

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 6月 3日現在

機関番号：33902

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2010～2012

課題番号：22406028

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（和文）：枯葉剤散布地域であるベトナム・ベンチェ省における先天異常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、母体環境の向上などが考えられる一方、出生前診断の普及によりわずかな奇形でも人工中絶が行われている可能性も考えられた。また、絨毛癌は、分娩数が増加しているにもかかわらず、低下傾向であった。早期の胎状奇胎が流産として治療されることなどが原因として考えられた。

研究成果の概要（英文）：Incidence of congenital anomalies in Ben Tre province has declined in recent years. The causes, decrease of the effects of defoliants, improvement of maternal environment can be considered. On the other hand the possibility that abortion was also considered. Chorionic cancer was a downward trend. Be treated at the stage of the hydatidiform mole was considered as a cause.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	3,000,000	900,000	3,900,000
2011年度	2,100,000	630,000	2,730,000
2012年度	2,100,000	630,000	2,730,000
年度			
年度			
総計	7,200,000	2,160,000	9,360,000

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-tetrachlorodibenzoparadioxin (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、口唇口蓋裂患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しうるが、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年以上を経過した現在、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、モニタリング調査としてこれらの調査を継続的に行うことの重要性を現地担当者に周知し、データ収集法、分類法につき教育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) 多くの第2、第3世代が居住する同地域における先天異常発生の現状を把握するために、ベンチェ省の拠点病院であるグエンディンチュー病院において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（表1）を中心とした調査を行った。同病院はベンチエ省全体の4割以上が出生しており、同病院での調査が省全体の指標になると考えられる。

表1 マーカー奇形

無脳症	尿道下裂
脳瘤・脳髄膜瘤	膀胱外反
水頭症	性別不分明
小頭症	多指
単前脳胞症	合指
小眼球症	裂手
小耳症	上肢の減数異常
外耳道閉鎖	上肢の絞扼輪症候群
口唇裂	多趾
口唇口蓋裂	合趾
口蓋裂	裂足
顔面裂	下肢の減数異常
二分脊椎	下肢の絞扼輪症候群
食道閉鎖	ダウン症候群
臍帯ヘルニア	軟骨無形成症
腹壁破裂	結合双生児
直腸肛門奇形	

(2) ベンチエ省の拠点病院であるグエンディンチュー病院をモデルとした、胞状奇胎患者の管理・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、ベトナムにおける絨毛癌撲滅につなげられるように、胞状奇胎の疫学、分類、診断法、検査法および治療について講演を行うことで、ベトナム全土に拡大する。

4. 研究成果

(1) 2008年から2011年の間にグエンディンチュー病院で出生したマーカー奇形は126例であり、詳細は、表2のとおりである。

表2 年別発生数

マーカー奇形	'08	'09	'10	'11	計
無脳症	5	2	4	2	13
脳瘤・脳髄膜瘤	1	0	0	1	2
水頭症	8	5	6	6	25
小頭症	0	0	0	0	0
単前脳胞症	0	0	0	0	0
小眼球症	1	0	0	0	1
小耳症	0	2	0	0	2
外耳道閉鎖	0	0	0	1	1
口唇裂	2	4	3	1	10
口唇口蓋裂	7	3	1	6	17
口蓋裂	2	1	0	1	4
顔面裂	1	0	0	0	1
二分脊椎	0	0	0	0	0
食道閉鎖	0	0	0	0	0
臍帯ヘルニア	4	2	3	2	11
腹壁破裂	6	0	0	2	8
直腸肛門奇形	2	2	0	1	5
尿道下裂	0	0	0	0	0
膀胱外反	0	0	0	0	0
性別不分明	0	1	0	0	1
多指	1	7	0	0	8
合指	0	0	0	0	0
裂手	0	0	0	0	0
上肢の減数異常	0	2	0	0	2
上肢の絞扼輪症候群	0	0	0	1	1
多趾	0	0	0	1	1
合趾	1	0	0	0	1
裂足	6	0	0	0	6
下肢の減数異常	0	0	0	0	0
下肢の絞扼輪症候群	0	0	0	0	0
ダウン症候群	0	3	1	1	5
軟骨無形成症	0	0	0	0	0
結合双生児	0	0	0	1	1

最も多かったのは、水頭症の25例で、以下口唇口蓋裂17例、無脳症13例と続いた。小頭症など4年間で1例も発生しなかった奇形も認められた。

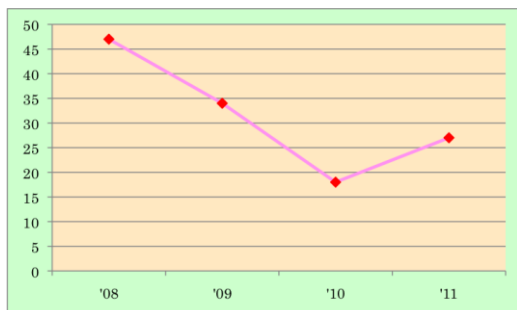


図1 マーカー奇形の発生数（例）

年次推移（図1）においてマーカー奇形は2009年、2010年と発生数が低下していたため、同病院における先天異常診断に至る流れを調査した。年間7000件程度の分娩に対し、産婦人科医10名、助産師45名で対応しており、通常分娩は助産師のみにて対応していた。1日平均約20例を4台の分娩台で行い、先天異常のスクリーニングも助産師が行っていた。助産師が異常と判断した場合は、産婦人科医が診察し、治療が必要な場合に小児科へ依頼しているとのことであったが、助産師がスクリーニングで異常がないと判断した場合は、産婦人科医や小児科医の診察を受けることなく退院していた（図2）。この診療システムは、同病院独自のシステムではなく、多くの病院が同様のシステムで行っているとのことであった。助産師への聞き取り調査では、ほとんどが口蓋裂を見た事が無く、年間7000件程度の出生に対し、口蓋裂が0例または1例と極端に少なかったことも、口腔内の診査が十分でなく、助産師のスクリーニングの段階での見落としがあり、診断をする医師への受診に至っていない症例がある可能性が示唆された。

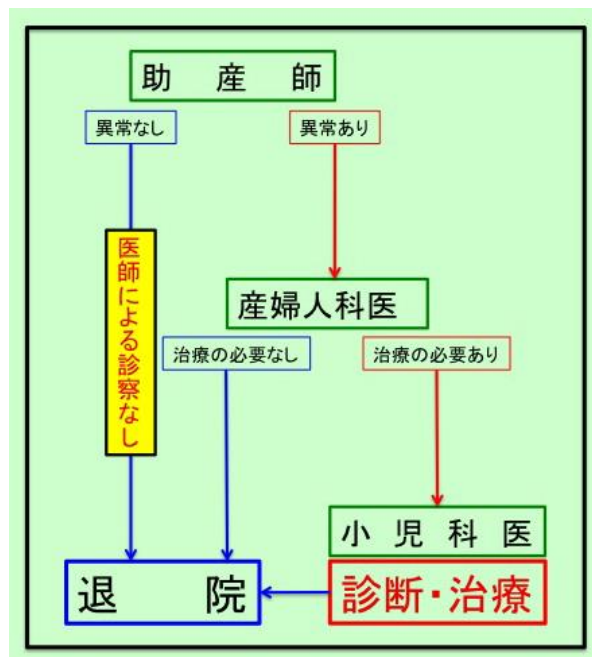


図2 グエンディンチュー病院における診療システム

診療システムの変更は困難であるため、これまで小児科医、産婦人科医に対して行ってきた先天異常の病態、診査法のレクチャーを助産師に対しても行い、助産師のスクリーニング精度を上げる事で、より信頼性の高いデータの収集を図った。

2011年には発生数の上昇を認めたが、マーカー奇形で27例（0.35%）、先天異常全体で43例（0.56%）と一般に3～5%言われている先天異常発生率と比較すると少ないものであった。産婦人科医への聞き取り調査では、近年超音波による出生前診断が普及し、異常が発見された場合、たとえ、口唇口蓋裂のような軽度の先天異常であっても、社会保障が充実しておらず、まだ貧しい人々の多いベンチェ省では、治療の費用が家計を圧迫するため、より安価な中絶を選ぶケースも多いとのことであり、この事も発生率減少の要因と考えられた。今後は出生前診断とその後の経過についての実態調査が必要と考えられた。

(2) グエンディンチュー病院のあるベンチェ省では胎状奇胎患者の管理・登録業務は十分行われており、ホーチミンやハノイなど大都市圏でも普及してきている。今後は現地行政担当者を通じ、各地方への普及をはかっていきたい。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[学会発表] (計4件)

- ① 新美 照幸, 井村英人, 大野磨弥, 藤原久美子, 夏目長門, ベトナム・ベンチェ省における先天異常スクリーニング法, 第24回日本小児口腔外科学会総会・学術大会, 2012.11.24-25, 名古屋
- ② 新美 照幸, 井村 英人, 大野 磨弥, 藤原 久美子, 夏目 長門, ベトナム・ベンチェ省における先天異常診断法の実態調査, 第36回日本口蓋裂学会総会・学術集会, 2012.5.24, 京都.
- ③ 新美 照幸, 藤原 久美子, 井村 英人, 南 克浩, 古川 博雄, 鈴木 聡, 加藤 大貴, 夏目 長門, ベトナム社会主義共和国ベンチェ省における先天異常モニタリング調査 2009年分の調査より, 第54回日本口腔科学会中部地方部会, 2011.10.1, 名古屋
- ④ 新美 照幸, 藤原 久美子, 井村 英人, 吉田和加, 南 克浩, 古川 博雄, 鈴木 聡, 加藤大貴, 夏目 長門, ベトナム社会主義共和国ベンチェ省における先天異常発生調査 2009年調査実施分, 第35回日本口蓋裂学会総会・学術集会, 2011.5.25-26, 新潟.

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

(3) 連携研究者

吉川 史隆 (KIKAWA FUMITAKA)
名古屋市立大学・医学研究科・教授
研究者番号: 40224985

井篁 和彦 (INO KAZUHIKO)
名古屋大学・医学部付属病院・准教授
研究者番号: 60303640

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

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

梶山 広明 (KAJIYAMA HIROAKI)
名古屋大学・医学系研究科・講師
研究者番号: 00345886

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

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

藤原 久美子 (FUJIWARA KUMIKO)
愛知学院大学・歯学部・講師
研究者番号: 60404737

井村 英人 (IMURA HIDETO)
愛知学院大学・歯学部・非常勤講師
研究者番号: 10513187