

てお話しいただきます。それから第一内科の平山先生には甲状腺との関わりについて紹介いただきます。最後に西新潟中央病院の神経内科の田中先生には神経との関わりについてお話いただく予定であります。ところで、私はいま環境ホルモンという名称を使いましたが、正式には内分泌攪乱化学物質という方が正しいのです。しか

し言いやすいということで、医学的には間違った表現ですが、環境ホルモンということにさせていただきました。演者の方には、おそらく両方出てくるのではと思いますが、そこは同じものであることをご理解の上、お聞きいただきたいと思います。では中平先生から、研究の現状と問題点についてお願いします。

## 1 人体影響に関する研究の現状と問題点

中平 浩人

新潟大学大学院医歯学総合研究科  
地域予防医学講座 社会・環境医学分野

### Recent Epidemiological Evidence for the Adverse Health Effects of Endocrine Disrupting Chemicals

Hiroto NAKADAIRA

*Division of Social and Environmental Medicine  
Department of Community Preventive Medicine  
Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences*

#### Abstract

More than six years has passed since endocrine disrupting chemicals (EDCs) became one of great scientific and social concerns. Up to the present, however, little is known whether there is a causal association between a serious adverse effect on human health and exposure to an EDC. WHO has concluded recently that the evidence that human health has been adversely affected as a result of exposure to EDCs is generally weak compared to sufficient evidence for some wildlife species. On the other hand, in addition to the reproductive effects, the neurobehavioral and immunological toxicities due to EDCs have become another focus of great concern. In order to cope with these scientific uncertainties and continuing concerns, epidemiological studies beefed up with proper study designs on the potential effects posed by EDCs should remain a high global priority.

**Key words:** endocrine disrupting chemicals, dioxins, epidemiology, health effects, risk assessment

Reprint requests to: Hiroto NAKADAIRA  
Division of Social and Environmental Medicine  
Department of Community Preventive Medicine  
Niigata University Graduate School of Medical  
and Dental Sciences  
1-757 Asahimachi-dori,  
Niigata 951-8510 Japan

別刷請求先：〒951-8510 新潟市旭町通り1-757  
新潟大学大学院社会・環境医学分野 中平浩人

はじめに

疾病は宿主要因と環境要因との複雑な相互作用で成り立つ。内分泌攪乱化学物質（EDC）は、化学的環境要因の一つとして最近国際的に注目されている<sup>1)</sup>。すでに1950年代からDDT、PCBやDESなどの野性動物やヒトに対する有害性が明らかになり、さらに1980年後半～90年代初めに、野性動物の生殖異常が次々と報告されていた<sup>2)</sup>。1991年に一連の問題がEDC問題として認識され、そのまとめである「Our Stolen Future（奪われし未来）」<sup>3)</sup>が1996年に出版されて、社会問題化した。

現在、疫学を用いてEDCのヒトへの健康影響が研究されている。しかし、内分泌攪乱作用に未解明な点が多く、評価手法や評価すべき指標が定まっていないのが現状である。EDCに関する疫学研究の最新の知見と、その問題点について述べる。

EDCの定義と種類

国際的に統一された定義はない。我が国では、環境省が「動物の生体内に取り込まれた場合に、本来その生体内で営まれている正常なホルモン作用に影響を与える外因性の物質」と定義している<sup>4)</sup>。環境省は、EDCの候補65物質を選定し、優先的に調査研究を進めてきた。EDCの候補は、農薬類、非意図的生成物、産業化学物質、医薬品に大別される。植物エストロゲンや人畜由来の女性ホルモンは含まれていない。これまでにノニルフェノールと4-オクタチルフェノールの内分泌攪乱作用が世界で初めて確認されている<sup>5)</sup>。

EDCの作用機序

EDCは、核内受容体に直接結合し、アゴニストとしてエストロゲン効果やその相加的或いは相乗的效果を発揮する場合と、アンタゴニストとしてアンドロジェンの結合を阻止する場合が想定されている。ダイオキシン類はアリアル炭化水素受

表1 EDCによる人体影響

生殖機能：	精子数・精巣重量減少、精子運動能の低下 精子奇形率の上昇、精巣形成不全 停留睾丸、小睾丸、尿道下裂 思春期早発症、女性化乳房 出生性比（女兒/男児）の上昇 子宮内膜症、不妊症
悪性新生物：	精巣がん、前立腺がん、膵がん、乳がん 肺がん、リンパ腫
免疫系：	自己免疫疾患、アレルギー
神経系：	神経発達異常、パーキンソン病、行動異常
骨組織：	先天奇形（二分脊椎）

容体と結合するとされる。最近、ダイオキシン類によるエストロゲン作用攪乱のメカニズムが発表された<sup>6)</sup>。また、P-450水酸化酵素やアロマターゼなどの阻害、視床下部・下垂体系への直接作用の可能性もある。ある種のPCB類は甲状腺ホルモン受容体に結合するが、その機序はまだ解明されていない。

疑われるEDCの人体影響

現在、疑われるEDCの人体影響を表1に示す。ヒトとホルモンの仕組みに共通性のある脊椎動物などの異常やヒトのEDC大量暴露事故事例を根拠にしているが、慢性的な少量暴露のヒトへの影響は明らかでない。

生殖異常の中で十分な根拠があるのが、出生性比の変化である。1976年イタリア・セヴェソで起こった大規模なダイオキシン類汚染の20年間に渡る追跡調査の結果、女兒出生率の上昇が明らかになった<sup>7)</sup>。特に暴露時思春期だった父親に影響が確認されている。また、生殖機能が免疫系及び脳神経系と密接な関係にあることから、最近アレルギー性疾患や行動異常との関連も強く疑われている<sup>8)</sup>。

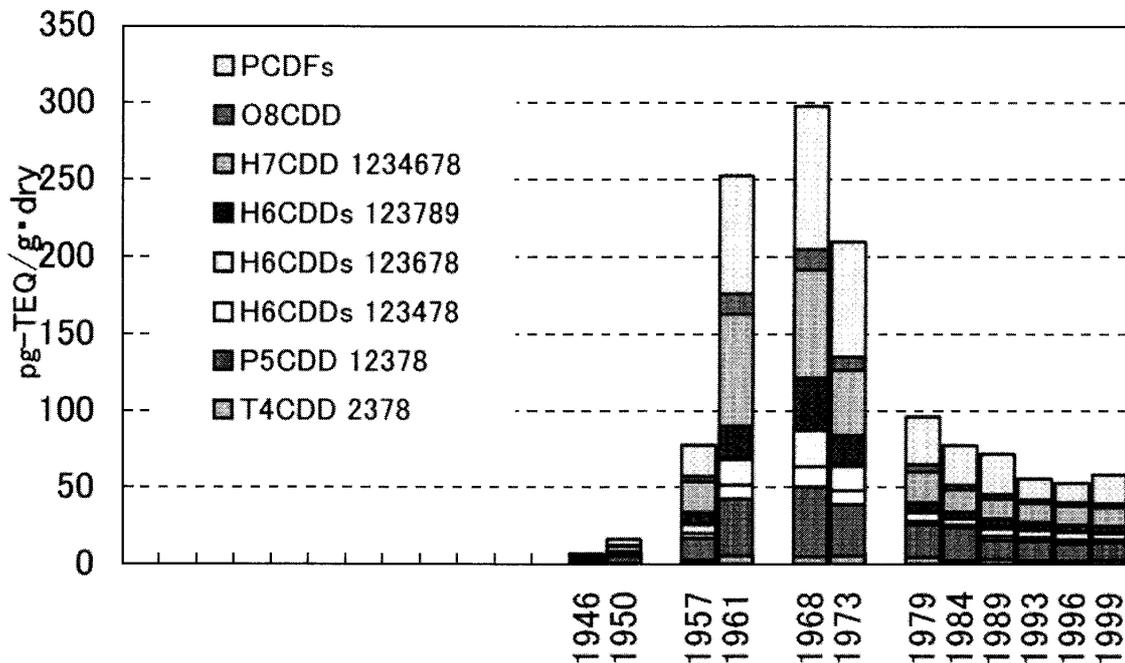


図1 鳥屋野瀨におけるダイオキシン類の毒性等価濃度の経年変化

## EDC のリスク評価

### 1. 方法

従来の化学物質の環境リスク対策は、リスク研究、リスク評価及びリスク管理という流れに沿って行われてきた。ヒトを対象とする疫学研究はリスク研究の中心として、リスク評価の基礎データを提供する。疫学研究は、記述疫学（横断研究及び生態学的研究）や分析疫学（症例－対照研究及びコホート研究）の方法をとる。リスク評価に基づいて、リスク管理が決められ、ゼロリスクが目的であった。我が国では、環境省が2000年より優先的にリスク評価を行う物質を決め、これまで36物質について評価を行った<sup>4)</sup>。しかし、標準化されたリスク評価法はまだなく、何万にのぼるといわれるEDC候補の化学物質のリスク評価が進まない状況にある。

### 2. 疫学研究の現状

乳がんがDESの投与により20～30%上昇すると示唆されている。各地のポリ塩化ジベンゾ-p-ダイオキシン(PCDD)高濃度暴露集団で相対危険度(RR)の高い悪性新生物は全がん、肺がん

及びリンパ腫であるが、RRの上昇は小さい。日常的な曝露レベルでの信頼性の高い疫学研究は少ない。甲状腺の異常が高濃度PCBへの曝露で起こる可能性がある。また、日常レベルのPCB曝露で小児神経系の発達異常が引き起こされる可能性がある。

ヒトの精子数減は、1992年Skakkebaekらによって指摘された<sup>9)</sup>。1938～90年までの論文を引用し、精子数と精液量が半減したと報告した。追試では反例もあり、統一した結論は得られていない。現在は、地域差や季節変動に注目する傾向にある。しかし、原因がEDCであるかどうかは依然不明である。最近、尿道下裂・停留睪丸や精巣がんの増加を精巣発育不全症候群として、EDCとの関連が研究されて始めている<sup>10)</sup>。子宮内膜症は、疫学研究が少なく原因について言及できない。

### 3. リスク評価の問題点

リスク評価には、EDCに関する以下の課題が指摘されている。

(1) EDCの候補は何万種類もあり、費用－効果分析に基づき優先順位を決める必要がある。

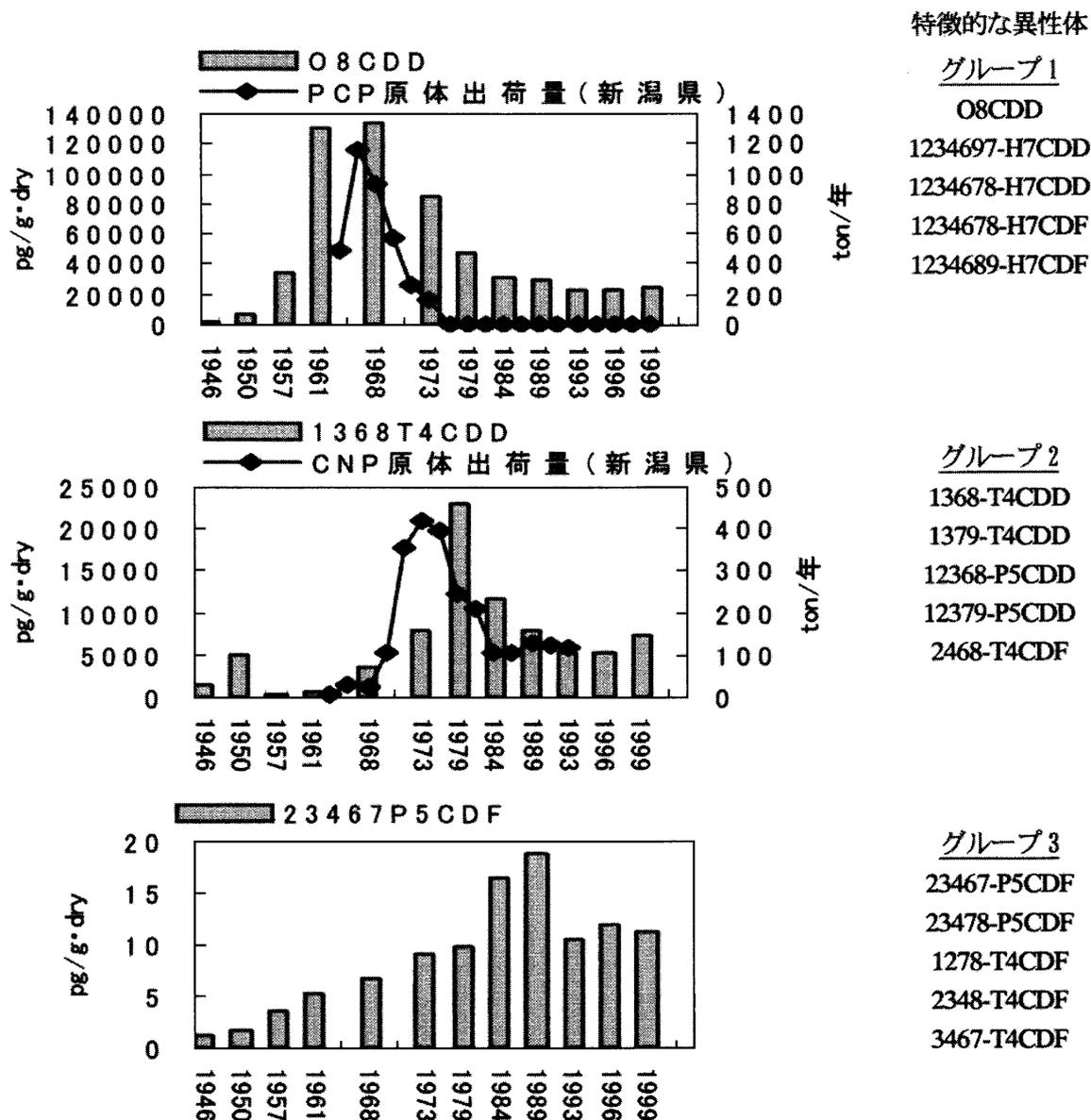


図2 異性体別濃度と水田除草剤出荷量の経年変化

- (2) 簡便なスクリーニング法が確立していない。
- (3) 一部のEDCは一般毒性用量より極めて低用量で生体影響を發揮する。
- (4) 生体中フリーであるEDCと結合型のエストロジェンの活性の差が不明である。
- (5) EDCの受容体結合力は弱く、性ホルモン作用の發揮には至らない可能性がある。
- (6) 種類別に毒性の強さが異なる可能性がある。
- (7) EDCが環境中や生体内で化学変化し、内分泌攪乱作用を獲得する可能性がある。
- (8) 数種類による複合汚染の可能性はある。
- (9) 胎児の器官形成期における影響が不可逆的であり、影響が遅発性で次世代に及ぶ。
- (10) 多くのEDCは難分解性で環境中に長期間残留し、食物連鎖により生体内に高濃度で蓄積する。母親に蓄積すれば、胎児も高濃度のEDCに暴露する可能性がある。
- (11) EDCの影響は生殖系、内分泌系、免疫系、脳神経系、骨組織等に渡る可能性が高い。特に、ダイオキシン類は特徴的である。非意図

的生成物であるダイオキシン類は、PCDD, ポリ塩化ジベンゾフラン(PCDF)及びコプラナーPCBをさし、それぞれ75, 135及び13種類の異性体があり毒性が異なる。それぞれの毒性等価係数(TEF)を用いて、最も強い2, 3, 7, 8-TCDDの毒性に換算(毒性等量(TEQ))して表す。ダイオキシン類の問題点は以下の通りである。

- ①主に脂肪組織に蓄積し、生物学的半減期が長い。
- ②日本人のダイオキシン類摂取の7割が魚類からである。
- ③他のEDCとは異なり、芳香族炭化水素受容体への結合を介する。
- ④異性体により毒性が異なる。毒性が不明な場合、環境汚染の影響が過小評価される。
- ⑤エビデンスに乏しいが、発がん作用あり(group 1)と認定されている<sup>11)</sup>。
- ⑥従来の中毒学における量-反応関係が成立せず、(逆)U字型を呈する。
- ⑦ごみ焼却以外に最大の汚染源が存在する。

ごみ焼却以外の汚染源解明のため、我々は年代解析した鳥屋野潟と福島潟の底質中ダイオキシン類濃度を分析した<sup>12)</sup>。その結果、両潟のダイオキシン類汚染は全国的に高く、鳥屋野潟では経年変化が明確に見られた。1950年代後半から急激に上昇し、ピークは1970~80年頃であった(図1)。これは、母乳中ダイオキシン類濃度の変化と一致する。汚染源としてPCP, CNP及びごみ焼却が抽出され、汚染の半分以上が水田除草剤中のダイオキシン類に因ることがわかった。さらに、経年変化は3グループに分類でき、1つ目は、1960年代後半にピークを持つPCPによるものと考えられた(図2上)。PCPの出荷量とほぼ同様の経年変化を示した。次は、1970年代後半をピークとするCNPによるもので、CNPの出荷量とほぼ一致した(図2中)。3つ目は、1980年代後半から1990年代前半にピークに達し、ごみ燃焼起源のものと考えられた(図2下)。

除草剤由来のダイオキシン類のうち、特にCNPは主に日本のみで使用されており、TEFが設定されていない。これらはTEQ計算には含まれず、我が国の環境中ダイオキシン類の毒性が過

小評価されている可能性がある。

#### 4. これからのリスク評価

綿密な研究デザインに基づく疫学研究を、日本人を対象として実施して行く必要がある。まず、暴露レベルに応じていかなる健康影響を受けているかを、継続的なモニタリングにより把握する。さらに、サンプリング方法、必要対象数、コントロールの設定、倫理的な側面などに注意を払い、一般地域住民や職業集団を対象として、適切な疫学研究の手法を用いた調査を行う。暴露-健康影響関係に影響を及ぼす可能性のある交絡要因について充分考慮されるべきである。また、疫学研究は①低濃度曝露研究の構築、②ヒトの長期間曝露の検討、③リスク評価の指標の検討(相対危険度と臨界濃度)、④ヒトの生殖毒性・次世代影響評価の検討、に重点を置くべきである。

#### おわりに

EDCが注目されてから6年以上が経った。しかし、世界保健機関(WHO)が2002年にやっと、人や野生生物に対するEDCの存在を公式に認められた段階に留まる<sup>13)</sup>。また、環境省が確認した女性ホルモン用物質の活性は意外に弱く、EDCの人体への深刻な影響は少ないとする意見のある一方で、新たに甲状腺ホルモン攪乱による脳への悪影響が指摘され始めている。最近、環境省はEDCの候補を1000種類の化学物質に拡大することを明らかにした。これらは、依然不安に 대응する科学的エビデンスが蓄積されていないため、ヒトを対象とする疫学研究の成果が待たれる。

#### 文 献

- 1) 中平浩人, 山本正治: 内分泌かく乱化学物質(環境ホルモン). *Dynamic Medicine* 6. 西村書店, 東京, Vol. 22 pp55-57, 2003.
- 2) Colborn T, vom Saal FS and Soto AM: Developmental effects of endocrine-disrupting chemicals in wildlife and humans. *Environ Health Perspect* 101: 378-384, 1993.

- 3) Colborn T, Dumanoski D and Myers JP: Our stolen future. Dutton, New York, 1996.
- 4) 環境省：環境ホルモン戦略計画 SPEED '98 2000年11月版. 環境省, 東京, 2000.
- 5) Environmental Health Department: Report on the Test Results of Endocrine Disrupting Effects of Nonylphenol on Fish (Draft). Ministry of the Environment, Tokyo, 2001.
- 6) Ohtake F, Takeyama K, Matsumoto T, Kitagawa H, Yamamoto Y, Nohara K, Tohyama C, Krust A, Mimura J, Chambon P, Yanagisawa J, Fujii-Kuriyama Y and Kato S: Modulation of oestrogen receptor signalling by association with the activated dioxin receptor. *Nature* 423: 545 - 550, 2003.
- 7) Mocarelli P, Gerthoux PM, Ferrari E, Patterson DG Jr, Kieszak SM, Brambilla P, Vincoli N, Signorini S, Tramacere P, Carreri V, Sampson EJ, Turner WE and Needham LL: Paternal concentrations of dioxin and sex ratio of offspring. *Lancet* 355: 1858 - 1863, 2000.
- 8) 中平浩人：環境ホルモンとアレルギー性疾患. *新潟医学会雑誌* 113: 118 - 194, 1999.
- 9) Carlsen E, Giwercman A, Keiding N and Skakkebaek NE: Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *BMJ* 305: 609 - 613, 1992.
- 10) Skakkebaek NE: Testicular dysgenesis syndrome: new epidemiological evidence. *Int J Androl* 27: 189 - 191, 2004.
- 11) International Agency for Research on Cancer: IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risks to Humans. Polychlorinated Dibenzo - para - dioxins and Polychlorinated Dibenzofurans. Vol. 69. IARC, Lyon, pp33, 1997.
- 12) Sakai M, Kajihara H, Fukumura K, Kobayashi J, Ohizumi M, Takahashi Y, Nakadaira H and Yamamoto M: Time trends and source for dioxins in sediments in a large - scale rice production area, Niigata, Japan. *Organohalogen Compounds* 57: 11 - 14, 2002.
- 13) WHO: Global assessment of the state - of - the - science of endocrine disruptors. WHO, Geneva, 2002.