連性を解析した調査であり、BPAおよびフタル酸エステルの一部では、父親へのばく露で男児が減少したものの、母親へのばく露では逆に男児が増加し²²⁾、一部のベンゾフェノン系紫外線吸収剤による父母へのばく露では男児が減少したことが報告されている²³⁾。

ところで、冒頭で紹介したわが国の死産性比について、死因として腎低形成や異形成、水腎症、膀胱尿管逆流などの先天性の腎尿路発生異常を含む先天性腎尿路奇形症候群 (Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract, CAKUT) が男児で増えていることが指摘されている¹¹⁾。胎児期における雄性生殖管の発生分化は性ホルモンの影響を強く受けるが、いわゆるエストロゲン作用または抗アンドロゲン作用を有する化学物質によるばく露により男児生殖管の発生が影響を受け、その結果として男児でCAKUTが優勢となったのではないかとの仮説が提案されている¹¹⁾。実際、BPA、フタル酸エステルおよびベンゾフェノンなどの中には培養細胞系でエストロゲン作用または抗アンドロゲン作用が確認されている化学物質が含まれるものの²⁴⁾、人での健康リスクについては不明な点が多く、性比との関連性を示唆するデータはまだ乏しい。

電離放射線への被ばくと性比について、広島および長崎の被爆地で1948~1956年にかけて、合計140,542人のデータを収集し関連性が調査されているが、出生性比の偏りは認められていない²⁵⁾。1986年4月に発生したチェルノブイリ原子力発電所事故では、チェコ共和国で1986年11月のみ一過

性に出生性比が減少し、妊娠3ヶ月頃の男児の流産が強く疑われている。ただし、他の国では逆の現象が観察され³⁾、またロシア (当時、ソビエト連邦) から食料を輸入していたキューバでは、事故後数年間に渡って出生性比が増加しており²⁶⁾、一貫した現象ではない。なお、電離放射線への職業性被ばくと出生性比との関連性が疑われているが、性比が偏るとの結論は得られていない¹⁶⁾。一方で、小児がんの放射線治療の影響について、男児への照射は出生性比の減少と関連性があるとの報告が集まっている³⁾。

その他に、大気汚染²⁷⁾、高電圧環境³⁾などと出生性比の減少が関連していると報告されている。

VI. おわりに

高レベルのメチル水銀およびダイオキシンばく露により、出生性比が低下したことは間違いないと考えられるが、低レベルでの影響については不明な点が多い。最近になって使用が増えている化学物質についても、出生性比と関連づける確かな証拠はまだない。性比は、出産の高齢化、少子化、受胎医療、ストレス、喫煙などの様々な環境要因や社会的要因とも密接と考えられる。ただし、性比は生物としての人類の存続に重要な影響を及ぼす要因であり、また性比に偏りが観察される時には、様々な疾患や子どもの成長および発達にも影響を与えることが強く懸念される。性比と化学物質ばく露との関連性について引き続き注意を払う必要があると考えられる。

文献

- 1) Sakamoto M, Nakano A, et al. Declining Minamata male birth ratio associated with increased male fetal death due to heavy methylmercury pollution. *Environ Res* 87: 92-98, 2001
- 2) 村田勝敬, 仲井邦彦, 他. メチル水銀と健康問題 ~未来~. *環境科学会誌*. 17: 191-198, 2004
- 3) Terrell ML, Hartnett KP, et al. Can environmental or occupational hazards alter the sex ratio at birth? A systematic review. *Emerging Health Threats J* 4:7109, 2004
- 4) Chahnazarian A. Determinants of the sex ratio at

- birth: review of recent literature. *Soc Biol* 35: 214-235, 1988
- 5) Vartiainen T, Kartovaara L, et al. Environmental chemicals and changes in sex ratio: analysis over 250 years in Finland. *Environ Health Perspect* 107: 813-815, 1999
 - 6) Davis DL, Webster P, et al. Declines in sex ratio at birth and fetal deaths in Japan, and in U.S. whites but not African Americans. *Environ Health Perspect* 115: 941-946, 2007
 - 7) Tarin JJ, Garcia-Perez MA, et al. Changes in sex ratio from fertilization to birth in assisted-reproductive-treatment cycles. *Reprod Biol Endocrinol* 12: 56, 2014
 - 8) Suzuki K, Yamagata Z, et al. Effects of the Great East Japan Earthquake on secondary sex ratio and perinatal outcomes. *J Epidemiol* 26: 76-83, 2016
 - 9) 正木健雄, 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*. 211: 1090, 2004
 - 10) 村山より子. 日本における死産性比の変動とその要因に関する研究. 杏林大学大学院国際協力研究科大学院論文集 5: 119-125, 2008
 - 11) Mizuno R. Increase in male fetal deaths in Japan and congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Rep Toxicol* 30: 405-408, 2010
 - 12) Yorifuji T, Kashima S. Secondary sex ratio in regions severely exposed to methylmercury “Minamata disease”. *Int Arch Occup Environ Health* doi: 10.1007/s00420-015-1103-5
 - 13) Taylor CM, Golding J, et al. Girl or boy? Prenatal lead, cadmium and mercury exposure and the secondary sex ratio in the ALSPAC study. *Rep Toxicol* 46: 137-140, 2014
 - 14) Yaginuma-Sakurai K, Shimada M, et al. Assessment of exposure to methylmercury in pregnant Japanese women by FFQ. *Public Health Nutr* 12: 2352-2358, 2009
 - 15) Jarrell JF, Weisskopf MG, et al. Maternal lead exposure and the secondary sex ratio. *Human Rep* 21: 1901-1906, 2006
 - 16) 須藤紀子. 環境汚染物質と出生性比. *保健医療科学* 59: 325-329, 2010
 - 17) Mocarelli P, Gerthoux PM, et al. Paternal concentrations of dioxin and sex ratio of offspring. *Lancet* 355: 1858-1863, 2000
 - 18) Nieminen P, Lehtiniemi H, et al. Polychlorinated biphenyls (PCBs) in relation to secondary sex ratio—a systematic review of published studies. *Chemosphere* 91: 131-138, 2013
 - 19) Kvist L, Giwercman A, et al. Exposure to persistent organic pollutants and sperm sex chromosome ratio in men from the Faroe Islands. *Environ Int* 73: 359-364, 2014
 - 20) 正木健雄. 「出生性比」の正常範囲とそこからの逸脱の時期が示唆すること. *臨床環境医学* 8: 18-23, 1999
 - 21) Savitz DA, Arbuckle T, et al. Male pesticide exposure and pregnancy outcome. *Am J Epidemiol* 146: 1025-1036, 1997
 - 22) Bae J, Kim S, et al. Couples’ urinary bisphenol A and phthalate metabolite concentrations and the secondary sex ratio. *Environ Res* 137: 450-457, 2015
 - 23) Bae J, Kim S, et al. Couples’ urinary concentrations of benzophenone-type ultraviolet filters and the secondary sex ratio. *Sci Total Environ* 543(Pt A): 28-36, 2016
 - 24) Suzuki T, Kitamura S, et al. Estrogenic and anti-androgenic activities of 17 benzophenone derivatives used as UV stabilizers and sunscreens. *Toxicol Appl Pharmacol* 203: 9-17, 2005
 - 25) Schull WJ, Neel JV, Hashizume A. Some further observations on the sex ratio among infants born to survivors of the atomic bombings of Hiroshima and Nagasaki. *Am J Human Gene* 18: 328-338, 1966
 - 26) Scherb H, Kusmierz R, and Voigt K. Increased sex ratio in Russia and Cuba after Chernobyl: a radiological hypothesis. *Environ Health* 12: 63, 2013
 - 27) McDonald E, Watterson A, et al. Multi-factorial influences on sex ratio: a spatio-temporal investigation of endocrine disruptor pollution and neighborhood stress. *Int J Occup Environ Health* 20: 235-246, 2014
 - 28) 厚生労働省. 平成26年人口動態統計(確定数)の概況. https://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/GL08020101do?_toGL08020101_&tstatCode=000001028897 (2016.2.29)