

15日に生じる性分化の臨界期にDESが暴露されなかったからであると示唆した。最近 Ema et al. (1998)は、このことを支持するデータを報告している。妊娠ラットの妊娠11-21日にDBPを555ならびに661 mg/kgの投与量で与えると、オスの胎児での睾丸滞留の発生率が有意に高く、肛門性器間距離が有意に低下していることを示した。

## 6章 神経学的影響

ホルモン活性物質(HAAs)の神経学的影響に関する有効なほとんどのデータは、特に人間に関しては、polychlorinated biphenyls(PCBs)とダイオキシンに限られている。出生前および出生後のHAAsの暴露と、神経および行動の発達阻害の間には、関連性があると考えられている。このような相互関係の基礎となりうるメカニズムが提案されている。子宮内におけるHAAsの暴露が神経および行動に及ぼす影響について研究する場合には、特に人間では多くの困難を伴う。たとえば、暴露の影響の識別が大変微妙であることや、暴露とそれによって生じる結果の間には、長い時間経過が起こりうることなどである。本章の目的は、このような場合に有効な情報を再調査し解析することである。

### 動物に関する研究

実験動物を用いた研究から、PCBsがげっ歯類では運動能力の、げっ歯類とサルでは学習の、そしてサルでは認識の障害の原因になりうることが示されている。たとえば、妊娠10~16日目に 32mg/kg体重(BW)の 3,4,3',4'-tetrachlorobiphenylを処理した雌マウスの子供では、成年期に神経毒性の徴候(間欠性の常同旋回病、頭の上下運動および機能亢進)が認められた(Tilson他1979)。ラットを用いた出生前の研究によると、交配前の60日前から出生後21日目まで 30mg/kgのClophen A30(PCBsの混合物)を含む餌を与えられた雌ラットから生まれた子供では、能動的回避学習やオペラント条件付け学習およびオープンフィールド歩行に有意な変化が見られた(Lilienthal 他 1990; Lilienthal and Winneke 1991)。PCBs、DDT、DDE、水銀およびダイオキシンで汚染されていたオンタリオ湖の鮭を30%の割合で摂取したラットで、学習の障害や活動レベルの変化、たとえば嫌悪な出来事への反応性の増加などが観察された(Daly他 1989; Daly 1991)。妊娠および授乳期に 1.0 ppmのAroclor 1016(PCBs 同属種の混合物)を摂取したサルの子供は、空間の識別・反転を学習する能力に障害が認められた。しかしこの変化は、0.25ppmの Aroclor 1016あるいは1.0 ppmの Aroclor 1248を暴露したサルの子供では観察されなかった(Schantz他1989)。このように暴露量やPCB 同属種の種類によって暴露の影響が変化することから、人間の暴露を測定する際には PCB 同属種の特定が重要であることが示唆される。さらに、2.5 ppmのAroclor 1248を母親に暴露し、暴露が終了してから3年後に生まれたサルの子供では、乳児期および幼年期に認識能力の有意な欠損が観察された(Schantz 他 1989)。今まで提案されてきたメカニズムは、神経伝達機能(Rosin and Martin 1981)、細胞内のシグナルメカニズム(Kodavanti他 1993, 1994, 1996)、生殖線ホルモン(Tilson他 1979)および甲状腺ホルモン機能(Bastomsky and Murthy 1976; van der Berg 他 1988)に

関する変化を含んでいる。PCB 同属種の構造や暴露時の動物の年齢も影響を及ぼすことが示された(Seegal 1996)。さらに、同属種の中には、甲状腺ホルモンや神経活性ステロイドの濃度を変化させることによって、間接的に神経化学物質の発達に影響を及ぼすものがあることも考えられる (Seegal 1996)。Schantzら(1995)の報告によると、3種類のPCB同属種で、成獣ラットへの暴露により空間学習行動が変化した。甲状腺ホルモンの機能を変化させていたのは、そのうち2つの場合だけであった。このことは、神経行動および神経発達の影響や認識機能に関するメカニズムとは別に、頭を悩ます問題の複雑さを強調している。

### 人間に関する研究

PCBsおよびHAAsとして作用する他の化学物質の暴露による神経行動への影響が、4つの人間集団で広範に研究されてきており、また他の3つの集団で今現在研究が続いている。その研究のうち1つを除いてすべてが神経発達に焦点を当てたものであり、その研究のほとんどがPCB、polychlorinated dibenzofurans (PCDFs)、DDEおよびその代謝産物を含んでいる。

### 油症、日本

1968年日本で、ライスクッキングオイルを精製するために用いられていたPCBが、製品中に漏れるという工場の事故"油症"が発生した。その漏出は9ヶ月間検出されず、1700人の人々が暴露したと推定されている(Kuratsune他 1972)。発達神経毒性に関し、この事故から得られるデータは極めて少ないものであるが、報告書では出生前に暴露した子供達は、鈍く、感情鈍麻で、緊張低下で、知能が低いものと記述された (Harada 1976 ; Urabe 他 1979)。暴露濃度に関する有効なデータがほとんどないため、濃度と反応の関係を示すことができなかった。しかしながら、この出来事は、PCBsの暴露が神経に影響を及ぼしうることを疫学者に対して警告するのに役立った。

### 台湾、中国

1979年5月に、皮膚や爪の塩素痤疮や色素過剰症で特徴づけられる異常な一群の症状が、台湾で報告された (Hsu他 1985)。1979年の秋までに、ライスクッキングオイルのサンプル中のPCBsとその熱分解産物が、事故の原因として特定された。汚染されたオイルの中には、PCBsの他に異常に高い濃度のPCDFsが検出された。この物質はPCBよりもさらに毒性が強く、今回報告された影響のいくつかは、これによって説明することができた (Schantz 1996)。結果として生じた複合的な症状Yu-Cheng病は、日本で油症と記述したものと類似しており、PCBに汚染された

ライスクッキングオイルが原因であった。1980年末までに、1843件のケースがcentral-Taiwanの4つの郡で報告された。そのほとんどが、軽度(40.0%)あるいは中度(26.2%)に分類された。影響を受けた人々のほとんどが11~20才の年齢で、その大部分が学生か工場の労働者であった。PCBの摂取量は0.7~1.84 gと推定されており、臨床的な徴候の始まりは、暴露から3~4ヶ月後に起こっている(Hsu他1985)。

1979年から1983年の間に、色素過剰症を持った39人の赤ちゃんが、PCBに暴露した母親から生まれた。彼らの死亡率は高く、8人の子供が種々の原因で死亡した。Taiwanese Bureau of Disease Controlによって管理されているYu-Cheng病の登録より、1978年6月から1985年3月までの間に、74人の暴露した女性から生まれた128人の生存している子供達を特定した。その子供達のうちの(69人の母親から生まれた)118人が、その後20年間にわたって、PCBの出生前(経胎盤)および出生後(母乳)の、暴露の認識-発達への影響を特定するために追跡調査された(Hsu他1985; Rogan他1988; Yu他1991)。暴露データは不完全なものであった。即ち、血清中のPCB濃度は69人の暴露した母親中61人のものだけが有効で(平均値; 49.3 ppb、最高値; 456 ppb)、118人の子供のうち21人分についてのみ血清濃度が記載されていた(平均値; 1 ppb、最高値; 77.8 ppb)。また母親に関する食事のデータは、断片的にのみ役に立つものであった。しかしながら、この研究では、暴露した母親のすべてが登録時に暴露と関連した症状を示していた。対照群として、地域、年齢、性別、母親の年齢、教育レベルおよび両親の職業が同等な子供達をおいた。(両親の塩素控瘡が示されない場合)研究者は子供達の暴露の状況に気づかなかった。4才から7才までの年齢では、暴露した子供と対照群の子供との間に、Chinese version of the Stanford Binet test and Wechsler Intel ligenc Scale for Children, Revised(WISC-R)において、一致して、統計的に5ポイントの有意差があった。しかしながら、母親あるいは子供の血清中のPCB濃度と発達の結果との間に関連性が示されなかつた。子供達のデータを出生した年によって並べた場合、暴露後最も時間が経過して生まれた4才および5才の子供達のなかに、中程度の影響を示したものがいた。しかしながら、6才および7才の子供から得られたデータは、母親の暴露後6年以上経って生まれた子供達と暴露後1年以内に生まれた子供達は、同等の影響を受けていることを示していた(Chen他1992)。

日本と台湾での研究は、PCBと熱分解したPCBの他の産物に出生前に暴露した幼児達に、発達の遅れや認識の欠損が起きることを示している。これらの研究は、事故によって起きた暴露の影響を評価するために計画されたものであるために、さい帯血あるいは母親および幼児の血清中に含まれるPCBsを、一貫して測定する機会は殆どなかつた。このように暴露の測定が欠除しているため、濃度-反応の

関係进行评估することは難しい(Schantz 1996)。

### ミシガン湖

摂食により低濃度のPCBに暴露した母親から生まれた子供について、認識の発達に関する一連の研究が Jacobson and Jacobson(1996)およびJacobsonら(1985)によって行われた。子宮内および出生後のPCBの暴露の長期間の研究 (Michigan / Maternal Infant Cohort Study)のために、1980年から1981年の間に都会に住む中流階級の白人女性が、ミシガン西部の4つの病院からサンプルとして募集された。最初のサンプルには、313人の被験者が含まれていた。そのうち242人は、ミシガン湖の変種の魚をある程度の量(6年間に少なくとも11.8 kg)摂取したと報告されており、残りの71人(4.6%の無作為サンプルとして選ばれた)は、魚を摂取しなかったと報告されていた。出産後まもなく採取されたさい帯血と母親の血液のサンプルおよび0.2~4ヶ月(中央値1ヶ月)に採取された母乳のサンプルが、PCBについて分析された。さい帯の血清サンプルの70%でPCBが検出されず、母親の血清の22%でも検出されなかった。PCBの平均濃度は、母親の血清中で6 ng/mL、さい帯血清中で3 ng/mL、母乳中では841 ng/gであった。

暴露した女性から生まれた子供達に対して、出生後7ヶ月時に、視覚的な認識に関するFagan's testが実施された。この調査では、妊娠期間が38週に満たなかった子供達はその解析から除外された。また交絡変動因子も調整された。出生前のPCB暴露量が増加するにつれて、新しい物への興味が用量依存的に減少した。しかし出生後の暴露では、このような関係は示されなかった。生まれたばかりの子供の場合、体の大きさがより小さいことおよびPCBの暴露と結びつけて考えられるような行動がまだとれないために、認識記憶に関するPCB暴露の影響は示されなかった。すなわち、7ヶ月で低い能力を示した子供が必ずしも出生時にその障害を示してはいなかった(Jacobson他 1985)。

同じ子供達の集団が4才になった時に試験を実施したところ(n=236)、出生前にPCBに暴露されると、ことばと数量の試験に関する短期の記憶能力が濃度に依存して低下することを良く示していた。そしてその影響は、広範囲の交絡変動因子を調整したときに強調された(Jacobson他 1992)。同じ子供達に対し、認識過程を評価するために計画されたテストを実施したとき、出生前にPCBに暴露されると、視覚的な識別能力の低下と短期の記憶におけるエラーの増加に関連性がみられた。しかし、注意を持続する能力の障害とは結びつかなかった。大量のPCBが母乳を通して出生後に子供に移動するけれども、出生後の暴露は認識や視覚能力とは無関係であり、このことから暴露の決定的な時期は出生前の発達の期間中にあることが示唆される (Jacobson他 1992)。

Jacobson and Jacobsonは、この集団が11才になった時に追跡調査を実施し公表

した。彼らは212の子供達に対して試験を実施したが、これは1980年から1981年に研究した新生児313人の68%にあたる。血液サンプルは7つの有機塩素系殺虫剤と鉛について分析された。髪の毛のサンプルも、水銀の分析のために採取された。212人の子供のうち176人は魚を摂取したクラスに分類された。子供達は $11 \pm 0.2$ 才の平均年齢の時に、読解力に関する試験を家庭内で受け、また子供の暴露経歴を知らない試験者によって WISC IQ試験が実施された。PCBsの出生前の暴露は、full-scaleおよび言葉のIQ値が有意に低下することと関係していた( $p=0.02$ )。最も高い濃度に暴露されたグループ ( $1.25 \mu\text{g/g}$  母乳、さい帯血中に $4.7 \text{ g}$ 、あるいは母親の血清中に $9.7 \text{ ng}$ )のIQ値は、潜在的な交絡因子たとえば社会経済的地位、母親の年齢、試験を実施した年齢、出産時の複雑な状況、母親の飲酒、喫煙、出産経歴および家庭の子供の数などを調整した後に、他の4つのグループよりも平均して6.2ポイント低い値であった( $p=0.007$ )。高濃度の暴露を受けた子供達に見られたIQの低下は、低濃度の鉛に暴露したときに見られる影響と類似している (Bellinger et al. 1992)。この高濃度暴露グループでは、低いIQの平均値を持つ可能性が3倍あり( $p<0.001$ )、また読解力が2年分遅れるというリスクの増加の可能性が2倍あった( $p=0.03$ )。知的障害は経胎盤の暴露に関してのみ発生し、これは他の研究と一致した結果であった。この調査から、一般大衆よりもわずかに高い濃度のPCBに子宮内で暴露すると、知的能力に関する長期間の障害を受けるという結論が得られた(Jacobson and Jacobson 1996)。他の研究からさらに進んだ確証を得ることが必要であるが、この結果はJacobsonがそれ以前に行った研究(Jacobson他 1985、1990、1992)や以下に示したLonkyら(1996)の研究結果と矛盾しないものである。

Jacobsonの研究に関しては、いくつかの批判があることも考慮しなければならない(Paneth 1991 ; Schantz 1996 ; Seegal 1996)。この研究は、サンプルを選択する際の先入観、研究集団の追跡調査における人数の減少の違い、および不完全あるいは一貫性のない暴露評価のために問題があるという非難を受けている。Paneth(1991)は、初期のサンプル選択と暴露群および対照群の比較に関して疑問を持っている。この対照群は暴露群のわずか1/3のサイズであった ( $n=71$ ) (Schantz 1996)。

全体から見ると、それらの批判はこの研究が注意深く解釈されるべきであると提案している(Schantz 1996 ; Seegal 1996)。しかしながら、Seegal(1996)は、Jacobsonの研究が複雑な混合物に子宮内で暴露した場合の人間の認識および発達の影響に関する最も綿密で詳細な仕事であると指摘している。

最近 Agency for Toxic Substances and Disease Registry(ATSDR)は、五大湖およびセントローレンス川流域で検出される難分解性の毒性物質について公衆衛生との関連性を評価した(Johnson他 1998)。ATSDRは神経学的な影響に関して、“五

大湖-セントローレンス川の魚を大量に摂取した人間に見られるPCBのレベル上昇という結果は、魚を摂取した母親から生まれた子供に見られる発達の障害および神経学的な問題に関する結果と共に注目しないではいけないものである”と言及した。難分解性の毒性物質たとえばPCBsに子宮内で暴露した子供は、神経行動および発達の障害が新生児の時に起こり、就学年齢まで継続すると結論づけた。

#### ノース キャロライナ

Roganら(1986a)は、1978年から1982年の間に誕生した930人の子供達について、予想される誕生-集団の研究 North Carolina Breast Milk and Formula Projectを実施した。この子供達は、出生前および出生後にPCBsとDDEの暴露を環境濃度で受けた場合、神経学的にどのような影響が起こりうるかを調べるために追跡調査された。病院、出産クラスおよび個人あるいは公共の出生前診療所から、出産予定日頃の女性が募集された。ランダムなサンプルの収集は行わなかった。調査された女性のうち92%は白人で高等教育を受け、ほとんどが家庭の外で働いていた。入院中にアンケートが実施され、胎盤、母親、さい帯の血液および母乳と初乳のサンプルがPCBとDDEの濃度に関して分析された。それに続いて、血清と母乳のサンプルが追加して採取された。すべての有効な母乳のサンプルから得られた結果は、誕生時の乳脂中のそれぞれの物質濃度を推測するために、マトリックス間の相違と時間経過による相違を説明するために調整した後、一緒にした。PCBsあるいはDDEと、出生時の体重、頭囲および過ビリルビン血症、台湾や油症事件におけるPCBの暴露に関連した決定的な症状との関連は認められなかった。出生後最初の月に、Brazelton Neonatal Behavioral Assessment Scales(BNBAS)を用いて、新生児に対する試験が実施された。人数の自然減により、この試験結果は867人の乳児(93%)から得られた(Rogan他 1986a)。このBNBASの解析は、母親の年齢、教育歴、職業、喫煙、飲酒および突然変異の魚の摂取に関してコントロールされた。さらに、乳児の性別、人種、出生時の体重および黄疸の有無についてもコントロールされた。緊張および反射のクラスタースコアがPCBあるいはDDEの暴露と有意に関係していた。乳脂中の高濃度のPCBs( $\geq 3.5$  ppm)の暴露は、過緊張や反射異常亢進と関連があり、また乳脂によるDDEの暴露( $\geq 4.0$  ppm)は、反射異常亢進と関係していた。記憶の能力に関する障害の証拠は認められなかった。

生後6ヶ月および12ヶ月に、802人の子供達が Bayley Mental Development Index(MDI)および Bayley Psychomotor Development Index(PDI)という2つの方法で再テストされた。出生後のPCBおよびDDE暴露は、6ヶ月および12ヶ月におけるMDIおよびPDIどちらのスコアとも関連性を示さなかった。またPDIと出生前のDDE濃度との関連性も認められなかった。しかしながらBayley PDIは、両方の時点で出生前のPCBの暴露濃度の増加に伴い統計的に有意に減少した。すなわち、

6ヶ月と12ヶ月でそれぞれ0.96 /ppm(2.1 SE)と1.34 /ppm(2.25 SE)であった。出生前のDDE濃度とBayley MDIのスコアの間の有意な関連性は、6ヶ月では見られたが12ヶ月になると認められなくなった(Gladen他1988)。

生後18ヶ月および24ヶ月の時期に、Bayleyのスケールを用いた試験が再度実施された。経胎盤のPCB暴露のtop quintile (訳者注：最高の五分位数：サンプルの値を大きさの順に並べたとき、最初から五分之一、五分之二、五分之三、五分之四、五分之五の処にある値のうちで最高の値)で、神経運動の尺度に関して調整したスコアが、両方の時期とも4～9ポイント低い子供達がいた。また24ヶ月でのスコアは統計的に有意な差を示した。この集団に対してそれ以前に実施された試験結果と同じように、母乳を経由した暴露との関連については、有意な影響は見られなかった(Rogan and Gladen 1991)。さらに成長した時期(5.5～10.5才)に、McCarthy Scales of Children's Abilitiesを用いて実施された試験では、経胎盤のPCB暴露に関して幼い時期に見られた発達の変化は、もはや認められなくなっていた(Gladen and Rogan 1991)。1978年から1982年に米国の南東部周辺でPCBおよびDDEに暴露した子供達の神経学的な能力に関するこの一連の研究は、小さいが有意な神経運動の障害と、それが初期の幼年時代を過ぎると認められなくなることを示唆している。

#### Oswego, New York

PCBs、hexachlorobenzene(HCB)、polychlorinated dibenzo-p-dioxin(PCDD)、dieldrin、lindane、chlordane、cadmium、mercuryおよびmirexといった一連の難分解性化学物質を含むオンタリオ湖の魚を、母親が摂取した場合の行動への影響を調べるために、将来にわたり進行中の長期研究が計画された(Day他 1996 ; Lonky他 1996)。この研究では、妊娠20週に募集された妊婦と1991年から1994年の間に生まれた彼女らの子供達が調べられている。女性達は高濃度の暴露グループ(40ポンド以上に相当する魚を摂取；n=152)、低濃度グループ(40ポンド以下に相当する魚の摂取；n=243)および非暴露グループ(n=164)にクラス分けされた。“相当する魚の量”というパラメータは、魚の種類、魚を食べていた年数、1年あたりの摂取量および1食分の量に基づいたスコアである。行動の発達はNeonatal Behavioral Assessment Scaleによって調べられた。子供の暴露状況について知らされていない訓練された観察者が試験を実施した。子供達は生後12～24時間の間に評価され、さらに25～48時間にも再評価された。主要なコンポネント解析は、3組の変動要因に関してコントロールされた。その3つとは、人口統計、妊娠期間に摂取した物質および分娩—出産の特徴である。この研究のサンプルは、人口統計や分娩—出産の特徴に関して病院の母集団と類似しており、それは3つの研究グループとも同様であった。この研究では、100以上の交絡因子に関してコントロールされた。



暴露と体重あるいは頭囲の間には、有意な関連性は認められなかった。高濃度暴露グループの新生児は7つの項目のうち3つ、即ち反射、自律神経の成熟、習慣性に関して、低濃度暴露あるいは非暴露グループよりもより低い結果であった。高濃度暴露の子供で反射能力が低下し自律神経の未成熟が増大するという結果は、Jacobsonら(1985)やRoganら(1986b)の結果と類似しており、方法論的な立場で批判を受けている彼らの研究結果を支持している。子供が成長した際に影響が持続するかどうかを決定するために、さらに追跡調査がなされるであろう。

生後24ヶ月におけるこの集団の新生児環境適応行動と幼児の気質に関して、母親の魚の摂食が及ぼす新しい影響について、今現在研究が進められている(Darvil 1他 1977 Jonson他の中で引用 1998)。

### オランダ

PCBの出生前後の暴露に関する研究が、オランダで現在進行中である(Haisman 他1995a)。この計画書には(妊娠37週から42週に)正常に誕生した418人の子供が含まれており、その半分は母乳を飲んでいる。さい帯血、母親の血清および母乳のサンプルに関して、PCBの暴露が測定された。新生児の神経学的optimality (訳者注：意味不明)がPrechtlの神経学的試験を用いて、生後10日目から21日目の間に評価された。子供達は正常、疑わしいあるいは異常のグループにクラス分けされ、正常姿勢および反射という2つの項目について記録された。さい帯および母親の血清中のPCB濃度は、神経学的機能障害とは関連性がなかった。しかし、母乳中のPCB、PCDDおよびPCDF同属種の高濃度は、新生児の神経学的 optimalityの低下と一致していた。また母乳中のplanar PCBの高濃度は緊張低下の発生率の増加と関連性があった(Huisman他 1995a)

これらの子供達の一部(105人の母乳摂取児と102人の処方ミルク摂取児)が、Bayley Scales of Infant Developmentを用いて3ヶ月、7ヶ月および18ヶ月時にテストされた。PCBの出生前の暴露は、3ヶ月では神経運動の結果にわずかにマイナスの影響を与えたが、知能に関する結果には影響を及ぼさなかった。母乳の摂取によるPCBおよびダイオキシンの暴露は、7ヶ月では神経運動の結果に悪影響を与えた。一方知能に関する結果は、出生前にのみ暴露した子供に比べて出生前および出生後に暴露した子供においてポジティブな影響を受けた。18ヶ月では、神経運動および知能の発達に関し悪影響は認められなかった。

418人の子供の全集団について、18ヶ月時に Neurologic Examination for Toddler-Ageを用いたテストも実施された。共変動因子(父親の教育歴、父親の喫煙および出産経歴)を調整すると、18ヶ月では、経胎盤のPCB暴露が運動機能(つかむ、座る、はう、立つ、歩く)に、有意な負の関係があることが決定された( $\beta$ 係数 $-0.149$  ;  $p = .003$ )。父親の喫煙はこの関係を修飾していた。それは父親が喫煙し

ない子供において支配的であるように見えた。これに反して、追加の授乳期間の暴露では関連性が認められず、これは他の研究と一致した結果であった(Huisman 他 1995b)

最近、この研究の最初の418組の母子のうち395人の子供が、Dutch version of the Kaufman Assessment Battery for Children (引き続きおよび同時の方法)を用いて、3.5才の時にテストされた。PCBsの出生前の暴露は母親およびさい帯の血漿サンプルを用いて、PCBsとダイオキシンの出生後の暴露は母乳サンプルを用いて測定され、またPCBの現在の暴露は子供の血漿によって決定された。共変動因子について調整すると、PCBsの出生前の暴露はより低い認識の結果と有意な関連性があり、一方PCBsとダイオキシンの出生後の暴露および現在の暴露は関連性がなかった(Patandin他、1999)。子供達は3.5才の時に Touwen/Hempel法を用いて運動機能(つかむ、座る、はう、立つ、歩く)も評価されたが、神経学的な立場では影響は認められなかった(Lanting他 1998)。

オランダで行われた研究と協力して、Winnekeら(1998)はドイツのDusseldorfに住む171人の新生児について、PCBsの出生前後の暴露の神経発達への影響を調査した。子供達は Bayley scales of infant development(BSID)、神経運動発達テストおよびFaganの視覚認識記憶テストを用いて、7ヶ月時に評価された。PCBsの平均濃度は、さい帯血中では 0.55 ng/mL、母乳の乳脂中では 427 ng/gであった。交絡因子を調整すると、母乳中のPCB濃度と知能の発達指標との間に見られた負の関係が、唯一の有意な関係であった。

## 五大湖

五大湖の魚を摂取した老齢の人々に関する神経学的評価が、Schantzら(1996)によって現在行われている。この研究では、全部で50才以上の104人の摂食者と84人の非摂食者が登録されている。188人の研究参加者のうち180人から採取された血液サンプルが、PCBsと10種の他の汚染物質に関して分析された。魚の摂食者におけるPCBsとDDEの血中濃度は、年齢や性別が同等の非摂食者と比べて上昇していることがわかった。運動機能、記憶と学習、管理機能、視覚-空間機能および抽象的論法のテストを含む神経心理学的組み合わせテスト(battery test)が実施されたが、そのデータは現在解析中である。

St. Lawrence川上流の湖からの魚を摂取した成人における神経系の機能を、非摂食者と比較する研究もこれまでに行われている(Mergler他1998)。感覚機能、視覚的な記憶と認識、微小運動行動検査やいくつかの運動検査では、両方のグループの間で有意な差は認められなかった。しかしながら、認識の柔軟性、言葉の指定、聴覚想起およびより複雑な運動神経課題を必要とするテストでは、非摂食者に比べて摂食者が低い能力を示した。この観察は、マンガンの環境暴露の初期の

神経毒性的影響を調べる、より規模の大きい研究の中で行われたものであり、魚の摂取に関する影響を調べるために計画されたものではなかったことに注目すべきである。さらに、一対解析 (paired analysis) では、血液中の有機水銀および鉛のレベルが魚の摂食者でより高い値であることが示された。

#### **New Bedford 、 Massachusetts**

PCBsの汚染が深刻なことで知られている New Bedford Superfundの用地付近に住む母子は、神経学的悪影響を受けていると評価されている(Korrick 1998, AT SDR 1999に引用)。Fagan Test of Infant Intelligenceによって測定すると、PCBsの子宮内暴露により認識の発達が傷害を受けることが、予備的なデータから示唆されている。

## 7章 免疫影響

この章では、有機塩素系化合物及び他のホルモン作用を持つ化合物 (hormonally active agent (HAA))(ハロゲン化芳香族炭化水素(HAHs), dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT), chlordecone(Kepone), endrin, aldrin, dieldrin, lindane, chlordane, toxaphene, endosulfan, and hexachlorbenzene)の免疫影響について、実験室での研究結果を中心に、field study並びにヒトへの影響の疫学的調査結果についても述べられている。免疫系のステロイドホルモンによる影響の概説がなされた後、個別の化合物ごとの免疫系への影響が述べられている。以下、化合物ごとの免疫影響についての要約を示す。

### 1. ハロゲン化芳香族炭化水素 (HAH)

HAHの中では、TCDD(2,3,7,8-tetrachlorodebenzo-p-dioxin), polychlorinated Dibenzofurans (PCDFs) やPCB(polychlorinated biphenyls)の、広い範囲の免疫系(生来免疫と宿主抵抗性、細胞性免疫、体液性免疫)への影響が、実験室レベルの研究で調べられている。それらをまとめたものを表7-1に示す。

まず、ウイルス、細菌、寄生虫への抵抗性(生来免疫と宿主抵抗性)に関しては、TCDD暴露が宿主抵抗性の低下をもたらすことが主にマウスを用いた研究で明らかとなり、かなり低用量で抑制が起きることより、免疫機構が介すると思われる。次いで、細胞性免疫(胸腺萎縮、細胞性免疫)及び体液性免疫(抗体産生)の抑制が、ダイオキシン類(TCDD, PCDF, PCB等)で報告されている。動物は、齧歯類のマウス、ラット、モルモットが中心で、霊長類ではマーモセットも用いられている。マウスを用いた研究では、TCDDで、5-50 $\mu$ g/kg投与で、T細胞の増殖の用量依存的抑制が観察されている(Lundberg et al. 1990)。また、PCBを含むAroclor 1260の、104-464mg/kgの投与で、マウス脾臓細胞での羊赤血球(SRBC)抗体産生抑制が観察されている(Davis and Safe, 1989)。また、ヒトへの低用量TCDD暴露の免疫毒性を推定する目的で用いたマーモセットの実験結果からは、単回投与で、3-7週後に、10ng/kg以上で末梢血のCD4<sup>+</sup>/CDw29<sup>+</sup>T細胞(helper-inducer)及びCD20<sup>+</sup>B細胞の有意な減少が観察されている(Neubert et al. 1992)。ダイオキシン類で誘発される免疫毒性の標的は、Bリンパ球、Tリンパ球を含め多岐にわたるが、胸腺皮質上皮細胞(未成熟胸腺リンパ球)や骨髄のリンパ球前駆細胞もTCDDによって影響を受けられる。TCDD類の免疫系への作用機構としては、活性構造相関によって、抗羊赤血球(SRBC)抗体産生抑制がAh(aryl hydrocarbon)受容体介在性の機構によっていることが示されており(Davis and Safe 1988, 1990)、Ah受容体を介するものが多く報告されているが、Ah受容体非介在性のものも報告されている。

ヒトにおける疫学調査は、事故や労働環境下での暴露から得られたデータによっているが、暴露による有意な免疫指標の変化を示す結果が得られていない場合が多い。2例の具体例を以下に示す。台湾(1979年)のPCBsで汚染された米油摂取患者のケース台湾の汚染米油を摂取した患者でも、呼吸器や皮膚を始めとする種々の感染症の増大が認められ、塩素座瘡や肝毒性などの臨床症状

との相関が認められた(Lu and Wu, 1985). 1年後の調査では, 血清IgAおよびIgMの低下, 末梢血T細胞総数及びヘルパー-T細胞の減少, 遅延型過敏症の低下がみられている. 一方, 末梢血リンパ球のPHA, PWM, PPDの刺激によるリンパ球分裂反応は有意に増加する. さらに3年後には, 回復がみられているものの, CD4<sup>+</sup> T細胞の減少及びCD8<sup>+</sup> T細胞の増加, リンパ球分裂反応の増加がまだ認められている. また, 影響を受けた個人の平均血液中PCBs濃度は, 89 ± 6.9ppbと報告されている. Dutch infantの実験オランダの小児(207名;生後~18ヶ月)に関する疫学調査では, PCBレベルとして, 2.25 ng/ml血液, 66.59 pg TEQ/g脂肪の平均値が得られている. 母乳中の含量より計算されたPCB/dioxin暴露レベルと免疫抑制の明瞭な関係は示されないが, PCB/dioxin暴露レベルに相関する免疫関連パラメーターの変化が認められている. 出生時の $\gamma\delta$  TcR<sup>+</sup>細胞の増加, 3ヶ月のB細胞, 単球, 顆粒球の減少, 18ヶ月のT細胞, CD8<sup>+</sup>細胞及び $\alpha\beta$  TcR<sup>+</sup>細胞の増加とPCB/dioxinレベルの間に相関がみられている(Weisglas-Kuperus et al., 1995).

## 2. Dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT)

DDTは, エストロゲン及び抗アンドロゲン作用を持ち(Kupfer and Bulger 1980), 免疫組織のステロイド受容体に結合して作用すると考えられている. 実験室レベルの研究から, DDTの一次, 二次の免疫応答, 羊赤血球(SRBC)に対する抗体産生, ヒスタミン濃度, マスト細胞数の抑制が報告されている. 具体的には, SRBCに対する抗体産生の有意な抑制が, 15mg/kg DDTを12週投与されたマウス(Banerjee et al. 1986)で観察されており, 25mg/kgを3日投与されたモルモットでヒスタミン及びマスト細胞の減少が観察されている(Askari and Gabliks 1973). 海洋動物を用いた研究では, バンドウイルカを用いた研究で(Lahvis et al. 1995), 末梢リンパ球のConAによる幼弱化活性が, p,p'-DDTの濃度の増加(0.24ng/g)に伴い抑制されること等が報告されている. 以上まとめると, DDT依存性の動物や鳥類における免疫抑制は, 体重(BW)kgあたり, およそ10mgの摂取で引き起こされると考えられる. DDT依存性の免疫毒性に関与する標的細胞の同定のためには, 更なる動物実験が必要と考えられる.

## 3. Chlordecone

Chlordeconeは, エストロゲン受容体に結合する(Hammond et al. 1979)ことから, 受容体との結合を介して免疫系を制御することが考えられる. 実験例としては, 栄養不良状態のラットに, 0.5mg/kg/d chlordecone 投与で, 特異的抗体産生(PFC)の増強, 5mg/kg/d chlordeconeとタンパクの投与でPFCの減少が報告されている(Chetty et al. 1993).

## 4. Endrin, Aldrin, and Dieldrin

有機塩素系農薬 Endrin, Aldrin, and Dieldrinが, モデルシステムや投与経路にもよるが, 非常に低濃度で, 免疫毒性作用を有すること(0.065-36 ppm)が, 動物を用いた研究から示されている. 第一の標的作用部位は, マクロファージでの抗原の処理過程にあるとさ

れている。たとえば、マウスへのdieldrinの0.065mg/kgで2週間摂取で腹腔マクロファージの抗原提示能の減少(Loose et al.,1981)が報告されている。また、より高濃度(6 mg/kg)のdieldrin 摂取での、マウスでのSRBCに対する抗体産生の抑制も報告されている(Bernier et al. 1987)。ヒトへの影響に関する情報は限られているが、Looseら(1981)の報告によれば、ヒトの免疫毒性の閾値は、 $7 \times 10^{-5}$ mg/kg/day とされているが、ヒトへの影響のデータが不足しているため、断定的なことはいえない。

## 5. Lindane

Lindane (主には、hexachloro-cyclohexaneまたは、benzene hexachlorideのY異性体)は、出生前後の投与で、免疫機能を乱すことが報告されている。細胞性及び体液性の両方の免疫系に作用する。マウスにおいて、0.0012・10mg/kgの投与での抗体産生の上昇、100mg/kgでの抑制が報告されている(Das et al., 1990)。幼弱化活性及び遅延型過敏症に関しても同様の2相性の影響を示す。実験によって使われる動物の違い、投与量、投与経路の違いがあるため、この農薬の免疫系への作用機構については、まだ解明されていない。また、ヒトへの影響についてはほとんどデータが得られていない。

## 6. Chlordane

動物実験から、Chlordaneの暴露は、中程度の免疫毒性を有することが示されている。Chlordaneの1また10mg/m<sup>3</sup>の90日間の吸入で、メスのラットでのリンパ球の増加がみられている(Khasawinah et al. 1989)。マウスの8-16mg/kgのChlordaneの出生前の暴露で、遅延型過敏症、マクロファージ活性、コロニー形成能の抑制が報告されている(Barnett et al. 1985a,b)。ヒトへの免疫影響に関するデータは、限られている。

## 7. Toxaphene

動物でのToxapheneの免疫系への影響に関しては、いくつかのデータが報告されている。Toxapheneのマウスへの22.5-30mg/kgの14日間経口投与での胸腺の重量の減少(Trottmann and Desai (1980))、ラットへの0.5,1.5,10mg/kg/dの6週間投与でのIgG抗体産生の抑制(Koller et al. 1983)、マウスへの15,30mg/kg/dの8週間投与でのIgG抗体産生の抑制(Allen et al. 1983)が報告されている。また、ラットの出生前投与で、胎児の脾臓、胸腺重量の減少が報告されている。ただし、Toxapheneの免疫影響に関しては、動物実験に関してもまだデータが不足しており、更なる実験データの積み上げが必要であると思われる。

## 8. Endosulfan

Endosulfanの暴露により、非特異的免疫、体液性及び細胞性免疫へ影響のことが報告されている。Endosulfanの1-5mg/kg/dの6-22週のラットの経口暴露で、抗体産生の抑制が観察されるが(Banerjee and Hussain, 1986,1987),吸入暴露や皮下投与では、免疫影響は観察されなかった。ヒトに対する影響に関する報告はほとんどなされていない。

## 9. Hexachlorobenzene

Hexachlorobenzeneの暴露が、実験動物においてリンパ球の構成に変化のことが報告されている。Vosら(1983)は、出生前後でのhexachlorobenzene 4mg/kgの投与が、ラットにおける体液性及び細胞性応答を増強させることが報告されている。

Hexachlorobenzeneは、ラット肺のマクロファージの集積を促すことも報告されている。また、25・100mg/kg/dayで3週間の投与で、ラットの脾臓の白脾随のリンパ球の過形成も報告されている(Grallla et al 1977)。ヒトに対する影響に関してはまだ報告されていない。

## 10. まとめ

いずれのHAAも、ヒトの免疫系への暴露影響の研究は、ほとんどなされていないが、いくつかの化合物に関しては、実験動物への暴露影響に関して十分な研究がなされてきている。特にHAHIに関しては、動物での免疫抑制効果が構造活性相関も含めよく研究されている。動物での影響をヒトに概想するときには、免疫組織（たとえば、脾臓やリンパ節）の免疫機能の変化が、末梢血のリンパ球の構成比にどのような影響を及ぼすかを知ることが重要であると思われる。

表 7-1 ハロゲン化芳香族炭化水素(HAHs)の免疫影響

HAH	効果	文献
<b>生来免疫と宿主抵抗性</b>		
TCDD <sup>a</sup>	インフルエンザウイルス、II型単純ヘルペスウイルス、サルモネラ菌へのマウスやラットにおける抵抗性の低下	Thigpen et al (1975), Clark et al.(1983), House et al. (1990)
TCDD	血清中補体成分 C3 の減少並びに連鎖状球菌に対するマウスの抵抗性の低下	White et al. (1986)
TCDD	マウスの子宮内暴露による子孫のリステリア菌に対する致死性の増加	Luster et al (1980)
TCDD	マウスへの <i>Plasmodium yoelii</i> 寄生虫感染の増悪	Tucker et al (1986)
TCDD	マウスでの <i>Trichinella spiralis</i> 成虫の排除の遅延	Luster et al (1980)
<b>細胞性免疫</b>		
TCDD	ラットやマウスにおける胸腺萎縮とリンパ球幹細胞の減少：出生前後の暴露による効果は劇的	Lundberg et al.(1990), Holladay et al.(1991)他
TCDD, PeCDF <sup>b</sup> , TCDF <sup>c</sup> , PCB <sup>d</sup> , HpCDF <sup>e</sup>	マウスでの羊赤血球に対する免疫応答の用量及び構造依存性の抑制	Silkworth et al. (1986), Davis and Safe (1988,1990) Dickerson et al. (1990)他
TCDD	ラットでの羊赤血球に対する免疫応答の増大	Smialowicz et al.(1994)
TCDD	モルモット、マウスでのツベルクリンやオキザゾロンに対する遅延型過敏症、並びにマウス、ウサギでの移植片排除能の低下	Vos and Luster (1989)
TCDD	細胞障害性 T 細胞の用量依存性の活性抑制	Clark et al.(1981,1983), Nagarkatti et al.(1984)
TCDD	マーマセットでのリンパ球群の構成の変化	Neubert et al. (1992)
TCDD	TCDD に暴露されたヒトでの、結核菌等に対する遅延型過敏症反応に対する抑制	Hoffman et al. (1986)
PCB	PCB 暴露された子供における CD4+:CD8+-T 細胞の割合の抑制	Lan et al. (1990)
<b>体液性免疫</b>		
TCDD, PeCDF	HAH の暴露での T 細胞依存性抗原(SRBC, 羊赤血球) または、T 非依存性抗原(TNP-LPS, trinitrophenyl-lipopolysaccharide) に対する抗体産生の抑制	Davis and Safe (1988,1990) Kerkvliet et al. (1990) Holsapple et al. (1991)

<sup>a</sup>TCDD; 2,3,7,8-tetrachlorodebenzo-p-dioxin,

<sup>b</sup>PeCDF; 1,2,3,7,9-pentachlorodebenzofuran,

<sup>c</sup>TCDF; 2,3,7,8- or 1,3,6,8-tetrachlorodibenzofuran, <sup>d</sup>PCB; polychlorinated biphenyls,

<sup>e</sup>HpCDFs; heptachlorodebenzofurans

Adapted from Harper 1995



## 9章 ヒトでのホルモン活性物質と発癌性

化学物質のエストロゲン作用、アンドロゲン作用、抗エストロゲン作用および抗アンドロゲン作用を検査するために実験動物アッセイ系が考え出された。様々な *in vitro* および *in vivo* の研究からの証拠が、ホルモン活性物質の作用 (HAAs: hormonally active agents) を理解するのに役立つが、ヒトから得られる実際上のデータに代用できるものではない。この章では、環境中の HAAs とヒトにおける種々の癌の危険性との関連が推定されているデータ (主に疫学) を評論する。

多くの環境因子が実験的に性ホルモン様活性を有することが示されているが、HAAs とヒトの癌との間の関連性を評価した報告は、DDT (および代謝物の DDE)、TCDD、PCBs などに限られている。

DDT、PCBs、TCDD およびそれらの代謝物の作用機構は様々である。DDT 異性体の *o,p'*-DDT はエストロゲン作用を有するが (Johnson et al. 1988; Soto et al. 1994)、DDT 代謝物である *p,p'*-DDE は抗アンドロゲンとして作用する (Kelce et al. 1995)。PCB 混合物はエストロゲン作用および抗エストロゲン作用を有する (Gellert 1978b; Moore et al. 1977)。TCDD は一般的に抗エストロゲン作用を示すと考えられている (Gallo et al. 1986; Romkes et al. 1987; Astroff and Safe 1990)。

委員会は、ホルモン依存性を有するというデータが知られている臓器の腫瘍の発生部と HAAs との関連に焦点を絞るため、女性の乳癌および子宮内膜癌、男性の前立腺癌および精巣癌を選択した。

### 乳癌

#### 乳癌リスクプロファイル

乳癌は世界中の女性で第二位の高い頻度で発現する癌であり、途上国では第一位である。全世界では子宮頸癌が最も多い。2000 年までには、乳癌の死亡数が年間 500,000 人となると思われる。閉経期の約 50 歳まで加齢とともに急激に増加する。その後は頻度が低下するが、このような現象は他の癌ではみられない特徴であり、閉経における卵巣ステロイドホルモン産生の急激な減少に起因している。

生まれた国と乳癌発生の危険性との間に明らかな関連性がある。先進国では途上国よりも発生頻度が高い。日本は例外で、乳癌は北米や北欧の半分程度であるが最近では乳癌の発生が増加しつつある。他の国へ移住した場合は発生率が移住先の国の発生状況と同様のパターンに変化するが、2あるいは3世代を要する。

1) 若い時期に両側の卵巣を摘出した女性は、乳癌の危険性が低下する。2) 初潮が早い場合、閉経が遅い場合、初産が遅い場合は危険性が増加する。3) 閉経後の肥満は危険性が増加し、閉経前の授乳期間が長い女性は危険性が低い等乳癌のリスク因子としてホルモンが関与した内因性要因が知られている。

乳癌の発生が長期間にわたり増加して来た要因として、妊婦の子供の数の減少、初産年齢の上昇など過去 50 年の生殖様式の変化、内因性のエストロゲンの他にホルモン補充療法、ホルモン性避妊薬等エストロゲン暴露回数の増加が原因であることを示唆している。

### 乳癌およびホルモン活性物質

#### ケースコントロール試験

Breast Cancer and HAAs との関係について Case-Control Studies により対照と比較した研究報告を以下に示す。

Wasserman et al. (1976) の報告では、ホルマリン固定された組織を用いて DDT の代謝物および PCB 類の濃度を測定した結果、乳癌組織では、数種の PCB 類が周囲組織あるいは対照組織よりも濃度が高かった。しかし、DDT の主な代謝物である *p,p'*-DDE は、対照例の方が有意に高かった。

Unger et al. (1984) の報告では、乳腺組織中の PCB および DDE をガスクロマトグラフィで分析した結果、乳癌組織と対照との間に差は見られなかった。一方、Mussalo-Rauhamaa et al. (1990) は、乳腺脂肪組織内の数種の有機塩素系薬剤濃度を測定した結果、PCBs あるいは DDT 代謝物に差はなかったが、乳癌組織中の  $\beta$ -HCH は対照例よりも高値を示した。また、Falck et al. (1992) は乳腺に腫瘍が認められた患者の乳腺組織中の 7 種の有機塩素系薬剤濃度を測定した結果、DDE および PCB 濃度が対照よりも高値を示したが、DDE 濃度は年齢および喫煙を考慮に入れて調整すると差はみられなかったと報告している。

Dewailly et al. (1994) の報告では乳腺腫瘍をエストロゲン受容体陽性(ER+)と陰性(ER-)乳腺腫瘍に分け、それぞれ組織中の有機塩素系薬剤の濃度を測定した結果、16 化学物質では ER+ と ER(-) とは均等に分布したが、mirex (アリ用殺虫剤) および PCB 類 118 は ER(-) 例では対照よりも低下し、DDE および PCB 類 99 は ER(+ )例では対照よりも上昇した。なお PCB 類 118 は抗エストロゲン活性を有し、エストロゲン活性を示さず、PCB 類 99 はエストロゲン活性を有することが明らかにされている。

Wolff et al. (1993) が 1985 年から 1991 年の間にニューヨーク在住の 58 人の乳癌患者

を含む 14,290 人について行った調査では、血清中 PCBs および DDE 濃度は、対照よりも乳癌例で高値を示した。また、Krieger et al. (1994) の研究では、19~24 年間の追跡調査により乳癌の発生がみられた 150 人の血清中の DDE, PCB 濃度には対照との間に差はなかったが、黒人の患者では対照よりも DDE が高値を示し、東洋人では低値を示す傾向が認められた。

以上のように 1995 年以前の研究報告では、DDT 代謝物あるいは PCBs と乳癌の危険性との間に関連性を支持するものはない。その後の研究を脂肪組織中の有機塩素化合物を測定した研究および血清中の有機塩素化合物を測定した 2 つのカテゴリーに分けて表 9-2 に示した。

van't Veer et al. (1997) の報告では脂肪組織中の DDE 濃度が乳癌の危険と関連することを欧州 5 カ国の大規模な case-control study により明らかにした。一方、本調査で選んだ対照群の血中の DDE 濃度は前出の Wolff ら(1993)、Krieger ら(1994)の調査と比較するとそれぞれ 1/2 および 1/10 以下であり、これは 1970 年代の初めにヨーロッパで DDT の使用が制限されたことと関連があると思われる。

スウェーデン(Liljegren et al. 1998)、ドイツ(Guttes et al. 1998)の研究 では浸潤癌と良性乳腺病変から採取した乳腺脂肪組織について種々の物質を測定し、その結果から、Guttes は DDE および PCBs の濃度は対照よりも高値であるとしたが、Liljegren は関連性は見出せなかったと報告している。その後、Guttes は多数の国からの乳腺脂肪を分析した結果、これらの物質と乳癌との関連はないと結論した。Sutherland ら (1996) が、1974~1975 年から 405 人を対象に実施した追跡調査では、1994 年までに 20 人に乳癌が発生したが血清中の DDE 濃度と乳癌リスクとの間に有意の関係は見出せなかった。

Hunter et al. (1997) は 1976 年から 120,000 人の看護婦を対象に追跡調査を行い、1992 年までに認められた 240 例の乳癌例と相当する同数の対照例との間で DDE および PCBs の血中レベルの比較をしたが、両群間で差はなく、血中の有機塩素濃度と乳癌リスクとの間に関連はないと結論した。

Lopez-Carrillo et al. (1997) は今でも DDT が使用されているメキシコで 1994-1996 年に新たに乳癌と診断された 141 症例と同数例の対照者について血清中の DDE を測定した結果、両群間で差はなかった。

Schecter et al. (1997) が過去に大量の DDT が使用されたベトナムの小規模な病院を対象に行った case-control study では、血清中 *p,p'*DDE レベルは米国や欧州の女性よりも 2 倍の高値を示したが、例数が少なく、DDE 濃度と乳癌リスクとの関係について結論することは出来なかった。

近年、Høyer et al. (1998) は 1967 年に採血し、血液が保存されていた 7,712 人について追跡調査を行った結果、1996 年までに 268 人に浸潤性乳癌が発生した。そのうち血液の分析が可能であったコペンハーゲン、240 症例と 447 対照例の血液を用いてガスクロマトグラフィーにより分析を行った結果、DDT あるいは代謝物や PCB と乳癌との間に関連性は認められなかったが、分析した 18 種の農薬、28 種の PCB 類合計 46 化学物質のうち、dieldrin のみで乳癌の危険性との間に関連性を示唆する結果が得られた。一方、van Raalte (1977) ; Ribbens (1985) ; de Jong (1991) による dieldrin 生産労働者を対象に行った調査ではいずれもコペンハーゲンでの調査に比較すると dieldrin の暴露量が高いにもかかわらず、どのようなタイプの癌の増加もみられていない。なお、dieldrin のエストロゲン活性は *in vitro* 系を用いた screen においてのみ確認されている。

Moysich et al. (1998) らが実施した西部ニューヨーク州における 1986-1991 年の乳癌症例-対照比較調査では血清中の DDE, HCB, mirex および 73 の PCB 類がガスクロマトグラフィーにより分析されたが、これらの化学物質の血中濃度と乳癌リスクとの関連性は見出されなかった。なお、授乳経験のない例ではこれらの物質の濃度がやや高値であったことから、授乳は様々な脂溶性化学物質の体内蓄積を減少させると考えられる。

Olaya-Contreras et al. (1998) はコロンビアの Bogota の病院における症例-対照比較を行った結果、表 9-2 の報告とは異なり、DDE レベルと乳癌の危険性との間に関連を見出したが、症例および対照における濃度は低く、他の報告との違いを明らかにするに役立つ情報は得られない。

## 職業上の調査

作業員が、製造工程や製品に使用されている比較的高濃度の化学物質に曝露されている職業環境での調査研究は良く行われている。この様な調査研究にあたっては、工場勤務経験者集団の追跡調査、同じ化学物質を同様に取扱い、かつ就業記録から同一に扱うことが出来ると判断された他の職場環境にあった人達を対照として調査する手法が良く使われている。

汚染量の測定は、通常、業務名、工場の職場環境に係わる衛生調査、化学物質の空気中の濃度測定のほか、稀には血液中の濃度測定を基にして行われる。これらの集団の原因別死亡率は、死亡診断書や最近の医療記録などを確認することにより別調査可能である。データの解析は、非曝露者を対照にした死亡率あるいは疾病罹患率の期待値を基にして死亡率の差あるいは曝露量と期待値に対する観察値との関係を明らかにすることにより可能となる。一般住民を対象にした調査に比較して職業人を対象とした調査では、調査対象がよ