

I PCSグローバルアセスメント（概要仮訳）¹

1. 本文書の目的と視点

野生生物やヒトの内分泌系の生理的な機能に影響を及ぼすような、一連の化学物質の曝露で引き起こされ得る有害事象について、この20年間、科学的な関心や人々の論議の増大がみられた。こうした内分泌かく乱化学物質（EDCs）に曝露されることについての懸念は、つぎの3つの理由を根拠としている。すなわち、1）ある種の野生生物、魚類、あるいは生態系で、しかるべき有害影響が観察されたということ、2）特定の内分泌腺に関連したヒトの病気の発生率が増加したということ、そして、3）環境中のある種の化学物質に曝露された実験動物に「内分泌かく乱」現象が観察されたということ、などである。これらの懸念は、多くの国々の政府、あるいは国際機関、学会など科学領域の諸組織、化学・製造工業界、および関心のある一般の人々のグループを刺激して、調査研究計画の立案、討議集会やワークショップの企画がなされ、さらにEDCs関連の問題提起や判断を行うための専門家グループや委員会組織が結成されるに至った。これらのワークショップや集会組織での議事録の多くはすでに出版されており、本報告書の背景資料となっている。

しかしながらこの問題に関して不確実な点はその後も解消されず、懸念がさらに高まっているに及んで、国際化学物質安全計画（IPCS）は、ヒトや実験動物、野生生物の諸種の環境に於ける内分泌かく乱化学物質作用に関する客観的な科学的現状のグローバル・アセスメント、すなわち地球規模での評価を提供することを要請されるに至った。このアセスメントは、すでに刊行された評価文献など既存の文書に基づいて行われるが、次のようなことを意図していない。すなわち、1）環境への曝露によりかく乱される可能性をもつすべての内分泌系を包括的に論ずるものでも、2）EDCsを検出する試験方法の評価をおこなうわけでも、3）リスク評価やリスク管理の問題点となる取り組みについて論じようということでもない。むしろ、環境への曝露と有害影響の関係が、内分泌かく乱作用メカニズムを介して起こることを示したか（=もしくは仮定した）ピア・レビュー（=専門家による事前文書評価）の行われている世界中の学術文献に照準を合わせてそれらを対象とした。内分泌かく乱作用は本来トキシコロジー（毒性学）のエンドポイントではなく、有害な結果をもたらす機能的な変化と考えられる。（こうした事柄を考慮して）この報告書の目的を明確にするために、Weighbridge会議（1996年）の定義を多少修正したものをを用いることとした。そこでは内分泌かく乱をつぎのように少し広い意味で定義している。

“内分泌かく乱化学物質は、内分泌系の機能を変化させることにより、正常な生物やその子孫または、集団の一部もしくは全体の健康に有害な影響を及ぼす外因の化学物質または、混合物である。” そして、

¹ IPCS. “Global Assessment of the State-of-the-Science of Endocrine Disruptors” (WHO/PCS/EDC/02.2). 2002. の “executive summary” の概要を仮訳した。

“潜在的な内分泌かく乱化学物質は、正常な生物や子孫または、集団の一部もしくは全体の健康に内分泌かく乱作用を導くかもしれない性質を持っている外因性の化学物質または、混合物である。”

EDCsについての関心は、様々な条件下で、多様な結果を導きだす膨大な数の幅広い調査研究を生み出すに至った。しかし野生生物やヒトの健康影響について、単一の研究から、特定の化学物質の曝露結果と関連させるのに必要な情報をすべて引き出すことは滅多にできることではない。従って、関連したすべての知見を評価することが重要となる。膨大なデータセットを評価するための当評価報告書のユニークな特徴は、(問題解決のための体系的な) 枠組みを提供することと、EDCs曝露と特定の結果との因果関係を判断するために、客観的な基準を使用することである(第7章参照)。

第2章では、曝露結果の問題、用量—反応相関、天然ホルモンと植物エストロジェン、といった決定的な包括事象について述べるが、そのうちのいくつかは、極めてEDCsに関連した問題点である。

第3章では、内分泌系に関する背景となる情報、ホルモンの役割などを説明し、さらに種々の作用機序に沿って化学物質の例を挙げながら、内分泌かく乱が惹起される可能性を述べた。とりわけ脊椎動物の内分泌系ならびに視床下部—下垂体—性腺軸、視床下部—下垂体—副腎軸および視床下部—下垂体—甲状腺軸について重点をおいた。

野生生物(第4章)やヒト(第5章)に有害影響を起こす可能性については、主に生殖や性の発育と機能に焦点をあてつつ、免疫系、神経系、甲状腺機能の変化、さらにホルモン関連のがん発生の可能性に言及した。尚、世界中の異なった地域における、何らかのEDCsの曝露が起こったことを示唆しているデータ・セットを選びだし、第6章におけるEDCsの曝露に関する記述に沿って、それらについての検討も行った。

前述したように、第7章ではEDCs曝露と特定の有害性との因果を関係づける科学的客観的評価を導く構造的な方法で、膨大なデータセットから全体的な情報を評価する枠組みについて述べる。第8章では結論と全体的研究課題を作表した。

2. 内分泌系の作用機序

EDCsが複数の作用メカニズムを介して複数の部位に作用していることが研究によって明らかになってきた。受容体を介したメカニズムがもっとも注目されているが、その他のメカニズム(例えばホルモンの合成系とか、輸送系、あるいは代謝系)を介した作用も同じように重要であることも分かってきた。EDCs曝露と多様な生物学的帰結との間のきわめて密接な関連性が報告されているが、その作用メカニズムは充分には明らかではない。このことは、EDCs曝露の直接及び間接的な影響、あるいはEDCs曝露の一時

的あるいは二次的影響の区別を困難にしている。そのことは同時に *in vitro* (=試験管内) 試験から求められたデータから *in vivo* (=個体レベルの) での効果を外挿すること、さらには実験動物データをヒトへ外挿することにはかなりの注意が必要であることを意味している。観察された影響がEDCs暴露の結果として内分泌系を介したメカニズムで起こる際の条件を特定するには多くの検証データを収集する必要がある。本報告書は内分泌系を介したメカニズムの影響を推定する根拠として用いられるべきさまざまな基準について概観する(第3.16節参照)。

EDCs作用メカニズムについての全般的な知見が不足しているにもかかわらず、作用メカニズムが内分泌機能のかく乱に明らかに関連している例や、最終的に *in vivo* で影響を及ぼしている例がいくつかある(第3.12節参照)。これらの例は、次の重要な問題点を描きだしている。

- ・ 内分泌系の「プログラミング」が行われている期間における暴露は、刺激/抑制の信号に対する機能あるいは感受性を恒久的に変化させるおそれがある。
- ・ 成年期の暴露は、生理的な恒常性機構(ホメオステシス)によって補われることにより、深刻なあるいは顕著な影響を表さない可能性がある。
- ・ 同程度の内分泌信号でも、発育段階の時期の違いや、季節の違いなどにより、異なった効果を生ずることがある。
- ・ 内分泌系の異なる要素間の交差作用(クロストーク)により、影響が現れると推測された以外の内分泌系組織に予期し得ない結果が生じる可能性もある。

ホルモン反応に関連する初期の分子変化についてのかかなりのデータがあるが、それらの分子事象と、健康に有害影響を及ぼす潜在的な可能性との間の関係についてはほとんど分かっていない。したがってそのようなデータが得られるようになるまでは、それが内分泌系を介した有害影響によるとは言い難く、議論の余地がのこることになる。

3. 用量—作用相関

用量—作用相関の問題は、EDCsに関する問題でおそらくもっとも矛盾の多い点である。その理由の一つはEDCsがしばしば自然に分泌されるホルモン影響に擬似的に作用するか、あるいはまた拮抗的に作用を打ち消すことにもとづいている。これらのホルモン(しばしば外因のEDCsより強力)は、生理的機能濃度であり、EDCsの用量—作用を考慮することは内分泌系に直接作用しない他の環境化学物質の場合と異なっている。EDCsの低用量影響報告は、非常に問題が多く重大な研究題目である。用量—作用関係は、化学物質や内分泌メカニズムが異なると変わりがちである。暴露時期は、EDCsの

用量-作用関係を理解する上で非常に重要である。これは発生、生殖、免疫、神経効果と同様、野生生物とヒト、およびがんについてもあてはまる。暴露時の年齢が既知のリスク要因であるという例が多数文献に記載されている。

4. 野生生物における影響

いくつかの野外および実験室での研究で、特定のEDCsに暴露するとある種の野生生物種や個体群に有害影響を及ぼすことが示されている。これらの影響は生理的な範囲の性的行動における微妙な変化から、恒久的に影響する性の分化に至るまで様々である。データの多くは欧州および北米から報告されている。水生種（食物連鎖の頂点にいる）はほとんどが影響を受けているが、陸生種においても影響が観察される。ある種において観察される有害影響は内分泌系を介しているが、多くの場合暴露と内分泌かく乱作用を結びつける因果関係は分かっていない。以下に例をあげる。

哺乳動物：有機塩素系殺虫剤（ポリ塩化ビフェニル（PCBs）、ジクロロジフェニルジクロロエチレン（DDE））は、バルチックアザラシの生殖や免疫機能に有害影響を及ぼし、顕著な個体数の減少が示された。これらのアザラシの内分泌系に有害作用がみられるが、正確な作用メカニズムは不明のままである。

鳥類：ジクロロジフェニルトリクロロエタン（DDT）に暴露された餌を食べた鳥で卵殻薄化や生殖腺の発育に変化が見られ、その結果個体数の減少が観察されている。胚の奇形（五大湖胚芽大量死・水腫・奇形症候群（GLEMEDS）として）が魚を餌とする鳥に見られ、直接PCB暴露と関係しているが内分泌機能との正確なつながりは不明である。

爬虫類：アポプカ湖（米国フロリダ州）への漏出が推測されている農薬は、ワニの一種のアリゲータの個体数を減少させる可能性のあるEDCsの例としてよく知られている。内分泌のホメオスタシスを壊す高レベルの種々の有機塩素系殺虫剤汚染物質を原因とする多様な生殖腺や発育の異常が観察された。汚染物質が誘導した内分泌かく乱作用を説明するためいくつかの仮説が提案されたが、正確な原因は不明である。

両生類：全世界の生息地で汚染のない地域および汚染された地域の双方で両生類の個体数減少が観察された。目下のところEDCsを作用因とするにはデータが不十分である。

魚類：製紙・パルプ工場廃水や汚水処理排水に含まれる化学成分が生殖に関する内分泌機能に有害影響を及ぼし、生殖機能の発育を変化させることが広く立証されている。様々なメカニズム（例えば、ホルモン-受容体相互作用、性ステロイド生合成による阻害効果、下垂体機能の病的変化）に関連しているが、詳細な作用機序や原因となる化学物質はほとんど分かっていない。

無脊椎動物：海洋腹足類がトリブチルスズ（TBT：船底防蝕塗料）に暴露されると、それら環境汚染物質の暴露に起因した、内分泌系を介した無脊椎動物の有害影響が明瞭な形で発生する。TBT暴露による海洋腹足類の雄化現象は、腹足類の世界的な減少をきたすにいたっている。ここでの内分泌メカニズムは、おそらく、変化したアロマトラーゼ作用を通して亢進したアンドロジェンレベルに関連している。

野生生物研究は、ヒトへのEDCs暴露の“見張り役”として提案された。しかしながら、それらは少数の野生生物種のみ焦点をあてた研究になるので、広範な野生生物にたいしてEDCsの反応を予測する注意を怠らないようにすることが必要である。しかも、野生生物についてのEDCsによる影響の可能性については、個体に焦点を当てがちだが、生態学的リスク評価では、個体集団や群集単位に焦点をむける必要がある。しかし生殖による再生産能や集団の維持能への有意な有害性を定量的分析することは難しい。全体的に、現在の科学的知見は野生生物において観察されたある有害性がEDCsとして機能する化学物質に起因するという検証はある。しかしながら、多くの場合、因果関係に結びつく検証は弱く、ほとんどの影響は、化学物質の汚染度が高い地域で観察されたものである。

5. ヒトへの健康影響

ヒトのデータ解析についての関心は高まっているが、EDCsを含む化合物に低用量（例えば、一般的な集団で測定されたレベル）で暴露されることと健康への有害影響についての因果関係を直接結びつける確かな検証はない。データ収集期間がしばしば異なること、異なる実験計画や異なる暴露条件のため、ヒトについての様々な研究結果を比較したり、統一的に理解したりすることは困難である。暴露データが完全に欠けていることもよくある。成人になった後に機能的な影響を引き起こすような、発生臨界期での暴露データが欠損している場合などは特に問題である。更に問題な点は、内因性ホルモンや植物エストロジェンの濃度や効力の方が、外因性の化学物質の効力より一般にずっと高いことである。このような（この問題の理解の）困難にもかかわらず、EDCs暴露は健康に有害影響を及ぼすと示唆され、懸念は持続している。以下の例は、そうした危惧を示している。

生殖影響：数カ国でヒトの精子についての精子機能の低下が（1930年代から）報告されている。各国内でも国家間各々にも精子数には明らかにかなりの変動があるが、精子機能の低下とEDCs暴露の直接の因果関係を確実に指摘するデータはない。これまでの研究は朔行的に行われている。これに対する現在ある限りのそれら全体をみたメタアナリシスは異なった結果を示しており、一致をみしていない。仮に精液の質的低下があったとしてもそれを内分泌かく乱作用とする必要はない。ヒトや実験動物研究で、高濃度のある種の環境化学物質への暴露が、繁殖能を障害し、自然流産の発生率を増加させることが知られているが、（それと）内分泌かく乱作用との関係は推測の域をでない。男女比の減少（男子の減少）は多くの地域や国々で記録されており、そうした変化は、何らかの未確定の外的要因にもとづいているとされている。しかしそのメカニズムは明らかでない。男性生殖器

の発育異常頻度の一時的増加、特に停留精巣や尿道下裂、が報告されているが、これへのEDCs暴露の役割は明らかでない。多数の化学物質が内分泌メカニズムを介して男性生殖管の発達にかく乱を起こし得るとの実験データは示されている。

子宮内膜症：特定のEDCs暴露が子宮内膜症に関連しているとする報告があるが、研究そのものはまだ確定的とは云えない。

思春期早発症：思春期に対するEDCsの影響が懸念されてきたが、もしそうだとすればその作用メカニズムが、また栄養状態のような（これに関係することの知られている）他の要因の役割なども、明らかにされる必要がある。

神経機能：ヒトや実験動物研究データは、あるEDCsへの暴露（特に胎生期暴露）が神経系の発達や、神経内分泌機能、および行動に有害影響をもたらすことを明瞭に示している。いくつかのこれらの影響は、甲状腺や神経伝達物質機能の変化による影響のように見えるが、多くの場合内分泌メカニズムは示めされていない。類似の影響は発生における神経毒性を誘発する化学物質暴露によっても見られるが、それらに内分泌影響は知られていない。

免疫機能：特定のEDCsを含む環境化学物質への暴露により、ヒトや動物の免疫機能に有害な変化を起こすことが示されている。しかしながら、そのような有害作用を受けた機能が内分泌系を介したメカニズムによるものかどうかは不明である。

がん：ホルモン高感受性組織における次にあげるような特定のがんの発生率の一時的増加は、産業の発達した国々の多くの地域で、一般集団がEDCsに広く暴露されてヒトの健康に有害影響を受けたことの証明としてよく引き合いに出される。これらの増加は進歩した診断技術によって増加したものと説明することはできず、こうした傾向は産業化学物質の使用の増加とか、それらの環境への放出に概ね併行している傾向がある、との批判の声が高まっている。

乳がん：多くのヒト疫学研究や実験室での研究は、環境におけるEDCsが乳がんのリスクの増加に関係しているかどうかを判定することに向けられているが、近年の科学領域の事象で、環境中のEDCs暴露と乳がんの危険度の増加との直接的因果関係を支持するものはない。しかしながら、最近の研究では、成人女性のEDCs暴露レベルを測定している。そこでは発生臨界期の暴露データが欠けている。現在乳がんの危険性がある成人女性は、有機塩素剤の汚染物質レベルが高かった20世紀中頃、胎内で、あるいは幼児期、小児期、思春期に外因性のEDCsに暴露されていたかも知れない。

子宮体がん：限られた現在あるデータからは、子宮体がんにおけるEDCsとの因果関係を支持するものはない。

精巣がん：いくつかの国々で、精巣がん発生率の一時的な増加が報告されているが、発生率は、国によってかなり異なっている。北欧諸国では1910年頃、イングランドやウェールズ地方では多少より早くにリスクが上がり始めた。そのため、単に20世紀中頃以降に導入された化学物質によるものであるということとはできない。停留精巣や尿道下裂の発生率が精巣がん発生率の地理的変動と似ていることやこれらの条件が発生において関連していることを示唆する根拠がある。しかしながら、臨界期のEDCs暴露データが欠けている。

前立腺がん：少数の限定的な研究では、特定の農薬や有機塩素剤暴露と前立腺がん発生率の増加が関係しているが、多くの研究で関連性はないとされており、そのメカニズムはわかっていない。

甲状腺がん：EDCs暴露と甲状腺がんの直接の関連は証明されていない。

概括すると、EDCs暴露によるヒトの機能（特に生殖・発生機構）への考えうる損傷の生物学的蓋然性は、内因性および外因性ホルモンの既知の影響が多くの（損傷）過程の背景にあることを考慮するならば、強そうにもみえる。さらに、EDCsに暴露された野生生物や実験動物に有害であったという事実そのものが、ヒトへの危惧を意味している。ある地域で（ある影響について）、起こりがちなヒトの健康上の変化はこの重要性を保証するために充分であり、この地域の研究優先度を高めるが、他方、EDCsに関係ないメカニズムもまた調べる必要がある。

6. 暴露

観察されたヒトや、または、野生生物への有害影響がEDCsに関係しているかどうかを決定する際の弱点は、しばしば適切な暴露データがないことである。データは、偶発的に高度暴露された集団に限られる。ほとんどの暴露情報は、欧州と北米における持続的な有機汚染物質の存在に焦点をあてている。ヒトや野生生物への暴露全体の大きさや傾向の資料は、限られている。考えうる暴露源は、汚染された食物、汚染された地下水、燃焼源および消費者用製品の汚染物を介したものである。発生臨界期の暴露情報は一般的に欠けている。暴露データセットはもっとも関係する体内暴露（血液、組織）より、主に様々な環境媒体（空気、食物、水）を介したものが多し。限られた例外としては、ヒトの母乳や脂肪組織試料がある。世界中で、膨大な資金、時間、努力を消費したにもかかわらず、ヒトや野生生物へのEDCs暴露評価の比較データセットは得られていない。このような情報は、野外研究や疫学研究において暴露-反応関係を適切に評価する上で、またこれらの相関を使って信頼できるリスク評価を生み出すために欠くことができない。

7. EDCs暴露による影響の証拠についての因果関係判断基準と重み

第7章は、EDCs暴露と健康上有害な事象との間に関係があるとしてそれを評価する体系的枠組みについて概要している。ここに挙げた例★は、懸念される化学物質と特定の有害性の因果関係について証明の強さを確認する広い範囲のデータ（または、その欠如）を説明するために選ばれた。これらの例は、多くの過程について、なんらかの決定的結論に達するためには不十分なデータでもあることを示している。しかしながら数例で、内分泌系を介した影響を保証するのに十分な根拠がある。

★例

仮説	物質	評価要素 ²					「証拠の重み」	
		時間的前後関係 ³	関連性の強さ ⁴	観察の一致性 ⁵	生物学的蓋然性 ⁶	可逆性の証拠 ⁷	仮説	EDC機構
ヒトでの子宮内膜症	TCDD PCBs	データなし	*	*	*	データなし	弱	中
ヒトの神経行動発達障害	PCBs	****	***	***	***	データなし	中	中
ヒトの免疫機能低下	PCBs TCDD	***	****	**	**	*	中	弱
ヒトの乳がん発生	DDT DDE PCBs	*	*	*	**	データなし	弱	弱
海の巻貝のインボセックス	TBT	****	****	****	***	****	強	強
バルチックアザラシの生殖機能減少	PCBs	***	**	***	***	****	強	中
トリのGLEMEDS	有機塩素(PCBs)	****	****	****	****	****	強	弱
水鳥の卵殻薄化	DDEほか DDT代謝物	****	****	****	***	****	強	中
アポプカ湖ワニの生殖異常	ジコホル 農業殺虫剤	****	***	***	***	**	中	中
オンタリオ湖のマス発生異常	Dioxin Coplanar PCBs	****	****	***	****	****	強	弱
イングランドの下水処理場排水に暴露された魚でのピテロゲン誘導	エストロゲン 様汚染物	****	****	***	****	**	強	強
オンタリオ湖での漂白クラフト紙工場排水に暴露された魚の生殖異常	漂白クラフト 紙工場排水	****	****	***	****	***	強	強

(了)

² 各判断基準に照らした、証拠の強さを弱い(*)から強い(****)に分類している。

³ 「強固性」(temporality)：原因と考えられる要因が疾病の発症に時間的に先行すること。

⁴ 「関連性の強さ」(strength of the association)：単位人口集団あたりの発症率、他に想定されるリスク要因の寄与率、問題のリスクに関連しうるリスク、用量反応曲線の形。

⁵ 「観察の一致性」(consistency of the observations)：文献において類似の結果が得られている頻度、様々な地域で見られるか、様々な種で類似の反応を示すか、各研究で用いられた用量は類似か。

⁶ 「生物学的蓋然性」(biological plausibility)：様々な研究領域において問題物質の作用メカニズムが支持されている。

⁷ 「可逆性の証拠」(evidence of recovery)：疑いのある物質への暴露を止めるか低減させることにより有害影響が可逆的に消失するか否か。