

内分泌攪乱化学物質によるヒトへの健康影響について

香山 不二雄¹⁾

1) 自治医科大学 衛生学

I. はじめに

近年、環境問題は、欧米では、もっとも重要な政治的議題のひとつとなっており、常に選挙での討論の議題となっている。1992年の米国大統領選挙の時、ゴア副大統領候補は地球温暖化、オゾン層枯渇、熱帯雨林減少などが与える地球規模での環境問題について「Earth in the Balance」を著した。環境問題に敏感である世論はその著書に注目し、その年のベストセラーとなった。これは、クリントンとゴアの大統領選挙キャンペーンの成功に大きく寄与し、さらに1992年6月のブラジルで開催された環境サミットへの序章となった。その後の国際政治の舞台には、常に環境問題が重大な討論の議題となっている。

1996年3月に米国で出版されたコルボーン他著「Our Stolen Future」は、環境問題に詳しいゴア副大統領が前文を書いたことでも注目を集めた。環境汚染物質がこれまで考慮されていなかった内分泌系への影響を介して、人類を含めて生物の次世代の生殖能、生殖器悪性腫瘍、性行動へ影響を与える可能性を指摘した。この書物もベストセラーとなり一般の世論にも大きく取り上げられた。30年前のカーソン著「Silent Spring」(沈黙の春—性と死の妙薬—)と同様な大きさの衝撃を与えたため、欧米では大きな社会問題となった。現在の評価では、野生生物および実験動物の研究データに、化学物質のホルモン様作用に疑いをはさむ余地はほとんどないが、ヒトへの健康へのリスク評価のための基礎的情報が欠如しているため、各国の政府機関および民間の研究施設で、リスク評価のため研究プロジェクトが精力的に現在行われている。

ここでは、環境汚染物質のホルモン様効果によるヒトへの健康影響について現在の知見と今後の研究の展望を概説したい。

II. 内分泌攪乱化学物質とは

環境汚染物質や広く使用されている化学物質がエストロゲン様作用またはエストロゲン阻害作用をもつことが *in vivo* および *in vitro* の実験で知られるようになったため、この様な作用を持つ化学物質は「環境ホルモン (environmental estrogen)」またはより広義に「内分泌系攪乱化学物質 (endocrine disrupting chemicals)」と呼ばれるようになった。そして、内分泌攪乱化学物質による野生生物の生殖器異常が報告されるようになったため、人で観察されていた男性精液の質の低下や生殖器発育異常の増加、女性乳癌の増加、生殖器悪性腫瘍の増加などの疫学からの知見との関連性が危惧されるようになった。わが国では、外因性内分泌攪乱化学物質問題を、俗に「エンドクリン問題」または「環境ホルモン問題」と呼んでいる。この「環境ホルモン問題」はこれまで化学物質の毒性評価プロセスの中で全く考慮されなかった毒性の概念となり、新たな重大な環境問題として世論の大きな注目を浴びるようになった。

III. 野生動物の生殖異常例

報告されている多くの生殖系の異常は、胎児期にそれも発生初期に微量の化学物質に暴露し、その化学物質がエストロゲンの様に作用したため性分化に異常を起こしたと考えられている。野生動物の生殖系の変化は、雄の雌化、生殖能の低下、

孵化率の低下、子の生存率の低下、性ホルモン分泌および活性低下、生殖行動の異常などが含まれる。ほとんどの場合、性分化異常の野生生物が見つかった生息環境で測定すると、いろいろな種類の環境汚染化学物質の濃度が高かったことが報告されており、単一の化学物質との因果関係が明らかかなものは少ない。

これまで観察された性成熟の異常の例は、有機スズ化合物による腹足類の雄性の不妊雌化が米国北西部、イギリス、アラスカ、東南アジアで報告されている。日本の例では、巻き貝イボニシの雌性にペニスが出るインボセックスが報告されており、有機スズ化合物の影響であると考えられている。日本全国の調査された100カ所余りの海岸のイボニシの雌性がインボセックスとなっていることが明らかとなった。米国フロリダ州アポポカ湖では、DDE (DDTの誘導体) 流出事故後、ワニの個体数が急激に減少したため、生息しているワニが詳しく調べられた。多くの雄のワニのペニスが小さく、ほとんどの卵が無精卵で成熟していなかった。ワニへの有機塩素系殺虫剤による影響を調べるために、血液中性ホルモン濃度が測定され詳しく検討された。その結果によるとホルモン様作用を有するDDTによりホルモン分泌が変化し、正常な性的成熟が阻害されていると考えられている。

野生動物および実験動物での研究から、性成熟や生殖機能異常の原因は血中ホルモンレベルの異常にあり、一般的な環境汚染物質であるダイオキシン、PCB、有機塩素系殺虫剤などの有機塩素化合物が生体内のエストロゲン・レセプターと結合し、エストロゲン効果またはホルモン阻害作用を示すことが明らかとなった。

IV. ヒト精子への影響

当初、デンマークの研究者グループが、*British Medical Journal*に、1938年から1990年にかけて精液中の精子数と精液量が有意に減少していることを報告した¹⁾。引き続きベルギー、デンマーク、フランス、イギリスのこれまでの報告を検討したところ、これらの研究は不妊外来に受診した男性

や精子提供者として選ばれた生殖可能な男性の精液を検査対象にしている。それ故、男性不妊の治療方針や患者の選択にバイアスががかかっていると批判もある。

一方、フランスの正常な志願者による検査では、1973年と1992年の精子数を比較しているが、1年に2.1%ずつの割合で有意に減少している結果を得た。精子の運動性、正常精子数も有意に減少していた。スコットランドでの研究では、1970年以降に生まれた精子提供者の精子数は、1959年以前に生まれた者の精子数より、有意に低下していた。これらの研究結果は、胎児期の化学物質暴露が成人後の精子形成能力へ悪影響およびしているという仮説を裏付けるものであった。GinsburgとHardimanの報告によると、ロンドン市内のテムズ川を水源としている地域の居住者で配偶者の不妊が理由で精液検査をした男性の精子数は、1978-1983年と比べ1984-1989年には27%減少していた。テムズ川を水源としない者では精子数の変化は見られなかった。一方、パリ地区およびフィンランドでの同様の研究では、精子数の変化は見られなかったと報告されている。しかし、フィンランドの別の研究グループの報告(1996年発表)では、30年間にわたり検死体の精巣の精子形成を病理学的に計測すると、経年的に精子形成が低下していること明らかとなった。しかし、この減少が環境汚染物質のホルモン様作用のためであるかどうかは、検討はされていない²⁾。

V. 精巣癌

精巣癌は、若年男性の悪性腫瘍の中で最も頻度が高い、老年になればむしろ少なくなる。デンマークでは、男性が精巣癌になる生涯危険度は1%といわれている。これは徐々に上昇している。イングランド、ウェールズ、スコットランド、ノルディック諸国、バルト海沿岸諸国、オーストラリア、ニュージーランド、米国、日本でも癌登録の統計資料で精巣癌の罹患率が増えている。米国では50歳以下では、約2%から4%の割合で年々増えている。精巣癌の統計は人種的、地理的に大きな差があり、デンマークはフィンランドに比べ4

倍も精巣癌の罹患率が高い、米国ではアフリカ系アメリカ人より白人が3倍も罹患率が高い。しかし、どの地域でも精巣癌は増加傾向にあることは間違いない。

VI. 前立腺癌

米国の疾病統計によると、1990年以来、前立腺癌の新規症例報告は約3倍になった。年間10万人が31万7,100人に増加している。1996年には米国では推定4万人が前立腺癌で死亡すると考えられている。米国男性全体では、前立腺癌は肺癌に次ぐ2番目の癌死の原因である。死因の6番目に位置する。一方、日本人男性では8番目に過ぎず、年間の死亡者は約5000人である。しかしこの米国の統計の発生率が急速に高まった理由は、スクリーニングに新しい検査法、前立腺特異抗原 (PSA) 検査が導入されたためである。多くの前立腺癌の進行は遅く、これまで70歳まで前立腺癌の存在を知らずに他の病気で死亡していたような男性まで、前立腺癌患者として数に加わっているためであると癌の疫学者は見ている。短期的な増加については、この様な医療環境の変化が、癌統計に大きな変化を与えている例であり、前立腺癌が増加しているかは現状では結論は下せない。

VII. 女性生殖器癌

米国では乳癌や子宮癌などの悪性腫瘍および子宮内膜症、子宮筋腫などの良性子宮疾患の多く、初潮から閉経までの期間中に女性の5人に1人がどれかの疾病に罹患すると言われている。卵巣機能不全の症例数も増えている。この様な疾病や機能不全がどのようにして始まっているのか、どうして増えているのか、よくわかっていない。しかし、1960年代から1970年代に合成エストロゲンであるジエチルスチルベステロール (DES) が切迫流産の妊婦に広く使用されたが、その子供達が性的に成熟時期に生殖器の發育異常や生殖器癌が多く見つかったため大きな問題となった。そのため環境汚染物質によるホルモン様効果が現在、生殖器癌の増加の原因として疑われているのである。

VIII. 子宮内膜症

生殖器系疾患の中でも、子宮内膜症は不妊症の主要な原因の一つである。わが国では、子宮内膜症は、患者調査で報告される疾病分類で取り上げられていないが、不妊症は調査されている。第9回修正国際疾病障害および死因統計分類 (ICD-9) が適用された1979年以降、患者調査によると、不妊症患者推計数が数年おきに多くなる年を認めていたが、1987年以降、漸増傾向にあり、1993年の調査では女性不妊症患者数は1万400人であった。他の原因による女性不妊症の増加もありうるが、子宮内膜症によるかどうか、新たに検討しなくてはならない。

ヒトにおけるダイオキシンと子宮内膜症との因果関係が考えられている。疫学的研究としては、イタリアのSevesoの住民が事故により高濃度のダイオキシン暴露を受けた後に追跡調査⁴⁾とベルギーでの調査⁵⁾がある。しかし、低濃度長期暴露の影響は、疫学的に十分検討されていない⁶⁻⁸⁾。

IX. 乳癌

しかし、欧米の乳癌の増加には、乳癌検診のマンモグラフィにより早期の乳癌の発見例が増えた要因もある。また乳癌に関しては別の要因も考えられている。子供時代の高栄養、運動不足により初潮年齢が若年化しており、女性の社会進出で最初の妊娠年齢が高齢化し、さらに閉経の高齢化も起こっている。初潮から閉経までの時間が長くなるほど、細胞がエストロゲンにさらされる時間が長くなり、そのため癌化する可能性が高まるのかもしれない。一方子供の数が多き女性ほど子宮内膜症、卵巣癌、乳癌が少ないようである。すなわち、最初の出産年齢が若いほど、妊娠により乳腺細胞や子宮内膜細胞の分化が進み、そのため種々の発癌要因に対して、分化した細胞は未熟細胞に比べ不応になるのかもしれない。このメカニズムはまだ推測の域を出ていない。女性の社会的活動の変化が、人の生殖活動を大きく変化させており、その要因も十分考察されねばならない³⁾。

X. 免疫異常について

女性においては自己免疫疾患の病勢と女性ホルモンレベルとは関連があると言われている。diethylstilbesterol (DES), TCDD, PCB, carbamate, 有機塩素化合物、重金属等で免疫抑制や疾病罹患率の上昇が起こることがヒトでの研究で報告されている⁹⁻¹⁷⁾。化学物質と非ホジキン悪性リンパ腫とが関連があると可能性が示唆されている。動物実験でも同様な現象が確認されているが、これらの化学物質が直接エストロゲンレセプターを介した現象か間接的な変化は現在、明らかではない。しかし、内分泌系は免疫系とは、IL-1などのサイトカインやACTH、カテコールアミン、プロラクチン、エンドルフィンなどで相互に制御されており、内分泌攪乱化学物質の作用が両方の系に相互に働いていると考えられる。

人体への影響の程度は幅が広く、悪性腫瘍から気道過敏性などのさまざまな段階が存在する。高齢者に成長ホルモンや甲状腺ホルモンを投与すると免疫機能が向上することが知られている。また、配偶者との死別、試験前のストレス時のナチュラル・キラー (NK) 活性などの免疫機能が下がっている報告がこれまでされている。抑うつ患者の免疫機能も低下していることがこれまで報告されている。しかし、ダイオキシンまたはPCB以外の内分泌攪乱化学物質と免疫機能の変化についてのヒトでの研究はなされていない。

XI. 先天異常について

1950年から1970年代にかけて切迫流産の予防のために強力な合成女性ホルモンであるDESが使用された。この母親から産まれた子供の生殖器の奇形の頻度が高かった。成人した男子では尿道下裂、停留睾丸、小睾丸、精液の異常が報告されている¹⁸⁾。1976年にイタリアのSevesoの住民が事故により高濃度のダイオキシン暴露を受けたのちに1977年から1982年までの全出生を検討したが、高暴露群と低暴露群とのあいだで、先天異常などの増加は明らかにはならなかったと報告されている¹⁹⁾。

米国のミズーリ州においてダイオキシンで汚染された土壌からの暴露と胎児期から小児までの影

響を症例対象研究により検討した。統計学的に有意ではなかったが、ダイオキシンに暴露された群に小児、胎児、周産期の死亡および出生児の低体重、ある種の先天異常が高率に発生していた¹⁷⁾。

ダイオキシン暴露を受けた男性は統計学的に見て高率に染色体異常が起こっているとされ、標本数を増やし、カナダのブリティッシュコロンビア州で行われた疫学的研究では製材所に勤務する男性の子供で二分脊椎などの先天異常が高率に認められた²⁰⁾。ダイオキシンへの職業的暴露と遺伝子障害の関連が考えられている²¹⁾。

わが国において現在までにダイオキシンなどの暴露と先天異常発生との関連を検討した報告は認められない。1979年から1993年までの患者調査による0歳の先天異常推計患者数の出生数10万に対する値は患者調査方法の変更の前後で大きな変動が認められ、先天異常患者の増加について推論するのは困難である。また、出生直後に死亡する可能性の高い重篤な異常はある1時点の有病率では評価が困難である。地域において先天異常および奇形の発生を検討した報告では先天異常発生率の漸増傾向が認められている。内分泌攪乱化学物質について何らかの異常が発生するならば、妊娠前、妊娠中の使用薬剤で明らかになっている臓器特異的な異常についても検討することが必要と考えられる²²⁾。

XII. 発育障害

ヒトでの研究は、この場合もダイオキシンおよびPCBの高濃度暴露例での、神経学的発育や免疫学的発育について調べられている²³⁻²⁸⁾。

1985年、プエルトリコで多数の子供に性的早熟の現象が見られた²⁹⁾。2か月から24か月齢までの子供に乳輪の硬結が見られた。3年間の調査中に485名の女子が乳輪の硬結が見られ、陰毛の出現、11歳以前の少年の直径2センチ異常の硬結、女性化乳房、卵巣の増大、卵巣シストが見られた。ミルクや鶏肉、豚肉、牛肉の細胞質のエストロゲンレセプター試験を行うとフィラデルフィアの鶏肉サンプルと比較するとプエルトリコの鶏肉に5倍高いエストロゲン反応が見られた。鶏肉の中

の化学物質は同定できなかったが、エストロゲン様の化学物質の存在が予想された。国産の鶏肉の摂取を止めると乳輪の硬結および卵巣嚢胞は縮小した。そのため、子供および母親が摂取した鶏肉中の化学物質の影響であることが推察された。イタリアでも同様な事例が報告されており、この場合は原因がはっきりしなかった³⁰⁾。

近年、女子の性成熟が早くなっている。第二次性徴の出現が過去に比べ早くなっており、アフリカ系アメリカ人では特に白人系アメリカ人よりも早くなっている。原因として種々のホルモン様化学物質への暴露の増大が原因の一つでないかと考えられている³¹⁾。環境中のエストロゲン様物質による人体への影響はこうしたメカニズムと関連が深いと考えられる。

XIII. まとめ

ヒトでの研究は、DES, TCDD, PCBの暴露を受けた集団についての研究が主体である^{32~36)}。しかし、これまで内分泌攪乱化学物質の概念を考慮して検討されておらず、直接これらの変化が内分泌攪乱化学物質の直接作用によるものかそれとも間接的なものかはよく分からない。急性かつ大量に暴露を受けた場合の人体への影響はこれまでに報告が見られるが、少量でも慢性的な暴露を受けた場合の人体への影響は明らかになっていない部分が多く、近年になって注目を集めている。疫学的な研究を進めるためには暴露因子の測定が不可欠である。その側面から、内分泌攪乱化学物質の職業暴露の例の疫学研究が重要である。微量物質の暴露状況を検討するにあたっては、調査対象者の負担、費用、労力などの面から考えて大集団にも適用可能な方法を用いる必要がある。

疫学および実験研究はこの半世紀にわたり環境汚染物質に関して多くの新しい仮説を提示してきた。環境ホルモンおよび内分泌系攪乱化学物質の仮説は、自然界の動物への環境汚染物質のホルモン様効果はほとんど動物実験により追試され立証されているが、人の疫学データに関しては、ここに述べたようにまだいろいろ確かな根拠とはほど遠い。現在、各国でこの新しい毒性の評価システ

ムを確立する努力が精力的になされている。

人類は、これまで科学技術の発達で大きな福利を得てきた。これまで自然界には存在しなかった化学物質を合成して、より便利で快適な生活を勝ち取ってきた。しかし、そのなかには生物の種の保存および生存に最も重要な生殖系や免疫系に作用する化学物質が、程度の差はあるが、いくつもあることがわかってきた。これまでの環境汚染、廃棄物処理、化学物質の使用法まで再考しなければならないような問題となっている。それらの化学物質を環境に放出しないシステムまたは処分する技術、社会的システムづくりは、手間と時間と資金がかかるであろうが、人類の継続的な生存を勝ち取るためにはどうしても避けて通れないプロセスである。

文献

- 1) Cinsburg J, Hargiman P : Decreasing quality of semen. *Bri Med J* 305 : 1229, 1992
- 2) Toppari J, et al : Male reproductive health and environmental xenoestrogens. *Environ Health Perspect* 104 : 741-776, 1996
- 3) Kavlock RJ, et al : Research needs for the risk assessment of health and environmental effects of endocrine disruptors ; A report of the U.S.EPA-sponsored workshop. *Environ Health Perspect* 104 : 715-740, 1996
- 4) Bois FY, Eskenazi B : Possible risk of endometriosis for Seveso, Italy, residents : an assessment of exposure to dioxin [published erratum appears in *Environ Health Perspect* 102 : 627, 1994
- 5) Koninckx PR, Braet P, et al : Dioxin pollution and endometriosis in Belgium. *Hum Reprod* 9 : 1001-1002, 1994
- 6) Koninckx PR, Martin D : Treatment of deeply infiltrating endometriosis. *Curr Opin Obstet Gynecol* 6 : 231-241, 1994
- 7) Holloway M : An epidemic ignores. Endometriosis linked to dioxin and immunologic dysfunction. *Sci Am* 270 : 24-26, 1994
- 8) Gibbons A : Dioxin tied to endometriosis. *Science* 262 : 1373, 1993

- 9) Kerkvliet NI : Immunological effects of chlorinated dibenzo-p-dioxins. *Environ Health Perspect* 103 : 47-53, 1995
- 10) Weisglas Kuperus N, Sas TC, et al : Immunologic effects of background prenatal and postnatal exposure to dioxins and polychlorinated biphenyls in Dutch infants. *Pediatr Res* 38 : 404-410, 1995
- 11) Wolf N, Karmaus W : Effects of inhalative exposure to dioxins in wood preservatives on cell-mediated immunity in day-care center teachers. *Environ Res* 68 : 96-105, 1995
- 12) Birnbaum LS : The mechanism of dioxin toxicity : relationship to risk assessment. *Environ Health Perspect* 102 : 157-167, 1994
- 13) Lang D, Mueller Ruchholtz W : Human lymphocyte reactivity after in vitro exposure to technical and analytical grade pentachlorophenol. *Toxicology* 70 : 271-282, 1991
- 14) Stehr Green PA, Naylor PH, et al : Diminished thymosin alpha-1 levels in persons exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *J Toxicol Environ Health* 28 : 285-295, 1989
- 15) Evans RG, Webb KB, et al : A medical follow-up of the health effects of long-term exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Arch Environ Health* 43 : 273-278, 1988
- 16) Hoffman RE, Stehr Green PA, et al : Health effects of long-term exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *JAMA* 255 : 2031-2038, 1986
- 17) Kimvrough RD, Falk H, et al : Health implications of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzodioxin(TCDD) contamination of residential soil. *J Toxicol Environ Health* 14 : 47-93, 1984
- 18) Gill W, Schumacher G, et al : Association of diethylstilbestrol exposure in utero with cryptorchidism, testicular hypoplasia and semen abnormalities. *J Urol* 122 : 36-39, 1979
- 19) Mastroiacovo P, Spagnolo A, et al : Birth defects in the Seveso area after TCDD contamination. *JAMA* 259 : 1668-1672, 1988
- 20) Kaye CI, Rao S, et al : Evaluation of chromosomal damage in males exposed to agent orange and their families. *J Craniofac Genet Dev Biol Suppl* 1 : 259-265, 1985
- 21) Stockbauer JW, Hoffman RE, et al : Reproductive outcomes of mothers with potential exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Am J Epidemiol* 128 : 410-419, 1988
- 22) Birnbaum LS : Developmental effects of dioxins. *Environ Health Perspect* 103 : 89-94, 1995
- 23) Huisman M, Koopman Esseboom C, et al : Neurological condition in 18-month old children perinatally exposed to polychlorinated biphenyls and dioxins. *Early Hum Dev* 43 : 165-176, 1995
- 24) Pluim HJ, Van der Goot M, et al : Missing effects of background dioxin exposure on development of breast-fed infants during the first half year of life. *Chemosphere* 33 : 1307-1315, 1996
- 25) Koopman Esseboom C, Weisglas Kuperus N, et al : Effects of polychlorinated biphenyl/dioxin exposure and feeding type on infants' mental and psychomotor development. *Pediatrics* 97 : 700-706, 1996
- 26) Brouwer A, Ahlborg UG, et al : Functional aspects of developmental toxicity of polyhalogenated aromatic hydrocarbons in experimental animals and human infants. *Eur J Pharmacol* 293 : 1-40, 1995
- 27) Huisman M, Koopman Esseboom C, et al : Perinatal exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins and its effect on neonatal neurological development. *Early Hum Dev* 41 : 111-127, 1995
- 28) Sauer PJ, Huisman M, et al : Effects of polychlorinated biphenyls (PCBs) and dioxins of growth and development. *Hum Exp Toxicol* 13 : 900-906, 1994
- 29) Sáenz de Rodrigues CA, Bongiovanni AM, et al : An epidemic of precocious development in Puerto Rican children. *J Pediatr* 107 : 393-396, 1985
- 30) Fara G, Del Corvo B, et al : Epidemic of breast enlargement in an Italian school. *Lancet* 11 : 295-297, 1979
- 31) Herman Gidden ME, Slora EJ, et al : Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice : A study from the Pediatric Resratch in Office Settings Network. *Pediatrics* 89 : 505-512, 1997

- 32) Zober A, Ott-MG, et al : Morbidity follow up study of BASF employees exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) after a 1953 chemical reactor incident. *Occup Environ Med* 51 : 479-486, 1994
- 33) Birnbaum LS : The mechanism of dioxin toxicity : relationship to risk assessment. *Environ Health Perspect* 102 : 157-167, 1994
- 34) Peterson RE, Theobald HM, et al : Developmental and reproductive toxicity of dioxins and related compounds : cross-species comparisons. *Crit Rev Toxicol* 23 : 283-335, 1993
- 35) Kuratsune M, Nakamura Y, et al : Analysis of deaths seen among patients with Y usho. A preliminary reports. *Chemosphere* 16 : 2085-2088, 1987
- 36) Hsu CC, Yn MM, et al : The YuCheng rice-oil incident. in : *Dioxin and Health* (Schecter A, ed). Plenum Press New York,1994,pp661-684