

り高濃度に曝露されており、また、その中の一部の人は調査対象個所で長期間雇用されており、移動しないという利点がある。PCBs 及び TCDD の汚染調査について以下、再整理を行った。

・ PCBs : Polychlorinated Biphenyls

職業上の PCBs 汚染調査についてはイタリアや米国で報告が出されている。

Bertazzi 等(1987)は、PCBs を充填する蓄電器製造に従事した作業員の癌死亡率について報告した。1946 年から 1978 年の間、最低 1 週間作業に従事した作業員を対象にし、1946 年から 1982 年の間に癌で死亡した人数を調査した。空気や地表面でのモニター値から、PCBs 汚染量は高い値を示した。作業員 37 人の血液検査の結果では、PCBs の塩素濃度から推定すると平均 282.8ppb/142.8ppb であった。TCDD 汚染の場合と同様に 1954 年から 1977 年について何人かの塩素ざ瘡の報告がある。1,556 人の女性作業集団の調査では、癌死亡者が 12 名、そのうち血液腫瘍による死亡者が 4 名で、これは一般住民の死亡率に比べ予想より遥かに多い。また、その後の Adami 等(1995)の報告では、癌死亡者のうち 2 人は乳癌によるものであり、一般住民の場合は 1.99 とされている。

Brown 等(1987)が、ニューヨークとマサチューセッツの 2 カ所の蓄電器製造工場で作業したと思われる 1318 人の女性を対象に実施した追跡死亡率調査では、米国において悪性腫瘍による一般住民死亡率からすると 48.3 人が死亡すると予測されたのに対し 45 人の死亡者が認められた。この内 11.6 人が乳癌で死亡と予測されたが、実際は 9 人が乳癌で死亡していた。一方、胆管癌が原因で 4 人が死亡していたがこの値は多すぎる。

Sinks 等 (1992) は、1957 年から 1986 年の間に変圧器及び蓄電器製造に従事した 3,588 人のうち 846 人の女性を含む集団について調査した。婦人汚染量は環境試料及び PCBs 充填装置からの作業場の距離をもとに推定した。その結果、米国一般住民の男女合計の癌による推定標準死亡率 SMRs (Standardized Mortality Ratios) は 0.8 であったのに対し、悪性黒色腫瘍や脳腫瘍による死亡率については増加していることが示されていたが、肺癌による死亡者はなかったと記載されている。

・ TCDD(2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin)

TCDD は Ah(Aryl hydrocarbon) 受容体との結合により作用を発揮し、P-450 の特定の分子種、特に Ah 水酸化酵素の誘導を司っている (Skene 等 1989)。TCDD を含め Ah 受容体作動物質は動物モデルあるいはヒト乳腺由来の培養細胞系において E2 誘導反応を抑制する作用があることから、エストロゲン物質としてはむしろ抗エストロゲン物質と

考えられている。TCDD はしばしば混合複合化合物中やフェノキシ系除草剤中の汚染物質として存在し、ある種の実験動物に発癌作用を示すことが明かにされている (IARC-1997)。

Manz 等(1991)は TCDD で非常に汚染された西ドイツの除草剤工場で働いていたグループの癌死亡率を報告している。1952 年から 1984 年の間の雇用者(男性 1,184 名、女性 399 名)を 1989 年まで追跡調査した結果、男性 93 名、女性 20 名が悪性腫瘍が原因で死亡した。これらの作業員を作業環境により高中低用量曝露の 3 段階の汚染グループに分け、一般ドイツ国民の SMRs を対照にして比較した結果、全悪性腫瘍標準死亡率は 0.94(0.58,1.45)であったが、乳癌で死亡した 9 人を基に算出した標準死亡率は 2.15(0.98,4.09)であった。しかし、高用量曝露部分で働いていた女性の比率は男性に比較して著しく低いこと、工場の中のある工程ではベンゼンなど他の発癌物質を扱っていた場所もあることなどから、必ずしも高い汚染場所で働いている女性にリスクが高かったと言い切れるデータはない。一方、Lunge 等(1985)によるデンマークのフェノキシ系除草剤の職場で働いていた女性 1,069 人を対象にした調査では、乳癌の増加は認められていないが、ここでの除草剤(4-chloro-2-methyl-phenoxy acetic acid)には著しい TCDD 汚染があったとは思われない。

Chlorophenoxy 除草剤や Chlorophenol 類、Dioxin 類で汚染している職場の作業員の国際登録が IARC(The International Agency for Research on Cancer)及び NIEHS(The National Institute of Environmental Health Sciences)により実施されているが、この記録を用いて Kogevinas 等(1993)はリスク評価において、10,782 人の作業員中、婦人 634 人について悪性腫瘍の発生率およびそれによる死亡率の観点から報告している。全腫瘍を合計した場合および乳癌を対象とした場合の癌発生危険度リスクには増加はみられず、標準発生率 SIRs(The Standardized Incident Ratios)は各々 96、91 であった。また、悪性腫瘍の標準死亡率 SMRs は低く 66 程度であった。ただし、TCDD に最も汚染された少数の作業員については SIRs と SMRs は高くなっているが、これら作業員の多くは他の有害性物質にも曝露されており、また、9 人の癌死亡者の内 3 人はニュージーランドに居住中の悪性腫瘍での死亡者で、彼等は著しい紫外線曝露を受けていた。PCBs や TCDD と乳癌リスクとの関連性の賛否双方について、職業グループの調査からはほとんど情報が得られない。これは基本的にグループの大きさが小さく、死亡者も少なく不十分な結果しか与えていないからである。1950 年代から 1980 年代にわたるこれらの研究では、工場に勤める婦人は少なく、その中でも非常に汚染した現場での勤務者は更に少なかった。また、これらの集団では汚染状況は通常複雑で、PCBs や TCDD に焦点を合わせて解析をするものの、多くの有機溶媒や発癌性物質を含む他の毒物が製造工程に含まれており、従って、高い癌発生リスクが確認されても、それを一つの化学物質に限定することは不可能である。汚染

評価は、個人各々の汚染測定データに基づいているというよりも作業場でのヒトと環境との関係情報に基づく概略的なものであり完全なものではない。また、化学物質の代謝や排泄についての固体差もほとんど調べられておらず、汚染と疾病とを関連づける際に存在する混同要因に関する情報にも欠如している。例えば、乳癌に関しては肺癌と比較する喫煙者の分布がグループ間で異なっていたとしてもさほど問題とはならない。また、期待値の算定の際の対照の選択によって SMRs や SIRs が大きく影響される。一般に勤務し仕事ができる人達は健康であり、このような一般人を対照にすると健康な作業者の集団の影響で SMRs の値が低下する傾向になる。また、対照に種類の異なる集団を用いて死亡率や罹患率を求めると、直接 SMRs や SIRs を比較することができなくなる。

曝露事故についての調査

・ TCDD(2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin)

Berzzi 等(1989)は、1976年の Seveso 近郊の化学工場事故で TCDD に汚染された住民の癌影響についての知見を報告している。即ち、工場周辺地区を、TCDD 汚染漸減土壌の平均濃度により A、B、R の3地区に分け、汚染されていない居住地区を対象地区に選び調査した。10年間の死亡率分析では、癌死亡地区と居住地区との間には明確な関連はないことが分かった。男女とも全ての悪性腫瘍による死亡リスクは、事故後の経過時間や地区には関連なく、増加していない。塩素ざ瘡と認定された193人の内、この調査期間中には死亡例は1例も認められていない。汚染地区の居住者の乳癌による死亡リスクはむしろ少なくなっている。Berzzi 等は1991年に Seveso 事故後に3地区の各々の TCDD による汚染と癌発生率(95%確率)に関する相対リスクについて調査報告を出し、汚染の増加に伴い相対リスクが減少し、乳癌が減ったと報告している。また、R地区106事例の相対リスクは1.1(95%確率0.9~1.3)、B地区10事例の相対リスクは0.7(0.4~1.4)、しかしA地区1事例の相対リスクは0.5(0.1~3.3)であった。しかしA及びB地区に関しては事例が少なく評価は不正確であったとしている。肝臓胆管系癌、リンパ腺肉腫・多発性骨髄病・脊髄白血病・非ホジキンスリンパ腺肉腫等の造血系悪性腫瘍あるいは軟部組織腫瘍等数種の腫瘍に関し、相対リスクが増加していることが認められた。これらの診断結果の大半は男女どちらか一方であるいは1つの汚染地区のみで増加していたが、この結果は TCDD により、軟部腫瘍やリンパ内腫が増加し、他の部位では腫瘍を悪性化させるという以前の報告を支持する結果となっている。この事故期間中癌の原因となり得る他の化学物質の製造やそれらの汚染による影響については何も記載されていない。

・ PBB s (Polybrominated Biphenyls)

Sinks 等(1996)は、ミシガンで 1973 年に起きた PCBs の食品汚染による予想できなかった中毒例について報告しており、汚染食品を全部食べた 3,653 人につき 1991 年までの死亡原因を追跡した結果、全死亡原因と全癌患者死亡率は期待値よりも少なく、死亡者 5 人の観察結果でも乳癌による死亡率は標準死亡率 SMR より減っていた。ただ、胃癌死亡リスクは増加傾向にあった。

Henderson 等(1995)は同一集団を基にした調査中で、1976 年に行なわれた血中の PCBs 濃度測定結果を用いて血液中の PCBs 濃度が ≥ 2 ppb の場合は、 < 2 ppb の場合に比べ婦人の乳癌リスクが高くなっていると報告しているが、乳癌 20 症例および全癌発生リスクには変わりはないと評価した。

汚染環境の変化についての調査

Longnecker 等(1997)は、本章および乳癌の項で議論されている HAAs と発癌リスクとの相関性を立証する疫学データはほとんどないと述べているが、エコロジカルな解析はこれらの因果関係を明らかにするに有効な手段であり、汚染と病気の間にある生物学的関係の時間のズレを考慮して、汚染と病気の動向をみることで確実性のある相対関係をみるべきであるとしている。

Kutz 等(1991)によると、ヒトの脂肪中の DDT、p,p'-DDE 及び PCBs の濃度は、米国では 1970 年代にピークに達しており、その後、環境中や食品中の濃度の減少と一致して脂肪中のこれらの濃度は減少しており、特に DDT の安定した代謝物である PPLDDE の血清中濃度の減少は 5 倍以上である。PCBs を含む製品は未だに製品としては使用されているが、新規の製造はなされておらず、PCBs のヒトへの曝露は徐々に減少しており、その減少傾向は癌の増加率と対応しているとは考えられない。

上記の研究報告で測定された特定の HAAs と乳癌の相関性を明確にするには、他に不確実要因もある。Kreeger(1994)、Sutherland(1996)並びに Scheldkrant(1999)らは、特に 40 歳以上の女性の乳癌発生率は黒人より白人に多く、その差は年齢と共に増加するが白人より黒人の方が血清中の p,p'-DDE や PCBs の濃度が共に多いと報告している。これらの差は遺伝学的あるいは形質発現での感受性の差によると思われるが、血清濃度に影響を与え得る様々な代謝酵素の遺伝的多形性に関する人種間での分布の差はまだ良く調べられていない (Millikenn 等(1995))。

子宮内膜腫瘍

1997年に子宮腫瘍患者34,900例の新患と死亡6,000例が予測されている。1990年から94年の平均年齢補正子宮腫瘍発生率は女性21.5/10万人で、73年と94年を比較すると発生率は27.9%減少している。

ホルモン活性物質(HAA)がヒトに対してエストロジェンあるいは抗エストロジェン様作用を及ぼすならば、子宮内膜に影響するはずである。米国内5カ所の地域の子宮内膜腫瘍症例90例を対象にしたcase-control studyでは、血液中の有機塩素化合物、即ちDDT関連有機塩素剤4種、PCB27類、ほかの有機塩素化合物13種を測定しているが、多くの化合物は40%以上の例で検出されておらず、対照例との間に統計学的に有意なものはなかった。Sturgeo et al、(1998) Sinks et al (1996) あるいは Bertazzi et al (1987) はともにPCB類と子宮癌との関連性を見出せておらず、また、Brown および CDC (1987) は女性生殖器腫瘍によるSMRが85%であると報告しているが、職業環境をもとにした過去にさかのぼった cohort studyではあまり多くの情報が期待出来ない。女性生殖器腫瘍は子宮頸部から発生するものが最も多く、子宮頸部癌と子宮内膜癌とではリスク要因も異なっている。TCDDに関しては多くの情報があるが、Manz et al (1991) は、乳癌以外はTCDDが女性の腫瘍による死亡の増加には関与しておらず、Saracci et al (1991) は女性生殖器腫瘍のSMRが94%であると報告している。一方、フェノキシ系除草剤を対象にデンマークで行った調査ではTCDDの曝露量がわずかではあるが、子宮体部癌のrelative risk (非曝露集団の発生率) が0.67と報告している (Lynge 1985)。白人では子宮体部腫瘍の95%以上が内膜由来、残りは子宮筋、支持組織由来の肉腫であるが、国を越えて実施された集団の調査では、癌が原因で死亡した9例の患者のうち子宮内膜癌あるいは体部癌は認められなかったと報告している (Kogevinas et al、1993)。Seveso 事故調査では、人口密集地区ではあるが比較した3地区のなかで曝露量が最も少ないR地区で子宮体部腫瘍の報告がされているがrelative riskは0.5である。この明らかな危険率の低下は、TCDDが試験管内あるいは動物実験において示されている抗エストロジェン作用の結果と矛盾はしていない。

女性における内因性および外因性ホルモンの影響

経口避妊薬、ホルモン補充療法など治療目的で使用する外因性ホルモンと環境中のホルモン活性物質との関係については不明であるが、閉経前の女性の体内ホルモンあるいは閉経後の女性のホルモン療法で使用する外来性ホルモンの影響に比べたら環境中のホルモン活性物質の影響ははるかに少ない (adami et al、1995)。ある化学物質がヒトにホルモン様作用をおよぼすとすれば、子宮内腔を覆う上皮に作用するだろう。正常周期が保たれている場合、卵巣からのエストロジェン、プロジェステロンの作用を受けて内膜組織は

増殖し、分泌型となり脱落する。乳腺の腺組織も内因性ホルモン周期に反応するが、子宮内膜が特異的に外因性性ホルモンの影響を受ける。閉経後のホルモン補充療法としてエストロゲンだけを投与した場合、子宮内膜の細胞増殖、過形成、腺癌が生じるが、これらの反応が起きるまでには数か月から数年を要する。エストロゲンを単独で1~3年使用すると癌発生のリスクが増加し、10年投与後には、腫瘍発生危険率は10倍近くになるといわれている。このことから通常、正常な子宮を有している患者に対するホルモン補充療法では普通はプロゲステロンも一緒に投与することになっている。というのは、プロゲステロンはエストロゲンによる細胞増殖をおさえ、子宮内膜の分化を促し、腫瘍発生を防いでいる。プロゲステロンはエストロゲンと同時に毎日あるいは、月経周期の中で10日以上与えてもよい。後者の場合には毎月出血が起き、子宮内膜上皮がおきかわる。併用により腫瘍になる危険性は低くなるが、使用していない人に比較した場合には危険性は高くなる (Weiss et al, 1999, Hulka et al, 1980, Brinton および Hoover, 1993)。

最近の経口避妊薬はエストロゲンとプロゲステロンの両方が処方されているが、過去にエストロゲン単剤避妊薬もあり、これを使っていた女性で腫瘍の報告がされ、こういう避妊薬は市場からなくなった経緯がある (Piper および Kennedy 1987)。

エストロゲン補充療法と子宮内膜腫瘍との関連はヒトでの発癌モデルの1つの例でもある。60年代後半から70年にかけて子宮内膜腫瘍の発生の急激な増加がみられ (Weiss et al, 1976)、疫学的に、エストロゲン単剤投与によるエストロゲン使用量増加時期と一致していた。最初にこれを指摘した文献はSmith et al あるいは Ziel および Finkle によって1975年12月に出されているが、その結果、経口避妊薬以外のエストロゲンの売り上げは75年から80年で3分の1に激減し (Kennedy et al, 1985)、SEERへ登録された情報では子宮内膜腫瘍の発生率も減った。また、カルフォルニアにおいては、ホルモン療法に用いるエストロゲン量が減少するのとほとんど時を一にして子宮内膜癌の減少がみられており、(Austin および Roe, 1982)、1970年以降のエストロゲンに起因したと考えられる子宮内膜癌の発生率を年齢補正して比較してみると、1973年では28.4/10万人であるが、1992年では21.6人/10万人に減少している (Kosary ら, 1995)。従って、もし、環境中のホルモン様作用物質がエストロゲン作用を持つならば子宮内膜に影響が出るはずである。

一方、乳腺に対するホルモン作用は子宮に対する影響と様相を異にする。内因性エストロゲンは腺細胞を増殖させるが、月経周期後半にプロゲステロンの作用が加わると、乳腺が成熟するだけでなく腺組織が複雑かつ広範囲に構造変化を示す。乳腺の外因性ホルモンによる発癌性については多くの疫学調査があるが、ホルモン補充療法との関係につい

ては統一見解は得られていない。もし、1995年のColditz et alのNurses Health Studyからの成績を受け入れるとすれば、エストロゲン単独では乳腺腫瘍のrelative riskが1.3、プロジェステロンとの併用では1.4であり、現在のホルモン療法を少なくとも5年間受けた女性と比較すると危険率が高くなっている。多くの研究者は子宮内膜癌と異なり、乳癌の場合はエストロゲンにプロジェステロンを併用しても危険率が軽減されないということに同意している。経口避妊薬と乳腺腫瘍の関係については大規模な調査がなされており(IOM、1991)、またColaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancerではこの問題に関するほとんどの疫学調査の情報を集めて50,000人以上の乳癌患者と10万人の対照例について再度、統計処理を行った結果、最近まで使用していたヒトの場合には危険率はやや高いが、使用をやめてから10年以上たったヒトでは危険率の増加はみられていないと報告している。

流産を防ぐために合成されたエストロゲン作用を持つジェチルスチルベステロール(DES)の使用が、環境ホルモン様作用物質のモデルとしてよく引用される。DESを投与された母親から生まれた女兒のうち1,000人に1人の割合で陰の腺癌が発生するが、母親の追跡調査では乳癌の発生率は驚くほど低く、relative riskは1.5以下あるいは危険度の上昇はみられないと報告されている(Calton et al、1993)。DESは極めて作用の強い合成エストロゲンであることから、限られた妊娠期間に高用量の極めて活性の高いエストロゲンを投与された人に起きた不幸な経験と環境中でのホルモン様作用物質の影響とがどう結びつくか不明である。

精巣腫瘍

1997年に米国では精巣腫瘍の新患7,200例、死亡350例が予測されている(Parker et al、1997)。腫瘍の発生数と死亡数の違いは精巣腫瘍の高い治療効果と予後の良さを示している。精巣腫瘍は白人では珍しく、黒人ではさらにまれであり、1990年から1994年間の平均年齢補正発生率(/10万人)は白人で5.3人、黒人で0.7人である。1973年と1994年と比較すると、精巣腫瘍の年平均発生数は白人は2.4%増加、黒人は0.2%減少しているが、死亡率は両者とも年平均5.6%に減少している(Ries et al、1997年)。最も発生頻度の高い年齢は25~39歳で、白人では30~34歳で10万人当たり16.7人、黒人では25~29歳で1.9人、34~39歳では1.9人である。精巣腫瘍は、特に黒人では稀な腫瘍であり、治療効果が高くさほど重要な腫瘍ではない。また若年層の発生が多いことから、胎児、幼児期の疫学要因あるいは遺伝因子の関与が考えられる。PCB、DDT、DDEの血中濃度分析では黒人が白人より高い(Krieger et al、1994、Sutherland et al、1996、Schildkraut et al、

1999)。もし、これらの化学物質が精巣腫瘍の原因だとすれば化学物質の濃度の違いと平行した発生率の違いが期待されるが、実際には、黒人の方が腫瘍発生率が低く、発生頻度も一定していることから民族間の遺伝的相違が解釈を難しくしている。

この腫瘍では、疫学調査の結果、停留睾丸が危険因子として知られていて、精巣腫瘍の10%で停留睾丸が見られており (Chilvers および Pike, 1992)、子宮内での DES 暴露は子の精巣腫瘍発生に影響しないとされている (Leary ら, 1984)。

北欧 10 ヶ国の腫瘍登録所から得られた過去 3、40 年の精巣腫瘍発生率を見ると、どの国においてもその発生率はそれぞれの 10 年間で大きく変動しているが、全体としては増加傾向にある (Adami et al, 1994)。その原因は明らかではないが、北欧 4 カ国の母乳中 p, p'-DDE 濃度は 4 カ国とも 1965 年から 1992 年にかけて減少しており (Ekhou et al, 1996)、精巣腫瘍の増加時期に p, p'-DDE 濃度減少が見られていることから DDT は原因物質ではないように見える。

製造過程で TCDD や PCB に汚染されているいくつかの除草剤製造集団などでは、特異的な臓器腫瘍による死亡報告があるが、精巣腫瘍については唯一フェノキシ体除草剤とその混入物暴露労働者の調査があり、SMR が 225 と報告されている (Sarraci et al, 1991) 一方、Bertazzi et al の報告 (1993) によると Seveso 事故による TCDD 被爆者での精巣腫瘍発生率は増加していなかった。

血中ホルモン活性物質濃度を測定した精巣腫瘍についての症例対照調査あるいは過去にさかのぼった調査は公表されていない。一方、ベトナム戦争従軍者の例では TCDD 血清中濃度測定結果が暴露歴とその生物学的影響についてより正確な評価をするのに役立つ (CDC 1988)。

US EPA Human Monitoring Program により実施された、1968 年に得られたヒト脂肪組織中 p, p'-DDE 濃度の分析結果を基にしたアメリカ 22 州の白人の精巣腫瘍による死亡予測調査では、用いた 6 種の計算モデルのうち 5 モデルにおいて 1971 年から 90 年まで 5 年ごと出した睾丸腫瘍による平均死亡率と DDE との間に関連はないとの結果が得られた。この調査では、被爆歴が明らかでなく、統計および保存脂肪組織数に制約がある等の問題はあがるが、p, p'-DDE がアンドロゲンリセプターに結合し、抗アンドロゲン作用を有するという雄ラットでの報告を考慮すると興味ある結果である。

前立腺腫瘍

前立腺腫瘍は米国男性で最も多い腫瘍であり 1997 年に新患 334,500 人、死亡 41,600 人が予測されている (Parker ら, 1997)。1990 年から 94 年の平均発生率 (／10 万人) は白

人 155.8 人、黒人 229.3 人で (Ries ら、1997)、年齢補正死亡率は白人 24.3 人、黒人 55.5 人となる。両人種とも 40 歳後半から発生は指数関数的に増加するが、黒人の発生、死亡率が高い理由は不明である。1980 年代中頃から、両人種で前立腺腫瘍発生率の急激な増加がみられているが (Ries ら、1994)、死亡率はわずかに増加する傾向にあるものの、急激な増加はみられていない。これは早期発見手段としての前立腺特異抗原 (PSA) の測定が臨床に応用されたためである。剖検では潜在性前立腺腫瘍が 50 歳代の 10%にみられ、年齢とともに増加し (Skeldon et al、1980)、70 才では 30%近くに達する。ほとんどの前立腺癌は不顕性で臨床的に顕在化するまで進行するものではないが、多くは PSA によって確認し得る。従って 1980 年代中頃からの急激な前立腺癌患者の増加は、診断法の発達によるものであり、1993~1994 年の減少は流行にまどわされて誤って診断された例が減少したためと思われる。長期にわたってしてみると、全体的に発生率、死亡率が増加しており、その原因は不明であるが、食事、感染原因物質の暴露、生殖様式、性行動、ビタミン D 欠乏、HAAs や他の環境汚染物質の暴露等が考えられる。

PCB に暴露される職業に従事した人の調査で PCB と前立腺腫瘍の関連を示唆する情報はなく、Bertazzi et al、1987、Brown および CDC 1987、Sinks et al、1992 の総説でも前立腺癌による死亡例に関する成績はない。

Seveso 事故の報告によると、TCDD 低暴露地域である R 領域のみに前立腺腫瘍がみられているが、その頻度は統計学的に推測される平均発生率と同じであった (Bertazzi et al、1993)。前立腺腫瘍の発生頻度を扱う場合には、前立腺肥大に対する診断法、治療法等によってバイアスがかかる可能性があるので調査計画を立案する場合注意が必要である。一方、死亡率を扱う場合には潜在性腫瘍が影響する余地は低く、剖検時に潜在癌を発見するに足る十分な数の切片が観察されて診断がなされている限り、癌の検出にバイアスがかかることもないが、死亡診断書に前立腺腫瘍と書かれることは少ないことから治療記録および報告書の確認が必要である。Seveso の住民 10 年間の追跡調査では、B 地区で 3 例の前立腺腫瘍死がみられ、R 地区では 16 人の死亡がみられている。どちらの地域の発生率も期待値よりはやや高いが、有意ではない (Bertazzi et al、1989)。

Fingerhut et al (1991) は 1942 年から 1984 年の間に米国の工場に TCDD に汚染された製品の製造に従事し、血清 TCDD 濃度測定ができた 253 人の腫瘍発生率について報告している。高濃度被曝者では、暴露年数と血清中濃度の対数には高い相関がみられており ($r=0.72$)、1 年以上仕事に従事した集団では少なくとも 20 年以上の潜伏期を経て前立腺癌の SMR が 152 (95%信頼限界 70~290) に達している。TCDD に汚染されたクロロフェノキシ除草剤に暴露され国際的に登録された労働者を対象にして行われた調査では、前立腺腫瘍での死亡

率増加は見られていない (Saracci et al, 1991) が、ドイツの労働者を対象にした報告 (Becher et al, 1996, Mang et al, 1991) では、7例の前立腺腫瘍による死亡例が認められており、その死亡率は統計学的差はないがやや高い傾向にある。

これらの職業に注目した調査研究は、特定の化学物質と前立腺腫瘍の関係、どの化学物質がホルモンに関連した作用を有するのかを明らかにすることを目的に実施されてはいない。そのためには前立腺腫瘍に焦点を当て、血清あるいは脂肪組織を分析するなどしてより正確な化学物質への暴露を調べるための研究が必要である。精巣腫瘍の項目で取り上げた調査 (Cocco および Benichou, 1998) においても脂肪組織中の p, p'-DDE 濃度と前立腺腫瘍は関係がないと触れられているが、p, p'-DDE の作用は抗アンドロゲン作用であることから、驚くべき結果ではない。

まとめと結論

この章では乳腺、子宮内膜、前立腺、精巣の腫瘍について述べたが、これはホルモン活性物質がヒトに作用するならば内因性、外因性性ホルモンの標的器官で最も明瞭となるはずだからである。しかし、ホルモン活性物質とヒトの発癌を扱う調査の多くは DDT、DDE、TCDD、PCB に限られ、ホルモン活性物質がヒトの胎児期、妊娠期間、世代継代といった時期へ及ぼす影響についてはほとんど研究がないのが現状である。乳癌に関して血中、脂肪組織中 DDE と PCB 濃度の測定結果から、DDE と PCB は腫瘍発生と関係がないという知見が得られているが、ほかのホルモン活性物質ではわかっていない。子宮内膜組織はエストロゲン、抗エストロゲン物質に反応するホルモン活性物質見張人のような組織であるから、内因性ステロイドホルモン濃度の低い閉経女性でホルモン活性物質の作用は顕著なはずである。TCDD 暴露で子宮内膜腫瘍の発生頻度が低下するという報告、有機塩素化合物と子宮内膜腫瘍発生は無関係という case-control study がある。ホルモン活性物質を分析し精巣腫瘍との関連を調べた疫学調査の報告はないが、北欧、北米での精巣腫瘍発生率増加が環境中 DDT と関連する可能性は低い。これは血清、乳汁中の DDT 代謝産物濃度が過去 40 年で有意に減少し、米国では白人の精巣腫瘍発生率が、増加しているとはいえ非常に低く、PCB、DDE、DDT の血中濃度が高い黒人では精巣腫瘍発生率は減少しているからである。前立腺腫瘍に関しては、体液、組織中の濃度測定がされていないが、職業、環境因子分析から PCB 暴露とは関係がないという報告がある。一方、前立腺腫瘍の死亡率が TCDD 暴露に関連してわずかに増加するとの報告もある。TCDD の抗エストロゲン作用が前立腺でのエストロゲンとアンドロゲンの機能的バランスを変化させ、結果としてホルモン環境が腫瘍発生に寄与することはありえるだろう。しかし、この可能性を評価するに足る成績は得

られていない。

勧告

ヒト発癌に関する資料の委員会評価基準に照らし合わせ、以下が勧告される。

- ・脂肪または血清中ホルモン活性物質測定をした case control study および過去にさかのぼった cohort study が必要である。
- ・疫学調査研究では化学物質の暴露から発病までの期間、ライフサイクルのいつ暴露されたのか、認められた関連性に影響をおよぼす潜在要因について配慮する必要がある。
- ・疫学調査研究では保存血液、脂肪組織での化学物質濃度に基づいた暴露結果を含めるべきである。
- ・疫学調査研究は生物学的にみて妥当な作業仮説に基づく必要がある。
- ・ホルモン活性物質の作用は内因性ホルモンと関連しているはずだから多くの人が暴露されている薬剤エストロジェン（ホルモン補充療法、ホルモン避妊薬）およびフィトエストロジェンとの比較も必要である。
- ・ヒトにおける DDE および PCB 以外の化学物質での発癌性調査が必要である。

10章 エコシステム

生態系 (エコシステム; Ecosystem) は、生態学的資源とサービスを提供する。そして、野生生物はその構造と機能の要である。環境汚染物質が生物個体群(population)に影響することはよく知られている。ホルモン様活性を持つ化学物質 (HAAs; Hormonally Active Agents) の生態学的研究は、生態影響に関するデータを提供するのが主たる目的であり、ここでは個体群、群集(community)、生態系に対する影響を検討する。

本章では、メカニズムより影響に重点を置く。生態学的に影響を明らかにすることは、個体に対する影響を観察するより困難である。個体では繰り返し試験することが可能であるが、野外環境や群集においてはそうした条件は整えられない。生態学的研究は、HAAsの個体群・群集・生態系への影響を明らかにすることはできるが、化学物質がHAAsであるかは断定できない。

生態学的影響の特質

人と野生生物での生態学的影響

人については個人の健康に関心が寄せられ、そのリスクは病気発生の可能性の増加によって推定される。野生生物の生理は人のそれと似ているため、影響の検出は警鐘以上の価値があり、それらの健康はそれ自身重要なポイントとなる。HAAsの個人への影響の評価・分析法は、個々の野生生物にも適用できる。

生態学的影響では個体群かそれ以上のレベルを対象とする。野生生物に関しては個体群が最も通常の関心事であり、その影響は生物界の高次捕食者レベルで顕著になる。群集は、相互作用を考慮した、複数の個体群の集まりである。生態系は1以上の群集と物理・生物学的環境からなり、池のように小さいものも、地球のように大きいものもある。各レベルには、低いレベルにはない特有の情報がある。生態系には多様な種と相互作用が含まれるので、影響を評価することは複雑で難しい。個体群に対する影響は個体より検出が難しく、その原因の特定は困難である。

影響とエンドポイントの測定

個体群レベルでの測定は、影響を知るために最も有効な方法である。なぜなら、直接的であり、影響が最初に起こる生物界のレベルでもあるからである。測定には個体群サイズ、年齢構成、性比、繁殖、生物量等が使われる。攪乱前後の個体群での特性を知ることが、起きたことの生態学的重要性に関する仮説を提供する。

群集や生態系の構造と機能への影響を見つけるためには、測定エンドポイントを設定する。その注意深い解釈の後、原因-影響関係が解明され、野生生物への汚染物質の影響が理解される、例えば、種の多様性は、群集や生態系の構造のよき指標である。しかし、攪乱前後の種類の増減から計算される多様性指数は、影響が生じている決定的証拠には充分

でない。また、生態学的有害性を特定する上には、地理的境界の決定、標的生物の同定、個体群や生態系レベルのエンドポイント・具体的指標の設定、時・空間的なスケールの把握、それに続くステージへの影響の同定、適切な対照・システムの設定などさまざまな要因がある。

影響のピラミッド

生態学には様々な種が生息するのでピラミッド的影響が起こる。これには、生物蓄積、生物濃縮、食物段階、要となる影響、マトリックスの影響が含まれる。

生物濃縮は、時を経て化学物質が蓄積することである。同じ暴露を受けても長命の生物は短命のものに比べて多く濃縮する。生物蓄積は、食物連鎖の関係で暴露と蓄積が進むことを意味する。高食物段階の生物への蓄積は、低い段階に比してはるかに高くなる。食物蓄積（濃縮）には多くのファクターが関与し、非生物学的な（季節変化の）ものもある。多くの場合、生物蓄積を定量化するのは困難である。

食物段階の影響は、生態系の要素への影響からの連鎖的影響である。最上位の捕食者に選択的に有害な HAA 是、捕食者-被食者関係に影響を及ぼす。例えば、個体群の変化は、要となる捕食者が除かれたための被食者の増加、競争がなくなった捕食者の増加、低い捕食率による被食者の増加、被捕食者間の競争による構成種の変化などに現れる。

マトリックス影響は、隣接する生物群集や生態系の近接効果によって起こることである。

多様性、感受性、発展

人や野生生物に感受性の違いがある。感受性の差は、個体群の中での選別力として働く。分子生物学を含む遺伝子解析の手法によって個体群のサイズや繁殖能を測定できれば、個体群の遺伝特性やその働きの意味ある変化を同定するのに役立つ。また、系の構造の違いは、生態系間の感受性に差を生じさせる。

生物の世代交代期間は選択圧に対する適応に影響を及ぼす。例えば、短命生物（昆虫、バクテリア）は早く抵抗を獲得することができ、HAA 是にも適合する能力をもてる。一方、長命の生物は（カメ、鳥、魚）は適応が遅く、生物濃縮のため感受性が高くなる。従って、HAA 是の影響では、低位食物連鎖の短命生物より長命生物に対してより注意を払うべきである。

影響の時間的・空間的スケール

暴露と影響の時間的・空間的スケールは環境汚染の影響の証拠を評価する上に重要である。種の分布パターンは毒物への暴露や影響の双方に影響する。ある種は生物学的メカニズム（冬眠）や行動（回遊、移動）のため非連続的に暴露されるし、低レベルの暴露期間があったりする。HAA 是は地域や地球上に不均一に分布しているので、評価を困難にし、広い範囲に重大な影響を与える可能性を生じる。

生態学的影響とリスクアセスメント (RA)

リスクアセスメント (RA) は、HAAの生態系に対する影響を評価する一つの方法である。即ち、個から全体の生態系に外挿は、人へのRAに用いられた4つの方法によっているが、生態学的に固有の複雑性と生活史の多様性のため問題の定義の段階がはるかに複雑になる。生態学的リスクのエンドポイントに個体、個体群、群集生態系、生物圏が含まれるため、評価エンドポイントの選定は難しい。

指標の利用

生態系に固有な複雑性のため、暴露と影響の生物学的指標を定義することが有用である。生物学的指標は、室内実験による毒性影響が自然界でも同じように起こるかの検証にも使われる。

生態学的影響を評価するための枠組み

HAAの生態学的影響の評価には個体群を利用し、このレベルで影響は明瞭となる。

最初に環境中に目的化合物があるかどうか、どの程度の濃度でどのように分布しているかを知る。化合物が存在しなかったり、暴露がないなら化合物は要因とはなり得ない。しかし、化合物の検出限界が作用濃度よりも充分低いことを確認する必要がある。

問題とする化合物の作用機序を確認することは重要である。これは、実験室的研究によってなされるが、問題となる化合物が環境で検出され、非常に低い濃度で影響が起きる場合は、特に重要である。個体群サイズ、構造、生長率や他の個体群ダイナミックでの変化が判れば、問題とする化合物との関係が問題となる。

次に、群集の構造や一次生産のような高次レベルでの変化を、個体群レベルの変化や化合物に結び付ける。問題とする化合物の作用様式がホルモンメカニズムを介したものであるかをはっきりさせる。このように、証拠の重要性に従った方法で判断する。しかし、こうした全ての関係はほとんど得られない。

個体群と群集に対する影響

以下に取り上げる群集・個体群（魚、鳥、ワニ、哺乳類）の研究は、HAAが影響したという最も強い証拠とされている。

魚

魚は汚染の良き指標である。表面流出や侵食によって化合物は、土壌から水に運ばれ、水生生物は暴露を受ける。魚は野生生物や人の食糧となるため、有害物質の濃度が監視されている。魚は長命の上位捕食者であるため、指標としての価値がある。

Great Lakes (五大湖) の魚

Great Lakes の魚は、人の侵入、在来と外来種の移入、在来種の消失、化学物質汚染などを受けた生態学的システムの典型である。ミシガン湖のサケ(Chinook salmon; *Oncorhynchus tshawytscha*)は、1989 年はバクテリアによる腎臓病 (BKD) の発生によって壊滅状態になり、いまだに以前のサケのサイズに戻っていない。このバクテリアはサケの腎臓に住みついているが、通常魚に対して有害作用を示さない。魚が他のストレスに曝露されたときのみ、BKD が生存や成長に影響を与える。この種のサケの PCB 濃度はニジマスの免疫を抑制するとみられる濃度より低かった。

マスもまた、繁殖性の低下により、個体群が減少した。1978-81 年の孵化魚の死亡率は 97% に上ることが確認されている。卵中に毒性化学物質が検出されている。加えて、blue sac 病が稚魚に発生し、水腫を引き起こして卵嚢に液体が満たされ、青色となり、卵は死亡する。

1980 年代前半、PCB と DDT がこうした影響の原因であると考えられた。しかし、マスの稚魚の死亡率と PCBs や DDT の濃度との関連付けは成功しなかった。その後、TCDD-EQ が説明できる原因物質として浮かび上がった。

マスが増加に転じなかった要因は、卵に有害な化学物質、被食者の構成や保護行動の変化による行動・捕食・遺伝・食糧の変化などである。現在の TCDD-EQ の稚魚体内濃度は死亡濃度に近く、卵中の TCDD-EQ 濃度は限界を上回っており、影響し続けている。

魚は同時に複数の化学物質に曝露されるので、観察された影響とある一つの化合物の曝露とを関連付けることは困難である。多くの化学物質がホルモン作用を持つことが判っている。しかし、ホルモン作用がこれら全ての観察された影響を促進するかどうかは不明である。しかし、環境汚染物質が Great Lakes の魚の繁殖に影響を及ぼし、個体群に影響を与えているのは確かであろう。

バルト海における M-74 症状

バルト海の魚に産卵数やふ化率は正常であるが、稚魚は力なく泳ぎ、底に沈み、そして死ぬ現象が観察された。この現象はサケやマスに観察され、M-74 症状と呼ばれる。この現象の強さは、年によってまた個体によって異なる。遺伝や餌を含んでいくつかの原因が示唆された。しかし、ほとんどの研究者は毒物、特にダイオキシンの、ポリ塩化ジアロマトニック炭化水素 (PCDH) による曝露によると信じている。餌のニシン油の分析が行われ、汚染物質が確認されたが、ニシン油は同じ現象を引き起こさなかった。エビなどの餌の変化による栄養の欠乏も問題視された。M74 症状を示す成魚は通常のピンク・オレンジの色に代えて白・灰色の身である。カロチノイド色素の欠乏が疑われ、アスタザンチン (Astaxanthine) の欠乏が見られた。しかし、アスタザンチンを投与しても症状は改善しない。

M74 によく似た症状がニューヨークの Finger Lakes で発見された。これには湖の名をとり「Gayuga 症状」と名づけられた。塩素化殺虫剤、PCBs、ダイオキシン類の分析が行

われたが、どれも症状を引き起こす十分な濃度に達していなかった。しかし、サケの餌のニシンに含まれるチアミナーゼ酵素が関与しうることが突き止められた。チアミンを含む餌を与えると症状は消失する。しかし、PCBs, TCDD とチアミン代謝の相互作用についてラットでの実験室研究があることに留意すべきである。

鳥類

鳥は、目立ったり観察や捕獲が簡単なため、最もよく研究されている。鳥は汚染物質の影響が発見された最初の生物グループでもあり、ほとんどの影響は魚を常食とする鳥で発見され、汚染された魚から影響を受ける。

歪んだ性比

DDT, PCBs, TCDD のような有機塩素系化合物がカモメの性比に異常を引き起こすことが明らかにされた。通常1羽のメスは1～3個の卵を産む。5個以上の卵を持つ巣は、メス-メスのペアの結果と考えられる。繁殖には巣を守るつがいが必要になるため、オスがいないときにメス-メスのペアが見つかる。

カリフォルニアのサンタバーバラ島におけるカモメに1968～78年の間に極端に歪んだ性比の記録例がある。そのオス/メス比は0.26 (n=856)で、島の896巣の内、子育てしていない巣の数200、3個以上の卵を持つ巣(過剰ふ化)は15%と推定された。これから、オス-メスペアの割合は0.67となる。通常の卵数より少ない卵を産む鳥もいるから、オス-メスペアの本当の割合は0.26-0.67の間であろう。

1978-81年にミシガン湖のカモメに0.6%—1%の過剰ふ化が観察されている。カリフォルニアやGreat Lakesにおけるカモメは1950～70年代にかけて高濃度の有機塩素化合物(特にDDT)に曝露されている。DDT散布期間とその前後で過剰ふ化を調査したところ、アジサシの多くの種が有意に減少していることが判った。

こうした個体群でのオスの減少には、有機塩素化合物も含んで、複数の要因が考えられる。例えば、オスとメスのカモメの間での死亡率の差は、毒物の負荷によるものかもしれない。オスの体重はメスより25%多く、食物連鎖でより多く食べるため、生涯の蓄積量を増すのかもしれない。また、HAAsがオスの胚のメス化を生じ、妊娠を不能にし、抱卵できないのかもしれない。しかし、カモメの行動に関する研究やカモメの有機塩素化合物と生殖腺のメス化とを関係づけようとする試みでは、結論が得られなかった。

これまでの説明は個体群に対して影響するほんの一部の方法に過ぎず、影響がホルモンメカニズムによって引き起こされたことを示しているわけではない。環境汚染物質以外の要因があるであろう。

個体群の減少

Great Lakesの食魚性鳥は、環境汚染物質による減少を経験している。1960年代初期ミ

シガン湖周辺のセグロカモメの繁殖成功率は通常の約 1/3 であった。オンタリオ湖では、通常の 10% であった。ミシガン湖でのアジサシの巣営地でふ化成功率は 20% に低下し、数年間巣立ちがなかった。カモメへの影響は、一部は卵殻薄化のせいであるが、ふ卵器中の 30% の卵はかえらなかった。卵移送実験（きれいなところと汚染されているところの巣間で卵を入れ替えた）で、ふ化の悪化は卵中の汚染物質と異常な親鳥の行動にあることが明らかになった。環境汚染物質は卵と胚の生存に影響することは判ったが、成鳥に見られる異常行動の原因であるかは明らかでない。親の行動の変化が、繁殖シーズン以外の鳥の生存にも関係するかもしれない。

卵殻薄化は鳥の減少に関係する。例えば、Great Lakes の鶺鴒のコロニーでは、DDE による薄化によって卵が割れるため、繁殖率が低下し、個体群は 80% 減少した。鶺鴒の減少は、餌の魚の数、サイズ、種の構成に影響する。しかし、多くの要因もまた同時に変化するため、この影響を検出するのはできない。

Georgian 湾での鶺鴒のふ化直前の卵の半分は有機塩素化合物によって引き起こされる特有の奇形であった。奇形の鳥はふ化後に死に、結果的に巣立ちは減少し、年々構成と全体の生物サイズを変える。

この他、1986 年の洪水時に、底泥から PCBs が放出され、Saginaw 川を汚染した。その結果、Caspian アジサシのひなには、1962~87 年より 1987~89 年の方が 168 倍多く奇形が観察された。2 年間にわたる奇形の増加と、ふ化の減少は長年の地域のアジサシに影響するが、他のコロニーから移入のため全数を数えても影響は判らない。

ワシも 1950~1960 年代前半に減少した。この主たる要因は DDT とその代謝産物である。ワシの胚や幼鳥での顔面異常は、両親の汚染魚の捕食によって、卵が汚染されることによって生じる。卵や精子での DDE や PCBs の汚染物質と繁殖性との間の逆の関係は存在したが、各物質の寄与度や相加性は決定できなかった。

鳥類におけるこのような減少の多くは、汚染魚の捕食による。最初は、DDE の卵殻薄化と汚染物質による成鳥への毒性によると信じられてきたが、個体群はダイオキシン様 PCBs による奇形のような微妙な影響を示している。鳥を用いた室内試験は、いくつかの化合物は繁殖性や成長を変化させ、複数化合物の曝露の影響は相加的であることを示唆した。しかし、人の介在と搾取、生息地の消失、荒天の増加、捕食、病気、空間と食糧の奪い合いなどの他の要因の変化も減少につながる。

ワニ

フロリダ Apopka 湖のワニの健康と繁殖に対する影響はよく調査・研究されている。生殖器や生殖腺の外形的異常、血中ステロイド濃度の変化、個体群サイズの減少が認められた。最大の減少は 1980 年代の湖への廃水排出後に発生した。この時、殺虫剤 dicofol (DDT, DDD, DDE, chloro-DDT) が放出された。1980-1984 年の間に若いワニに 90% もの急激な減少が起きた。最近、Apopka 湖の若いワニはゆっくと増加しており、卵生存率は変わ

りつづけているが、他の湖の平均を下回っている。初期の減少は高濃度の dicofol-DDT によるふ化や若いワニへの致命的な直接影響であったが、現在は、ひなのふ化能力が低いためである。

ふ化したばかりのワニは高濃度の p,p'-DDE に汚染されており、多くは脂肪、肝臓にある。生まれたばかりのワニが発育障害を引き起こすことも観察されている。ワニが性的成熟に達するのに 12~15 年かかるので、群集や長期個体群への影響が判るには長い間かかる。

哺乳動物

哺乳類の環境汚染物質への曝露の影響のデータはあまりない。野外研究に本質的につきまとう困難性により、野生生物に対する原因—影響関係を突き止めるのは難しい。従って、室内研究と協調して疫学的基準を用いながら微妙な影響を議論せざるを得ない。

ミンク

1960-70 年代に Great Lakes の魚を餌とするミンク毛皮の生産は減少した。ミンクの減少は餌中の PCB や TCDD によって引き起こされる繁殖の阻害や生存率の低下が原因である。ミンクの肝臓中に PCBs や水銀が検出され、その濃度は繁殖や成長を阻害したり、行動異常を発生させる範囲にあった。ミンクと魚の体内負荷量の関係から食物連鎖が影響していることも判った。

カワウソ (river otter)

イギリスやヨーロッパのほかの地域におけるカワウソは 1950 年代に減少し、生息域は縮小した。この時期は最大の汚染期であり、食物連鎖を通じた汚染物の影響が考えられる。そして、汚染濃度が低下するに従ってカワウソの増加が認められている。しかし、オランダでのカワウソはほとんど外来性のものとなり、生息地の再構成は予想されたよりも歩みが遅い。Dieldrin, DDE, PCBs の高濃度曝露が続いているためと思われる。餌からの PCBs の摂取と体内濃度は相関し、カワウソの繁殖阻害と体内濃度が関係していることが明らかになった。

海産哺乳類

過去 40 年間、海産哺乳類は減少を続けている。いくつかの原因が明らかである（クジラやひれ足動物の捕食、ボートとの衝突、マナティの生息地の消失）が、ベーリング海におけるアザラシのような極度な減少については、よく判ってない。セントローレンスにおけるクジラは 1980 年代においては 1885 年の 10% レベルにまで減少した。1980 年からの保護にもかかわらず、クジラは回復せず、その理由として、産仔数が少ないことと若年の生存率が低いことが挙げられ、原因として HAA s が疑われている。PCBs, DDT, Toxaphen

のような有機塩素化合物濃度の上昇は、1980年代初めからクジラの脂肪に認められている。

PCBに汚染された魚の摂食とアシカやクジラの免疫不全の関係が、ヨーロッパにおける北海岸のワデン海でのアシカの急激的な減少を説明する可能性がある。これらのアシカは高濃度のPCBsに汚染されており、免疫不全やウィルス性の感染を経験した。バルチック海とスウェーデンの西海岸でも副腎等の器官による複合疾病が発見された。これは、1960～70年代における急激な減少の原因と思われている。アシカはアザラシジステンバーウィルスによる動物間流行性の疾病のため、1988年には60%減少した。アシカの組織は各種の金属・非金属によって汚染を受けており、特にDDEやPCBのメチルスルホン化物(methyl sulfones)が個体群の減少を引き起こした可能性がある。クジラやひれ足動物の近年減少・死亡は13種に、繁殖や内分泌系阻害は8種に、免疫に関するトラブルはその内4種に認められたとの報告がある。しかし、個体群の減少や死滅の理由についての明確な情報はない。

11章 環境ホルモン様活性化物質のスクリーニング及びモニタリング法

有害なホルモン作用を起こしうる化学物質の曝露を検知、監視する一般的かつ有効な方法は存在していない。これは主に、内分泌系が複雑であるためである。

これらの化学物質を検知、監視するための試験系や評価指標が提案されてきた (Grey et al. 1997; OECD 1997) がそれらの多くはエストロゲン様物質 (ECETOC 1996) の影響に的を絞ったものであり、ホルモン様活性を持つと考えられている物質 (Hormonally Active Agents; HAAs) のすべてを対象にしていない。また HAAs は特定の受容体に、直接または間接的にはたらくが、その影響は標的器官、曝露時間、他の HAAs との相互作用などによって変化する。さらに HAAs は内因性ホルモンの作用を模倣したり、調節したりするので、HAAs による反応を内因性のホルモンによって制御されている反応と見分けることは難しい。

以上の理由により様々な欧米の研究者グループは、最近使用されている試験系が HAAs の影響を適切に検出できるか評価するため、議論を重ねてきた (Kavlock et al. 1996; 米国環境保護庁 (EPA) 1997)。EPA は内分泌攪乱性化学物質をスクリーニングし、評価する指針を示すために内分泌攪乱物質のスクリーニング・試験法検討委員会 (EDSTAC) を組織した。また議会は EPA に対し、1998 年 3 月までに結果を返答することを要求した。

HAAs の影響をすべて正確に予測できる試験法は存在しない。In vivo の試験法は、比較的成本がかさみ、感受性が低く、労力を要するという点で、しばしば大規模なスクリーニングには不向きである。さらに In vivo の試験法では他のメカニズムを介した高度に複雑化した反応が起こるために、対象物質による反応を選択的に得ることができないかもしれない。そこで HAAs の危険性を査定するための調査・監視法は、HAAs 単独の場合と、対象物質である HAAs の反応を制御する他の HAAs が共存する場合とを考慮して設計されるべきである (Kavlock et al. 1996; Patlak 1996; Ankley et al. 1997)。In vitro の試験法は HAAs の活性を測定・予測するためにスクリーニングの段階と、モニタリングの段階において用いることができる。実際にいくつかの方法が提案されている (ECETOC 1996)。この場で展開される議論は、過去に他の場所で (ECETOC 1996; Grey et al. 1997; OECD 1997; Zacharewski 1997) 批評されてきた方法のすべてを繰り返し再考することが目的ではない。この章は、In vitro と In vivo の試験系を適切に選択するための原理、戦略に焦点を当てている。議論の対象は一般的なスクリーニングおよびモニタリング法に限定し、一般的に「エストロゲン」、「アンドロゲン」と定義されるステロイドホルモンを模倣する HAAs が脊椎動物、特に哺乳類に与える影響を考慮する。内分泌系の機能に関して新たな情報が得られるときには、曝露を示すバイオマーカーを用いた新しい試験法が開発されるかもしれないことを付記する。

スクリーニング法について

多量の化合物についてホルモン活性を引き起こす潜在能力を有するかどうかスクリーニングすることは法律によって定められている (Safe Drinking Water Act of 1997; Food Quality Protection Act of 1996)。いくつかの対策委員会では人間や野生動物の生体内での反応を予測する試験法の必要性が強調されて