

第2章 緒言と背景

2.1 一般的背景

レイチェル・カーソンの「沈黙の春」(Carson, 1962) が出版されて以来、環境中化学物質が野生動物群に対して複雑かつ深刻な影響を及ぼす可能性があり、ヒト健康が環境の健全性と密接に関係しているという認識が深まってきた。特にこの約20年間、内分泌攪乱のおそれがある化学物質曝露がヒト及び野生生物に及ぼし得る悪影響に関して、科学的関心の高まり、大衆間の議論、メディアからの注目が起きた。懸念の深刻さにもかかわらず科学者の見解が不一致である点については、このような物質の潜在的有害影響について入手し得る科学的データを地球規模の視野から客観的に評価するのが最良の解決であろう。このような化学物質を測定評価する上で必要な社会資本を有さない国々は、国際的かつ客観的なアセスメントが特に必要であることを表明している。本文書は既存アセスメント文書及び総説から構成されており(表2.1) 文献網羅的な総説を意図したものではない。査読された文献あるいは出版物として入手可能な報告のみについて評価を行った。リスクアセスメントでもなく、共通認識事項を示した文書でもなく、EDCs 検出のための既存試験方法を評価するものでもない。OECD 及び多くの国立機関が本問題に取り組んでいる (ECETOC、1996、OECD、1998a、1998b、1999a、US EPA、1998a、Kanno ら、2000)。

EDCs は、合成及び天然ホルモン、植物成分、農薬、プラスチック工業あるいは一般消費者向け商品に使用される化学物質、工業副生成物及び汚染物質、その他、広範な化学物質群を含む。EDCs はしばしば浸透性であり、環境中広範に拡散する。残留性であって、国境を越えて遠距離移動する可能性があり、事実上地球全域において検出されているものもある。環境中や人体中において速やかに分解するかもしくは短時間のみ存在するにもかかわらず、発達の重要時期に存在し得るものもある。

表 2.1 内分泌攪乱作用に関するワークショップ/委員会/アセスメント報告書

年	組織	目的/範囲	参照文献
1992	世界野生生物基金	野生生物、実験動物、ヒトにおける有害影響の共通性の検討、「ウイングスプレッド統一見解」の作成	Colborn and Clement、1992
1994	米国国立環境保健科学研究所	環境中エストロジェンの分子生物学、発生期の影響、発生源、包括的な健康のかかわり合いのための総説	MacLachlan and Korach、1995
1995	ドイツ連邦環境省	内分泌攪乱化学物質の存在と影響及びヒトと環境に発生する可能性のあるリスクについての検討	ドイツ連邦環境省、1996
1995	デンマーク環境エネルギー省	男性生殖発生及び機能についてのエストロジェンの影響評価	Toppiari ら、1996
1995	US EPA	内分泌攪乱化学物質の健康及び環境への影響のリスクアセスメントに必要な研究に関するワークショップ(1995年4月)	Kavlock ら、1996
1995	米国化学品製造業協会、世界野生生物基金、US EPA	甲状腺ホルモン生体恒常性、作用、機能を変化させる化学物質のスクリーニング方法に関するワークショップ	Ankley ら、1998a
1995	英国医学協議会環境保健研究所	環境エストロジェンの評価：ヒトの健康及び野生生物への影響	MRC 環境保健研究所、1995
1996	欧州委員会	ヒトの健康及び野生生物への内分泌攪乱化学物質のインパクトに関する欧州ワークショップ、英国・ウエイブリッジ	欧州委員会、1996
1996	ECETOC	環境エストロジェンのテスト方法の概説	ECETOC、1996
1996	SETAC	野生生物における内分泌攪乱作用評価の原理とプロセスに関するワークショップ	Kendall ら、1998
1996	環境と天然資源に関する米国委員会	内分泌攪乱化学物質研究について国家計画枠組み作成と情報ギャップの確認に資する現行の連邦助成研究計画の分析	Reiter ら、1998
1996	US EPA	内分泌攪乱作用の生態学的リスクの評価に対するリスク戦略の開発に関するワークショップ	Ankley ら、1997
1997	UNEP、US EPA、ホワイトハウス科学技術局、アルトンジョーンズ財団	内分泌攪乱化学物質に関する国際ワークショップ	UNEP、1997

表 2.1 内分泌攪乱作用に関するワークショップ/委員会/アセスメント報告書(続き)

年	組織	目的/範囲	参考文献
1997	ドイツ連邦環境省	神経細胞発生及び挙動に対する内分泌攪乱化学物質の影響についてのワークショップ	ドイツ連邦環境省 (UBA) 1997
1997	SETAC、OECD、欧州委員会	内分泌修飾物質に関するエキスパート・ワークショップ: 評価とテスト方法	SETAC、1997
1997	US EPA	環境中内分泌攪乱作用に関する特集: 影響評価と分析	US EPA、1997
1997	OECD	性ホルモン攪乱作用検出のための現行 OECD テスト方法の能力の厳密なアセスメント	OECD、1997
1997	オランダ健康評議会	ヒトの生殖及び発生への内分泌攪乱化学物質の影響の評価	オランダ健康評議会、1997
1997	US EPA 国際ライフサイエンス研究所	ヒトの内分泌システムに影響を及ぼす食品中の物質の科学的評価	ILSI、1998
1997	日本化学工業会	日本における内分泌攪乱化学物質の現状評価及び研究ニーズ	日本化学工業会、1997
1998	スウェーデン環境保護庁	内分泌攪乱化学物質 - 生殖と発生の悪化	Olsson ら、1998
1998	国際薬理学連合	天然及び人工の環境中エストロゲン - リスクアセスメントに対する科学的な基礎	IUPAC、1998
1998	環境トキシコロジー化学協会	無脊椎動物類における内分泌攪乱作用に関するワークショップ	DeFur ら、1999
1999	米国科学研究評議会	環境中におけるホルモン作用物質	NRC、1999
1999	欧州委員会	内分泌攪乱化学物質のヒト及び野生生物への健康影響についての毒性・生態毒性・環境評価に関する特別委員会	Vos ら、2000
2000	カナダ保健環境省	カナダの環境中における内分泌攪乱化学物質に関するワークショップ	Servos and Van Der Kraak、2001
2000	米国国立毒性計画	低用量内分泌攪乱化学物質のピアレビューに関する報告	NTP、2001a
2000	フィンランド環境研究所	内分泌攪乱化学物質の環境リスクマネジメントの研究	Assmuth and Louekari、2000
2001	ドイツ連邦環境省	内分泌攪乱化学物質に関する第2回ステータス・セミナー	ドイツ連邦環境省、2001a

2.2 一般問題

内分泌攪乱化学物質の影響を評価する場合には、考慮せねばならない複雑な問題が多々ある (Ashby ら、1997b、Ashby、2000)。それらの問題について、本章で整理し、次章以降で詳細に議論している (文献の詳細は次章以降にも示してある)。曝露と結果との相関性を明確に示している調査は、EDCs が野生生物やヒト健康に及ぼす負荷を評価する上では最も有意義である。残念ながら、疫学調査や野生生物調査の多くが曝露を測定する良い手段を持っていないため、確かな結論を引き出す上での妨げとなっている。この曝露評価が困難となる問題は、環境中あるいは人体中において速やかに分解される EDCs に対しては特に一般的である。これは有害な結果 (例えば、生殖上の欠陥) を引き起こし得る曝露量が、臨床的症状が明確になるまでの時間内には検出出来ないことを意味している。この理由から、因果関係を引き出すために用いられる EDCs のほとんどは生物学的及び生態学的に残留性であるものである (PCBs、DDT、ダイオキシン類など)。これら POPs の多くは、ヒト健康及び生態系を危険に曝すものとして知られており、地球規模会議での議題となってきた。2001年5月ストックホルムにおいて115カ国が国際条約に署名したが、この法的拘束力のある国際条約において12種のPOPsが廃絶あるいは削減の対象となった。これら最優先順位にある12種類のPOPsは、ヒト及び野生生物に対する曝露と有害影響との相関データに基づいて選択されている。リストに新たな化学物質を追加していく作業も進行中である。

本文書は、複数の内分泌攪乱機構による因果関係が示されているかあるいは仮説とされている、これら化学的な曝露とヒトと生態系の有害な結果を強調している。これら事例研究から、重要な攪乱の種類及び発現し得るさまざまな健康有害影響をも示す。

EDCs のヒト健康や環境への負荷を評価する際に明確にすべき主要事項は、文献報告されている影響が限定された事例であるのか、それともより地球規模的な事例であるのかである。例えば、一点の高濃度発生源付近において野生生物個体数が減少したとしても、広範な応答を示すものではない。対して、ヒトや野生生物に対する比較的軽度の影響であっても、この応答が自然界において地球規模であるなら、大きな負荷となり得る。EDCs 健康負荷評価におけるもう一つの課題は、多因子疫学分析において一般疾病発病率上昇に寄与することが示されている化学物質も存在することである (不妊、がん、神経行動学的欠陥など)。したがって、伝統的疫学調査での影響は、多数のヒトにおいて見出されない限り、EDCs に帰属させることは困難である。

2.3 ヒト及び野生生物における内分泌攪乱メカニズム（第3章参照）

EDCs が内分泌系を調節し有害影響を引き起こすであろう機構は多々ある(3章も参照)。受容体経路機構において一般的に受け入れられている規範は、細胞表面、細胞質、核に存在する受容体に対するホルモンの結合が関与し、その後、特異的なホルモンに特徴的な遺伝子発現変化まで至る一連の複雑な事象が続く(Birnbaum, 1994)。遺伝子発現上の変化は、複数の器官系の正常な発達や機能に不可欠な細胞の分化や増殖応答などの、正常な生物学的機能調節における初期的かつ決定的な段階であると考えられる。ホルモン応答に関与する初期の分子的な事象については多くのことが知られているが、これら分子的な事象とがんあるいは生殖毒性などの健康悪影響との関連についてはあまり知られていない。この理解度の差は、曝露反応関係、とりわけ潜在的 EDCs に対する継続的な低用量曝露を評価する上で、最も重大な障壁となるであろう。分子疫学や動物モデル系における新規手法の採用は、潜在的 EDCs に対する低用量曝露の特殊性を担う決定要因の役割を解明する上で、及び EDCs の健康悪影響をより適切にリスク評価する上で更に有益な情報をもたらす可能性がある。外来及び人工化学物質とホルモン系（特にエストロジェン、アンドロジェン、甲状腺ホルモン、AhRs 系）との相互作用を評価可能な多くの実験系が存在する(Bolander, 1994)。にもかかわらず、化学物質と他受容体との相互作用もまた、EDC が効力を発揮する場として重要であるとの知見が増えている。レチノイン酸受容体、サイトカイン系、ペルオキシゾーム増殖因子受容体系のような、いわゆるオーファン受容体（リガンド及び機能が不明な受容体）の多くがこの範疇に入る。通常、これら受容体系は系統学的に極めてよく保存されており、野生生物や実験系からのデータが、ヒト EDC 曝露リスクを推定する上で、決定的とはいえないまでも有用であることを示唆している。

EDCs のメカニズムもしくは作用機構は、ホルモン受容体に直接作用する化学物質に限定されるものではない。特に関心が払われている他の機構としては、ホルモンの合成・輸送・代謝の阻害、受容体リン酸エステル化などを經由した受容体の活性化、ホルモン作用に必要な細胞内複合体の解離などがあげられる。ホルモンの合成においては、アロマトラーゼ阻害剤(多くの生物種で高度に保存されているチトクローム P450 系によるアンドロジェンからエストロジェンへの変換を阻害)について多大な研究がなされている。いくつかの抗菌剤については、アロマトラーゼを阻害することによって不妊を引き起こすことが知られている。更には、複数の受容体系が生物学的機能を制御する上で同時に作用していることがますます知られるようになってきた。例えば、エストロジェン受容体(ER)と生長因子受容体との間の「クロストーク」は、哺乳動物細胞のエストロジェン信号伝達が細胞分裂・分化を引き起こす上で必須であることが判明している。これらの事象は、初潮や閉経の年齢や妊娠回数などの影響やいくつかの乳がんリスク因子を説明する上で決定的である。

内分泌系の様々な構成要素の間には、クロストークが他にも多々存在しており、関与している機構について理解できれば、より信憑性ある EDCs 健康評価を実施するのに役立つはずである。「クロストーク」の著名な例は、抗アンドロジェン介在性の LH 産生増加による内因性エストロジェン濃度上昇への関与である。

複数の内分泌機構を経由して複数の細胞部位に作用することが可能なその他の EDCs については3章で詳細に論ずる。一例として、農薬であるメトキシクロルは、代謝物のいくつかは ER に結合するので、エストロジェンアゴニスト (ER+) 活性を示す。メトキシクロルは、視床下部 下垂体 性腺軸の関与を受け、まだあまりよく判っていない機構によって抗アンドロジェン活性も有する。もう一例として、DDT 代謝物である DDE は、テストステロンの AR 結合を阻害することによって抗アンドロジェンとして作用するが、このような抗アンドロジェン効果は、DDE がステロイド代謝酵素発現に及ぼす影響によっても引き出されるかもしれない。

EDCs の作用機構に関する情報を健康評価に利用しようとする場合、考慮しなくてはならない多くの要因がある。特に関心があるものには、内分泌信号経路における生物種、個体間、組織の特異性がある。生物種の違いによって EDCs に対し程度に差がある応答が観察され、このような程度の差は、同一生物種内であっても個体間や組織間においても起きている。このような特異性を生じさせている分子生物学的機構は、実に様々である。生物種による特異性を引き出す決定因子は、受容体結合、遺伝子発現における遺伝子転写様式、内分泌活性物質に対する細胞応答などにおける生物種間の差異に起因する。応答性の個体差は、ホルモン代謝酵素、ホルモン受容体、これら受容体によって活性化を受ける遺伝子における遺伝的多型性の程度によって決定されているのかもしれない。ヒトゲノムプロジェクトからの急激に膨大しつつある知見を拠所にすれば、遺伝的傾向を持つ集団のホルモン感受性作用点に及ぼす EDC 曝露負荷に関し、合理的な研究設計が可能となるであろう。食事などの外因もまた、内分泌作用物質に対する個体感受性に影響を与え得る。

有機塩素系化学物質は、EDCs の作用機構について興味深い視点を与えている。ダイオキシン類の場合、科学的共通認識は、すべてではないにしろ大抵の影響は、AhR と呼ばれる細胞内蛋白質との初段階的相互作用を必要とする。第3章で論じているように、リガンドと結合した AhR (Poland と Glover, 1977) は、例えば、生体外異物代謝酵素、ステロイド受容体シグナル伝達、増殖因子発現、概日周期時計、肺がんや腎臓がんへの関与につながるような、多くの決定的シグナル伝達経路と相互作用している。これら様々な相互作用を通して、有機塩素系化学物質は、様々な生物種の多くの異なった生長段階において広範な影響を引き出し、そのような応答のいくつかは、伝統的定義による内分泌現象にはうまく

あてはまらない。AhR 活性化を経由する有害な生物影響は確かに懸念の対象ではあるが、受容体結合能と生物影響発現との単なる相関ではなく、内分泌攪乱に起因するような影響を特定するには、多くの証拠の積重ねが必要となる。このような視点から、情報を本文書にどの程度網羅するかについて、3.16 項で詳細に考察した。AhR が野生生物において関与しているという情報は限られているが、化学物質と内分泌影響との関連を示す証拠の有力性に関して最終的に結論付けるにあたっては、ヒトと野生生物の両方に同じ基準を適用した。

2.4 用量反応相関性（用量反応性）

用量反応性の問題は、おそらく EDCs 関連問題の中で最も論争的となっている。EDCs がしばしば天然ホルモンのミックスやアンタゴニストとして作用していることがその一つの理由である。天然ホルモンは、生理的活性濃度に予め達しているため、EDCs の用量反応性についての考え方は、内分泌系に直接作用しない他の化学物質とはしばしば違ってくる。報告されている EDCs 低用量影響は、伝統的な毒性試験規範が低用量影響を検出する上で適切かどうか徹底的に精査していることに他ならない。この問題を扱った最近の研究（NTP、2001a）では、低用量影響が起き得るものであっても、明確に再現性が得られている場合は少なく、報告されている影響の毒性学的重要性については未知であるとの結論がなされている。健康影響及び野生生物影響リスク評価のために調査を計画する場合、用量相関性の問題を明確に考慮しなければならない。特に関係するのが用量設定の問題である。毒性エンドポイント及び機構上エンドポイントの双方を検出可能とするような広い試験用量を設定することが望ましい。用量設定の問題は、例えば、精囊重量のような EDCs 影響の用量反応曲線の違いを巡る今日の議論において決定的要因となりつつある。作用機構に対する完全な知見は、どんな化学物質についても得られていないが、いくつかの手がかりとなる事象に関する知見は、用量相関性を解明するのに役立っている。

EDCs の用量相関性について知見を深める上で、曝露時期もまた決定的要因である。曝露年齢がリスク因子であることを知らしめる多くの文献例が存在する。例えば、十分に分化した脳には全く影響が出ないような曝露であっても、発達中の脳に対する曝露は行動に不可逆的变化を及ぼす。生態学的影響及び野生生物影響もまた曝露時期に強く影響される（例えば、産卵期など）。

集団の異質性もまた用量反応性を評価する上での重要因子である。ヒト健康においては、遺伝的先天性、年齢、性、食事、疾病、過去における曝露など、多くの因子が広範なリスクに寄与している。リスク増減の程度も複雑な生態系においては一層広範と思われるが、

この研究分野において得られる情報はほとんどない。

内分泌攪乱化学物質による健康及び環境影響において用量反応性を評価する場合には、情報が複数から得られると最も信憑性が高くなる（例えば、毒性、機構、疫学、その他の研究分野）。用量反応性の評価を開始する際に考慮すると役立つ多くの事項がある。そのような事項としては、

- 1) 低用量の内分泌攪乱化学物質曝露が及ぼす潜在的ヒト影響を評価するための関連実験モデルの適切性
- 2) 組織や器官の恒常性、研究対象の機能を維持している種々過程での定量関係に関する知識の状況
- 3) 恒常性における攪乱が疾病や機能異常につながるまでの仕組み
- 4) このような変化を定量的に測定する可能性
- 5) 内分泌攪乱化学物質が恒常性や内分泌機能を攪乱し、正常濃度の内因性ホルモン攪乱によるリスクを変化させるメカニズムへの理解
- 6) 内分泌攪乱に対する感受性に生活習慣要因（食事、栄養など）がどのように違って影響するがについての考察
- 7) 内分泌攪乱に対する感受性に内分泌系の年齢がどのように影響するかについての理解
- 8) 内分泌経路構成要素（例えば、受容体の変異体）における個体間差（遺伝的多様性による）が、内分泌攪乱化学物質曝露によって引き起こされる内分泌感受性エンドポイントの応答性を変化させる仕組み

などが挙げられるが、この限りではない。このような考察のほとんどは、ヒト及び野生生物における EDCs 影響に係ってくる。

あらゆる影響及びあらゆる内分泌攪乱機構にあてはまる普遍的な用量相関性は、あり得ないであろう。このような結論に至るのは、内分泌攪乱化学物質に分類される化学物質には、多くの違った種類のホルモン作用が存在するという知見からである。これら化学物質の活性は、エストロゲン、抗エストロゲン、抗アンドロゲン様、あるいは成長因子、サイトカイン、甲状腺、ホルモン代謝の変調、その様々である。

2.5 曝露の問題

環境中にはホルモン様活性を有する多くの化学物質（例えば、農薬、化成品、天然物など）が存在しており、環境試料のみならずヒトや野生生物の体内中にも検出され得る。あるも

のは環境残留性であるが、そうでないものもある。あるものは脂溶性であって脂肪組織中に集積し乳中に放出されるが、短時間しか存在しなくとも発達の決定的時期に存在するものもある。ヒト及び野生生物に対する曝露の強度についての知見は、依然として極めて限定されたままである。EDCs を含む化学物質が関与する影響を対象とした比較的明確な調査は、種々職業での事故的な高曝露群を対象としたものがほとんどである。わずかな例において、分析感度向上によって、より低濃度の環境中曝露に由来する適切な曝露情報が得られており、曝露後に影響が出現するまでの潜伏期間も発生している。

ホルモン様活性を有する環境中化学物質は、構造と活性が極めて多様である。例えば、PCBs、DDT、PCDDs、PCDFs のような有機塩素系のあるものは、内分泌攪乱化学物質である疑いがあるが、このような多様な化学物質群の個々は、活性、生体残留性、環境残留性、作用機構において不思議な多様性を示している。例えば、PCDD の 75 同族体、PCDF の 135 同族体は、TCDD 様活性の発現に驚くほど大きな違いを示している(第 6 章)。この種の多様性は、ヒト及び生態系における健康評価において大きな課題を投じており、生体試料中濃度分析における複雑性と費用も増加させている。本報告書では、PCBs、PCDDs、PCDFs 以外にも多くの内分泌機能変調物質について調査している。フタル酸エステル、DDT、DDE、アルキルフェノール、メトシキクロル、BPA、DES、環境汚染物質としての E₂、殺菌剤ビンクロゾリン、その他合成化学物質について、内分泌系の種々構成成分と相互作用することが報告されている。

ホルモン様活性によって健康上の懸念を引き起こす外因は、合成化学物質だけではない。植物エストロゲン(ゲニステインやエクオールなど)、糸状菌エストロゲン(ゼラレノンなど)には特別の関心が払われている。植物エストロゲンや糸状菌エストロゲンは、構造が様々であり、複雑な代謝経路をたどり、環境中に普遍的に存在している。事実上、地球上のあらゆるヒトや動物の血液や尿サンプル中において、しばしば高濃度で検出されているのである。これら植物あるいは糸状菌エストロゲンは、用量相関性が不明のままであるだけでなく、分析そのものが容易ではない。多くの内分泌攪乱化学物質、特に植物エストロゲンの健康評価は不明のままである。このような理由から、いくつかの植物エストロゲン、特にゲニステイン及びその類縁体は、アルキルフェノール、BPA、DDE 等の懸念対象 EDCs よりも、ER に強力に結合する。潜在的危険性の見地からは、植物エストロゲンは、合成化学物質よりもはるかに大きな外因性エストロゲン曝露負荷をヒトに対し及ぼしている。だからといって合成エストロゲンを無視すべきだというのではなく、家庭、職場、一般環境において一連の EDCs から被る曝露強度と相対活性の双方が EDCs 曝露評価には必要であると考えべきである。

ヒト中、野生生物中、環境中におけるホルモン様化学物質の残留量を少しでも正確に定量化するためには、情報が必要である。そうすることによって、天然及び外来ホルモンの体内濃度を、単なる絶対量ではなく活性に基づいて定量比較することが可能となる。用量相関性を野外調査及び疫学的調査から適切に評価し、そのような相関性を信頼性の高いリスク評価に用いようとする場合には、この種の情報が不可欠である。EDCs 曝露の歴史的、地理的な傾向は欠落しているのが常である。新規物質及び既存化学物質の分解や移動に関する知見は、異なった環境媒体（水、底質、生体）においては特に限定されている。

特にヒト健康を包括する曝露評価は、ライフステージとライフスタイルの双方の見地から感受性の高い集団に着目しなくてはならない。決定的な発達段階における曝露評価は、調査の優先度が常に高い。出産、授乳、第二次性徴、老化などが、そのような発達段階に該当する。内分泌系は、発達過程において制御された発現様式を通して、細胞増殖、分化、器官の発達に必要な進行を調節している。したがって、感受性が決定的に強い一時期での内分泌系攪乱が健康有害影響に極めて強力な効力を発揮したとしても驚くべきことではない。

集団において異なった群における感受性は、生活習慣要因（例えば、狩猟生活、漁獲生活、肉や魚を消費する運動選手）、遺伝的要因（例えば、感受性を左右する代謝的な差）、特別な食生活、年齢（例えば、年少期における食物消費の型と速度）によって影響されるであろう。食物が主要な EDCs 曝露経路であるという一般的認識があるが、総合的曝露評価に基づいた手法を採用する必要がある。あらゆる経路（例えば、皮膚、気道、経口）を評価しなければならない。EDCs として機能する複数の化学物質（特に共通の作用機構及び標的部位を有する場合）に対するヒト及び野生生物の曝露を調査することも不可欠である。

曝露評価では、体外濃度測定（空気、水、土壌、食品中濃度など）と体内濃度測定（血液、尿、組織試料中濃度など）の双方を実施する。いずれの測定も、野生生物調査、疫学調査、実験室調査において重要な情報を提供する。体内濃度測定は、ある種の EDCs においては急激な代謝によって困難である（Elsby ら、2001）。このことは、内分泌攪乱化学物質の研究において、生体試料中の代謝物あるいは分解物の定量も必要であることを示している。本文書にまとめた易代謝性物質の例としては、フタル酸エステル、アルキルフェノール、DES、数種の PCBs、植物エストロジェン、メトキシクロルである。

曝露評価におけるその他の複雑な要因としては、時間的ずれ、季節性、複数化学物質への曝露である。

a) 曝露と影響との時間的ずれ: いくつかの EDC 影響が次世代において発現することが最

大の複雑要因であろう。発達中の決定的な一時期における短期間曝露によって起こるであろう強力な潜在的影響は、これまで確認されていない。

- b) 季節性：生殖ステージにおいては EDCs 感受性が強いことから、季節性は、野生生物にとって極めて重要である。更には、EDCs の水環境中への導入は、季節的な降雨、嵐の通過、放水によって達成される。
- c) 複数化学物質への曝露：あらゆる有毒化学物質にあてはまる因子であるが、影響を変化（例えば、相乗効果、相加効果、拮抗効果）させ得る可能性があるので、ここでは特に明記した。

現状と動向において最も望まれる態度は、汚染物質の存在と程度に関する環境モニタリングの継続と改良である。特定の EDCs（例えば、PCBs）の環境中及び組織中の濃度は、ある国においては規制を受けて低下しているのに対し、懸念を引きずったままの国もある。そして、将来の動向については予断を許されない。ほとんどの EDCs において、動向を示すデータは得られていない。手際よい採取と分析の手法を用いた長期的なデータが不可欠である。環境中あるいは食品中の化学汚染濃度を繰り返し測定する手法による既存のプログラムこそが、曝露がどの程度増加あるいは減少しているのかを示す唯一のものである。

