

基 3 - 2

ExTEND2005 疫学研究手法研究の検討状況

ExTEND2005 疫学研究手法研究においては、疫学研究における主な留意点を踏まえ、化学物質の内分泌かく乱作用に関する疫学研究についての特異性や課題、研究デザインのあり方などについて検討している。

交絡因子の排除
適切な仮説設定
倫理的取り扱いの厳守
研究対象者の侵襲性の最少化

1．化学物質の内分泌かく乱作用に関する特異性、課題についての主な指摘事項
低いばく露レベル

人工の化学物質に関しては、内分泌かく乱作用が認められると推定されるばく露量（濃度または用量）と比較して、現時点での環境中濃度は低値である。また、人へのばく露経路も限られている。このため、体内蓄積性や濃縮性が比較的低い化学物質が原因物質となる場合が想定される。

不明確なエンドポイント

胎児期の化学物質ばく露が子供の発達に与える影響や生殖に関する影響並びに内分泌系器官への影響等が懸念されているが、予測される悪影響（疾患等）が限定されていない。

「次世代影響への懸念」について

世代を超えての影響を懸念する指摘があって、胎児や小児の脆弱性や器官形成期など特定の高感受性の問題と混同して語られることも多い。また、ばく露と影響の顕在化との間に時間的な隔たりが生じることが想定される。

2．化学物質の内分泌かく乱作用についての疫学研究における特異性、課題、研究デザインのあり方に関する主な検討内容

SPEED'98 の研究で結論が得られなかった原因を明確にしておくべきである。現時点ではばく露を把握することが重要で、継続的なモニタリングを実施するというのが現実的な方策であろう。その場合には、精度レベルをはじめ測定法の検討が必要であり、精度管理も必要である。結果のフィードバックに際して誤解を与えないようリスクコミュニケーションをはかることも重要である。

特定できる健康影響が懸念される状況が出現した際に、ばく露評価を実施するためにも、モニタリングシステムは重要である。できればその時点だけでなく、その時点から遡ってばく露評価できる方が望ましい。

ばく露を把握する際、個々の物質を測定するよりも例えば女性ホルモン様作用といった作用別で括って考える方が複合ばく露という現状に適していると思われる。エンドポイントが不明確ということであれば前向きコホートといった疫学研究にはそもそもなじまない。

そもそもどの程度のリスクを対象とするのか検討すべきである。

いくつかの場合分けを行い、ある物質で、あるエンドポイントが想定された場合には、一定のデザインを示すことは可能であろう。

ばく露状況のモニタリング等にあたっては、多岐に亘ると想定される交絡因子を把握するためにも既存のコホート研究を活用するという事も検討すべきである。

3．化学物質の内分泌かく乱作用に関連した疫学研究に関する文献調査

平成 18 年 3 月 26 日に MEDLINE(PubMed)を利用して文献検索を行い、文献を収集した。キーワードは、epidemiology AND (endocrine OR reproduction) AND chemical とした。厚生労働省において平成 16 年 12 月 31 日までに出版された論文を対象とした文献調査結果が平成 17 年 3 月 31 日付けの報告書*において公表されているため、今回の文献調査における検索対象論文の出版期間は、平成 12 年 1 月 1 日以降とした。

結果として、180 文献が検索された。検索された文献の内容を確認し、化学物質の内分泌かく乱作用に関連した疫学研究に関する 45 文献を得た(文献リストを添付した)。

*厚生労働省医薬食品局化学物質安全対策室(2005)内分泌かく乱化学物質の健康影響に関する検討会 中間報告追補その 2

4．今後の進め方

化学物質の内分泌かく乱作用に関連した疫学研究に関する文献調査により得られた情報の検討を実施中。その結果を受けて、さらに検討を行う予定。

(添付)

化学物質の内分泌かく乱作用に関連した疫学研究に関する文献調査 (文献リスト)

- 01) Mukherjee SC, Saha KC, Pati S, Dutta RN, Rahman MM, Sengupta MK, Ahamed S, Lodh D, Das B, Hossain MA, Nayak B, Mukherjee A, Chakraborti D, Dulta SK, Palit SK, Kaies I, Barua AK, Asad KA (2005) Murshidabad - one of the nine groundwater arsenic-affected districts of West Bengal, India. Part II: dermatological, neurological, and obstetric findings. *Clinical Toxicology*, 43 (7), 835-348.
- 02) Mackenzie CA, Lockridge A, Keith M (2005) Declining sex ratio in a first nation community. *Environmental Health Perspectives*, 113 (10), 1295-1298.
- 03) McCall EE, Olshan AF, Daniels JL (2005) Maternal hair dye use and risk of neuroblastoma in offspring. *Cancer Causes and Control*, 16 (6), 743-748.
- 04) Porter CK, Putnam SD, Hunting KL, Riddle MR (2005) The effect of trihalomethane and haloacetic acid exposure on fetal growth in a Maryland county. *American Journal of Epidemiology*, 162 (4), 334-344.
- 05) Eskenazi B, Warner M, Marks AR, Samuels S, Gerthoux PM, Vercellini P, Olive DL, Needham L, Patterson D Jr, Mocarelli P (2005) Serum dioxin concentrations and age at menopause. *Environmental Health Perspectives*, 113 (7), 858-862.
- 06) Akinloye O, Arowojolu AO, Shittu OB, Adejuwon CA, Osotimehin B (2005) Selenium status of idiopathic infertile Nigerian males. *Biological Trace Element Research*, 104 (1), 9-18.
- 07) Hujoel PP, Lydon-Rochelle M, Bollen AM, Woods JS, Geurtsen W, del Aguila MA (2005) Mercury exposure from dental filling placement during pregnancy and low birth weight risk. *American Journal of Epidemiology*, 161 (8), 734-740.
- 08) Toledano MB, Nieuwenhuijsen MJ, Best N, Whitaker H, Hambly P, de Hoogh C, Fawell J, Jarup L, Elliott P. (2005) Relation of trihalomethane concentrations in public water supplies to stillbirth and birth weight in three water regions in England. *Environmental Health Perspectives*, 113 (2), 225-232.
- 09) Knox EG (2005) Childhood cancers and atmospheric carcinogens. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 59 (2), 101-105.
- 10) Reynolds P, Von Behren J, Gunier RB, Goldberg DE, Harnly M, Hertz A (2005) Agricultural pesticide use and childhood cancer in California. *Epidemiology*, 16 (1), 93-100.
- 11) Luderer U, Bushley A, Stover BD, Bremner WJ, Faustman EM, Takaro TK, Checkoway H, Brodtkin CA (2004) Effects of occupational solvent exposure on reproductive hormone concentrations and fecundability in men. *American Journal of Industrial Medicine*, 46 (6), 614-626.

- 12) Infante-Rivard C (2004) Drinking water contaminants, gene polymorphisms, and fetal growth. *Environmental Health Perspectives*, 112 (11), 1213-1216.
- 13) Medveczky E, Puho E, Czeizel EA (2004) The use of drugs in mothers of offspring with neural-tube defects. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 13 (7), 43-55.
- 14) Ghanei M, Rajae M, Khateri S, Alaeddini F, Haines D (2004) Assessment of fertility among mustard-exposed residents of Sardasht, Iran: a historical cohort study. *Reproductive Toxicology*, 18 (5), 635-639.
- 15) Dodds L, King W, Allen AC, Armson BA, Fell DB, Nimrod C (2004) Trihalomethanes in public water supplies and risk of stillbirth. *Epidemiology*, 15 (2), 179-186.
- 16) Erdreich LS, Friedman MA (2004) Epidemiologic evidence for assessing the carcinogenicity of acrylamide. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 39 (2), 150-157.
- 17) Czeizel AE, Szilvasi R, Timar L, Puho E (2004) Occupational epidemiological study of workers in an acrylonitrile using factory with particular attention to cancers and birth defects. *Mutation Research*, 547 (1-2), 79-89.
- 18) McElroy JA, Kanarek MS, Trentham-Dietz A, Robert SA, Hampton JM, Newcomb PA, Anderson HA, Remington PL (2004) Potential exposure to PCBs, DDT, and PBDEs from sport-caught fish consumption in relation to breast cancer risk in Wisconsin. *Environmental Health Perspectives*, 112 (2), 156-162.
- 19) Karmaus W, Zhu X (2004) Maternal concentration of polychlorinated biphenyls and Dichlorodiphenyl dichlorethylene and birth weight in Michigan fish eaters: a cohort study. *Environmental Health: A Global Science Source*, 28, 3 (1), 1-9.
- 20) Takebayashi T, Nishiwaki Y, Nomiya T, Uemura T, Yamauchi T, Tanaka S, Sakurai H, Omae K; Japanese Rayon Worker's Health Study Group (2003) Lack of relationship between occupational exposure to carbon disulfide and endocrine dysfunction: a six-year cohort study of the Japanese rayon workers. *Journal of Occupational Health*, 45 (2), 111-118.
- 21) McKinney PA, Fear NT, Stockton D; UK Childhood Cancer Study Investigators (2003) Parental occupation at periconception: findings from the United Kingdom Childhood Cancer Study. *Occupational Environmental Medicine*, 60 (12), 901-909.
- 22) Heeren GA, Tyler J, Mandeya A (2003) Agricultural chemical exposures and birth defects in the Eastern Cape Province, South Africa: a case-control study. *Environmental Health: A Global Science Source*, 2 (1), 11, 1-8.
- 23) Costas K, Knorr RS, Condon SK (2002) A case-control study of childhood leukemia in Woburn, Massachusetts: the relationship between leukemia incidence and exposure to public drinking water. *The Science of The Total Environment*, 300 (1-3), 23-35
- 24) Shaw GM, Nelson V, Iovannisci DM, Finnell RH, Lammer EJ (2003) Maternal occupational chemical exposures and biotransformation genotypes as risk factors for selected congenital anomalies. *American Journal of Epidemiology*, 157 (6), 475-484.

- 25) Shaw GM, Ranatunga D, Quach T, Neri E, Correa A, Neutra RR (2003) Trihalomethane exposures from municipal water supplies and selected congenital malformations. *Epidemiology*, 14 (2), 191-199.
- 26) MacLennan PA, Delzell E, Sathiakumar N, Myers SL (2003) Mortality among triazine herbicide manufacturing workers. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A.*, 66 (6), 501-517
- 27) Sorahan T, Nichols L (2002) Mortality and cancer morbidity of production workers in the UK flexible polyurethane foam industry: updated findings, 1958-98. *Occupational and Environmental Medicine*, 59, 751-758.
- 28) Yang CY, Chiu HF, Tsai SS, Chang CC, Chuang HY (2002) Increased risk of preterm delivery in areas with cancer mortality problems from petrochemical complexes. *Environmental Research Section A*, 89 (3), 195-200
- 29) Rylander L, Axmon A, Toren K, Albin M (2002) Reproductive outcome among female hairdressers. *Occupational Environmental Medicine*, 59 (8), 517-522.
- 30) Shaw GM, Selvin S, Carmichael SL, Schaffer DM, Nelson V, Neri E (2001) Assessing combined chemical exposures as risk factors for neural tube defects. *Reproductive Toxicology*, 15 (6), 631-635.
- 31) Cordier S, Mandereau L, Preston-Martin S, Little J, Lubin F, Mueller B, Holly E, Filippini G, Peris-Bonet R, McCredie M, Choi NW, Arsla A (2001) Parental occupations and childhood brain tumors: results of an international case-control study. *Cancer Causes and Control*, 12 (9), 865-874.
- 32) Sonnenfeld N, Hertz-Picciotto I, Kaye WE (2001) Tetrachloroethylene in drinking water and birth outcomes at the US Marine Corps Base at Camp Lejeune, North Carolina. *American Journal of Epidemiology*, 154 (10), 902-908.
- 33) Bell EM, Hertz-Picciotto I, Beaumont JJ (2001) Case-cohort analysis of agricultural pesticide applications near maternal residence and selected causes of fetal death. *American Journal of Epidemiology*, 154 (8), 702-710.
- 34) Lin MC, Yu HS, Tsai SS, Cheng BH, Hsu TY, Wu TN, Yang CY (2001) Adverse pregnancy outcome in a petrochemical polluted area in Taiwan. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 63 (8), 565-574.
- 35) Cho SI, Damokosh AI, Ryan LM, Chen D, Hu YA, Smith TJ, Christiani DC, Xu X (2001) Effects of exposure to organic solvents on menstrual cycle length. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 43 (6), 567-575.
- 36) Bertazzi PA, Consonni D, Bachetti S, Rubagotti M, Baccarelli A, Zocchetti C, Pesatori AC (2001) Health effects of dioxin exposure: a 20-year mortality study. *American Journal of Epidemiology*, 153 (11), 1031-1044.
- 37) Revich B, Aksel E, Ushakova T, Ivanova I, Zhuchenko N, Klyuev N, Brodsky B, Sotskov Y (2001) Dioxin exposure and public health in Chapaevsk, Russia. *Chemosphere*, 43 (4-7),

951-66.

- 38) Bukowski J, Somers G, Bryanton J (2001) Agricultural contamination of groundwater as a possible risk factor for growth restriction or prematurity. *Journal of Occupational Environmental Medicine*, 43 (4), 377-383.
- 39) Bell EM, Hertz-Picciotto I, Beaumont JJ (2001) A case-control study of pesticides and fetal death due to congenital anomalies. *Epidemiology*, 12 (2), 148-156.
- 40) Itoh N, Kayama F, Tatsuki TJ, Tsukamoto T (2001) Have sperm counts deteriorated over the past 20 years in healthy, young Japanese men? Results from the Sapporo area. *Journal of Andrology*, 22 (1), 40-44.
- 41) Chen C, Cho SI, Damokosh AI, Chen D, Li G, Wang X, Xu X (2000) Prospective study of exposure to environmental tobacco smoke and dysmenorrhea. *Environmental Health Perspectives*, 108 (11), 1019-1022.
- 42) Salazar-Garcia F, Gallardo-Diaz E, Ceron-Mireles P, Loomis D, Borja-Aburto VH (2004) Reproductive effects of occupational DDT exposure among male malaria control workers. *Environmental Health Perspectives*, 112 (5), 542-547.
- 43) Kelly JJ, Davis PG, Henschke PN (2000) The drug epidemic: effects on newborn infants and health resource consumption at a tertiary perinatal centre. *Journal Paediatric Child Health*, 36 (3), 262-264.
- 44) ten Tusscher GW, Stam GA, Koppe JG (2000) Open chemical combustions resulting in a local increased incidence of orofacial clefts. *Chemosphere*, 40 (9-11), 1263-1270.
- 45) Band PR, Le ND, Fang R, Deschamps M, Gallagher RP, Yang P (2000) Identification of occupational cancer risks in British Columbia. A population-based case-control study of 995 incident breast cancer cases by menopausal status, controlling for confounding factors. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 42 (3), 284-310.