

第7章 内分泌かく乱化学物質を評価するための因果関係判断基準 — 枠組みの提案 —

7.1 緒言

内分泌作用を有する化学物質が、実験動物、野生生物集団およびヒトに有害影響を及ぼす可能性があるという仮説について、客観的かつ偏見のない評価を行うためには、あらゆる関連情報を体系的かつ組織化された方法で検討する必要がある。この課題の困難な点は、これまでなされた研究の量が膨大であること、単一の研究からでは野生生物およびヒトの暴露状況と特定の健康影響を関連付けるに足るすべての情報を揃えるのに無理があること、データが得られた状況が多様であること(例えば、実験条件の違い、多数のエンドポイントなど)にある。そこで、本章では、Bradford-Hill(1965)、Fox(1991)、Ankleyら(1997)が改訂した判断基準に基づく体系的な枠組みを、潜在的EDCsの暴露とそれによる健康影響との関連性の評価に用いることを提案している。重要な点は、こうしたアプローチをとる目的が、定量的メタアナリシス(Greenland, 1998)のような関連性の点推定ではなく、定性的メタアナリシス(Cookら, 1994)で行われているような異なる研究からの異なる結果をうまく調整するという点である。この枠組みが「暴露と影響」との因果関係の評価にどのように使えるか、また、その因果関係に内分泌系を介した事象が関わるか否かを説明するために研究例を収載した(表 7.1、表 7.2 参照)。これらの研究例は、本文書の他の章に詳しく記述されている。

この組織化された枠組みによるアプローチには、1) 科学的な不確実性が少なからずある、2) ある程度の科学的判断がある、3) 追加情報が得られれば評価は変化し得る、といった部分もある。このアプローチは、EDCs 研究に関連する不確実性を低減する重要なデータ欠落や必要とされる研究を特定し得る(第8章参照)。また、これらの評価は、総合的な科学の現状の定性的判定であることにも留意すべきである。これらは、ある特定の暴露条件と有害影響の可能性とを結びつけるような定量的な評価ではない。この枠組みの目的は、膨大かつ多様で場合によっては互いに矛盾しているデータセットを評価するための手段を提供することである。

第7章 略語表

AhR	芳香族炭化水素受容体
DDE	ジクロロジフェニルジクロロエチレン
DDT	ジクロロジフェニルトリクロロエタン
EDCs	内分泌かく乱化学物質
GLEMEDS	五大湖胚死亡・水腫・奇形症候群
Ig	免疫グロブリン
PCBs	ポリ塩化ビフェニル
PCDDs	ポリ塩化ジベンゾ-パラ-ジオキシン
PCDFs	ポリ塩化ジベンゾフラン
T4	チロキシン
TBT	トリブチルスズ
TCDD	2,3,7,8-テトラクロロジベンゾ-パラ-ジオキシン
TSH	甲状腺刺激ホルモン
USA	米国

る。それにより、重要な研究上の欠落部分が明らかになり、将来においては、より多くの情報に基づいた評価が推進されるであろう。このアプローチは必然的に、膨大な科学的証拠から因果関係をもとめるための調査において最も有用なものになる。このアプローチは、内分泌かく乱を疑わせるような、環境中の新たな兆候を特定する場合はあまり有用ではない。しかし、枠組みの構築は、知識の重大な欠落がどこにあるかを明らかにすることによって、因果関係の論拠をもとめる研究の指針となり得る。

7.2 提案された枠組みの構成要素

枠組みは、考察の対象となる仮説の明確な提示から始まる。この仮説には、二つの異なる要素が含まれている。第1には、検討対象である影響(例えば、特異的なヒトの病気、生態学的生物種の状況)は、個体あるいは集団に作用している推定上のストレス因子に関連する。第2には、ストレス因子への暴露が内分泌作用を介する事象を生じ、その事象が最終的には検討対象である影響を生じさせる。潜在的因果関係に関して科学的根拠を評価するためには、これらの要素について明確に述べる必要がある。科学的根拠の評価には、次の5つの視点を用いる。1) 時間的な関係、2) 関連の強さ、3) 観察の整合性、4) 影響の生物学的蓋然性、5) ストレス因子の減弱に伴う回復の証拠、である。この枠組みには、疫学的条件で因果関係の古典的要素である関連の特異性という視点は含まれていない。なぜなら、調査対象である影響のいくつか(例えば、精液の質)は自然界においてほんの先端の部分に位置し様々な要因によって左右されること、生物学的蓋然性の構成要素は、作用機序と影響との関連性(例えば、魚でのエストロゲン類似作用とビテロゲニンの誘導)もカバーするので必然的に特異性も扱うことになるからである。

1) 時間的な関係という視点からは、検討対象である影響の原因と推定される現象が、生理学的状態や有病率や集団の健康状態の変化に先だって存在したかどうかを調べる。いつ暴露が始まったかという情報はしばしば欠落しているが、暴露の時間的なパターンが観察された影響より時間的に先立っている例はいくつかある。

2) 関連の強さという視点では、a)ある集団内の影響発生率、b)他の既知のリスク要因がその発生率に寄与した度合い、c)検討対象となっている暴露に関係づけられるリスク、d) 実験室あるいは集団を対象とした調査からもとめられた用量-反応曲線の形状について検討する。

3) 観察の整合性という視点では、特定の科学文献で、ある結論と背反するような結論がどの程度の頻度で出されているかを調べ、明らかとなったすべての不一致点について議論する。ここでは、結果が複数の地理的領域からのものであるか、複数の生物種が同じように反応し得るのか、調査は同じような用量で行われ

表7.1-事象の例示

影響	仮説の内容 ストレス因子	評価因子					根拠の全般的強度		
		時間的な 関係	関連性の 強さ	整合性	生物学的 妥当性	回復	仮説	EDCの メカニズム	
ヒト子宮内膜症	TCDD, PCBs	ND	*	*	*	ND	弱	中	
ヒト神経行動障害	PCBs	****	***	***	***	ND	中	中	
ヒト免疫機能かく乱	PCBs, TCDD	***	****	**	**	*	中	弱	
ヒト乳がん発生	DDT, DDEとPCBs	*	*	*	**	ND	弱	弱	
海産腹足類のインボセックス	TBT	****	****	****	***	****	強	強	
バルト海アザラシの生殖機能低下	PCBs	***	**	***	***	****	強	中	
鳥類でのGLEMEDS	(PCBs)	****	****	****	****	****	強	弱	
コロニー形成水鳥の卵殻薄化	DDE等のDDT代謝物	****	****	****	***	****	強	中	
アポプカ湖のワニの生殖異常	ジコホルと殺虫剤	****	***	***	***	**	中	中	
オンタリオ湖レイクトラウトの発生異常と生殖障害	ダイオキシンとコブラナーPCBs	****	****	***	****	****	強	弱	
英国の下水処理場排水に暴露した魚類のヒテロゲン誘導	エストロゲン性汚染物質	****	****	***	****	**	強	強	
オンタリオ漂白パルプ工場排水に暴露した魚の生殖的变化	漂白パルプ工場排水	****	****	***	****	***	強	強	

NDは関連データなし。本表はEDCsの影響評価のために作成された枠組み(評価因子)の各判断基準について、根拠の全般的強度を要約した。各判断基準を弱(*)から強(****)にランク付けし、仮説の各要素(影響、ストレス因子、EDCのメカニズム)は、弱、中、強にランク付けた。

表 7.2-事象の例示(状況と傾向データのみ)

影響	仮説の内容 ストレス因子	評価因子					根拠の全般的強度				
		時間的な 関係	関連性の 強さ	整合性	生物学的 妥当性	回復	影響	仮説	EDCの メカニズム		
ヒトの精液の質と精巣機能の低下	エストロゲン様および抗アンドロゲン様化学物質	ND	関連性 ND	影響 *	暴露 ND	影響 *	***	ND	弱	ND	弱
北米カエルの四肢奇形	原因化学物質不明	ND	関連性 ND	影響 **	暴露 ND	影響 *	**	ND	強	弱	弱

NDは関連データなし。本表はEDCsの影響評価のために作成された枠組み(評価因子)の各判断基準について、根拠の全般的強度を要約した。各判断基準を弱(*)から強(****)にランク付けし、仮説の各要素(影響、ストレス因子、EDCのメカニズム)は、弱、中、強にランク付けた。

ているかどうかについて評価する。

4) 生物学的蓋然性という視点では、検討対象の化学物質の作用機序を究明するのに役立つ複数の研究領域(例えば、生物学の基礎的視点、発生学、内分泌学、人口動態、化学/物理学的特性など)を調査する。化学物質の機序を究明することは極めて重要である。なぜならば、この判断基準が、ある化学物質を「内分泌かく乱化学物質」と考えるか否かを総合的に評価するカギとなるからである。この評価においては、ある化学物質が「内分泌系の機能を変化させることにより、健全な生物個体やその子孫、あるいは集団(またはその一部)の健康に有害な影響を及ぼす」という内分泌かく乱化学物質の操作的定義の判断に適合するかどうかを検討する。

5) ストレス因子の減弱に伴う回復の証拠という視

点では、有害影響の発現が疑われる暴露の低減や中止に対して可逆的かどうか調べる。回復の問題を検討する場合、ある種の影響は、発生過程で強く刻み込まれ、次世代にならないと回復しない可能性があること、また場合によってはストレス因子に暴露されていない次世代にも発現し得るということを心に留めておくことが重要である。

7.3 根拠の全般的強度

評価の枠組みの最後の部分である根拠の全般的強度は、検討対象となっている影響とある化学物質暴露との関連性、およびそこに内分泌系を介した機序が関与しているかどうかの評価を与える。これらの結論は、上で述べた5つの視点の判断基準から導き出される。

7.4 事象の例示—状況と傾向の観察

7.4.1 ヒトの精液の質と精巣機能

仮説: 地球規模で見られるヒトの精液の質の長期的な低下は、精巣発生の臨界期において、エストロゲン様、抗アンドロゲン様(未同定)、その他まだ同定されていない化学物質への暴露が増大していることと関係している。

時間的な関係: 世界中の様々な地域における多くの研究で、長期に渡る男性の精子数および精液量の有意な減少が示されている。しかし、精液の質に関する研究で、胎児期、幼児期、成人期におけるエストロゲン様や抗アンドロゲン様化学物質への暴露評価を行っているものはない。こうした減少は、工業用化学物質の使用が広がる以前から始まっている。このことは、胎児期や新生児期初期における暴露を問題にする場合、特に考慮しておくべきことである。

関連の強さ: 問題となっている因果関係に直接関係したヒトのデータはない。影響の強さに関しては、メタアナリシスで精液の質が約 50 年間に 50%、米国で年 1.5%、ヨーロッパで年 3.5% 低下したことが示されている。

整合性: 検討対象の化学物質による暴露影響の整合性に関するデータはない。1938 年から 1990 年の間に 20 ヶ国で発表された研究を基にしたメタアナリシスでは、長期に渡る男性の精子数と精液量の低下が示された。その後のある人口集中地域における縦断的研究では、精液の質が 10 カ所で低下傾向、6 カ所で改善、8 カ所で経時的変化はないとされた。精液の質に関する研究での数多くの潜在的交絡因子(例えば、集団特性や精液の採取および分析方法の違い)を考慮すればこうした整合性のなさは説明できる。様々な要因が生殖能力に影響を与えるということは心に留めておくべきであるが、「妊娠するまでの期間」(生殖能)に関する 2 つの研究でも、精液の質の低下とは一致しない結果になっている(例えば、カップルの生殖能力の低下は認められていない)。

生物学的蓋然性: 内因性エストロゲンは精巣発生を制御する。しかし、ヒトの胎児期におけるジエチルスチルベストロールなどのエストロゲン製剤への暴露は、生殖能力への影響と関連していない。発生に関連するエンドポイント(例えば、精巣がんや雄の生殖器官異常)での発生率の傾向をみたヒトのデータから、生物学的蓋然性が支持される。さらに、エストロゲン様および抗アンドロゲン様化学物質(例えば、エストラジオール、ノニルフェノール、メトキシクロル、ビクロゾリン、フタル酸エステル、TCDD)への暴露による雄の生殖器管の発生や成獣の精巣機能への有害影響を示す実験動物のデータからも支持する証拠が得られている。胎児期および周産期においては、これらの化学物質による雄の生殖器管発生達への障害を特に受けやすい。一方、成獣への暴露による精巣機能障害には、より高用量が必要となる。

回復: 関連データはない。

根拠の全般的強度

影響に関しては、根拠は弱いと判断されている。精液の質の地球規模の低下傾向は、現在のデータでは支持されていない。ある地域や市でそうした低下が起きていることを示す研究もあり、一方では低下が認められなかった研究もある。このことから、低下傾向が地域的にはあっても地球規模の傾向ではないことが示唆される。暴露データが欠落しているため、この仮説を強化できる根拠はない。

EDC が関与する機序を支持するヒトのデータはない。しかし臨床経験および実験系から得られる情報に基づけば、この仮説の生物学的蓋然性は、今なお強力である。

7.4.2 北米のカエルの四肢奇形

仮説: 内分泌機能に影響を与える化学物質への暴露によって北米のカエル個体群における四肢奇形事例が増えている。

時間的な関係: 北米の広範な地域で採集したカエルに奇形が観察される事例が最近増加していることから、こうした影響による発生率の増加が示唆されている。一般に化学物質への暴露は、地球規模では減少していることから、時間的な関係との整合性があるとは言にくい。

関連の強さ: 化学物質暴露との関連は弱い。

整合性: 奇形の原因となるストレス因子に関する情報が欠落しており、時間あるいは地域が異なっても反応に整合性があるかどうかを評価することは難しい。

生物学的蓋然性: 両生類の発生における内分泌過程の関与については、現在の知識から、カエルに見られる影響が環境中化学物質への暴露の結果といえる基本的メカニズムを説明できる。しかし、因果関係についてはさらに調査する必要がある。

回復: 入手可能なデータはない。

根拠の全般的強度

問題となる影響については、カエルの個体群における奇形発生率は高いかもしくは増加しているとするかなりの根拠がある。しかし現時点においては、化学物質が原因でこうした奇形を引き起こしたりあるいは内分泌機能への影響に関与しているという根拠は弱い。

7.5 事象の例示—傾向分析タイプの観察

7.5.1 ヒトの子宮内膜症

仮説: 女性に見られる子宮内膜症は TCDD や PCBs への暴露を介した内分泌系のかく乱に関係している。

時間的な関係: 評価できない。子宮内膜症は、女性によく見られる疾患であるが、時間的な推移に関するデータはほとんどない。ダイオキシンや PCBs への暴露は至るところで起こる。

関連の強さ: TCDD や PCBs が原因となる子宮内膜症の割合については推定されていない。ただ 1 つの症例対照研究で、7.6 というオッズ比(95%信頼区間は 0.87~169.7)が得られている。

整合性: 血清中の TCDD 濃度と子宮内膜症との関連

を報告した研究が二つ報告されているが、その内の一つには用量反応がない。PCB 暴露と子宮内膜症との関連を報告している研究が一つある。別の研究では、子宮内膜症と血清中の PCBs やダイオキシンの間には関係がないとしている。高濃度の TCDD に暴露されたセブソの女性では関連が見出されていない。

生物学的蓋然性: 内因性エストロゲンおよびエストロゲン製剤への暴露と子宮内膜症との間には明らかな用量-反応関係が見られるが、TCDD はエストロゲン作用に拮抗する可能性がある。サルを用いた子宮内膜症の研究では相反する証拠が得られている。研究により、TCDD 暴露に対して正の相関を示したものの、TCDD 暴露に対して二峰性の用量反応を示したものの、PCB 暴露に対して相関はみられなかったものなどがある。マウス（ラットではない）では、外科手術による子宮内膜症の誘発率は、比較的高濃度の TCDD や 4-クロロジフェニルへの暴露によって増加する。

回復: 関連データはない。

根拠の全般的強度

ストレス因子と影響の関連に関する仮説については、ヒトと動物のデータが相反すること、高濃度の TCDD に暴露された女性で関連が見られないこと、TCDD には抗エストロゲン作用があることから根拠は弱いと判断された。

ヒトでは、子宮内膜症の発生はエストロゲン-プロゲステロンバランスへの依存がみられ、EDC に関連したメカニズムの可能性が示唆される。

7.5.2 ヒトの神経行動発達障害

仮説: 子供に見られる神経行動発達障害は、PCBs への暴露が介在する内分泌かく乱に関係している。

時間的な関係: 神経行動発達障害は、胎児期、およびおそらく出生後の早い時期における PCBs への暴露に関連して観察されている。

関連の強さ: 有害で持続的な各種の影響は、母親が比較的高濃度の PCBs に暴露された場合の子供に見られた(カネミ油症および台湾油症事件)。より軽症で持続性の低い影響が、より低濃度の PCBs に暴露された集団に見られている。

整合性: 低濃度の PCBs に暴露された子供に対する神経学的影響を報告しているいくつかの研究があるが、そこでの結果は、ある程度の変動を示している。証拠の精査にあたっては、子供の神経学的機能の測定の複雑さ、影響が報告されている集団の違い、各研究が互いに他の研究を再現するようには設計されていないことが考慮の対象になった。加えて、暴露時期は決定的に重要であり、特に出生後の暴露は重要であるが、その点に関する詳細な検討は、まだ行われていない。

生物学的蓋然性: PCBs その他の AhR アゴニストは、正常な脳の発達にきわめて重要な役割を果たすとされている甲状腺ホルモンと性ホルモンの作用を阻害することが知られている。PCBs は、ある集団での暴露レベルで甲状腺機能低下作用があることが知られている。

実験動物を用いて神経行動学的影響をみた研究、および在胎期間中に PCBs に暴露された児動物の脳内チロキシン脱ヨード酵素のレベルが上昇するという根拠から、生物学的蓋然性が支持される。

回復: 関連データはない。

根拠の全般的強度

ストレス因子と影響の関連に関する仮説について、ある程度の根拠があると判断される。ヒトに関するいくつかの研究で様々な程度(重度から軽度)の有害影響が示されているが、これは運動や知能の発達の遅延・障害に関しては同一線上にある。PCB への暴露に関しては時間的な整合性が認められ、異なる研究間での(しかし同一研究内では必ずしも見られない)広い範囲での用量反応があり、出生後の暴露影響の可能性以外は、妥当な整合性が見られる。いくつかの研究で暴露測定手段(母体血清、臍帯血清、母乳)が不完全であるため、解釈が複雑である。

EDC に関係した機序を直接示すヒトでのわずかな証拠がある。ここで、母体の血清や母乳中の PCB/PCDD/PCDF/TCDD 濃度は乳児の T₄ 濃度と負の相関性を示し、幼児の TSH 濃度とは正の相関性を示している。ただし、これらの T₄ および TSH 濃度は正常な臨床値の範囲内に収まっている。総合的に見て根拠はある程度であると判断される。

7.5.3 ヒトの免疫機能のかく乱

仮説: 内分泌機能の変化によるヒトの免疫機能のかく乱は、PCBs や TCDD への暴露を介して起きる。

時間的な関係: ほとんどのヒトのデータは子宮内あるいは事故による暴露の研究から得られている。影響は暴露が起きてから評価されているが、暴露前の症状あるいは免疫機能細胞のベースラインに関する測定データは得られていない。

関連の強さ: 子供の場合、子宮内での PCBs や TCDD への暴露は免疫機能細胞と血清抗体の測定値の異常に関連している。胎児期や出生後に暴露された子供では、呼吸器系の症状や他の感染症発生率の増大が認められる(ただし、アレルギー疾患の発生率は低下する)。こうした観察は、非常に高濃度の暴露(台湾油症患者コホート)からバックグラウンド濃度(オランダの母乳による育児に関する研究)のような低い暴露にいたるまで幅広くみられている。成人の場合、事故による暴露や職業暴露の後、免疫機能の変化は、1例を除きすべての例で観察されているが、一般的な環境レベルの暴露に関するデータは得られていない。

整合性: 高濃度暴露に関しては、子供と成人双方で免疫機能のかく乱に関する多くの証拠がある。低濃度暴露については、子供に関する研究が1例のみで、成人に関するものはない。

生物学的蓋然性: *In vitro* および *in vivo* のデータでは、TCDD が AhR を介した胸腺萎縮を誘発することが示唆されている。TCDD はまた、アポトーシスあるいは骨髄への直接作用によって胸腺細胞を激減させる

可能性がある。これらのデータは、定性的にはあるがヒトでの研究を支持している。

回復: カネミ油症コホートに関する縦断的データは、暴露がなくなった2年後の血清中IgAおよびIgM濃度の低下を示している。ただし、呼吸器症状の高い発生率は長年持続した。

根拠の全般的強度

ストレス因子と影響の関連に関する仮説について、ある程度の根拠があると判断される。成人と子供に関するほとんどの研究は、TCDDへの高濃度暴露と免疫機能の測定値との間にある程度関連があることを示している。より低濃度のPCBs暴露後に起こる免疫機能のかく乱については、証拠は一つの研究だけに限られており、もっと多くの証拠が明らかに必要である。

EDCを介した作用機序に関しては全般的な評価は弱い。*In vitro*および*in vivo*のデータから、TCDDはおそらくAhRを介した胸腺萎縮によって胸腺上皮活性を妨げていることが示唆される。

7.5.4 ヒトの乳がん発生率

仮説: 乳がん発生の増加は、エストロゲン様作用を有する有機塩素系化合物(例えば、PCBs、DDTとその代謝物)への暴露の結果である。

時間的な関係: 症例対照研究においては、出生から閉経にいたる有機塩素系化合物の暴露パターンに関する情報はほとんど得られていない。有機塩素系化合物は生物学的に残留性があるので、現在の暴露量は過去の暴露量を反映していると思われる。乳がんリスクへの影響の検出には、全生涯を通しての暴露時期と量がきわめて重要である。

関連の強さ: ほとんどの研究は、乳がんと有機塩素系化合物暴露の間に関連性がみられないことを示している。関連があるとするわずかな研究の根拠は弱い。

整合性: DDTとその代謝物に関しては、全部で34件の研究のうち7件が統計的に有意な正の相関性を報告している。PCBsに関しては、全部で24件の研究のうち5件が統計的に有意な正の相関性を報告している。

生物学的蓋然性: 天然エストロゲンの生理学的濃度が女性の乳がんリスクに関与しており、また内因性エストロゲンへの生涯にわたる累積暴露が集団における乳がん発生率に関与しているという強い根拠がある。したがって、エストロゲン様化合物にさらに暴露されることによりおそらく疾病リスクが増大するであろう。しかし「有機塩素系」エストロゲンの活性は、内因性ホルモンや植物エストロゲンと比較すると低い。したがって、PCBやDDTへの暴露によりさらに加わるリスクは、内因性エストロゲンに比べると非常に小さく、症例対照研究によって検出することはおそらくできない。

回復: 関連データはない。

根拠の全般的強度

乳がんに関する影響については、妥当かつ適切に行われたいくつかの研究によって、発生率が増加してい

るとする根拠がある程度であると判断される。乳がん検診の実施と早期発見が、報告増加につながっていることも考えられる。

ストレス因子に関しては、PCBsやDDTその他の有機塩素系化合物への暴露がリスクを増大させるという仮説を支持する根拠は弱い。その理由は、結果の整合性が欠けていること、関連性が弱いこと、生物学的蓋然性が疑わしいことである。EDCの作用機序についても根拠は弱い。

7.5.5 海産腹足類のインボセックス

仮説: 船体に塗られた防汚塗料由来のTBTは内分泌かく乱メカニズムにより雌の腹足類(巻貝)にある種の偽雌雄同体(インボセックスと呼ばれる)を誘発する。

時間的な関係: TBTの使用はインボセックス発生率の増加と個体群の減少に関連している。

関連の強さ: 雌におけるインボセックス発生頻度とペニス発生の度合いは、TBTへの暴露の程度に関連している。実験室での研究では、新腹足類の軟体動物でインボセックスへのTBTの影響が確認された。インターセックス(間性)と呼ばれる類似の状態は、TBTによって卵管に変化が起こるが、タマキビ類で発生している。

整合性: 腹足類の個体群が地球規模で影響を受けている強い証拠がある。インボセックスは50属にも及ぶ100以上の種に見られており、TBTに暴露された海産腹足類の一般的な反応である。

生物学的蓋然性: TBTの影響は、適切に管理した実験室での研究で再現されている。TBTの作用機序に関しては、アンドロゲン濃度の上昇(アロマターゼの阻害)をもたらすような内分泌メカニズムに関与しているように見えるが、現時点での理解は不完全である。

回復: 防汚塗料としてTBTの使用を禁止したことが環境中のTBT濃度の低下、対応するインボセックス発生率の低下、すでに影響を受けていた腹足類個体群の生殖機能の回復に有効であった。

根拠の全般的強度

ストレス因子と影響の関連に関する仮説について、TBTが雌腹足類の生殖器官の発生と生殖に影響を与えるという根拠は、環境中化学物質への暴露が個体群レベルで影響を与えることを示した、最も強力な事例研究の一つとなっている。

EDCに関連した作用機序については、アロマターゼ活性の変化がステロイドホルモンの変化(アンドロゲン濃度の上昇)に関与しており、根拠は強いと考えられる。

7.5.6 バルト海アザラシの生殖機能低下

仮説: PCBsの誘導体など残留性有機塩素系汚染物質への暴露が、内分泌系に依存したメカニズムを介して、バルト海アザラシの生殖毒性の原因となっている。

時間的な関係: 高濃度の残留性有機塩素系汚染物質はバルト海アザラシ個体群の生殖機能低下と強く相関

している。有機塩素系汚染物質への暴露は、不妊や生殖機能の低下をもたらすと思われる子宮の変化など様々な異常を引き起こす現象と一致する。

関連の強さ: 全般的にみて、生殖における有害な影響と化学物質原因論との関連は弱い。この関連性の弱さは、生殖機能との関連が知られていない様々な病理学的障害や免疫機能変化が見られることによって一層複雑になっている。

整合性: 非常に多くの因子が変化する野外条件の下で、反応の整合性を評価することはこれまで難しかった。それでも海洋哺乳動物に関する地球規模の観測によって、バルト海アザラシが生殖機能の変化を受けやすいという証拠が得られている。

生物学的蓋然性: バルト海アザラシとゼニガタアザラシに関する準野外調査を含む研究の結果、有機塩素系化合物への暴露と生殖能力との一般的な関係がわかってきたが、研究計画が不備であったために、因果関係を確立することは困難である。

回復: アザラシの反応と回復をある期間にわたって調べた例はほとんどない。全体的には、汚染のレベルが低下するにしたがって生殖機能は改善している。

根拠の全般的強度

影響に関しては、バルト海アザラシ個体群の生殖機能が影響を受け、また暴露によって個体群の副腎機能が変化したことを示すかなりの根拠がある。しかし、副腎機能変化と生殖障害との関係はまだ明確にされていないので、EDCに関連した作用機序が介在しているかどうかに関する全般的な根拠の強さは、中程度である。

7.5.7 GLEMEDS

仮説: 米国五大湖のコロニー形成魚食性水鳥の発生異常や胎生期死亡は、内分泌系依存メカニズムで作用する PCBs などの有機塩素系化合物に暴露されたことが原因である。

時間的な関係: 五大湖の魚を食べる何種類かの鳥類(例えば、ミミヒメウ、セグロカモメ、メリケンアジサシおよび通常のアジサシ、ハクトウワシ)は、1940年代から1970年代にかけて個体数が激減した。これは、高濃度の有機塩素系化合物への暴露と関連していた。GLEMEDS 発生率は、環境中の α 化合物の減少に伴って低下した。

関連の強さ: 生態疫学研究により、こうした症候群は残留性有機塩素系化合物、特に卵に蓄積する PCBs への暴露によって引き起こされたと指摘されている。実験室での研究は、AhR アゴニストへの暴露と GLEMEDS 症候群との関連性を確立する一助になっている。

整合性: 同様なパターンは、五大湖の異なる地点でいくつかの鳥類に見られ、このことは暴露と結果を結びつける根拠に重みを加えている。同様の反応は PCDFs や PCDDs に暴露されたニワトリでも観察された。

生物学的蓋然性: いくつかの研究によって発生初期

段階が AhR を介して作用する化合物に対して特別に鋭敏であるということが確かめられている。

回復: GLEMEDS 症状の広がりや深刻さは、有機塩素系化合物の環境暴露が減少するにしたがって低下している。

根拠の全般的強度

想定されたストレス因子と GLEMEDS の影響との因果関係に関する根拠は強い(いくつかの地域の事例と実験結果から支持されているように)。

影響(胎児期の水腫と死亡)は必ずしも内分泌系の変化とは関係しておらず、またモデル系におけるメカニズムの研究はなされていないため、観察されたこれらの事象に EDC 作用機序が関与しているとは言い切れない。

7.5.8 コロニー形成水鳥の卵殻薄化

仮説: DDT への暴露による卵殻薄化により、内分泌系を介したメカニズムによって、卵の損傷やその他の生殖有害影響が生じる。

時間的な関係: DDT が殺虫剤として北米とヨーロッパで大量に使用された時期には、DDE に起因する卵殻薄化により何種類かの鳥類がほとんど絶滅の危機に瀕した。

関連の強さ: 北米とヨーロッパで同様の影響が見られることから、DDE への暴露と卵殻の厚さに対する影響の関連性は強い。

整合性: DDE に対する有害反応は、多くの地域で多種にわたって観察されている。DDE に起因する卵殻薄化の感受性は鳥類種間で大幅に違っている。ここで、異なる種に見られる卵殻異常の違いは、異なるメカニズムによっている可能性がある。

生物学的蓋然性: 実験室ベースの研究や *in vitro* 研究の多くが DDE 暴露と有害生殖影響との関係を証明している。しかし、実験室での研究は作用機序に関して多少整合性を欠く結果となっている。

回復: 卵殻薄化に鋭敏な多くの種は、DDT およびその代謝物への暴露の減少により個体数を劇的に増大させた。

根拠の全般的強度

影響に関しては、卵殻薄化が DDE 暴露の結果であるという強い根拠がある。

DDE の正確な作用機序やそれがどのくらい内分泌機能の変化に関与しているかについては、依然として不確実な部分がある。EDC の作用機序が影響に関与している可能性は、影響を受けやすい種の粘液腺におけるプロスタグランジン合成の変化との関係から、中程度であると考えられる。

7.5.9 アポプカ湖のワニの生殖異常

仮説: アポプカ湖のワニで観察された生殖器官と内分泌の異常は、農薬ジコホル(代謝物や環境中分解産物を含む)の流出や現在使用されている農薬に由来する化学物質暴露の結果である。

時間的な関係: アポプカ湖のワニでは、化学物質流

出事故後、新生あるいは若年ワニの個体数減少を招いた生殖機能不全、生殖器や雄の陰莖の発生障害、性ステロイド濃度の異常が観察された。こうした反応パターンは、流出事故後 15 年間以上続いている。

関連の強さ：長期間にわたり同じような反応パターンが観察されることから、関連は強いと評価される。

整合性：アポプカ湖で見られる反応の整合性の度合いは高い(一般に、他の地域で観察される反応パターンには相当なバラツキがある)。

生物学的蓋然性：アポプカ湖のワニが、内分泌受容体との相互作用や生殖毒性との関連が知られている化合物に暴露されたのは明らかである。しかし、因果関係に関するデータや実験室レベルの暴露-反応研究は限定的なものである。

回復：アポプカ湖においては、発生異常の重要度が減少していること示す微候があり、また反応の漸減が観察されるが、回復を示すデータは限られている。

根拠の全般的強度

影響に関して、アポプカ湖のワニ個体群への化学物質暴露による有害影響が比較的強く示唆されている。

特定の化学的ストレス因子とワニ胚の内分泌状態の変化に関して、これらを支持する実験室データはいくつかあるが、EDC 関連作用機序が原因であるかどうかについての現在の知識は不十分である。

7.5.10 英国下水処理場排水に暴露した魚のビテロゲン誘導

仮説：英国各地の下水処理場排水に含まれるエストロゲン様化合物が、下流環境中の魚にビテロゲン産生とインターセックスの増加をもたらしている。

時間的な関係：雄のビテロゲン産生と魚のインターセックス発生率は、下水処理場排水口のすぐ下流で最も高く、一般に下流に行くにしたがって減少する。手を加えていない魚を処理場排水口付近のケージに入れた実験で、少なくともビテロゲン産生については、影響との関連性の強さに関する根拠が得られている。

関連の強さ：魚をその場でケージに入れた暴露試験および下水処理場排水を暴露させた実験室における試験で、ビテロゲン産生と生殖腺発生への影響が処理場排水中の化学物質を介したものであることが確認されている。ヨーロッパと北米各地での研究においても、下水処理場排水とビテロゲン誘導との関係が確認されている。ただし、生殖腺発生への影響はほとんどわかっていない。

整合性：反応の時間的なパターンと地理的に異なる場所における事象の間で高い整合性がある。

生物学的蓋然性：実験室レベルの試験において、エストロゲン様化合物がビテロゲン産生の増大の原因であり、インターセックスにいたる生殖腺発生にも影響していることが証明された。化学的分画研究では、下水処理場排水がエストロゲン(合成エストロゲン、エストロゲン活性を有する工業用化学物質)の主要な源であり、それらには観察された生物学的作用を及ぼす

に足だけの量が存在していることが証明された。雄の魚におけるエストロゲン誘導ビテロゲン産生の濃度依存性にはバラツキがあり、暴露濃度が同一でも反応性は種によって異なる可能性がある。

回復：エストロゲン様化合物への暴露の長期的な影響についてはほとんど知られていない。

根拠の全般的強度

下水処理場下流で雄魚に見られるビテロゲン誘導影響については、適切に行われたいくつかの研究によって因果関係が明確に示されている。

EDC の作用機序に関しては、環境モニタリング情報、実験室における研究、および生物学的蓋然性に関する研究で EDC の作用機序が関係していることが強く示唆されている。下水処理場排水中にエストロゲン様化合物が存在することは、EDC への暴露と影響との関係を例示する最良の事例のひとつである。

7.5.11 オンタリオ湖のレイクトラウトの発生異常と生殖障害

仮説：オンタリオ湖のレイクトラウトの TCDD とコプラナーPCBs への暴露は、内分泌系介入メカニズムにより、発生初期での死亡や生殖機能低下をもたらしている。

時間的な関係：オンタリオ湖のレイクトラウトの個体数は、残留性で生体内蓄積性有機塩素系化合物の環境中濃度が最高だった時期に激減している。

関連の強さ：実験室における研究で、AhR アゴニストへの暴露がブルーサック症を誘発することが示された。この病気は、レイクトラウト人工受精卵の胚の発生初期における死亡の原因になっている。その後の後ろ向き研究(年代判定が可能な底質堆積物中の PCB、PCDF、PCDD 残留濃度測定値に基づく)では、最近の生殖が好結果の微候を含め、レイクトラウトの生殖に関して観察された年代的傾向との間に強い相関性が立証された。総じて、AhR アゴニストが発生初期の死亡と個体数減少の主な要因であることが確認されている。

整合性：限られた野外調査に加え実験室における研究がダイオキシン等価濃度と影響との関係を実証している。

生物学的蓋然性：実験室ベースの研究で、TCDD やコプラナーPCBs など AhR アゴニストへの感受性が発生の初期で高いこと、観察された病理学的な現象(例えば、ブルーサック症)が野外で採取したレイクトラウトの胚に見られる現象と整合性があることが確認されている。

回復：最近の研究で、オンタリオ湖のダイオキシン等価濃度の低下に伴い、レイクトラウトのブルーサック症発生率も減少していることが示されている。

根拠の全般的強度

野外研究および実験室での研究の双方で、レイクトラウトの発生初期死亡率と TCDD や PCBs など AhR アゴニストへの暴露との関係を示す十分な証拠を提供している。

ストレス因子と影響の関連は強いにもかかわらず、EDC が関与した作用機序を明らかにするために、まだ実験室での研究が必要である。

7.5.12 オンタリオ州の漂白パルプ工場排水に暴露した魚の生殖的变化

仮説: オンタリオ州テラス湾にある漂白パルプ工場からの排水中の化学物質は、周辺に生息するホワイトサッカー魚の内分泌機能不全および生殖機能遅延をもたらしている。

時間的な関係: 一連の研究では、オンタリオ州テラス湾にある漂白パルプ工場の排水に暴露されたホワイトサッカー魚で、性的な成熟遅延、生殖腺発育低下、血漿中性ステロイドホルモン濃度の変化など生殖系の発生に変化が起きていることが示された。排水中でケージに魚を入れた研究や実験室で排水に暴露させた魚での研究により、暴露と性ホルモン濃度変化との時間的な関連性を示す根拠がある。

関連の強さ: カナダやスウェーデンにある、他のパルプ工場下流に生息する魚の研究は、排水中の化学物質が生殖系の有害応答の原因になっているとの仮説を支持している。パルプ工場排水に暴露された魚でも有害生殖影響がみられている。

整合性: 同様の反応が 10 年以上も観察されてきており(この間の廃水処理や漂白技術の変化に関わりなく)、整合性は高い。

生物学的蓋然性: 漂白パルプ工場排水は化学物質の複雑な混合物であることから、特定の生物活性化合物を同定するのは難しい。こうした環境に生息している魚が内分泌活性化合物に暴露されているという根拠は、それらの魚が性ステロイド受容体(アンドロゲン、エストロゲンおよび性ステロイド結合タンパク質)や AhR のリガンドを速やかに蓄積することを示す研究によって示されている。実験室と野外研究双方で、有害影響が排水への暴露と関係しているとの根拠が示されている。

回復: 生殖系内分泌変化は、排水の放出量が低下した時期(例えば、工場の操業停止)に採取された魚で減少している。また清浄な水に移された魚の内分泌活性リガンド濃度は急激に低下する。

根拠の全般的強度

漂白パルプ工場付近に生息する魚の生殖機能変化の影響に関しては、排水中の化学物質が内分泌機能と生殖能力の変化の原因であると判断せざるを得ないだけの根拠がある。

生物学的作用の原因となっている活性化合物は同定できていないが、これまでの知見は EDC の作用機序と一致している。暴露された魚のステロイド受容体の機能変化を示す根拠は強いと判断される。

第8章 全般的な結論と研究の必要性

本評価では、ヒトや野生生物のEDCsへの暴露による潜在的影響についての科学的な知識の現状をまとめた。情報は、主として北米とヨーロッパにおける研究から集められたため、地球規模での結論を導くには至っていない。世界のその他多くの地域(特に開発途上国)では、現在までのところ、ヒトや野生生物に対するEDCsの潜在的リスクについて十分な取り組みがなされていない。環境中に存在する特定の化学物質が正常なホルモンの過程を乱すことは明らかであるが、内分泌活性を有する化学物質に暴露されることによって、ヒトの健康が有害影響を受けてきたという証拠は弱い。しかし、ある種の野生生物種においては、内分泌系を介して有害な影響が起きていると結論づけるに足る十分な証拠がある。実験室における研究もこうした結論を支持している。

EDCによるヒトへの影響の研究では、概して整合性と結論性に乏しい結果が得られており、このことは、データが全般的に「弱い」と解釈される原因となっている。だからといってEDCsによる影響の可能性を軽視してよいということではなく、むしろより厳密な研究が必要であるという事実を浮き彫りにしている。この文書では、EDCsがヒトの健康に及ぼすリスクについての理解の妨げとなる、多くの内在的問題と交絡因子を明らかにしている。現在までのところ、ヒトがEDCsの影響を受けやすいことを示す唯一の根拠は、高濃度の暴露に関する研究によってのみ得られている。EDCsの慢性的かつ低濃度の影響に関する我々の理解は、さらに不明瞭である。特に、ヒトの幼少期におけるEDCs暴露と成人期における機能との関連性は、ほとんどわかっていない。EDCs暴露への感受性は発育段階初期において特に鋭敏であることが、実験動物による研究で示唆されているため、この点は重要である。EDC暴露の潜在的因果関係について十分に取組むため、最近になってようやく適切な方法によるヒトの疫学的研究が実施されるようになった。

ヒトと比べて、野生生物がEDCsへの暴露によって有害影響を受けているという証拠はたくさんある。ひとつには、野生生物に対する研究の多くが、環境中化学物質濃度が高いことが知られている地域(例えば、点排出源、五大湖、バルト海域)で実施されてきたことを反映しているのかもしれない。これらの研究は、主として水生生態系に生息している動物に焦点を合わせている。そうした動物は、特定のEDCsを体内に蓄積し、EDCsとして作用する環境化学物質の最大の貯蔵場所の一つとなっている。野生生物における因果関係を明らかにしようとする動きは、実験室と野外の双方で、対象となる生物種を実験することができるという状況に助けられて進展してきた。EDCsのヒトの健康に対

第8章 略語表

EDCs	内分泌かく乱化学物質
NRC	米国学術研究協議会

するリスクを評価する上で遭遇する課題の多くは、そのまま野生生物の場合にも当てはまる。しかし、ヒトに比べ、野生生物へのEDCsの影響を調べるには、独自の課題がいくつかある。例えば、研究対象となり得る生物種の多さ、多様な生活史戦略、生理学的メカニズムの差異、多くの種についての内分泌調節の基本的知識の欠落などである。

本評価は、EDCsへの暴露と、それがもたらすヒトや野生生物への健康影響を関連づける情報がほとんどないことを明らかにした。内分泌活性を有する膨大な数の化学物質を同定し、定量化する試みは進展している。これまでの研究は主として、生物や環境中に残存し生物蓄積される化学物質に焦点が合わされてきた。最近になってようやく、より残留しにくい化学物質の暴露研究や、内分泌活性を有する化学物質をより直接的に評価できる生物学的アッセイ系の開発が注目されるようになってきた。内分泌系の動的な性質を考慮に入れ、今後のEDCsの研究では、こうした化学物質に暴露される時期、頻度、期間にもっと焦点を合わせていく必要がある。

本評価は、この分野に残されている未解決課題に向けた将来の研究が必要なことを明確に示している。研究課題への具体的な提言のいくつかは、この文書の各章で述べられているが、同様な提言は、多くの国際ワークショップの議題ともなっている(Kavlock et al., 1996; EC, 1996; Ankley et al., 1998; Kendall et al., 1998; NRC, 1999; Vos et al., 2000)。以下に述べる幅広い研究領域における国際的な共同研究を強化することは、未解決課題を解決することに役立つであろう。またこうした協力については優先性を高くすべきである。

- 1) 内分泌系を介した影響の基礎となる生物学
 - ヒトと野生生物の内分泌系についての基礎的知識を拡充する。
 - 生物学的組織のあらゆるレベルやライフサイクル上の重要な段階において、内分泌かく乱が、生殖/集団維持率、免疫機能、神経行動および発がんに干渉するメカニズムの範囲を解明する。
- 2) 方法論
 - 環境中に存在する濃度での用量-反応関係を評価するために、よりよい方法を開発する。
 - 内分泌系を介した個体や集団への影響を検出するために、より特異的で高感度なバイオマーカーを開発する。
- 3) モニタリング
 - 個体群の状態の基礎データを得るために、“警鐘”となる野生生物種の長期モニタリングを増やす。
 - EDCsの野生生物群への暴露と影響を、より地球規模で評価するために、国際的な協力と共同研究体制を改善する。
 - 地域や時間の枠を越えて比較可能な情報を提供するために、関連のあるヒトの健康影響についての動向に関するモニタリングを拡充する。
- 4) 内分泌かく乱化学物質の同定

- ・ 環境中に存在する濃度で生物集団に強い影響を与える可能性の高い候補化学物質(残留性化学物質、非残留性化学物質、天然由来の化学物質および人為的な化学物質)を同定する作業を続ける。
 - ・ 暴露の「ホット・スポット」あるいはある特別の問題を確証できるような影響を特定する。
 - ・ 内分泌かく乱化学物質の影響を受ける可能性が最も高い生物集団あるいはサブグループに研究を集中する。
 - ・ 個体群の健康について、内分泌かく乱化学物質の役割を他の環境ストレス因子と比較して評価する。
- 5) データベースの開発
- ・ 環境汚染、暴露、健康影響の現状と傾向に関する世界規模のよりよいデータを、特に北米やヨーロッパ以外の国々で作成する。
 - ・ 内分泌かく乱化学物質の影響に関する情報を共有するための国際的な連携を増進する。

科学的現状に関する本評価は、ヒトと野生生物に対するEDCsの影響に関する我々の理解が不十分であることを物語っている。いずれにしても、高濃度の暴露がヒトと野生生物の双方に影響を与えるという証拠は、毒性に関するメカニズムに注意を払う必要があることを示している。内分泌かく乱作用を有する可能性のある多くの化学物質に対する、慢性的かつ低用量の暴露影響には不確かな部分がある。また、内分泌系が生体恒常性を保つために基本的な役割を果たしていることから、これらの化学物質への暴露影響を理解することには、国際的にも当然高い優先度が与えられるべきであろう。EDCsによってより影響を受けやすい発育段階や生物種を特定し、この毒性のメカニズムが、個々の個体群やコミュニティにどのように影響を及ぼす可能性があるかを理解する必要がある。