

平成21年5月28日現在

研究種目：基盤研究（B）
研究期間：2006～2008
課題番号：18406036
研究課題名（和文） ベトナム戦争による枯葉剤が先天異常ならびに腫瘍発症に及ぼす影響に関する調査
研究課題名（英文） Research into the effects of defoliants used during the Vietnam War in the occurrence of congenital anomalies and tumors
研究代表者 新美 照幸（NIIMI TERUYUKI） 愛知学院大学・歯学部・講師 研究者番号：60291762

研究成果の概要：

ベトナム南部・枯葉剤散布地域であるベンチェ省における口唇口蓋裂児の発生頻度は近年低下している。原因としては、枯葉剤の影響が軽減している可能性、ベトナム経済・医療状況の改善による母体環境の向上などが考えられる。一方、胎状奇胎は、分娩数が増加しているにもかかわらず、患者数および発生率ともに低下傾向であった。母体の低年齢化や早期の胎状奇胎が流産として治療されることによる見かけ上の減少などが原因として考えられた。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	2,700,000	810,000	3,510,000
2007年度	2,000,000	600,000	2,600,000
2008年度	2,000,000	600,000	2,600,000
年度			
年度			
総計	6,700,000	2,010,000	8,710,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・外科系歯学

キーワード：ベトナム社会主義共和国、枯葉剤、先天異常、口唇口蓋裂、絨毛癌

1. 研究開始当初の背景

ベトナム社会主義共和国では、ベトナム戦争当時、敵が隠れる密林の葉を枯らし、食料となる農作物が育たないように、化学兵器として枯葉剤が散布された。枯葉剤は除草剤の一種で、化学物質のいくつかのタイプと組合せが用いられ

た。主に、オレンジ剤 (Agent Orange)、ホワイト剤 (Agent White)、ブルー剤 (Agent Blue) が用いられたが、オレンジ剤 (Agent Orange) には長期間残留する、2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) が加えられており、特に毒性が強く、散布地域に先天異常、発癌、死産、流産が多発した。

我々が今回調査をした同国ベンチェ省でも、枯葉剤（オレンジ剤）が多量に散布されており、この影響により先天異常の発現率が著しく高いと予想されていて、平成9年度の国際学術共同研究により実施した予備調査でもそれを示唆する結果を得ているが、実態は明らかではない。また、前回までの調査で現在では、口唇口蓋裂児の発生が日本人に比較して高くないことを報告したが、同時に同省ならび同国メコンデルタではダイオキシンの長期的影響として女性における絨毛癌をはじめとする腫瘍発現が多発している実態が明らかになった。

絨毛性疾患は胎状奇胎、侵入奇胎、絨毛癌と移行する疾患であり、奇形（先天異常）がダイオキシンの発生するのと同様に、早期には胎状奇胎、すなわち先天異常と全く同じ発症のメカニズムを有する。大きな違いは、母体が食物などにより長期にダイオキシンを蓄積している場合、通常の胎児と違い、わずかでも影響を受けやすいということである。

絨毛癌は胎盤絨毛細胞から発生する稀な悪性腫瘍であり、東アジア地域では欧米に比べて発生頻度が高い。絨毛癌はすべての妊娠後に発症するが、正常分娩や流産後に比べると胎状奇胎からの続発が多い。胎状奇胎後絨毛癌は、胎状奇胎から侵入奇胎を経て絨毛癌を発症するため、胎状奇胎患者の厳密な管理および侵入奇胎患者に適切治療を早期に行うことにより絨毛癌を予防できる。

1960年代までは絨毛癌の死亡率は50%以上であったが、日本では1970年代に入り全国規模の絨毛性疾患地域登録センターによる胎状奇胎患者の登録・管理が確立され、胎状奇胎からの絨毛癌の発生は劇的に減少した。しかし、東南アジアなどの発展途上国においては、胎状奇胎管理システムがなく予後不良であった。ベトナムでは、枯葉剤の影響により胎状奇胎や絨毛癌の発症が多いと言われていたが、発生率や死亡率は不明であり、絨毛癌で死亡する患者が多

く存在していた。そのため、我々はベトナムにおける絨毛癌予防プロジェクトを1998年に立ち上げた。

2. 研究の目的

(1) ベトナム戦争後30年を経過した現在いわゆる第2、第3世代への枯葉剤の影響の有無を産科、先天異常の基礎医学者と共同で調査を行うことで、前回までの口唇口蓋裂発生だけでなく、他の先天性疾患についても把握することを目的とする。

(2) ベトナムにおける胎状奇胎および絨毛癌患者の発生についての調査と、胎状奇胎管理についての教育と登録システムの導入を目的とした。

3. 研究の方法

(1) 口唇口蓋裂についてベンチェ省での発生頻度がどのように推移したかを調査することで、多くの第2、第3世代が居住する同地域における本症の現状を把握するために、ベンチェ省児童保護育成委員会・人口調査部が毎年各戸訪問等によって行っている記録より、総出生数と口唇口蓋裂児出生数を調査した。近年における発生頻度の差異を調べるため、1993～1999年（1990年代）および2000～2006年（2000年代）の2群に分け、Wilcoxonの順位和検定を行った。

また、かねてから調査している日本人（東海3県：愛知県・岐阜県・三重県）の同時期における発生頻度を合わせて示し、同様の検定を行った。さらに、ベトナム・ベンチェ省と日本・東海3県との間で2群の差の有無について検討を行った。また、2008年12月に現地において疾患のモニタリング予防センターが設立され、これを機会に、厚生労働科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）「先天異常モニタリング・サーベイランスに関する研究」平成16年度研

究報告書に記された 33 のマーカー奇形についても継続的な調査を依頼した。今回はベンチエ省の中央病院であるグエンディエンチュウ病院のカルテより 2008 年のマーカー奇形の発現数を調査した。

(2) ベトナム南部ベンチエ省にあるグエンディエンチュウ病院をモデル病院として調査を行った。毎年の訪問による調査では、年間分娩数、母体年齢、胎状奇胎患者数、胎状奇胎からの続発症（侵入奇胎および絨毛癌）患者数を調べた。診療内容については、胎状奇胎診断方法、妊娠ホルモンである hCG 検査方法、病理検査方法も毎年確認調査を行った。教育に関しては、病院の医師および看護スタッフが理解を深められるように、独自にベトナム語および英語の胎状奇胎に関するパンフレットを作成し、胎状奇胎の疫学、分類、診断法、検査法および治療について講演を行った。

4. 研究成果

(1) ベトナム・ベンチエ省と日本・東海 3 県との比較において、1990 年代では発生頻度に統計学的に差が見られたが ($p=0.002$)、2000 年代では差が見られず ($p=0.631$)、2000 年以降のベンチエ省の発生頻度の低下傾向が大きいことが推測された。さらに、1990 年代と 2000 年代の発生頻度を比較した分析結果では、東海 3 県では統計学的に有意な差が無かったが ($p=0.391$)、ベンチエ省において統計学的に有意な差が認められた。 ($p=0.003$)。 (図 1、表 1)



図 1 口唇口蓋裂発生頻度の年次推移

表 1 ベンチエ省および東海 3 県における口唇口蓋裂発生頻度

年	ベトナム・ベンチエ省			日本・東海 3 県		
	口唇口蓋裂患者数	総出生数	発生頻度 (%)	口唇口蓋裂患者数	総出生数	発生頻度 (%)
1993	97	27698	0.350	96	67688	0.142
1994	86	26912	0.320	75	64447	0.116
1995	82	26226	0.313	94	62853	0.150
1996	72	25046	0.287	100	61912	0.162
1997	69	23868	0.289	101	63079	0.160
1998	65	21244	0.306	78	57890	0.135
1999	68	20508	0.332	69	54807	0.126
1990年代	539	171502	0.314	613	432246	0.142
2000	43	19890	0.216	73	60264	0.121
2001	42	19527	0.215	110	61856	0.178
2002	48	20371	0.236	68	48491	0.140
2003	24	20910	0.115	90	53896	0.168
2004	Not available	Not available	Not available	73	49914	0.146
2005	23	15291	0.150	73	46793	0.156
2006	17	15126	0.112	57	43316	0.132
2000年代	197	111115	0.177	544	364330	0.149
総計	736	222617	0.280	1157	796576	0.145

* ベンチエ省全体における出生数

** 東海 3 県に所在する調査対象分娩施設における出生数

ベトナム南部・枯葉剤散布地域であるベンチエ省において口唇口蓋裂児の発生頻度は近年低下していることから、同地域に住む第 2、第 3 世代の口唇口蓋裂発生頻度は低減していることが推測された。枯葉剤と先天異常疾患発生の因果関係については未だ確定していないが、本研究結果の原因として、枯葉剤の影響が軽減している可能性があることも否定できない。同地域の本症出生率が低下した他の原因としては、近年のベトナム経済・医療状況が改善していることにより母体環境が向上したことも考えられる。そのため、今後の研究において、口唇口蓋裂のみならず、他の先天異常疾患について調べるのが現在および今後の世代への影響を推測する上で、重要になると考えられる。

そこで、2008 年のグエンディエンチュウ病院における奇形発生をマーカー奇形に限定して検索したところ、出生数 6390 例（男児 3263 例、女児 3127 例）のうち、マーカー奇形は水頭症 8 例、口唇口蓋裂 7 例をはじめ全体で 47 例 (0.74%) に認めた。(表 2)

表2 マーカー奇形の発生率
 総出生数：6390（男児：3263、女児：3127）

マーカー奇形	発生数	発生率(%)
1 無脳症	5	0.08
2 脳瘤・脳髄膜瘤	1	0.02
3 水頭症	8	0.13
4 小頭症	0	0.00
5 単前脳胞症	0	0.00
6 小眼球症	1	0.02
7 小耳症	0	0.00
8 外耳道閉鎖	0	0.00
9 口唇裂	2	0.03
10 口唇口蓋裂	7	0.11
11 口蓋裂	2	0.03
12 顔面裂	1	0.02
13 二分脊椎	0	0.00
14 食道閉鎖	0	0.00
15 臍帯ヘルニア	4	0.06
16 腹壁破裂	6	0.09
17 直腸肛門奇形	2	0.03
18 尿道下裂	0	0.00
19 膀胱外反	0	0.00
20 性別不分明	0	0.00
21 多指	1	0.02
22 合指	0	0.00
23 裂手	0	0.00
24 上肢の減数異常	0	0.00
25 上肢の絞扼輪症候群	0	0.00
26 多趾	0	0.00
27 合趾	1	0.02
28 裂足	6	0.09
29 下肢の減数異常	0	0.00
30 下肢の絞扼輪症候群	0	0.00
31 ダウン症候群	0	0.00
32 軟骨無形成症	0	0.00
33 結合双生児	0	0.00
計	47	0.74

マーカー奇形は、外表奇形を中心としており、その診断に特別な機器を必要としないため、現地においても十分診断が可能であり、さらに日本でも同様の統計がとられていることより、その比較が可能である。今後は、グエンディエンチュウ病院内に設立されたモニタリング予防センターにおいてその対象をベンチエ省全体に拡大したうえで、継続的に調査を続ける必要があると考えられた。

(2)

① 調査

グエンディエンチュウ病院は、ベンチエ省最大の病院である。産婦人科の常勤医師は11人で病床は90床であった。年間分娩数はこの20年間で約2000件から3倍の約6000件に増えていたが、“ふたりっこ政策”によって母体平均年齢は29.8歳から27.4歳に若年化し(図2)、30歳代の分娩は低下していた(図3)。

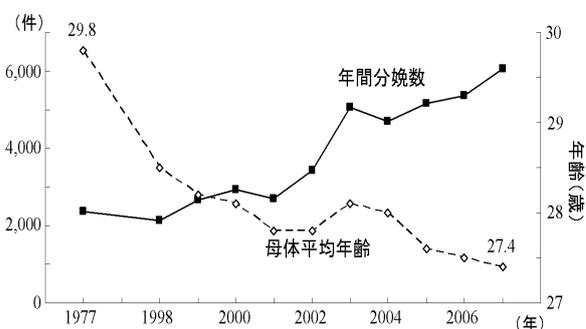


図2 分娩数と母体平均年齢

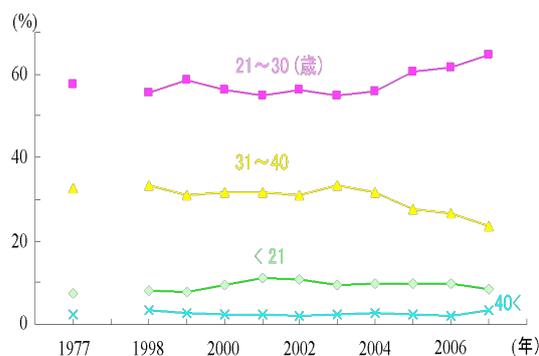


図3 母体年齢層の変化

胞状奇胎は、分娩数が増加しているにもかかわらず、患者数および発生率ともに低下傾向であった(図4)。胞状奇胎は母体年齢が高いと発生率が高いため、母体の低年齢化が原因の一つと考えられた。また、ベトナムの医療も発達しており、日本や欧米と同様、早期の胞状奇胎が流産として治療されることによる見かけ上の減少も原因と考えられた。

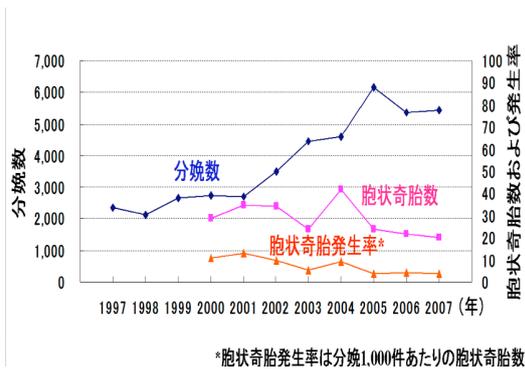


図4 胎状奇胎患者数と発生率の推移

② 教育および登録システムの導入

胎状奇胎患者の治療については、除去術を2回行い、hCG値を定期的に検査し、術後5週間後に1,000mIU/ml、または8週間後に100mIU/ml、または20週間後にカットオフ値以下になっていない場合には、続発症を疑い、精査および治療可能である大病院に紹介するよう指導した。2000年から2008年までの胎状奇胎患者数は249人で、198人は初回治療のみで治癒したが、20人が通院しなくなり、20人が続発症を発症した。続発した場合、患者はホーチミン市にあるトゥーズー病院に紹介されていた。13人は侵入奇胎、5人は絨毛癌と診断され、治療を受けた患者はすべて治癒していた。(図5) 我々の教育システムの効果が現れていると考えられた。

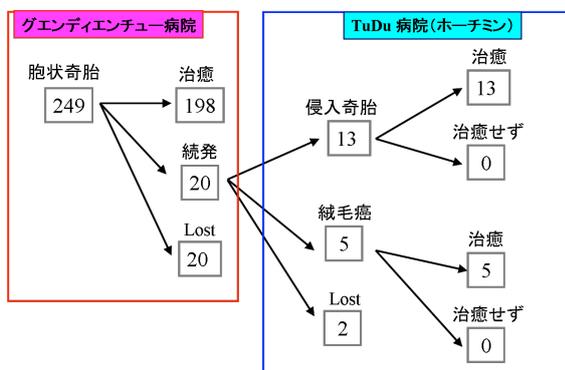


図5 胎状奇胎患者の予後調査

胎状奇胎患者の登録に関しては、これまで行われてこなかったため、毎年の訪問時に患者数の調査を行うことによって発生数を把握

してきたが、臨床業務上は、胎状奇胎患者観察用の外来記録用紙を作成し、手術方法やhCG値の推移について記載と一覧把握できるようになってきていた。そこで、すべての胎状奇胎患者が把握できるように、エクセルファイルを作成し、2009年1月より入力作業を開始することができた。

グエンディエンチュウ病院をモデルとした、胎状奇胎患者の管理・登録業務および診断・治療に関する教育は、成功していると考えられる。今後は、ベトナム全土に拡大することによって、ベトナムにおける絨毛癌撲滅につながられると考えられる。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計1件)

Uetani M, Jimba M, Niimi N, Natsume N, Katsuki T, L.T.T. Xuan, Wakai S: Effects of a long-term volunteer surgical program in a developing country: the case in Vietnam from 1993 to 2003., Cleft Palate Craniofac J, 43(5), 616-619, 2006.

[学会発表] (計1件)

上谷 美幸, 新美 照幸, 夏目 長門, 三古谷 忠, 中村 典史, 松田 光悦, 柳澤 繁孝, 香月 武, ベトナム南部・枯葉剤散布地域における口唇口蓋裂児出生率の年次推移, 第32回日本口蓋裂学会総会・学術集会, 2008.05.28, 広島.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

新美照幸 (NIIMI TERUYUKI)
愛知学院大学・歯学部・講師
研究者番号: 60291762

(2) 研究分担者

夏目長門 (NATSUME NAGATO)
愛知学院大学・歯学部・教授
研究者番号: 90183532

香月 武 (KATSUKI TAKESHI)

愛知学院大学・口腔先端科学研究所・研究員
研究者番号: 70038868

(3) 連携研究者

平原史樹 (HIRAHARA FUMIKI)
横浜市立大学・大学院医学研究科・教授
研究者番号：30201734

後藤昌昭 (GOTO MASAOKI)
佐賀大学・医学部・教授
研究者番号：10145211

吉川史隆 (KIKKAWA FUMITAKA)
名古屋大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号：40224985

井篁一彦 (INO KAZUHIKO)
名古屋大学・医学部附属病院・准教授
研究者番号：60303640

梶山広明 (KAJIYAMA HIROAKI)
名古屋大学・医学部附属病院・講師
研究者番号：00345886

山本英子 (YAMAMOTO EIKO)
名古屋大学・医学部附属病院・助教
研究者番号：10432262

柳澤繁孝 (YANAGISAWA SHIGETAKA)
大分大学・名誉教授
研究者番号：90053222

今井 裕 (IMAI YUTAKA)
獨協医科大学・医学部・教授
研究者番号：80114239

山田守正 (YAMADA MORIMASA)
藤田保健衛生大学・医学部・講師
研究者番号：00121450