

## 内分泌かく乱物質によるヒトへの影響——疫学研究的現状と課題

岸玲子, 佐田文宏, 西條泰明

北海道大学大学院医学研究科 予防医学講座 公衆衛生学分野

## Exposure to Endocrine Disrupting Chemicals and its Adverse Effects on Human Health: Current Issues in Epidemiological Approaches

Reiko KISHI, Fumihiko SATA, Yasuaki SAIJO

Department of Public Health, Hokkaido University Graduate School of Medicine

## 抄録

内分泌かく乱物質のヒトへの影響については、(1) 悪性腫瘍、生殖器系の障害、尿道下裂・停留精巣など泌尿生殖器系の先天異常が増えているのか（もしも、真に増加している場合は、外因性内分泌かく乱物質がその原因になっているのか否か）、(2) 低濃度のいわゆるバックグラウンドレベルでの曝露を受けている普通の人々においても、PCBなど内分泌かく乱物質が小児期の神経発達に影響を与えているのか、(3) PCB、ダイオキシンなどによって甲状腺機能が本当に影響を受けているのか、(4) 免疫系への影響、特に近年増加しているアトピーや喘息などのアレルギー疾患と内分泌かく乱物質は関連があるのかといったことを疫学的に明らかにすることが課題である。現在までのところ、(1) から (4) の健康障害とPCBやDDEなどの内分泌かく乱物質との関連について、内外の疫学研究で報告がなされているが、必ずしも一定の結果は得られていない。前向きコホート研究など信頼性の高い研究デザインで、妥当性の高い曝露評価と医学的アウトカムの検討によって、着実なリスク評価を行う必要性が示唆される。本総説では、現時点までの知見を整理するとともに、今後の課題をあげる。

キーワード：内分泌かく乱物質、悪性腫瘍、生殖機能障害、尿道下裂、停留精巣、神経発達、アレルギー

## Abstract :

It has been hypothesized that endocrine disrupting chemicals (EDCs) may be responsible for the increased incidence of cancer and the disorders of the reproductive tract. Most of EDCs are characterized by marked phenotypic outcomes in offspring such as congenital anomalies and neuro-developmental dysfunctions. To examine effects of EDCs on human beings, the following points should be checked: (1) Is the prevalence of cancers, the disorders of the reproductive tract, urogenital anomalies such as hypospadias and cryptorchidism really increasing recently? (If so, did EDCs cause it?) (2) Did background levels of exposure to EDCs affect neurobehavioral development in offspring? (3) Did polychlorinated biphenyls (PCBs) and dioxins affect thyroid functions? and (4) Were increasing allergic disorders such as atopy and asthma associated with EDCs? There have been thus far inconsistent results in these health disturbances in relation to exposure to EDCs such as PCBs and DDE. It is suggested that well-designed epidemiological studies such as prospective cohort studies should be performed to elucidate it. Accurate exposure assessments and validated measurement of outcomes are needed to establish risk assessments of EDCs. Studies on the interaction between EDCs exposure and the individual genetic susceptibility should be required for the further study to find high-risk groups.

**Keywords :** endocrine disrupting chemicals (EDCs), cancer, reproductive tract, hypospadias, cryptorchidism, neurobehavioral development, allergy

〒060-8638 札幌市北区北15条西7丁目

TEL 011-706-5068, FAX 011-706-7805

Kita 15, Nishi 7, Kita-ku, Sapporo 060-8638, Japan.

## I はじめに

内分泌かく乱物質の曝露による潜在的なヒト健康への悪影響の科学的なメカニズムや法的な規制に広く関心が向けられたのは、1990年代初頭である。Colbornら（1993）によって、野生動物に広く蔓延する有機塩素系化合物の汚染と鳥類、魚類における生殖系への影響が報告された<sup>1)</sup>。さらに五大湖周辺のような工業地帯で、DDTをはじめとする有機塩素系農薬、PCB、ダイオキシン類の高濃度汚染と野生動物の異常が注目されるようになった。このように種々の生物で観察された、生体のホルモン合成、分泌、輸送、受容体との結合作用あるいは阻害することにより、生体の恒常性維持、生殖、発達、行動などに関与する正常なホルモン作用を障害する外因性の化学物質を内分泌かく乱物質と称する。表1に示すような化学物質が該当するが、疫学研究によって明らかにすべき内分泌かく乱物質のヒトへの影響は、(1) ホルモン関連悪性腫瘍、生殖器系の障害、尿道下裂・停留精巣など泌尿生殖器系の先天異常は、最近、本当に増えているのか（もしも、増加している場合は、外因性内分泌かく乱物質はその原因になっているのか）、(2) バックグラウンドレベルの曝露を受けている一般の普通の人々においても小児期の神経発達などへの影響があるのか、(3) PCB、ダイオキシンなどによって甲状腺機能が本当に影響を受けているのか、(4) わが国で近年増加しているアレルギー疾患と内分泌かく乱物質は関連があるのか、などである。以下に各論ごとに現状と課題を述べる。

## II 悪性腫瘍との関連

乳腺、子宮、卵巣、精巣、前立腺などの臓器では、性ホルモンによって発達・分化が促進され、各臓器の持つ機能が調節されているが、それぞれのホルモン環境を一定に保つこと

(恒常性)が重要であり、ホルモン環境の乱れによって、各臓器の正常な機能の喪失とともに腫瘍発生を引き起こす要因となり得る。このような見地から、外因性エストロゲンと悪性腫瘍との関連を疫学アプローチによって検討されてきたが、なかでも脂肪組織または血清中のPCBまたはDDEレベルと乳がんとの関連を検討した疫学研究が多く報告されてきた<sup>2) -20)</sup>。個々のPCB同属種や他の有機塩素系農薬の濃度を比較した研究もみられる。この種の研究は、すでにコホート研究としてたちあげた大規模疫学研究の中で行われることが多かった。保存した生体試料中の有機塩素系化学物質を測定する形で行われたためにすでに比較的、分析プロトコルが確立されていた有機塩素系化合物に焦点が当てられてきた。たとえば米国のWomen's Health Study対象者での研究では、Wolffら（1993）がDDEとPCBについて有意なリスクの上昇を報告しているが、量反応関係はPCBでは明確ではなかった<sup>4)</sup>。しかし、Wolffら（2000）の脂肪を調整した上で、血清中濃度を利用した2000年の報告では有意なリスクの上昇はみられなくなった<sup>11)</sup>。デンマークのCopenhagenで行われた研究では、Hoyerら（2000）は、総PCBでは有意な関連は認められなかったが、PCB138では有意なリスクの上昇を観察している<sup>9)</sup>。それ以外の前向きコホート研究や症例対照研究でも、PCBと乳がんとの有意な関連はみられなかった。DDEの場合も、総PCBと同様に、初期の比較的小規模のコホート研究を除いては、有意な関連はみられなかった。Hoyerら（1998, 2000）は、乳がん症例で血清dieldrin濃度が高く、乳がんの生存期間は血清dieldrin濃度が高いほど短くなることを報告している<sup>8, 9)</sup>。

今後、有機塩素系化合物以外の物質についても研究を行う必要があると考えられる。また、日本人特有のイソフラボンを含む大豆製品の摂取などの環境要因や遺伝的な差違を考慮

表1 代表的な内分泌かく乱物質と疫学的アプローチで検討されているアウトカム

	発がん性評価 (IARC)	ヒトにおいて検討されているアウトカム
有機塩素系化合物		
Tetrachloro- <i>p</i> -dioxin (TCDD)	1	がん, 甲状腺機能, 小児神経発達, 免疫機能
1,1,1-Trichloro-2, 2-bis ( <i>p</i> -chlorophenyl) ethane (DDT)	2B	がん, 精子数, 甲状腺機能, 小児神経発達, 尿道下裂
Polychlorinated biphenyls (PCBs)	2B	がん, 精子数, 甲状腺機能, 小児神経発達, 子宮内膜症, 停留精巣
hexachlorobenzene (HCB)	2B	がん, 甲状腺機能, 小児神経発達
dieldrin	3	がん
フェノール・フタル酸類		
Bisphenol A	3	
Di (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP)	3	精子数
スズ化合物		
tributyltin (TBT)	—	
植物エストロゲン		
Isoflavones (genistein, daidzein)	—	がん, 尿道下裂
医薬品		
diethylstilbestrol (DES)	—	がん, 尿道下裂, 停留精巣

表2 血清または血漿中総PCB濃度と乳がんとの関連

著者(発表年)・文献	調査地域	研究方法	同属体数	最低濃度(レベル1) 群に対するオッズ比(95%信頼区間)
Wolffら(1993) <sup>4)</sup>	New York (USA)	コホート研究	不明	レベル2: 5.2 (P<0.05); レベル3: 7.0 (P<0.05); レベル4: 4.1; レベル5: 4.4
Kriegerら(1994) <sup>5)</sup>	San Francisco (USA)	コホート研究	不明	レベル2: 1.2 (0.7-2.1); レベル3: 0.9 (0.5-1.8)
Dorganら(1999) <sup>6)</sup>	Missouri (USA)	コホート研究	27	レベル2: 0.7 (0.3-1.4); レベル3: 1.1 (0.6-2.2); レベル4: 0.7 (0.3-1.5)
Helzlsouerら(1999) <sup>7)</sup>	Maryland (USA)	コホート研究	26	レベル2: 1.4 (0.8-2.5); レベル3: 0.9 (0.5-1.8); レベル4: 1.1 (0.6-2.0); レベル5: 1.1 (0.6-2.2)
			26	レベル2: 0.8 (0.4-1.5); レベル3: 0.8 (0.4-1.5)
Hoyerら(1998, 2000) <sup>8), 9)</sup>	Copenhagen (Denmark)	コホート研究	28	レベル2: 0.9 (0.6-1.5); レベル3: 0.8 (0.5-1.3); レベル4: 1.1 (0.7-1.8)
			不明	レベル2: 0.8 (0.4-1.5); レベル3: 0.8 (0.4-1.7); レベル4: 1.6 (0.8-3.3)
Wardら(2000) <sup>10)</sup>	Norway	コホート研究	37?	レベル2: 0.6; レベル3: 0.8; レベル4: 0.5
Wolffら(2000) <sup>11)</sup>	New York (USA)	コホート研究	不明	レベル2: 1.6 (0.6-4.1); レベル3: 1.2 (0.5-3.1); レベル4: 2.0 (0.8-5.4)
Ladenら(2000) <sup>12)</sup>	USA	コホート研究	21	レベル2: 0.7 (0.4-1.2); レベル3: 0.8 (0.4-1.3); レベル4: 0.9 (0.5-1.5); レベル5: 0.8 (0.5-1.5)
Moysichら(1998) <sup>13)</sup>	New York (USA)	症例対照研究	73	レベル2: 0.7 (0.4-1.3); レベル3: 1.1 (0.6-2.2)
Demersら(2000, 2002) <sup>14), 15)</sup>	Quebec (Canada)	症例対照研究	PCB153/14	レベル2: 1.0 (0.6-1.5); レベル3: 1.2 (0.8-1.8); レベル4: 1.2 (0.8-1.9)
Milikanら(2000) <sup>16)</sup>	North Carolina (USA)	症例対照研究	35	[黒人] レベル2: 1.4 (0.8-2.2); レベル3: 1.7 (1.0-3.0) [白人] レベル2: 1.3 (0.9-1.9); レベル3: 1.0 (0.7-1.6)
Wolffら(2000) <sup>17)</sup>	New York (USA)	症例対照研究	14HPCB	レベル2: 0.9 (0.5-1.5); レベル3: 0.8 (0.5-1.3)
			5LPCB	レベル2: 1.5 (0.8-2.6); レベル3: 1.0 (0.5-1.7)
Zhengら(2000) <sup>18)</sup>	Connecticut (USA)	症例対照研究	9	レベル2: 1.0 (0.8-1.5); レベル3: 1.0 (0.7-1.3)
Gammonら(2002) <sup>19)</sup>	Long Island (USA)	症例対照研究	4/24	レベル2: 0.8 (0.5-1.2); レベル3: 0.9 (0.6-1.4); レベル4: 0.8 (0.5-1.2); レベル5: 0.8 (0.5-1.3)
Ladenら(2001) <sup>20)</sup>	USA	メタ分析		レベル2: 0.9 (0.7-1.2); レベル3: 0.8 (0.6-1.0); レベル4: 0.9 (0.7-1.1); レベル5: 0.9 (0.7-1.2)

する必要であると考えられる。また乳がん以外の前立腺がん、子宮がん、卵巣がん、精巣がんでは、内分泌かく乱物質との関連に関してはごく少数の報告しかなく、現時点では因果関係を評価するのは難しい。

### Ⅲ 生殖系への影響

内分泌かく乱物質への曝露に起因すると考えられている野生動物の生殖器系の異変があきらかになると同時に、ヒトの生殖機能においても表面的には顕著ではないが、何らかの潜在的な健康障害が進行している可能性が指摘されてきた。男性の場合は、精子の質の低下、精巣腫瘍、尿道下裂、停留精巣の増加、出生児男女比の低下などに、女性の場合は、子宮内膜症、性周期への影響、初潮年齢、流産率、不妊治療から妊娠までの時間、子宮の構造的変化、卵巣の発育障害、子宮・卵巣腫瘍などに関心が向けられきた。その中で、近年、ヒトの精子数の減少など精液の質の低下傾向が、内分泌かく乱物質に起因するのではないかと危惧されている。Carlsenら(1992)は、1930～1991年に公表された世界22カ国からの文献61編をもとに、約1万5千人分の平均精子濃度と精液量のデータを分析し、1940年から1990年の間に平均精子濃度は約40%低下していることあきらかにした<sup>23)</sup>。同時に、精巣腫瘍や尿道下裂、停留精巣等の泌尿生殖器系の疾患の増加と関連付けて、男性生殖機能への深刻な影響が増大していると警告した。SharpeとSkakkebaek(1993)は、精子数の減少と男性生殖器系が多臓器の機能低下を含めた精巣性発育不全症候群(testicular dysgenesis syndrome, TDS)という概念を提

唱した<sup>24)</sup>。この病態は、XY型の染色体を持ち、一旦は精巣に分化が進むが、胎生期のある時期に何らかの要因により、精巣の退縮あるいは変性等によって精巣の機能を失い、形態的にもほとんど消失してしまう先天異常で、内分泌かく乱物質の関与が疑われている。TDSには、精巣がん、精子数の減少、尿道下裂、停留精巣が高率に伴っていることがあきらかになったが<sup>25)</sup>、内分泌かく乱物質の関与に関しては、十分な証拠は得られていない。

最近、化学物質と精子の質の低下との間に関連があるとする報告がいくつか出されている<sup>26-29)</sup>。Hauserら(2002)は、総合病院男性不妊症部門に登録された不妊症夫婦のうち、男性パートナー29例を対象に、PCB、DDEの環境中濃度が精液の質と量の変化に関連するかどうかを検討したところ、精子濃度、精子形態、精子運動異常と総PCB、DDE値との関連が示唆された<sup>26)</sup>。台湾のYuchengでは事故によりPCBとジベンゾフラン類(PCDF)を直接曝露した男性では、精子異常形態率と精子減少率が高く、精子の結合、貫通能が低下していたと報告された<sup>27)</sup>。このような最近の精子数に関する報告では、精子の質の評価が、従来の精子数のパラメータ中心の評価から、運動性の詳細な分析や形態、精子核DNAの正常性など多岐にわたってきた。しかし、化学物質の内分泌かく乱作用によって引き起こされたものか、単なる精巣毒性なのかを区別することは困難である。内分泌かく乱物質による生殖器系への影響を正確に評価するための方法論の整備が必要と考えられる。

表3 尿道下裂・停留精巣と内分泌かく乱物質との関連

著者(発表年)・文献	研究方法	内分泌かく乱物質	尿道下裂	停留精巣
Kristensenら(1997) <sup>39)</sup>	症例対照研究	農薬	トラクターでの農薬散布と穀類生産でオ ツズ比上昇 (OR=1.51, 95%CI=1.00-2.26)	殺虫剤の購入 (OR=1.70, 95%CI=1.16-2.50), 野菜の栽培でオツズ比上昇 (OR=2.32, 95% CI=1.34- 4.01)
Weidnerら(1998) <sup>40)</sup>	症例対照研究	農薬	有意な関連なし	母が造園業・農業従事者でオツズ比上昇 (RR=1.67, 95%CI=1.14-2.47)
Hosieら(2000) <sup>41)</sup>	症例対照研究	有機塩素化合物	—	患児脂肪中高濃度ヘプタクロルエポキシド (P=0.009), ヘキサクロロベンゼン (P=0.012)
Longneckerら(2002) <sup>42)</sup>	コホート研究	DDE	有意な関連なし	有意な関連なし
Vrijheidら(2003) <sup>43)</sup>	コホート研究	職種(理美容師)	有意な関連なし	—
Northら(2000) <sup>44)</sup>	コホート研究	植物エストロゲン	ベジタリアンの母親でオツズ比上昇 (OR=2.07 95%CI =1.00-4.32)	—

#### IV 尿道下裂・停留精巣など泌尿生殖系の先天異常との関連(表3)

尿道下裂・停留精巣の発生動向は、国際先天異常監視機構(International Clearinghouse for birth Defects Monitoring Systems, ICDBMS)により世界規模で行われている監視システムにより知ることができる。ICBDMSによると、尿道下裂の有病率は、米、英、北欧などの欧米諸国、日本で増加傾向を示すが、カナダ、オセアニアでは、一定した傾向はみられないと報告されている<sup>30, 31)</sup>。日本では、全国の病院の1割をカバーしている日本産婦人科医会の先天異常モニタリングシステムによると、尿道下裂有病率は、1974年の全出生1万人あたり1.4人に対し、1998年には3.5人と増加傾向にあると報告されている<sup>32)</sup>。一方、神奈川県、鳥取県、石川県にのみ地域ベースの先天異常モニタリングシステムがあるが、これらの地域ベースでのモニタリングでは一定傾向は見られなかった<sup>31)</sup>。

各国から報告される尿道下裂増加について、登録や診断のシステム上の問題点もひとつの原因ではないかと考えられ<sup>33)</sup>、モニタリングの増加傾向は、診断の向上と近年の尿道下裂への関心の高まりによる可能性も指摘されている<sup>34)</sup>。日本でも、上述したように産婦人科医会のICBDMSでは増加傾向が見られたが、北海道で1985-97年に、統一基準で診断された尿道下裂の手術例全例について病院ベースで調査したところ、尿道下裂の有病率の平均は、全出生1万人あたり3.9人であった。これは、1998年の日本産婦人科医会の先天異常モニタリングシステムの尿道下裂有病率3.5人よりむしろ高く、調査にあたった期間を通して、有意な増加傾向や変動はみられなかった<sup>35)</sup>。従って、手術例を全例把握した北海道の調査に比べると、むしろICBDMSのほうが軽症例の見逃しがあつた可能性が否定できない。

一方、停留精巣の有病率については、ICBDMSの報告によるとデータを提供している国は少ないが、米国では1970年から増加傾向にある。カナダ、ノルウェー、フランスは横ばい傾向であり、尿道下裂と同様、有病率に地域差があるといえ

る<sup>30, 36)</sup>。停留精巣は生後1年以内に自然下降がありうるので、診断時期が出生時なのか、1歳時なのか、などの診断時期や基準の違いによって、尿道下裂の場合以上に、各国のばらつきがあるので評価が難しい。

各国の疫学研究における停留精巣の有病率の動向をみると、スコットランド、イングランドおよびウェールズでは、1970年代以降に顕著な増加がみられた<sup>37, 38)</sup>。また、児の発達に伴って精巣が下降することから、出生時、出生後の経過で分けて調査した報告がある。ロンドンで行われた調査では、1964年には、出生時2500g未満では21.0%、出生時2500g以上では2.7%の有病率であったものが、3ヶ月後には、各々1.7%、0.9%と激減していた<sup>39)</sup>。その後、1992年に、同じ診断基準で停留精巣の有病率を調査したところ、出生時2500g未満、22.8%、2500g以上4.1%の有病率、3ヶ月後には順に、5.2%、1.6%であり、約30年間に出生時点、3か月時点での診断とも、有病率の増加が見られている<sup>40)</sup>。

内分泌かく乱物質と小児泌尿器先天異常との関連についてこれまでの研究報告を見ると<sup>41-46)</sup>、職業性曝露について、尿道下裂は、トラクターでの農薬散布と穀類生産でオツズ比が上昇し、停留精巣では、殺虫剤の購入、殺虫剤の購入と野菜の栽培でオツズ比の上昇を認め、農薬や殺虫剤との関連が示唆された<sup>41)</sup>。また、両親の農業・造園業への従事と尿道下裂・停留精巣の関連について症例対照研究を行ったところ、尿道下裂では有意なリスク上昇が見られなかったが、停留精巣では、母親の造園業従事者で有意な関連が認められ、農薬曝露との関連が示唆された<sup>42)</sup>。Hosieら<sup>43)</sup>は、ドイツで、停留精巣患者18人とコントロール30人の脂肪中における有機塩素化合物26種類の蓄積量を比較した。その結果、停留精巣患者においてHeptachlore-epoxide (HCE), Hexachlorobenzene (HCB) が高濃度に蓄積されており、疾患と化学物質の関連が認められた。しかし、Longneckerら<sup>44)</sup>が、アメリカでコホート内症例対照研究を行い、尿道下裂・停留精巣と妊娠後期における母体血清中のDDEとの関連を検討したところ、尿道下裂・停留精巣ともに有意な関連は見られなかった。

最近、英国の1980-96年の先天異常登録のデータから母親の職業分類を基に母親の内分泌かく乱物質曝露と尿道下裂り

スクとの関係を調べた報告によると, 1992-6年に限れば, フタル酸エステルに曝露する可能性のある理容職でオッズ比の上昇がみられたが, 社会階層で調整すると有意ではなくなった<sup>45)</sup>. また, 全期間では有意な職種はみられなかった. 一方, Northら<sup>46)</sup>は, コホート研究により, ベジタリアンの母親から出生した男児における尿道下裂のオッズ比の上昇が認められ, 外因性エストロゲンは, 化学物質由来のみならず食物の摂取による植物エストロゲン (deizein, genestein など) による関与も示唆されている.

著者らの最近の症例対照研究では, 尿道下裂のリスク要因として, 低出生体重児, 早産, SGA (妊娠期間に比べて体重の少ない児), 帝王切開, 妊娠中毒症で, 有意な関連が見られ, 胎児の母体内発育との関連が強く示唆された<sup>47)</sup>. 停留精巣に関しては, 低出生体重児, 早産, 妊娠中毒症との有意な関連は見られなかったが, 帝王切開など異常分娩でオッズ比の上昇が認められ, 父の喫煙, ディーゼル燃料曝露とでリスクが有意に高かった<sup>48)</sup>. さらに化学物質代謝に関わる遺伝子多型で疾患に対する感受性も異なると考えて, 母と子の遺伝子多型を解析したところ, 尿道下裂児の母親ではCYP1A1の変異型をもつ母親で, オッズ比の低下が認められた. 異物代謝酵素Cytochrome P450 1A1 (CYP1A1) は, 主に肺や血液など肝臓以外の組織に発現し, 多環芳香族炭化水素の代謝に係わるため, 肺がんとの関連に焦点が当てられているが, 内因性のエストロゲン代謝にも係わり, 非活性の水酸化エストロゲンを産生することが知られている. 我々の研究では胎児期にエストロゲン代謝の影響を受けて, リスクが変化する可能性が示唆された<sup>49)</sup>. さらに尿道下裂児そのものについて調べたところ, 精巣に特異的に発現し, テストステロン合成に関連する17 $\beta$ -水酸基脱水素酵素に関わる遺伝子の変異型が, 尿道下裂のリスクを上昇させる結果であった<sup>50)</sup>.

しかしながら, 表にまとめたように, これまでの疫学研究で, 問題になるのは, 曝露の評価が質問紙調査に頼っているものが多く, また症例対照研究は, もともと後ろ向き研究デザインであるので, 正確に曝露評価に基づいたリスク評価が行い得ていない点である. そこで, 著者らは現在, 北海道内3大学医学部産婦人科と関連の40施設の協力をえて, 人口約570万人の北海道を一つの地域として, 全体で2万人の妊婦の参加を目標に大規模な前向き研究を実施している. この研究では器官形成期の母の血液などを保存し, コホート内症例対照研究の形で, 化学物質測定など綿密な研究デザインのもとに行う疫学研究である. 先天異常を引き起こす葉酸摂取など交絡要因を調整したうえで真の因果関係が解明できることが期待される. アウトカムとしては, ①マーカー奇形 (55疾患), ②低出生体重, ③妊娠期間 (在胎週数), ④子宮内発育遅延, ⑤羊水異常, ⑥1歳児まで乳児のアトピー, ⑦喘息などである. 同時に母である妊婦さんの同意を得て, DNAマイクロアレイを用い, CYP1A1, AhRなど代謝酵素・受容体10数種類の遺伝子多型を視野にいれ, 同じ程度の内分泌化学物質への曝露でも感受性によってはリスクが高くなるハイリスクグループを明らかにし, 予防対策に資することをめざしている<sup>47, 50)</sup>.

## V 小児発達との関連

小児の神経発達と内分泌かく乱物質, 特にダイオキシン・PCBの関連については, 既にいくつかの国でコホート研究が報告されている. オランダ<sup>51-55)</sup>, アメリカ・ノースカロライナ<sup>56-59)</sup>の研究では, 濃度が高いほど乳児期・幼児期早期では運動発達へ負の影響を及ぼしていた. また, オランダの研究では, また適切な家庭環境や親により知的刺激が行われることで, 認知, 運動能力に及ぼす出生前曝露の影響は拮抗される可能性があることが示唆されている. 一方, ドイツ<sup>60, 61)</sup>・米国<sup>62)</sup>の研究では濃度と乳幼児期の発達に関連がない, もしくは濃度が高いほど学齢期に近くで運動発達, 認知面に影響が見られる, といったように影響する時期について異なる結果が得られている. これには, 曝露指標, 測定物質が研究によって異なることも原因と考えられる. オランダの研究では母体血・臍帯血中のPCB118, 138, 153, 180を測定しているが, 最初の118がdioxin-likeで, 後者3つはnon-dioxin likeである. 母乳は17のdioxinと8のdioxin-like PCB測定しdioxin TEQで評価している. ノースカロライナは17のnon-dioxin like PCBの合計で評価している. 一方, ドイツはPCB138, 153, 180のnon-dioxin like PCBの合計で評価している. アメリカの研究はdioxin-likeを含む11のPCBの合計である.

脂溶性でダイオキシン類の濃度が相対的に高いことから一時期, 心配された母乳栄養は, 小児の神経発達についてむしろプラスの効果を示しているとの報告が多い. 一方, 小児の神経発達には種々の社会経済的要因の影響が大きい. 社会経済的要因が低位の場合, 子供への教育的な環境刺激, 全般的な栄養状態など子供の神経発達にはネガティブな影響を与える要素が存在し, 社会経済的要因が高位の場合は, 良い家庭環境が促進的な要素となる. このように, 児の発達に大きな影響を与える社会経済的要因については, 疫学的に十分な把握を行い調整を行ったうえで内分泌かく乱物質に対するリスク評価を行う必要がある.

著者らは現在, 札幌市の1産院の協力をえて, 約500人の妊婦について, 胎児期の環境要因がその児の神経発達に与える影響を, 上記で紹介した各国の疫学研究でいまだ解明されていない問題を考慮しながら前向きコホート研究の形でバックグラウンド低濃度曝露下での神経発達影響を検討している. すなわち妊婦のインフォームドコンセントを得て, 妊娠中期から調査票記入, 生体試料に基づく曝露評価を母体血, 臍帯血, 母乳で行い, 定量的な神経発達評価 (BSID-II, Faganテストによる発達と認知機能の評価) と, PCBおよびダイオキシン類, 水銀などの曝露濃度と母の喫煙や家庭環境要因“HOME”を変数に個人の遺伝的な感受性素因を配慮して実施しているが, 現時点では, 1歳半までの追跡であり結論は先である<sup>63)</sup>.

## VI 甲状腺機能との関連

小児の甲状腺機能への, ダイオキシン/PCBの影響については, 母親の母乳中ダイオキシン/PCB濃度が高い場合, 児

の生後2週と3ヶ月のTSH濃度が有意に高かったとする報告や<sup>64)</sup>、母乳中のダイオキシン/PCB TEQ値に母乳期間を考慮した、総摂取TEQが1歳児のT3, T4値と負の関連があることを報告している<sup>65)</sup>。しかし、関連しないとする報告もみられる<sup>66-68)</sup>。甲状腺機能へのダイオキシン・PCBの作用は、T4から活性作用のあるT3への変換を阻害する、あるいは甲状腺ホルモン受容体に結合することが考えられる<sup>69)</sup>。ダイオキシン・PCB類と甲状腺機能については、油症や職業性曝露において、関連が示されており、どの曝露レベルから母と児の甲状腺機能に影響を与えるのか、特に最近のバックグラウンドレベルでも影響があるのかどうかを明らかにすることは、甲状腺機能が、胎児および児の神経発達に重要な役割を果たすので重要である。さらに、PCBは体内の代謝過程で水酸化されるが、その水酸化PCBがより強い甲状腺ホルモン受容体結合能をもつことも報告され<sup>70)</sup>、今後、PCB代謝産物の影響も解明するべきである。

## VII 免疫・アレルギーとの関連

オランダのコホート研究で、就学前までのフォローアップでは、胎児期のPCB曝露は感染症への罹患を増やし、それがアレルギー罹患の低下につながる可能性があるかと考察している<sup>71)</sup>。しかし、同じ研究で学童期までフォローアップを続けた結果では、アレルギー罹患の低下は同様のであるが、感染症の増加と一貫した関連は認めなかった。そのため、バックグラウンドレベルのPCB曝露は免疫系に影響を与える可能性があることやトーンダウンした考察になっている<sup>72)</sup>。他のオラ

ンダの研究でも胎児期と母乳からのダイオキシン曝露はアレルギーの減少と関連していたとしている<sup>73)</sup>。アレルギーの減少については、好ましい作用ではなく、免疫系のメモリー機能への低下作用、抗原レセプターの変化、免疫細胞の遊走能の低下といった免疫抑制の機序の可能性もある。また、胎児期の曝露が直接Th1/Th2バランスに影響することも考えられる。85名のサブグループの検討ではあるが、前者のオランダのコホートでは胎児期のPCB曝露が42カ月児のリンパ球、T細胞、CD3CD8+ (cytotoxic)、CD4+CD45RO+ (memory)、T-cell receptor  $\alpha\beta$ +, CD3+HLA-DR+ (activated) T細胞の増加、麻疹と風疹の抗体価の減少に関連したとしている<sup>74)</sup>。また、後者の研究も対照は27名のみであるが、母乳からの曝露がCD4+ T helperとCD45RA細胞数と関連したと報告している<sup>75)</sup>。今後は、胎児期に幹細胞への影響がありそれが継続するのか、あるいは現時点の曝露が影響するのかを明らかにする必要がある。

## VIII 疫学研究的課題

内分泌かく乱物質に関する疫学研究では、①対象者の多くは、複数の地域・環境で、様々な物質に由来する化学物質を、多様な経路（経皮、経口、吸入）により曝露されているので、質問紙調査では化学物質の曝露量評価が困難であること；②化学物質を定量する生体試料を採取するのが困難であること；③現在の内分泌かく乱物質の測定には、非常に高額な機器分析が必要であることなど多くの研究デザイン上、克服すべき問題がある。表4に疫学アプローチの問題をまとめた。

表4 疫学アプローチの問題点

1. 後ろ向き研究では時間的な因果関係があいまいで因果関係の推定に問題
2. 過去の血液など生体試料がない場合は正確な曝露評価が困難
3. 調査票で過去の妊娠中のことをふりかえる症例対照研究では“思い出しバイアス”の可能性
4. がん登録や先天異常登録がない国では、“病院による症例選択バイアス”が入る可能性
5. 対照群の協力がなかなか得られにくいいため、“対照選択時にバイアスが入る”可能性
6. アウトカムに対応した数多くの交絡要因への考慮が必要
7. 精度の高い測定と長期的な前向き縦断研究に耐えうる生体試料の保存体制

表5 今後の課題（小児への影響リスク評価を例に）

1. 低濃度曝露で先天異常、神経発達障害、アレルギー・感染症など次世代影響を引き起こすのか？  
もし可能性があるとしてcritical濃度はどこか？
2. どの時点の曝露が子供に影響を及ぼすか？ 胎児期なのか出生後か、それはいつまで続くのか？ キャッチアップありか？
3. 複合曝露（PCB、ダイオキシン類、水銀など重金属、農薬など）の評価
4. 交絡要因（父母の喫煙、妊娠中の葉酸やヨード摂取、母乳、生後の社会家庭環境など）の調整
5. 個体の遺伝的感受性素因に基づくハイリスクグループの発見と対策

内分泌かく乱物質曝露のリスク評価のための疫学研究として、器官形成期や神経発達期など最も感受性が高い時期における化学物質曝露などとの直接的な関連を明らかにするための前向き研究の着実な実施と、環境要因を信頼性の高い曝露影響評価のための方法論、特に化学物質の曝露を正確に評価できる方法の整備、精密測定に耐えうる生体試料の保存、種々の交絡要因への配慮、遺伝的感受性を考慮してハイリスクグループを発見しできるだけ予防対策に結びつける研究を進めるなどが今後の課題である。表5には課題をまとめた。

## 文献

- Colborn T, Vom Saal FS, Soto AM. Developmental effects of endocrine-disrupting chemicals in wildlife and humans. *Environ Health Perspect* 1993;101:378-84.
- Safe S. Endocrine disruptors and human health: is there a problem. *Toxicology* 2004;205 (1-2) :3-10.
- Negri E, Bosetti C, Fattore E, La Vecchia C. Environmental exposure to polychlorinated biphenyls (PCBs) and breast cancer: a systematic review of the epidemiological evidence. *Eur J Cancer Prev* 2003;12 (6) :509-16.
- Wolff MS, Toniolo PG, Lee EW, Rivera M, Dubin N. Blood levels of organochlorine residues and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993;85 (8) :648-52.
- Krieger N, Wolff MS, Hiatt RA, Rivera M, Vogelman J, Orentreich N. Breast cancer and serum organochlorines: a prospective study among white, black, and Asian women. *J Natl Cancer Inst* 1994;86 (8) :589-99.
- Dorgan JF, Brock JW, Rothman N, Needham LL, Miller R, Stephenson HE Jr, Schussler N, Taylor PR. Serum organochlorine pesticides and PCBs and breast cancer risk: results from a prospective analysis (USA). *Cancer Causes Control* 1999;10 (1) :1-11.
- Helzlsouer KJ, Alberg AJ, Huang HY, Hoffman SC, Strickland PT, Brock JW, Burse VW, Needham LL, Bell DA, Lavigne JA, Yager JD, Comstock GW. Serum concentrations of organochlorine compounds and the subsequent development of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999;8 (6) :525-32.
- Hoyer AP, Grandjean P, Jorgensen T, Brock JW, Hartvig HB. Organochlorine exposure and risk of breast cancer. *Lancet* 1998;352 (9143) :1816-20.
- Hoyer AP, Jorgensen T, Grandjean P, Hartvig HB. Repeated measurements of organochlorine exposure and breast cancer risk (Denmark). *Cancer Causes Control* 2000;11 (2) :177-84.
- Ward EM, Schulte P, Grajewski B, Andersen A, Patterson DG Jr, Turner W, Jellum E, Deddens JA, Friedland J, Roeleveld N, Waters M, Butler MA, DiPietro E, Needham LL. Serum organochlorine levels and breast cancer: a nested case-control study of Norwegian women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9 (12) :1357-67.
- Wolff MS, Zeleniuch-Jacquotte A, Dubin N, Toniolo P. Risk of breast cancer and organochlorine exposure. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9 (3) :271-7.
- Laden F, Hankinson SE, Wolff MS, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Hunter DJ. Plasma organochlorine levels and the risk of breast cancer: an extended follow-up in the Nurses' Health Study. *Int J Cancer* 2001;91 (4) :568-74.
- Moysich KB, Ambrosone CB, Vena JE, Shields PG, Mendola P, Kostyniak P, Greizerstein H, Graham S, Marshall JR, Schisterman EF, Freudenheim JL. Environmental organochlorine exposure and postmenopausal breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998 ;7 (3) :181-8.
- Demers A, Ayotte P, Brisson J, Dodin S, Robert J, Dewailly E. Risk and aggressiveness of breast cancer in relation to plasma organochlorine concentrations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9 (2) :161-6.
- Demers A, Ayotte P, Brisson J, Dodin S, Robert J, Dewailly E. Plasma concentrations of polychlorinated biphenyls and the risk of breast cancer: a congener-specific analysis. *Am J Epidemiol*. 2002 ;155 (7) : 629-35.
- Millikan R, DeVoto E, Duell EJ, Tse CK, Savitz DA, Beach J, Edmiston S, Jackson S, Newman B. Dichlorodiphenyldichloroethene, polychlorinated biphenyls, and breast cancer among African-American and white women in North Carolina. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9 (11) :1233-40.
- Wolff MS, Berkowitz GS, Brower S, Senie R, Bleiweiss IJ, Tartter P, Pace B, Roy N, Wallenstein S, Weston A. Organochlorine exposures and breast cancer risk in New York City women. *Environ Res* 2000;84 (2) :151-61.
- Zheng T, Holford TR, Mayne ST, Tessari J, Ward B, Carter D, Owens PH, Boyle P, Dubrow R, Archibeque-Engle S, Dawood O, Zahm SH. Risk of female breast cancer associated with serum polychlorinated biphenyls and 1,1-dichloro-2,2'-bis (p-chlorophenyl) ethylene. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9 (2) :167-74.
- Gammon MD, Wolff MS, Neugut AI, Eng SM, Teitelbaum SL, Britton JA, Terry MB, Levin B, Stellman SD, Kabat GC, Hatch M, Senie R, Berkowitz G, Bradlow HL, Garbowski G, Maffeo C, Montalvan P, Kemeny M, Citron M, Schnabel F, Schuss A, Hajdu S, Vinceguerra V, Niguidula N, Ireland K, Santella RM.

- Environmental toxins and breast cancer on Long Island. II. Organochlorine compound levels in blood. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002 ; 11 (8): 686-97.
- 20) Laden F, Collman G, Iwamoto K, Alberg AJ, Berkowitz GS, Freudenheim JL, Hankinson SE, Helzlsouer KJ, Holford TR, Huang HY, Moysich KB, Tessari JD, Wolff MS, Zheng T, Hunter DJ. 1,1-Dichloro-2,2-bis (p-chlorophenyl) ethylene and polychlorinated biphenyls and breast cancer: combined analysis of five U.S. studies. *J Natl Cancer Inst* 2001;93 (10) : 768-76.
- 21) Moysich KB, Shields PG, Freudenheim JL, Schisterman EF, Vena JE, Kostyniak P, Greizerstein H, Marshall JR, Graham S, Ambrosone CB. Polychlorinated biphenyls, cytochrome P4501A1 polymorphism, and postmenopausal breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999 ; 8 (1) : 41-4.
- 22) Laden F, Ishibe N, Hankinson SE, Wolff MS, Gertig DM, Hunter DJ, Kelsey KT. Polychlorinated biphenyls, cytochrome P450 1A1, and breast cancer risk in the Nurses' Health Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11 (12) : 1560-5.
- 23) Carlsen E, Giwercman A, Keiding N, Skakkebaek NE. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *BMJ* 1992;305 (6854) : 609-13.
- 24) Sharpe RM, Skakkebaek NE. Are oestrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract? *Lancet* 1993;341 (8857) : 1392-5.
- 25) Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod* 2001;16 (5) : 972-8.
- 26) Hauser R, Altshul L, Chen Z, Ryan L, Overstreet J, Schiff I, Christiani DC. Environmental organochlorines and semen quality: results of a pilot study. *Environ Health Perspect* 2002; 110 (3) : 229-33.
- 27) Hsu PC, Huang W, Yao WJ, Wu MH, Guo YL, Lambert GH. Sperm changes in men exposed to polychlorinated biphenyls and dibenzofurans. *JAMA* 2003; 289 (22) : 2943-4.
- 28) Rozati R, Reddy PP, Reddanna P, Mujtaba R. Decreased human semen quality and organochlorine compounds in blood. *Fertil Steril* 2002; 78 (6) : 1187-94.
- 29) Dallinga JW, Moonen EJ, Dumoulin JC, Evers JL, Geraedts JP, Kleinjans JC. Decreased human semen quality and organochlorine compounds in blood. *Hum Reprod* 2002; 17 (8) : 1973-9.
- 30) Paulozzi LJ. International trends in rates of hypospadias and cryptorchidism. *Environ Health Perspect* 1999 ; 107 : 297-302.
- 31) 倉橋典絵, 笠井世津子, 西條泰明, 佐田文宏, 岸玲子. 内分泌攪乱物質曝露に関する疫学研究の実際と課題—特に尿道下裂と停留精巣について. *日本衛生学雑誌* 2005;60 (1) : 15-22.
- 32) Sumiyoshi Y, Hirahara F. and Sakamoto S. Studies on the frequency of congenital malformations in Japan and Asian countries. *Congenit Anom* 2000 ; 40 : S76-86.
- 33) Toppari J, Kaleva M, Virtanen HE. Trends in the incidence of cryptorchidism and hypospadias, and methodological limitations of registry-based data. *Hum Reprod Update* 2001; 7 : 282-6.
- 34) Aho M, Koivisto AM, Tammela TLJ, Auvinen A. Is the incidence of hypospadias increasing? Analysis of Finnish hospital discharge data 1970-1994. *Environ Health Perspect* 2000 ; 108 : 463-5.
- 35) Kurahashi N, Murakumo M, Kakizaki H, Nonomura K, Koyanagi T, Kasai S, Sata F, Kishi R. The estimated prevalence of hypospadias in Hokkaido, Japan. *J Epidemiol* 2004 ; 14 : 73-7.
- 36) 倉橋典絵, 岸玲子. 停留精巣の発症要因に関する疫学研究—特に内分泌攪乱物質について. *日本衛生学雑誌* 2003 ; 57 (4) : 636-44.
- 37) Campbell DM, Webb JA, Hargreave TB. Cryptorchidism in Scotland. *Br Med J* 1987;295:1235-6.
- 38) Chilvers C, Pike MC, Forman D, Fogelman K, Wadsworth ME. Apparent doubling of frequency of undescended testis in England and Wales in 1962-81. *Lancet* 1984 ; 2 : 330-2.
- 39) Scorer CG. The descent of the testis. *Arch Dis Child* 1964 ; 39 : 605-9.
- 40) John Radcliffe Hospital Cryptorchidism Study Group. Cryptorchidism: a prospective study of 7500 consecutive male births, 1984-8. *Arch Dis Child*. 1992 ; 67 : 892-9.
- 41) Kristensen P, Irgens LM, Andersen A, Bye AS, Sundheim L. Birth defects among offspring of Norwegian farmers, 1967-1991. *Epidemiology* 1997 ; 8 : 537-44.
- 42) Weidner IS, Moller H, Jensen TK, Skakkebaek NE. Cryptorchidism and hypospadias in sons of gardeners and farmers. *Environ Health Perspect* 1998; 106 : 793-6.
- 43) Hosie S, Loff S, Witt K, Niessen K, Waag KL. Is there a correlation between organochlorine compounds and undescended testes? *Eur J Pediatr Surg* 2000; 10 : 304-9.
- 44) Longnecker MP, Klebanoff MA, Brock JW, Zhou H, Gray KA, Needham LL, Wilcox AJ. Maternal serum level of 1,1-dichloro-2,2-bis (p-chlorophenyl) ethylene and risk of cryptorchidism, hypospadias, and polythelia among male offspring. *Am J Epidemiol* 2002;155:313-22.



- 45) Vrijheid M, Armstrong B, Dolk H, van Tongeren M, Botting B. Risk of hypospadias in relation to maternal occupational exposure to potential endocrine disrupting chemicals. *Occup Environ Med* 2003;60:543-50.
- 46) North K, Golding J, THE ALSPAC STUDY TEAM. A maternal vegetarian diet in pregnancy is associated with hypospadias. *Br J Urol Int* 2000;85:107-13.
- 47) 岸玲子, 佐田文宏, 小柳知彦, 水上尚典, 工藤隆一, 石川睦男, 藤田正一, 中澤裕之. 前向きコホート研究による先天異常モニタリング, 特に尿道下裂, 停留精巣のリスク要因と内分泌かく乱物質に対する感受性の解明. 平成14年度厚生労働科学研究費補助金(食品・化学物質安全総合研究事業) 総括・分担研究報告書2003.3.
- 48) Kurahashi N, Kasai S, Shibata T, Kakizak H, Nonomura K, Sata F, Kishi R. Parental and neonatal risk factors for cryptorchidism, submitted.
- 49) Kurahashi N, Sata F, Kasai S, Shibata T, Moriya K, Yamada H, Kakizaki H, Minakami H, Nonomura K, Kishi R. Maternal genetic polymorphisms in CYP1A1, GSTM1 and GSTT1 and the risk of hypospadias. *Mol Hum Reprod*. 2005;11 (2) :93-8.
- 50) 岸玲子, 佐田文宏, 水上尚典, 工藤隆一, 石川睦男, 櫻木範明, 野々村克也, 藤田正一, 中澤裕之, 飯田隆雄. 前向きコホート研究による先天異常モニタリング, 特に尿道下裂, 停留精巣のリスク要因と内分泌かく乱物質に対する感受性の解明. 平成15年度厚生労働科学研究費補助金(化学物質リスク研究事業) 総括・分担研究報告書2004.3.
- 51) Huisman M, Koopman-Esseboom C, Fidler V, Hadders-Algra M, van der Paauw CG, Tuinstra LG, Weisglas-Kuperus N, Sauer PJ, Touwen BC, Boersma ER. Perinatal exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins and its effect on neonatal neurological development. *Early Hum Dev*. 1995;41:111-27.
- 52) Koopman-Esseboom C, Weisglas-Kuperus N, de Ridder MA, Van der Paauw CG, Tuinstra LG, Sauer PJ. Effects of polychlorinated biphenyl/dioxin exposure and feeding type on infants' mental and psychomotor development. *Pediatrics* 1996;97:700-6.
- 53) Huisman M, Koopman-Esseboom C, Lanting CI, van der Paauw CG, Tuinstra LG, Fidler V, Weisglas-Kuperus N, Sauer PJ, Boersma ER, Touwen BC. Neurological condition in 18-month-old children perinatally exposed to polychlorinated biphenyls and dioxins. *Early Hum Dev* 1995;43:165-76.
- 54) Patandin S, Koopman-Esseboom C, de Ridder MA, Weisglas-Kuperus N, Sauer PJ. Effects of environmental exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins on birth size and growth in Dutch children. *Pediatr Res* 1998;44:538-45.
- 55) Vreugdenhil HJ, Lanting CI, Mulder PG, Boersma ER, Weisglas-Kuperus N. Effects of prenatal PCB and dioxin background exposure on cognitive and motor abilities in Dutch children at school age. *J Pediatr* 2002;140 (1) :48-56.
- 56) Rogan WJ, Gladen BC, McKinney JD, Carreras N, Hardy P, Thullen J, Tinglestad J, Tully M. Neonatal effects of transplacental exposure to PCBs and DDE. *J Pediatr* 1986;109:335-41.
- 57) Gladen BC, Rogan WJ, Hardy P, Thullen J, Tinglestad J, Tully M. Development after exposure to polychlorinated biphenyls and dichlorodiphenyl dichloroethene transplacentally and through human milk. *J Pediatr* 1988;113:991-5.
- 58) Rogan WJ, Gladen BC. PCBs, DDE, and child development at 18 and 24 months. *Ann Epidemiol* 1991;1:407-13.
- 59) Gladen BC, Rogan WJ. Effects of perinatal polychlorinated biphenyls and dichlorodiphenyl dichloroethene on later development. *J Pediatr* 1991;119:58-63.
- 60) Winneke G, Bucholski A, Heinzow B, Kramer U, Schmidt E, Walkowiak J, Wiener JA, Steingruber HJ. Developmental neurotoxicity of polychlorinated biphenyls (PCBS) : cognitive and psychomotor functions in 7-month old children. *Toxicol Lett* 1998;102-103:423-8.
- 61) Walkowiak J, Wiener JA, Fastabend A, Heinzow B, Kramer U, Schmidt E, Steingruber HJ, Wundram S, Winneke G. Environmental exposure to polychlorinated biphenyls and quality of the home environment: effects on psychodevelopment in early childhood. *Lancet* 2001;358:1602-7.
- 62) Daniels JL, Longnecker MP, Klebanoff MA, Gray KA, Brock JW, Zhou H, Chen Z, Needham LL. Prenatal exposure to low-level polychlorinated biphenyls in relation to mental and motor development at 8 months. *Am J Epidemiol* 2003;157:485-92.
- 63) 岸玲子. 人への影響(疫学データに基づく健康リスク評価)(2) 胎生期曝露など小児への影響, 日本学術会議環境保健学研連公開シンポジウム「内分泌攪乱化学物質問題と健康リスクー研究の最前線と到達点ー」. 2004.9.
- 64) Koopman-Esseboom C, Morse DC, Weisglas-Kuperus N, Lutkeschipholt IJ, Van der Paauw CG, Tuinstra LG, Brouwer A, Sauer PJ. Effects of dioxins and polychlorinated biphenyls on thyroid hormone status of pregnant women and their infants. *Pediatr Res* 1994;36:468-73.
- 65) Nagayama J, Okamura K, Iida T, Hirakawa H, Matsueda T, Tsuji H, Hasegawa M, Sato K, Ma HY,

- Yanagawa T, Igarashi H, Fukushige J, Watanabe T. Postnatal exposure to chlorinated dioxins and related chemicals on thyroid hormone status in Japanese breast-fed infants. *Chemosphere* 1998;37:1789-93.
- 66) Fiolet DCM, Cuijpers CEJ, Lebreit E. Exposure to polychlorinated organic compounds and thyroid hormone plasma levels of human newborns. *Organohalogen Compounds* 1997;34:459-65
- 67) Longnecker MP, Gladen BC, Patterson DG Jr, Rogan WJ. Polychlorinated biphenyl (PCB) exposure in relation to thyroid hormone levels in neonates. *Epidemiology* 2000;11:249-54.
- 68) Matsuura N, Uchiyama T, Tada H, Nakamura Y, Kondo N, Morita M, Fukushi M. Effects of dioxins and polychlorinated biphenyls (PCBs) on thyroid function in infants born in Japan--the second report from research on environmental health. *Chemosphere* 2001;45:1167-71.
- 69) Sher ES, Xu XM, Adams PM, Craft CM, Stein SA. The effects of thyroid hormone level and action in developing brain: are these targets for the actions of polychlorinated biphenyls and dioxins? *Toxicol Ind Health* 1998;14:121-58.
- 70) Kitamura S, Jinno N, Suzuki T, Sugihara K, Ohta S, Kuroki H, Fujimoto N. Thyroid hormone-like and estrogenic activity of hydroxylated PCBs in cell culture. *Toxicology* 2005;208:377-87.
- 71) Weisglas-Kuperus N, Patandin S, Berbers GA, Sas TC, Mulder PG, Sauer PJ, Hooijkaas H. Immunologic effects of background exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins in Dutch preschool children. *Environ Health Perspect* 2000;108:1203-7
- 72) Weisglas-Kuperus N, Vreugdenhil HJ, Mulder PG. Immunological effects of environmental exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins in Dutch school children. *Toxicol Lett* 2004;149:281-5.
- 73) ten Tusscher GW, Steerenberg PA, van Loveren H, Vos JG, von dem Borne AE, Westra M, van der Slikke JW, Olie K, Pluim HJ, Koppe JG. Persistent hematologic and immunologic disturbances in 8-year-old Dutch children associated with perinatal dioxin exposure. *Environ Health Perspect* 2003;111:1519-23.