

で使用された除草剤と、その中に含まれていた化学物質の健康影響に関する報告書を、2年間に1回、10年間にわたって作成し、議会に報告することを求めている。1994年に最初の報告書が公表され、これまで1996年、1998年、2000年、2002年の四回、その後の新しい科学的知見を加えて、報告書が更新されている。報告書の作成は、全米科学アカデミーの医学部会が、委員会を設定して行っている。

2002年の改訂版報告書に示された判定を表1に示す。報告書作成委員会は、除草剤と個別の健康障害との関連性を検討するにあたり、疫学研究のレビューと解釈に労力の大半を費やした。その上で、関連性を示す「十分な知見がある」「限定的／示唆的な知見がある」「不十分／不適當な知見がある」「関連性を否定する限定的／示唆的な知見がある」という四段階の判定を行った。

ここで例えば、「十分な知見がある」という判定は、除草剤と疾患との関連性が「偶然、バイアス、交絡の影響を相応の信頼性をもって否定できるような研究において」観察されている場合に適用されている。「限定的／示唆的な知見がある」という判定は、両者の関連性についての知見が「偶然、バイアス、交絡の影響を確実に否定できないため限定的である」場合に適用されている。また、「知見が不適當／不十分」という判定は、既存の知見の「統計的検出力が不適當（で偶然の影響を排除できない）」「交絡の影響を制御していない」場合に適用されている。

2 化学物質等の発がん性評価に関する 米国保健福祉省報告書

米国保健省 (Department of Health and Human Services) は、1980年以来、「発がん物質に関する報告 (The Report on

Carcinogens)」を出版している。2000年に公表された第9版には、218種の化学物質等が、「ヒトに対する発がん物質であることが知られている (Known to be human carcinogen)」または「ヒトに対する発がん物質であると合理的に想定される (Reasonably anticipated to be human carcinogen)」として掲載されている。第9版で用いられている判定規準を、表2に示す。「ヒトに対する発がん物質であることが知られている」という判定は、「人での研究により、発がん性に関する十分な知見 (sufficient evidence) がある。それらの研究では、要因、物質、混合物への曝露と、人がんと因果関係が示されている」ような場合に適用されている。一方、これより下位の「ヒトに対する発がん物質であると合理的に想定される」という判定は、「人での研究により、発がん性に関する限定的な知見 (limited evidence) がある。それらの研究では、因果関係が存在するという解釈にも一定の信頼性があるが、偶然、バイアス、交絡要因という競合的解釈の可能性が、適切に排除されていない」ような場合等に適用されている。

3 化学物質等の発がん性評価に関する 国際がん研究機関モノグラフ

国際がん研究機関 (International Agency for Cancer Research) は、1972年以来、種々の化学物質等の発がん性を評価した、「ヒトに対する発がんリスク評価に関する IARC モノグラフ」(IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans) を、シリーズで刊行している。これらのモノグラフには共通の方法論が採用されている。すなわち、(a) 人と実験動物の発がん性に関する知見の程度の評価、および、(b)

発がん性とそのメカニズムの評価に関連する他のデータの評価に基づき、(c)総合評価を行う。

(a)において疫学研究を評価する際には、表3に示すような4段階の判定を用いている。このうち、最上位の「発がん性に関する十分な知見」という判定は、「偶然、バイアス、交絡が、相応の信頼性をもって排除されている研究において、曝露とがんの正の関連性が観察されており、「物質、混合物、曝露状況と人がんとの因果関係が確立している」と判断されるような場合に適用されている。第2の「発がん性に関する限定的な知見」という判定は、「物質、混合物、曝露状況への曝露とがんの正の関連性が観察されており、因果性が存在するという解釈にも一定の信頼性がある」と判断されるものの、「偶然、バイアス、交絡が、相応の信頼性をもって排除されていない」ような場合に適用されている。第3の「発がん性に関する不適切な知見」は、「曝露とがんの因果関係の有無に関する結論を出す上で、既存の研究の質、一致性、統計的検出力が不十分である」ような場合に適用されている。第4の「発がん性の欠如を示唆する知見」は、「人類が遭遇することが知られている全範囲の曝露レベルをカバーする複数の研究が存在し、物質、混合物、曝露状況に対する曝露と、研究対象のがんととの正の関連性が、観察したどの曝露レベルにおいても認められないという点で相互に一致している」ような場合に適用されている。一方、(a)において動物実験を評価する際には、表4に示すような基準を用いて、同じ4段階の判定を適用している。

これらを踏まえた(c)の総合評価では、疫学研究と動物実験における知見の程度を組み合わせ、表5に示すような4段階の判定を行っている。このうち、グル

ープ1の「ヒトに対する発がん性がある」という判定は、「ヒトにおける発がん性に関して、十分な知見(sufficient evidence)が存在する」ような場合に適用されている。グループ2Aの「おそらく(probably)ヒトに対する発がん性がある」という判定は、「ヒトにおける発がん性に関して、限定的な知見(limited evidence)が存在し、しかも、実験動物における発がん性に関して、十分な知見(sufficient evidence)が存在する」ような場合に適用されている。グループ2Bの「ヒトに対する発がん性の可能性がある(possibly)」という判定は、「ヒトにおける発がん性に関して、限定的な知見(limited evidence)が存在し、しかも、実験動物における発がん性に関して、不十分な知見(less than sufficient evidence)が存在する」ような場合に適用されている。グループ3の「分類不能」という判定は、「ヒトにおける発がん性の知見が不適切(inadequate)で、実験動物における発がん性の知見が不適切(inadequate)または限定的(limited)である」ような場合に適用されている。グループ4の「おそらく(probably)ヒトに対する発がん性がない」という判定は、疫学研究と動物実験の双方で「発がん性の欠如を示唆する知見(evidence suggesting lack of carcinogenicity)が存在する」ような場合に適用されている。

4 喫煙の健康影響評価に関する米国保健福祉省報告書

喫煙の健康影響に関する米国公衆衛生局長官の報告書は、第1回目の1964年版以来、ほぼ毎年のように新しい報告が公表されてきた。これらの報告書は、単純な改訂版ではなく、(循環器疾患や慢性呼

吸器疾患など) 特定の疾患にフォーカスしたもの、受動喫煙の健康影響にフォーカスしたもの、女性や人種的マイノリティへの健康影響に焦点をあてたものなど、さまざまな内容である。

2004年5月には、通算で28冊目にあたる最新の報告書「喫煙の健康影響に関する米国公衆衛生局長官報告」"The Health Consequence of Smoking: A Report of the Surgeon General"が公表された。この報告書では、1964年版の第1回報告書と同様に、能動喫煙の健康影響について、多数の疾患を取り上げ、包括的な検討を行っている。

報告書は941ページ、全8章からなる。第1章「序論と因果推論へのアプローチ」(Introduction and approach to causal inference)では、因果推論に関する方法論的な考察を行っている。その際、1964年の報告書が提唱した、5項目の判定規準を用いた因果関係の評価法について、「科学的根拠の包括的評価に関して、その後続くモデルとなった」と、その意義を強調している。

その一方で、喫煙と健康に関する米国保健省の一連の報告書では、因果関係の有無に関する結論の部分で用いられた表記法に、ばらつきがあったことを指摘している。例えば、喫煙と動脈硬化症に関する結論として、報告書によって次のような多様な表現が用いられていた。

「有意な上昇と関連する」(associated with a significant increase) (1969年版報告書)

「危険因子と思われる」(a likely risk factor) (1971)

「主要な危険因子」(a major risk factor) (1973)

「強固な関連性」(strong associations) (1974)

「主要な独立の危険因子」(a major, independent risk factor) (1980)

「最も強力な危険因子」(the most powerful risk factor) (1983)

「原因であり最も強力な危険因子」(a cause and the most powerful risk factor) (1989)

こうした表現の不一致を指摘した上で、因果関係に関する「結論を報告するためのより構造的な枠組み」として、表6のような段階的評価を導入した。この段階的評価を行うにあたり、基礎研究と疫学研究の双方が考慮されている。このような段階的評価が取り入れられたのは、喫煙と健康に関する米国公衆衛生局長官の一連の報告書としては、今回がはじめてである。

報告書では、AからDまでの判定をする際に、偶然・バイアス・交絡の影響をどう考慮するかについて、具体的な記述はない。ただし、1で述べたダイオキシンに関する全米科学アカデミーの報告書と、3で述べた化学物質の発がん性に関する国際がん研究基金の報告書を引用し、これらの方法論に従ったと記載されている。したがって、この報告書における因果性の段階的判定も、これら二つの報告書の場合と同じように、偶然・バイアス・交絡という競合的解釈の影響を吟味しながら、それぞれの判定に割り振っているものと思われる。

その一方で報告書は、四段階の段階評価法を提示した後で、Hillの9つの判定規準のそれぞれについて、詳細な検討を加えている。その際、Hillの判定規準が、

「競合する非因果的な解釈に反対する根拠」(evidence against competing noncausal explanations) (いわば反証主義的) と「因果的な解釈を支持する根拠」(evidence supporting causal ones [explanations]) (いわば帰納主義的) という、二つの目的に利用できることを述べている。さらに、Hill の「規準を満たす数が増えるほど、より説得力のある競合的解釈を提示することが、次第に困難になる」と述べている。

つまりこの報告書では、能動喫煙と疾病との因果関係を評価するにあたり、「競合的解釈の否定」という(反証主義的な)立場を基本とする、段階的な評価法を導入している。その一方で、Hill流の判定規準について論じながら、「非因果的な競合的解釈の否定」という(反証主義的な)活用と、「因果性の積極的な支持」という(帰納主義的な)活用という、二つの方向性があることを指摘している。すなわち、反証主義的な「段階的評価」の中に、帰納主義的な「判定規準」を統合する試みとして、本報告書における因果推論の方法論を理解することができる。

D. 考察

化学物質等の健康影響を検討した四件の代表的な報告書を対象に、因果関係の判定規準の概要を検討した。その結果、これらの判定規準には、次のような共通点があることが明らかになった。

1 専門家の審査を経て出版された研究論文を、主な資料として採用している。

2 因果関係が「ある」「ない」という二分法ではなく、「十分な知見がある」「限定的な知見がある」「不適切な知見がある」などの段階的な判定を採用している。

3 疫学研究と動物実験の双方を利用するが、最終的な判定にあたっては、疫学研究の知見をより重視している。例えば、いずれの報告書でも、人集団を対象とする疫学研究で「十分な知見」が存在しない限り、動物実験の知見のみに基づいて、因果関係の存在を肯定する最高位の判定(国際がん研究機関におけるグループ1など)を適用することは、原則的にない。

4 疫学研究の評価にあたり、偶然・バイアス・交絡という競合的解釈を排除し得ている程度によって、研究の質を判断している。すなわち、因果性以外の競合的解釈という「誤り」が研究からどれだけ排除されているかという反証主義的な立場から、疫学研究の妥当性が判断されている。喫煙の健康影響に関する米国公衆衛生局長官報告のように、Hill流の判定規準を活用する場合であっても、それに先立って競合的解釈の吟味が行われている。

5 研究の進展に合わせて、判定の見直しと更新が行われている。

今後、有機塩素系化合物などの化学物質のヒト健康影響について、適切な情報提供を行う際には、今回検討した報告書に見られる国際的な研究成果を踏まえて、因果関係の判定等を行うことが重要と思われる。

E. 結論

有機塩素系化合物などの化学物質とヒト健康影響との因果関係について、適切な判定規準を設定するための予備的検討として、化学物質等の健康影響に関する国際機関などの報告書における判定規準

の概要を文献的に考察した。これらの国際的な研究成果を踏まえて、このような化学物質とヒト健康影響との因果関係を検証し情報提供を行うことの重要性が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

該当せず。

表1 ダイオキシンに汚染した除草剤の健康影響に関する全米科学アカデミーの判定(2002年)

関連性を示す十分な知見のある疾患 (sufficient evidence of an association)

関連性の存在を結論づけるに足る十分な知見がある。すなわち、偶然、バイアス、交絡の影響を相応の確実性をもって否定できるような研究において、除草剤と疾患との関連が観察されている。関連性を示す十分な知見が存在すると判断することが可能なのは、例えば、バイアスと交絡のない複数の小規模の研究で、関連の方向性や程度が一致しているような場合である。除草剤曝露との関連を示す十分な知見が存在するのは、以下の疾患である。

慢性リンパ性白血病、軟部組織の肉腫、非ホジキンリンパ腫、ホジキン病、塩素ざそう

関連性を示す限定的／示唆的な知見のある疾患 (limited/suggestive evidence of an association)

除草剤と疾患の関連性を示唆する知見があるが、この知見は偶然、バイアス、交絡の影響を確実性をもって否定できないため限定的である。例えば、関連性を示す良質の研究が少なくともひとつあるが、他の研究の結果が一致しないような場合である。除草剤曝露との関連を示す限定的／示唆的な知見が存在するのは、以下の疾患である。

呼吸器がん(肺/気管支・喉頭・気管)、前立腺がん、多発性骨髄腫、急性および亜急性一過性末梢神経障害、晩発性皮膚ポルフィリン症、2型糖尿病、退役軍人の子供の二分脊椎

関連性の存在を判断する知見が不適切／不十分な疾患 (inadequate/insufficient evidence to determine whether an association exists)

関連性の有無を判断する上で、既存の研究の質、結果の一致性、統計的検出力が不適当である。例えば、研究が交絡の影響を制御していない、曝露評価が不適当、また潜伏期間を考慮していないような場合である。除草剤曝露との関連を判断する知見が不適切／不十分なのは、以下の疾患である。

肝胆道がん、鼻咽頭がん、骨悪性腫瘍、乳がん、女性生殖器がん(子宮頸部、子宮体部、卵巣)、膀胱がん、腎がん、精巣がん、白血病(慢性リンパ性白血病以外)、皮膚がん、自然流産、先天奇形(二分脊椎以外)、新生児／乳児死亡および死産、低出生体重、子供の小児がん、精子異常および不妊、運動／調節障害、慢性末梢神経障害、代謝系および消化器の障害(肝酵素の変化、脂質異常、潰瘍)、免疫系障害(免疫抑制および自己免疫)、循環器疾患、呼吸器疾患、AL型原発性アミロイドーシス、子宮内膜症、甲状腺機能への影響

関連性を否定する限定的／示唆的な知見がある疾患 (limited/suggestive evidence of no association)

除草剤曝露と疾患の関連について、ヒトが経験する曝露レベルの全体をカバーする複数の適切な研究において、どの曝露レベルでも関連性を示さないことで一致している。当然、「関連性がない」という結論は、既存の研究でカバーされている状況、曝露レベル、観察期間に限定される。さらに、これまでに研究された曝露レベルにおいても、非常に小さなリスクの上昇の可能性があることは否定できない。除草剤曝露との関連性を否定する限定的／示唆的な知見があるのは、以下の疾患である。

消化器腫瘍(胃がん、膵臓がん、結腸がん、直腸がん)、脳腫瘍

表2 米国厚生省「発がん物質に関する報告第9版」における発がん性の判定規準(2001年)

ヒトに対する発がん物質であることが知られている (Known to be human carcinogen)

ヒトでの研究により、発がん性に関する十分な知見 (sufficient evidence) がある。それらの研究では、要因、物質、混合物への曝露と、ヒトがんととの因果関係が示されている。

ヒトに対する発がん物質であると合理的に想定される (Reasonably anticipated to be human carcinogen)

ヒトでの研究により、発がん性に関する限定的な知見 (limited evidence) がある。それらの研究では、因果関係が存在するという解釈にも一定の信頼性があるが、偶然、バイアス、交絡要因という競合的解釈の可能性が、適切に排除されていない。

または、実験動物での研究により、発がん性に関する十分な知見 (sufficient evidence) がある。それらの研究では、(1)複数の動物種または複数の組織学的部位、または、(2)複数の曝露経路、または、(3)発生率、部位、腫瘍の種類、発症年齢に関して尋常ではない程度において、悪性腫瘍や、悪性腫瘍と良性腫瘍の組合せの発生率の上昇が認められる。

または、ヒトまたは実験動物において、発がん性に関する不十分な知見 (less than sufficient evidence) がある。しかし、過去の「発がん性に関する報告」に、「ヒトに対する発がん物質であることが知られている」または「ヒトに対する発がん物質であると合理的に想定される」のいずれかとして掲載された、十分に定義され構造的に関連する物質群に、当の要因、物質、混合物が属している。または、当の要因が、ヒトがんとを生じさせる可能性が示されている機序を通して作用することに関する、確実な (convincing) 関連情報がある。

ヒトや実験動物における発がん性に関する結論は、全ての関連情報を考慮した、科学的判断に基づいている。関連情報として、用量反応関係、曝露経路、化学構造、代謝、薬理動態、感受性のある部分集団、遺伝的作用、作用機序や物質独自の要因に関する他のデータなどが含まれるが、これらに限定されるものではない。例えば、実験動物の発がん性に関する知見があるが、その要因はヒトには存在しない機序を通して作用することを否定しがたいデータが存在するため、ヒトのがんを生じさせるとは合理的に想定し得ない物質が存在する可能性がある。

表3 国際がん研究機関「ヒトに対する発がんリスク評価」の、ヒトにおける発がん性の判定規準

発がん性に関する十分な知見 (sufficient evidence of carcinogenicity)

物質、混合物、曝露状況とヒトがんと間の因果関係が確立していると、作業部会は判断する。すなわち、偶然、バイアス、交絡が、相応の信頼性をもって排除されている研究において、曝露とがんの正の関連性が観察されている。

発がん性に関する限定的な知見 (limited evidence of carcinogenicity)

物質、混合物、曝露状況への曝露とがんの正の関連性が観察されており、因果性が存在するという解釈にも一定の信頼性があると作業部会は判断するが、偶然、バイアス、交絡が、相応の信頼性をもって排除されていない。

発がん性に関する不適切な知見 (inadequate evidence of carcinogenicity)

曝露とがんの因果関係の有無に関する結論を出す上で、既存の研究の質、一致性、統計的検出力が不十分である。あるいは、ヒトがんに関するデータが存在しない。

発がん性の欠如を示唆する知見 (evidence suggesting lack of carcinogenicity)

人類が遭遇することが知られている全範囲の曝露レベルをカバーする複数の研究が存在し、物質、混合物、曝露状況に対する曝露と、研究対象のがんとの正の関連性が、観察したどの曝露レベルにおいても認められないという点で相互に一致している。「発がん性の欠如を示唆する知見」という結論は、既存の研究がカバーするがんの部位、曝露状況とレベル、観察期間に、必然的に限定される。さらに、研究された曝露レベルにおいても、きわめて小さなリスクの可能性を排除することは不可能である。

表4 国際がん研究機関「ヒトに対する発がんリスク評価」の、実験動物における発がん性の判定規準

発がん性に関する十分な知見 (sufficient evidence of carcinogenicity)

(a)2種以上の動物種、または、(b)1種の動物種における2件以上の独立した研究が、異なる時期、異なる実験室、異なる実験方法で行われている場合に、物質または混合物と、悪性新生物または良性新生物と悪性新生物の適切な組合せの発生率の上昇との間に、因果関係が確立していると、作業部会は判断する。例外として、発生率、部位、腫瘍の種類、発症年齢に関して、尋常でない程度で悪性新生物が発生した場合には、単一の動物種における単独の研究が、発がん性に関する十分な知見を示すものとして判断される場合がある。

発がん性に関する限定的な知見 (limited evidence of carcinogenicity)

データは発がん作用を示唆するが、以下のような理由により、決定的な評価を行うには限界がある。(a)発がん性に関する知見が、単一の実験に限られている。(b)研究の計画、実施、解釈の適切さに関して、未解決の問題点が存在する。(c)物質や混合物によって、良性新生物、新生物としてのポテンシャルが不明確な病変や、特定の動物種において自然に高率に発症する新生物の発生率のみが上昇する。

発がん性に関する不適切な知見 (inadequate evidence of carcinogenicity)

研究の重大な定性的ないし定量的限界のため、発がん作用の有無のいずれを示すものか解釈できない。または、実験動物のがんに関するデータが存在しない。

発がん性の欠如を示唆する知見 (evidence suggesting lack of carcinogenicity)

最低2種以上の動物種を対象とする適切な研究が存在し、使用した検査法の限界内で、物質や混合物に発がん性がない。「発がん性の欠如を示唆する知見」という結論は、研究対象となった動物種、腫瘍部位、曝露レベルに、必然的に限定される。

表5 国際がん研究機関「ヒトに対する発がんリスク評価」における、ヒト発がん性の総合評価

グループ1

物質(混合物)は、ヒトに対する発がん性がある。曝露状況には、ヒトに対する発がん性がある曝露が伴う。

このカテゴリーは、ヒトにおける発がん性に関して、十分な知見(sufficient evidence)が存在する場合に用いる。例外として、ヒトにおける発がん性に関して十分な知見はないが、実験動物における発がん性を示す十分な知見(sufficient evidence)が存在し、しかも、曝露を受けたヒトにおいて、発がん性に関連する機序を通して物質(混合物)が作用することに関する強固な知見が存在する場合、物質(混合物)はこのカテゴリーに分類されることがある。

グループ2A

物質(混合物)は、おそらく(probably)ヒトに対する発がん性がある。曝露状況には、おそらくヒトに対する発がん性がある曝露が伴う。

このカテゴリーは、ヒトにおける発がん性に関して、限定的な知見(limited evidence)が存在し、しかも、実験動物における発がん性に関して、十分な知見(sufficient evidence)が存在する場合に用いる。ヒトにおける発がん性に関して、不適切な知見(inadequate evidence)が存在し、しかも、実験動物における発がん性に関して、十分な知見(sufficient evidence)が存在し、かつ、発がん性を媒介する機序がヒトでも作用することに関する強固な知見が存在する場合、物質(混合物)はこのカテゴリーに分類されることがある。例外として、ヒトにおける発がん性に関する限定的な知見(limited evidence)のみに基づいて、物質(混合物)がこのカテゴリーに分類されることがある。

グループ2B

物質(混合物)は、ヒトに対する発がん性の可能性がある(possibly)。曝露状況には、ヒトに対する発がん性の可能性がある曝露が伴う。

このカテゴリーは、ヒトにおける発がん性に関して、限定的な知見(limited evidence)が存在し、しかも、実験動物における発がん性に関して、不十分な知見(less than sufficient evidence)が存在する、物質、混合物、曝露状況に用いる。ヒトにおける発がん性に関して、不適切な知見(inadequate evidence)が存在するが、実験動物における発がん性に関して、十分な知見(sufficient evidence)が存在する場合にも、このカテゴリーを用いる場合がある。ヒトにおける発がん性に関して、不適切な知見(inadequate evidence)が存在し、実験動物における発がん性に関して、限定的な知見(limited evidence)が存在するが、他の関連データからの支持的知見が存在する場合、物質、混合物、曝露状況がこのカテゴリーに分類されることがある。

グループ3

物質(混合物または曝露状況)は、ヒトに対する発がん性に関して、分類不能である。

このカテゴリーは、ヒトにおける発がん性の知見が不適切(inadequate)で、実験動物における発がん性の知見が不適切(inadequate)または限定的(limited)である物質、混合物、曝露状況に対して、最も頻繁に用いる。例外として、ヒトにおける発がん性の知見が不適切(inadequate)だが、実験動物における発がん性の知見が十分(sufficient)である物質(混合物)であっても、実験動物における発がん性の機序がヒトでは作用しないことに関する強固な知見が存在する場合に、このカテゴリーに分類されることがある。物質、混合物、曝露状況が、他のグループに該当しない場合、このカテゴリーに分類される。

グループ4

物質(混合物)は、おそらく(probably)ヒトに対する発がん性がない。

このカテゴリーは、ヒトと実験動物における発がん性の欠如を示唆する知見(evidence suggesting lack of carcinogenicity)が存在する、物質、混合物、曝露状況に用いる。ヒトにおける発がん性に関して、不適切な知見(inadequate evidence)が存在するが、実験動物における発がん性の欠如を示唆する知見(evidence suggesting lack of carcinogenicity)が存在し、広範な他の関連データが一致して強固にそのことを支持する場合、物質、混合物、曝露状況がこのグループに分類されることがある。

表6 「喫煙の健康影響に関する米国公衆衛生局長官報告」における判定規準(2004年)

-
- A 因果関係の存在を結論する、十分な根拠がある。
Evidence is sufficient to infer a causal relationship.
- B 因果関係の存在を結論する、十分ではないが示唆的な根拠がある。
Evidence is suggestive but not sufficient to infer a causal relationship.
- C 因果関係の有無を結論する適切な根拠がない(根拠の数が少ない、質が低い、不一致な場合など)。
Evidence is inadequate to infer the presence or absence of a causal relationship (which encompasses evidence that is sparse, of poor quality, or conflicting).
- D 因果関係が存在しないことを示す示唆的な根拠がある。
Evidence is suggestive of no causal relationship.
-

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌

著者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
<u>Takahashi K</u> , <u>Hanaoka T</u> , Pan G.	Male reproductive health in relation to occupational exposure to endocrinE D isrupting and other potent chemicals. A review of the epidemiologic literature.	J UOEH	26	23-40	2004
<u>Hanaoka T</u> , Yamamoto S, Sobue T, Sasaki S, <u>Tsugane S</u> for the JPHC Study Group.	Active and passive smoking and breast cancer risk in middle-aged Japanese women.	Int J Cancer r	114	317-22	2005
Liu Y, Yoshimura K, <u>Hanaoka T</u> , Ohnami S, Ohnami S, Kohno T, Yoshida T, Sakamoto H, Sobue T, <u>Tsugane S</u> .	Association of habitual smoking and drinking with single nucleotide polymorphism (SNP) in 40 candidate genes: data from random population-based Japanese samples.	J Hum Genet	50	62-68	2005
Tsuchiya M, Nakao H, <u>Katoh T</u> , Sasaki H, Hiroshima M, Tanaka T, Matsunaga T, <u>Hanaoka T</u> , <u>Tsugane S</u> , Ikenoue T	Association between endometriosis and genetic polymorphisms of the estradiol-synthesizing enzyme genes HSD17B1 and CYP19.	Hum Reprod	20	974-978	2005
Tsuchiya M, <u>Katoh T</u> , Motoyama H, Sasaki H, <u>Tsugane S</u> , Ikenoue T.	Analysis of the AhR, ARNT and AhRR gene polymorphisms: Genetic contribution to susceptibility to and severity of endometriosis.	Fertil Steril	in press		

[Review]

Male Reproductive Health in Relation to Occupational Exposure to Endocrine Disrupting and Other Potent Chemicals, A Review of the Epidemiologic Literature

Ken TAKAHASHI¹, Tomoyuki HANAOKA² and Guowei PAN³

¹*Department of Environmental Epidemiology, Institute of Industrial Ecological Sciences University of Occupational and Environmental Health, Japan. Yahatanishi-ku, Kitakyushu 807-8555, Japan*

²*Epidemiology and Prevention Division, Research Center for Cancer Prevention and Screening, National Cancer Center, Chuou-ku, Tokyo 104-0045, Japan*

³*Liaoning Provincial Center for Disease Prevention and Control, Heping District, Shenyang, China*

Abstract: The line of research focusing on the human, especially male, reproductive system in relation to occupational exposure has diversified since the infiltration of the concept of endocrine disrupting chemicals (EDC), early in the 1990s. The main stream, until then, was the study of reproductive toxicity caused by single albeit relatively heavy exposures to chemicals of limited range (conventional scheme). The new and increasingly important stem is the search for a wider range of chemicals with endocrine disrupting potential, and health effects due to multiple low-dose exposures of potent chemicals (new scheme). There are also studies having aspects of both the conventional and new schemes. For studies with the new scheme, progress has been made in areas such as adherence to standardized techniques in evaluating male reproductive function and more sensitive study designs. Indeed, some studies have suggested the presence of EDCs in the occupational setting. However, epidemiological findings are still constrained by difficulties in the identification of occupationally-exposed populations and evaluation of exposure. There is thus a need for convergence of knowledge and a widening of the scope of epidemiological research targeting occupationally exposed populations under a carefully-designed protocol.

Key words: endocrine disrupter, occupational exposure, epidemiology, reproductive toxicity.

(Received 28 November 2003, accepted 25 December 2003)

Introduction

Endocrine Disruptors (ED) can be defined as “an exogenous substance that causes adverse health effects in an intact organism, or its progeny, consequent on changes in endocrine function” [1, 2]. The term, used interchangeably with “Endocrine Disrupting Chemicals

(EDC)", has infiltrated gradually into society, impacting scientists and the general public. In the field of occupational health, its penetration into the literature began around the early 1990s, particularly influencing the line of research on reproductive toxicology. However, there is a debate as to whether the introduction of the concept has had more benefits or drawbacks for the field, and this debate is likely to continue.

In view of the secular trend in the literature, the terms "pre- and post-introduction period" can be applied loosely to demarcate the periods before and after the early 1990s when the occupational epidemiologic research began to embrace the concept of EDC. A general observation can be made that, during the pre-introduction period, the scientific literature concerned with male reproductive health in relation to occupational exposure was discussed primarily in the context of a general process of reproductive toxicity. Subsequently, a view assuming a process mediated through EDC was introduced. However, for the related literature of that time, in the instances where EDC is not mentioned in a particular paper, it is difficult to discern the level of awareness and/or acceptance of the concept by the authors.

The objective of the present paper is to review the recent knowledge accumulated on the issue of male reproductive health in relation to occupational exposure. This review covers studies incorporating the conventional framework of reproductive toxicology, studies with a new framework probing into the emerging theme of EDC, and studies including both aspects. The ultimate aim is to overview the field of occupational epidemiology concerned with male reproductive health, and put into perspective its achievements, inherent problems and future directions.

To address the objectives of this paper, epidemiologic findings regarding the relationship between male reproductive health and occupational exposure are arranged according to the presumed biological endpoints: cancer of the reproductive tract, hormonal changes, reproductive function and offspring effects.

Cancers of the Male Reproductive Tract

Prostate Cancer

In 1994 the International Agency of Research on Cancer (IARC) designated cadmium as a class 1 carcinogen, but this pertained mostly to lung cancer. Occupational epidemiologic studies were not considered consistent in showing the risk for prostate cancer. Subsequently, in a 1994 review paper on cadmium and prostate cancer [3], a hormonal dependence of cadmium-induced prostate cancer was suggested from chronic exposure studies in rats.

Farming is by far the most often investigated occupation in relation to prostate cancer [4]. In a retrospective cohort study of farmers [5], herbicide spraying was identified as the specific exposure producing increased risk of prostate cancer mortality. The authors characterized the study as the first to have sufficient power to examine herbicide exposure and risk of prostate cancer. Excess mortality of prostate cancer was found in relation to occupational

exposure to coke oven emissions [6]. A meta-analysis [7] summarized that tire and rubber manufacturing had no relation to risk of prostate cancer. Several studies in an investigation of multiple occupations identified farming as a risk factor for prostate cancer. A case-referent study of 345 prostate cancer cases found farm laborers to be at risk [8], and later reviewed that farmers are at risk for prostate cancer (the actual exposure was not identified) [9]. A registry-linkage study [10] evaluated a wide range of occupations as risks for prostate cancer in Sweden, among which agriculture-related industries and occupations stood out as having a significant association (cadmium, herbicides and fertilizers were suggested as risk factors). None of the aforementioned studies implicated a hormonal mechanism.

A meta-analysis evaluating the link between prostate cancer and farming found positive associations [4], advancing that the hormonally active property of agricultural chemicals is the most plausible explanation. Subsequently, in a cohort study of more than 20,000 pesticide applicators, the risk of prostate cancer in terms of standardized incidence ratio (SIR) was calculated to be 1.13 (95% confidence interval (CI) 1.02–1.24) [11]. The authors discussed the possibility that the estrogenic activity of certain pesticides, *e.g.*, organochlorine compounds such as P, P'-dichlorodiphenyl trichloroethane (DDT), may affect the carcinogenic process. A case-referent study of prostate cancer showed that occupational exposure to diesel fuel or fumes, possibly mediated through polycyclic aromatic hydrocarbon (PAH), is associated with prostate cancer (odds ratio (OR) = 3.7) (95% CI 1.4–9.8), but cadmium and herbicides are not [12]. Although EDC was not mentioned in this study, the authors postulated a hormonal effect with carcinogenic potential for PAH and other chemical constituents of diesel exhaust.

Fleming conducted a retrospective cohort study of licensed pesticide applicators and found that male applicators had an elevated mortality risk of prostate cancer (standardized mortality ratio (SMR) = 2.38) (95% CI 1.83–3.04) [13]. This exemplifies an occupational epidemiological study with a firm framework of EDC: the authors noted that organochlorine pesticides may function as estrogen analogues as a possible explanation. An ecoepidemiologic study assessed the relationship between pesticide use and mortality from prostate cancer [14] at the Belgian municipality level but did not find any positive relationship.

Testicular Cancer

Studies that focus on the health effects of Agent Orange exposure among Vietnam veterans comprise an independent genre of literature. One example is a case-control study of testicular cancer patients in relation to surrogate exposures to Agent Orange, a phenoxy herbicide [15]. There were no positive findings to suggest that Agent Orange exposure is a risk factor for testicular cancer.

Swedish men were studied for possible associations between various occupations and the incidence of testicular cancer. Increased risk was found among metal workers, specifically related with seminomatous tumors, and among high socioeconomic groups, mainly related

with nonseminomatous tumors [16]. The authors found that although farming and military work are often reported to be positively related with the risk of testicular cancer, the two occupations were negative in the study.

A review paper of 1993 [17] observed that testicular cancer had increased three- to four-fold since the 1940s and that this increase occurred worldwide regardless of the national level of frequency. Combined with observations such as the increase in congenital abnormalities of the male genitourinary tract (cryptorchidism and hypospadias) as well as the decreasing trend of semen quality and sperm density, the authors postulated a common etiological factor (e.g., common hormonal mechanism) acting prenatally and/or postnatally. This paper is one of the earliest to consider in perspective various issues related to abnormalities of the male genitourinary tract. A review paper of 1998 [18] recognized the increase in testicular cancer and purported a link between the growing number of "endocrine disrupters" (occupational exposure was not mentioned). A review by Moline *et al.* [19] provided excellent insights into the possible relationship between testicular cancer and EDC, with reference to occupational exposures. The use of pesticides atrazine and N, N-diethyl-m-toluamide, exposure to workplace hydrocarbon and PVC were designated as possible etiologic agents, while organochlorines such as DDT were characterized as "less likely". However, the authors cautioned readers to consider the established risk factors of testicular cancer (e.g., cryptorchidism, Klinefelter's syndrome, hypospadias, infertility and disorders of other sexual gonadal development) and to "prioritize hazardous substances and elucidate the magnitude of male productive health effects."

The 1996 study on testicular cancer and parental use of fertilizers among Norwegian farm holders was conducted in view of the role of xenobiotics with estrogenic effects, a concept already advocated by that time. Among a cohort of male offsprings of farmers, the researchers found specific fertilizer regimens on the farm to be risk factors, especially for nonseminoma (rate ratio = 4.21; 95% CI 2.13–8.32), but admitted the hypothesis-generating nature of the study. Hardell *et al.* [20] evaluated the relationship between risk of testicular cancer and occupational exposure to polyvinyl chloride (PVC), a substance rarely studied in relation to the EDC hypothesis. The case-control study conducted within the Swedish Cancer Registry showed an increased OR of 6.6 (95% CI 1.4–32) for job exposure to PVC, which increased further if cases with self-reported cryptorchidism or orchitis were excluded. The study also showed that exposure to other types of plastics did not increase the risk of testicular cancer. Later the same authors corroborated the findings in a review paper [21], and added an interpretation that phthalates used in PVC as plasticizer have estrogenic properties that could promote the growth of endocrine sensitive tumor cells.

Hormonal Changes

Heavy Metals

Traditionally, heavy metal exposures have been the focus of many occupational epidemiologic studies, and some evaluated endocrine profiles as the primary end-point. Lead, mercury, chromium (hexavalent) and cadmium have been studied frequently *per se* or as an indiscriminant group of metals involved in welding [22], minting or glass production.

Lead is a reproductive toxin and has been frequently studied in connection with the endocrine function as a single end-point or in combination with fertility outcome. Examples of the former include a study showing that lead, at exposure levels frequently encountered in the occupational setting, increased follicle stimulating hormone (FSH) as a result of primary damage to the seminiferous tubules in the testes [23], and other studies [24, 25] showing no change in the level of FSH or luteinizing hormone (LH). These conflicting findings prompted a recent review to summarize that epidemiologic studies have been equivocal about the effects of lead on hormone concentrations [26]. A study of workers exposed to various metals concluded that even moderate exposures to lead can significantly reduce human semen quality without evidence of impairment of the male reproductive endocrine function [27]. It is noteworthy that this study hypothesized "endocrine-altering chemicals in the environment" as the underlying mechanism but ultimately refuted the possibility.

The epidemiologic relationship between occupational exposure to hexavalent chromium [Cr(VI)] and hormonal alterations have been evaluated in combination with sperm quality. An early study on welders concluded that low-level exposure to Cr(VI) associated with tungsten inert gas stainless steel and mild steel welding do not affect sperm parameters or serum concentrations of FSH and LH [28]. A more recent study on electroplating workers [29], in contrast, showed that Cr(VI) exposure reduced sperm count and motility (semen volume and liquefaction time did not change), increased the FSH concentration in serum, and implied that Cr(VI) may lower the reproductive potential of exposed workers. As regards mercury, workers exposed to its vapor (elemental form) did not show changes in pituitary hormone level (including FSH and LH) among subjects with documented levels of urinary Hg [30] or among subjects with documented levels of atmospheric exposure [31].

Cadmium merits particular attention among metals because it was recently designated as an endocrine disruptor by the U.S. Environmental Protection Agency [32], mainly because of its adverse effects on the reproductive system of wildlife [33]. A cross-sectional study of male workers was conducted at a smelter using creatinine-adjusted urinary cadmium (UCd) as the indicator of cadmium body burden and showed that the levels of serum testosterone and LH were significantly increased, but FSH was not changed among the exposed. It was thus suggested that the extent of Cd exposure may contribute to changes in serum reproductive hormone levels [32].

Organic Solvents

Toluene, a common organic solvent known for its neurotoxic properties, was examined for possible endocrine effects. Results from two independent examinations of male workers exposed to toluene in rotogravure printing companies were in accord, one showing decreased levels of FSH, LH and free testosterone relative to unexposed referents [34], and the other showing a dose-dependent decrease of FSH and LH [35]. The authors postulated a direct effect on the hypothalamic-pituitary axis rather than a secondary effect, through inhibition of the testis.

Trichloroethylene (TCE) is a common halogenated hydrocarbon used mainly as a solvent to remove grease from metal parts, which is also known for its hepatotoxicity. Chia *et al.* studied the endocrine profile of male workers with exposure to TCE, following their earlier findings of impaired spermatogenesis among TCE-exposed workers [36]. A dose-response decrease of serum FSH, testosterone and sex-hormone binding globulin (SHBG) with increasing years of exposure to TCE was found, suggesting "a disruption of peripheral endocrine function" "via the TCE-induced reduction of the liver production of SHBG." This supposition was later reinforced when analyses of insulin and adrenal hormones were performed in conjunction [37].

Other Chemicals

Exposure to carbon disulfide (CS₂) among viscose rayon workers was not associated with levels of FSH, LH or testosterone [38].

A long-term (longer than 17 years) follow-up of workers exposed to dibromochloropropane (DBCP) at levels severe enough to cause azoospermia or oligospermia resulted in high FSH and LH levels, reflecting permanent testicular damage. A similar mechanism of endocrine hormonal effects, secondary to testicular damage, was postulated in a study of male workers exposed to organophosphate pesticides (ethylparathion and methamidophos) [39].

Two subtypes (alpha and beta) of estrogen receptors (ER) have been identified in a study of the biological mechanism of EDC. It has been widely held that EDC affects reproductive processes primarily by altering estrogenic and antiandrogenic activities. A recent review paper, accounting for the widespread tissue distribution of ER, postulated ER as mediators of estrogen action [40]. In another recent review written in the context of reproductive toxicology, EDC was discussed as (not the sole but) one of the several future directions that warrants evaluation [41].

Hanaoka *et al.* [42] studied 42 male epoxy resin sprayers exposed to bisphenol-A and compared them with 42 matched non-exposed control workers. Sprayers showed lower concentrations of FSH than controls, which correlated with urinary bisphenol-A, while LH and free testosterone were not altered. The authors concluded that bisphenol-A may disrupt secretion of gonadotrophic hormones in men. This study was conducted with the specific objective to examine the effect of occupational exposure to suspected EDC, and, as such, may

prompt a new line of research.

Reproductive Function

Heavy Metals

There is controversy over how occupational exposure to lead poses a deleterious effect on male reproductive functions including sperm quality, fertility, or time-to-pregnancy (TTP). In the large body of literature examining sperm quality as the end-point, studies showing positive relationships are dominant. Lead-exposed males with biologically monitored exposure data showed lower sperm concentration [43], asthenospermia and teratospermia [44], abnormal morphology [45], and reduced sperm motility [46, 47]. Some studies showed this reduction to be proportional to blood lead level [46, 47]. One study suggested a positive relationship by demonstrating an improvement in sperm motility and penetration concomitant to a decrease of blood-level concentrations [47]. In contrast, studies showing negative relationships for morphology, sperm count or concentration [45, 48] are much fewer in number. The positive findings may be a direct effect of lead on reproductive organs, or on the endocrine control of reproduction, or both [44]. However, one study addressed the issue directly and concluded that even moderate exposures to lead can significantly reduce semen quality without impairment of male reproductive function [27].

Welding exposes workers to dusts and fumes containing metals, solvents and toxic gases [49]. Parameters of semen quality deteriorated (except for sperm concentration) among welders with a dose-response relationship in a cross-sectional [50] and longitudinal [51] study. In contrast, a study of Danish welders produced negative findings, although the authors cautioned against extrapolating the results to higher-level exposures [22].

Organic Solvents

A fairly wide range of evidence has been accumulated regarding the link between altered reproductive function and job exposure to organic solvents.

Occupational exposures to mixtures of benzene, toluene and xylene are common in the painting and printing industries. Male workers with long-term exposures showed deterioration of semen indicators, including sperm vitality, motility, acrosin activity and prolongation of liquefaction time, which may possibly affect pregnancy outcomes [52, 53]. The difficulty of isolating the effect of specific exposures from the effect of other concomitant exposures have been mentioned in a study of aircraft manufacturers [54] and infertile patients [55], and was regarded as a major problem in a review article [56].

2-Bromopropane was introduced as a substitute for chlorofluorocarbons (CFCs), and reproductive health effects were recently reported among male and female workers following an intoxication accident in an electronics factory of South Korea [57, 58]. Two out of eight male workers showed azoospermia and four showed some degree of oligospermia [57].

Carbon disulfide, the primary source of exposure among viscose rayon workers, showed no association with gonadotropin levels [38], but an accompanying paper reported decreased libido, loss of potency and in some cases, spermatoc effects [59].

Ethylene glycol ethers constitute an important class of organic solvents in paints, printing inks and thinners [60]. Their use is widespread and spermatogenesis in animals has been well demonstrated [61]. Earlier studies of occupationally exposed males have produced mixed results [61]. A well-controlled case-control study did not find a correlation between the concentration of urinary metabolites and various measures of sperm quality [60]. However, it should be noted that glycol ethers are classified as a reproductive toxin by the European Union [49].

TCE and tetrachloroethylene (or perchloroethylene, PER) are solvents widely used as degreasers. TCE was replaced by PER in the dry-cleaning industries because it was considered less toxic [49]. Hyperzoospermia (sperm density of > 120 million sperm/ml of ejaculate; implicated in infertility) increased with urinary metabolites of TCE among electronics factory workers [62] and subtle but dose-dependent effects on sperm quality were found for PER among dry cleaning workers [63]. A study of trinitrotoluene (TNT) exposed workers showed that, in addition to the decreased level of serum testosterone, semen volume and sperm motility deteriorated accompanied by impotence and loss of libido [64]. An association between exposure to aromatic solvents and reduced semen quality was demonstrated in a case-control study conducted at infertility clinics. The association was stronger if the case definition was based on stricter cutoff values for semen parameters [65].

Researchers at the National Institute of Occupational Safety and Health, USA, hypothesized that the stilbene derivative 4, 4'-diaminostilbene-2, 2'-disulfonic acid, an intermediate in the manufacture of fluorescent whitening agents, may have estrogenic properties based on structural similarity with estradiol and with the potent synthetic estrogen diethylstilbestrol [66]. Exposed male workers were found to have lower testosterone levels in a dose-dependent manner [66] and decreased libido and potency [67], thereby supporting the hypothesis.

Pesticides

The recent concern towards the male reproductive effects of pesticides is based on the increasing recognition that pesticides may not only exert direct cytotoxic effects on male germ cells but they may also act through subtle mechanisms such as disrupting the endocrine system [68]. In the last decade or so, many pesticides have thus been studied under the conventional framework of testis toxicity and/or a renewed framework of endocrine disruption.

DBCP exemplifies by far the best-documented pesticide causing testicular damage. The first report from an occupational setting was published in 1977, observing infertility among male pesticide production workers in California exposed to the nematocide 1,2-dibromo-3-chloropropane (DBCP) [69]. A preliminary study of five men showed that all were oligo-

zoospermic or azoospermic, and a further study among other exposed men showed an exposure duration-dependent effect on sperm counts and serum FSH and LH levels [70]. Later almost analogous incidents were reported from other occupational settings, including Israel [71]. The 1977 clinical observation has been recently characterized as "a sentinel event of major importance in occupational medicine [72]." Spermatogenesis recovered to only a limited extent among the affected workers [73]. It should be noted that a recent report of a large cohort of DBCP applicators in developing countries revealed azoospermia or oligospermia in alarmingly high proportions [74], which has attested to the spread, rather than the solution, of the DBCP problem.

Although there is a wide range of chemicals used as pesticides, it is important to recognize the paucity of epidemiological data in comparison to the amount of experimental data available [68]. Accordingly, *in vivo* experimental data have provided the basis for designation of EDC. In Italy, for example, out of the 352 active ingredients registered for agrochemical products, 34 have been defined as endocrine disruptors [68, 75]. In this regard, occupational epidemiologic studies assume an important role to investigate associations in the human population and generate new hypotheses. In the past decade or so, the following studies have added insights to the possible association between occupational exposure to pesticides and male reproductive function.

Farm sprayers exposed to 2, 4-dichlorophenoxyacetic acid showed significant levels of asthenospermia, necrospermia and teratospermia, and the effect persisted for teratospermia [76]. Time to pregnancy (TTP), defined as the time interval between the start of unprotected intercourse and a clinically recognizable pregnancy [77], has been increasingly utilized as an endpoint of infertility [78-80]. TTP was delayed among fruit growers exposed to pesticides that could not be specified, producing a fecundability rate ratio of 0.46 (95% CI 0.28-0.77) relative to the referent group [78]. (Similarly, greenhouse workers were at increased risk of increased TTP among workers with high exposure [80].) In contrast, TTP was not affected among farmers and greenhouse workers exposed to pesticides when compared with organic and conventional farmers not exposed to pesticides [79].

There is also an array of studies showing negative results. A study of sawmill workers exposed to chlorophenolate fungicides and their dioxin contaminants showed little evidence for reduction in fertility [81]. A study of farmers exposed to fungicides and other pesticides showed no association with sperm aneuploidy [82]. Each study revealed inherent problems that may have led to spurious effects, *i.e.*, confounding by time since hire in the former and the positive effect of smoking in the latter. A study on production workers of molinate, a thiocarbamate herbicide used for weed control in rice fields, showed no effect on sperm or serum hormone levels [83]. One study tested the hypothesis of whether semen quality, assessed by the WHO criteria, differed between traditional farmers and organic farmers, and concluded that there was no difference [84].

The following studies, published during the same period as above, have suggested positive