

第5章 ヒト健康

内分泌攪乱化学物質を巡り、様々なヒト健康への懸念が提起されている。これまで注視されてきたのは、潜在的なリスク下にあると判断される健康エンドポイントであった。そのようなエンドポイントの発達及び成熟後の機能は、内分泌活性化学物質の曝露影響を受けると知られている、あるいは考えられるからである。

本章では、主要な4分野として生殖、神経行動、免疫機能、がんについて総括する。各章の項目の順序は、受胎から成人に至るまで、生涯の時間的連続性によっている。性ホルモンと甲状腺ホルモンは、生殖・中枢神経・免疫系の発達や機能における主要決定因子であるため、これまでの調査研究のほとんどは、これら鍵ホルモン系と標的組織へのEDCs影響、あるいはヒト健康影響との潜在的関連性に着目したものであった。内分泌介入メカニズムは、特定のヒトがんにおいて既に証明されており、注意が喚起されている。

本章で紹介するいくつかの事例では、環境中化学物質に高用量曝露（中毒事件など）後のヒト有害影響が明示されている。しかし、単一化学物質、あるいは潜在的類似作用をもつ混合化学物質への低用量曝露データは、極めて不明瞭である。公衆衛生上最も重要な問題が提起されるのは、このような低用量曝露についてである。例えば、不妊や知能指数低下のような有害健康影響について、たとえわずかな人口分布上の変化が認められるような場合でも、集団全体の健康への潜在的負荷となり得るからである。ヒト、実験室、疫学の各見地から異なった時間、場所、条件において実施された調査研究を比較しようとする場合、前提的問題が内在されており、何らかの地球規模的な疾病傾向を見出せるかどうか、確固とした結論を導き出す妨げとなっている。更には、妥当な曝露データが欠落している以上、何らかの傾向が見出されたとしても、その潜在的原因について仮説を立てることを著しく困難にしている。同じく、曝露後の人生に影響を及ぼし得るような最重要発達期における曝露データの欠落は、曝露と影響との因果関係を導き出すことを困難にしている。

したがって、本章では、既存のヒト健康データを調査するだけでなく、EDCsのヒト有害健康影響の生物学的蓋整合性に対し支持あるいは疑問を投じるような、実験動物を用いた調査研究からの関連データも挙げる。近年は実験的な文献が対数的に増加しているが、本章は、それらを包括的に網羅しようとするものではない。内分泌攪乱化学物質の仮説の強度を評価し得るような内分泌学の基礎知見、ヒトデータ、動物での知見について総合的に考察することのみによって、本章を記述する。

5.1 生殖

5.1.1 緒言

環境中化学物質曝露がヒト生殖機能に影響を及ぼす可能性は、昔から存在していた。だが、EDC として作用する環境中化学物質が集団規模での生殖健康の傾向変化要因であるとの仮説が出現したのは比較的最近である。ヒト生殖健康に関する種々統計で起きている変化、特に近年の地球規模的な傾向変化は、EDCs 曝露の潜在的影響を巡る論争において主要な役割を果たしている。今日までの主な論点は男性生殖健康であったが (Toppari ら、1996)、本総説では、男性と女性、両者の生殖影響を対象とする。

雄性生殖器官に対する興味の多くは、Sharpe と Skakkebaek (1993) が提唱した仮説に由来する。その仮説とは、生殖系の正常な発達を内分泌メカニズム経由で妨害する因子が、ヒトの男性生殖系における異常の年来の増加に、おそらく関連しているであろうというものである。とりわけ、精子数の減少、精子の質的低下、精巣がん・精巣下降不全・尿道下裂のような生殖器官奇形の発生率増加をもたらすような、発達上の事象との関連性が指摘された。このような発達上の事象は、一つの根本的な実体「精巣発達不全症候群」(Skakkebaek ら、2001) が発現した結果である可能性があり、胎児期における性腺発達の攪乱からこのような症候群が発生する。このような影響と化学物質へのヒト曝露とを関連付ける科学的根拠は極めて希薄ではあるが、男性生殖系発達の critical window において実験動物を特定化学物質で処理すると、仮説から予想されるような表現型欠損が認められる場合がある (第3章、3.12 項)。精巣がん発生は、主な例外の一つである (5.4.4 項)。ヒト精巣がんとして最も多い精上皮腫は、実験動物では極めて稀であり、人工的に発生させることは最近まで不可能であった (5.4.4.2 項)。しかし、とりわけ齧歯動物において、ある化学物質が間質細胞 (ライディッシュ細胞) 腫瘍を発生させ、男性生殖機能の正常な内分泌調節攪乱に関連していることが示されている。

女性生殖健康の傾向変化は、男性と比較するとはるかに研究が少ない。しかし、女性生殖発達もまた内分泌攪乱に対する感受性が高く (第3章)、女性生殖組織への影響及び妊娠影響は、環境による影響を指し示すものとしての意義をもつ。女性生殖健康についての多くの視点を以下に論じる。乳がんについては5.4.2. 項で論じる。

以下の項では、内分泌攪乱化学物質曝露が原因として予想されている、もしくは内分泌メカニズムの可能性のある、あるいは既に証明されているような、ヒト生殖健康の毒性影響について、既知文献を総整理する。化学物質のヒト生殖影響について多くの実例を提示す

るが、それらの例が内分泌を経由した影響に明らかに関連するという科学的論拠が不十分であることを、予め断っておく。各考察対象エンドポイントに関して、因果関係の見地から、内分泌攪乱化学物質仮説の整合性に重点を置いている。ヒト関連文献を中心に扱うが、整合性の問題と内分泌攪乱が関与する潜在的メカニズム経路とを追求するために、実験動物データも加えた。

5.1.2 精子の質及び精巣機能

5.1.2.1 精巣機能のアセスメント. 精子形成は、精巣の精上皮において精原細胞から正常な精子が形成される過程である。最初の有糸分裂は、精原細胞幹細胞を増殖させる。精原細胞幹細胞は、次いで減数分裂前期に突入する。その際に細胞は、精母細胞として一連の変化をたどるが、最終的に減数分裂を経て染色体数を半減して精子細胞に至る。更に、この球形細胞が形態変化を起こることによって細長い精子細胞が生産される。精子細胞は、上皮から放出され精細管内腔、精巣網、精巣輸出管を経て精巣上体に入る。精子は、精巣上体において運動性と卵子妊孕性を獲得する。これらすべての細胞変化は、内分泌、旁分泌、自己分泌の各段階における厳密なホルモン調節下に進行するため（第3章）、これらすべての細胞変化が、（抗）エストロジェン、（抗）アンドロジェン、ステロイド生合成阻害剤、種々成長因子の擬似物質などの内分泌攪乱化学物質による影響の潜在的標的対象となり得る。

動物においては、これらすべての潜在的標的対象は、化学物質処理後の標準バイオアッセイ及び調査研究計画によって評価可能であり、明瞭な相関関係が内部標的量と組織学、細胞機能、生物化学的エンドポイントとの間に成立する。このような調査研究をヒト男性において遂行する余地は大きく限られており、通常は血中ホルモン濃度（感受性が低い、あるいは重篤な低下のみを反映する傾向がある）や精子の質的測定（数、運動性、形態、機能）に限定される。これらのパラメータを動物で測定し、ヒトとの直接比較をすることが可能であるが、実験動物における精子産生過程の方がはるかに活発であるため、弱い攪乱では機能低下を誘導するような変化はわずかしき起きない。

精子濃度が著しく低い場合に男性の潜在的受胎能は低下するが、この閾値について統一見解はない。妊娠を望む夫婦に対する調査研究からは、精子濃度が $40 \times 10^6/\text{mL}$ 以下になると男性の受胎能は低下することが見出された (Bonde ら、1998)。近似した値として $48 \times 10^6/\text{mL}$ も報告されている (Guzick ら、2001)。

その他、運動状態にある精子の割合、精子形態異常の発生率と種類などの特徴は、男性の

受胎能と一層直接的な関連があるように思われる。例えば、精子を判定する上で「正常」の定義化を試みた最近のデータからは、精子濃度よりも精子形態の方が男性の受胎能の有無を決定する要因として重要なことが示されている (Guzick ら、2001)。精子の形態と運動性は、受胎能に何ら影響を及ぼさない場合であっても、有害影響を示す有用なマーカーであった。精子細胞の受胎能は、分子のあるいは細胞的な多くの事象が関与する複雑な現象である。精子の卵母細胞への到達を可能にする運動機能、卵母細胞透明帯との相互反応に必要な受胎能獲得と先体反応、卵母細胞原形質膜との融合などは不可欠である。また、核の組成と DNA の健全性も、正常胚発達にとって重要な要素である。近年、種々な精子機能評価のための高度生物学的試験が開発されているが、単一試験からでは男性受胎能を測定するとは出来ない。

実際問題として、異なった時期あるいは異なった場所における異なった集団の受胎能比較のために精子数を用いる場合、算術平均、中間値、幾何平均を比較するよりも、精子濃度分布、もっと具体的には、精子濃度が低値の男性の割合を分析することが一層適切であろう。精子濃度は精子漿液容量に依存し、精子漿液中の生殖細胞は射精によって希釈される。精子数と精子濃度とが臨床的に用いられているが、精子漿液容量は変化するので、精子数（濃度×容積）は精子濃度よりも精子産生の定量的マーカーとして適切である。運動性及び形態的に異常な精子の割合を比較することも有効である。一方、単なる精子数よりも Irvine ら (1996) が算定しているような運動性精子濃度の方が、受胎能をより適切に反映しているかもしれない。運動性及び形態的に正常な精子の割合のような精子性状は、容易かつ有用な精子産生の定量的指標ではあるが、精子数よりは測定が困難である。

精子数が最低で男性受胎能の指標とならない場合、セルトリ細胞の数・大きさ・活性が、精巣機能、より厳密には精子産生のバイオマーカーとして関心が持たれる。セルトリ細胞数と産生される精子数とに有意な相関性が存在する。したがって、精巣の発達期にセルトリ細胞の増殖や分化を変化させ、成熟セルトリ細胞に不可逆的損傷を与える因子はすべて、精巣中で産生される精子細胞数を減少させる。

5.1.2.2 ヒト精子の質と精巣機能には、時間的な傾向や地域的傾向が存在するか？. 特定地域において精子数と精巣機能の経時的低下が認められるかどうかについて、EDCs をめぐる近年の懸念との関連に限らず、これまで長い間議論されてきた。「グローバルな」すなわち地球規模的な低下が存在することが仮説として提唱されるに至っているが、今日までの情報からは裏付されていない。

ヒト精子の質的低下は、Nelson と Bunge (1974) よって最初に示唆された。彼らは、精管

切除を求めた Iowa 市 390 名の受胎能を有する男性の平均精子濃度として $48 \times 10^6/\text{mL}$ を報告したが、この値は当時正常とされていた値よりも低かった。Rehan ら (1975) は、同じくニューヨーク市 1,300 名について $79 \times 10^6/\text{mL}$ を報告した。この 2 例は、更に米国でのもう 1 例 (Zukerman ら、1997) と合わせて、MacLeod と Wang (1979) によって再検討された。彼らは、30 年以上に渡って自分たちの調査研究機関を訪れた不妊男性のデータに基づき、ヒト精子数の経時的減少を裏付けるだけの説得力ある議論は提起されないと結論した。ところが、James (1980) は、生殖機能をもつことが明らかな非特定男性の平均精子数について報じた 1934~1979 年公表の報告 17 件のメタ分析に基づいて、「報告されてきた精子数が減少していることを支持するに足る根拠がある」と結論した。

この問題については、1992 年のメタ分析において再び注目を浴びた。報告 61 件に基づき 1938~1991 年の 50 年間に健康男性の平均精子濃度が $113 \times 10^6/\text{mL}$ から $66 \times 10^6/\text{mL}$ に減少したと結論された (Carlsen ら、1992)。所在地、調査の季節、受胎能、社会経済的条件の見地から、数件の調査研究で扱われた男性が異質集団の混在である以上、比較することはほとんど不可能であるとする意見が、このメタ分析に対する主な批判であった。しかも、多くの調査研究においてサンプル規模が極めて小さく有効な比較の実施を妨げている (Farrow、1994)。メタ分析に用いた統計手法の違いに加えて、交絡因子や精液分析方法の違いによって、結果が影響を受けてしまう可能性があるとも指摘されている。

Carlsen ら (1992)、Becker と Berhane (1997) がメタ分析で扱った調査研究データを再度分析すると、50 年にわたる入手可能なデータをメタ分析にもたらした唯一の国、米国においてのみ、精子数の減少は有意であった。Carlsen ら (1992)、Swan ら (1997) のデータを更に詳細に分析したところ、平均精子数は、米国では 1938~1988 年にかけて年 0.5%、欧州では 1971~1990 年にかけて年 3.5%という有意な平均減少率が出された。増加の一途をたどる一連の調査研究を Swan ら (2000) が新に分析したところ、精子の質的低下が確定的となり、その低下傾向が単に交絡因子によるものではないことが示唆された。

表 5.1 同一機関における長期遡及的な精子数の調査研究のまとめ

地域	年	人数	主な精子提供者	濃度	数
1 パリ (仏)	1973-92	1,351	AI 用提供者、父親	↓	↓
2 ガン (ベルギー)	1977-95	416	AI 用提供者、Unknown	↓	=
3 トウルク (フィンランド)	1967-94	5,481	不妊夫婦	=	=
4 エジンバラ (英)	1984-95	577	研究用提供者、父親と Unknown		↓
5 トゥールーズ (仏)	1977-92	302	AI 用提供者、父親	=	=
6 ミネソタ (米)	1970-94	662	精管切除前、父親	↑	NA
6 ニューヨーク (米)	1972-94	400	精管切除前、父親と Unknown	↑	NA
6 ロサンゼルス (米)	1978-94	221	精管切除前、Unknown	=	NA
7 シアトル (米)	1972-93	510	研究用提供者	↑	↑
8 アテネ* (ギリシャ)	1977-93	2,385	不妊夫婦	↓	NA
9 フランス**	1989-94	7,714	卵管疾患婦人の夫	↓	NA
10 ピサ (伊)	1970-90	4,518	不妊夫婦	↓	NA
11 シドニー (豪州)	1980-95	509	AI 用提供者、父親	=	NA
12 オーデンセ (KD)	1990-96	1,055	卵管疾患婦人の夫	=	NA
13 ミュンスター (独)	1977-93	187	研究用提供者	=	=
14 エルサレム (イスラエル)	1980-95	188	AI 用提供者、Unknown	=	NA
15 スウェーデン南部	1985-95	718	不妊者	↑	=
16 カナダ	1984-96	48,906	不妊夫婦	=	NA
17 コペンハーゲン (KD)	1977-95	1,927	AI 用提供者、Unknown	↑	↑
18 バルセロナ (西)	1960-96	22,759	不妊者	=	NA
19 スロベニア	1983-96	2,343	卵管疾患婦人の夫	=	=
20 マグデブルグ (独)	1974-94	5,149	不妊夫婦	↓	NA
21 ハンブルグ (独)	1956-80	36,000	不妊夫婦	↓	↓
22 ベルリン・ライプチヒ (独)	1985-96	3,821	不妊夫婦	↓	↓

*アテネの3調査研究機関での結果。 **77調査研究機関での結果。 略号：AI 人工授精、Unknown 受胎能不明者、↓有意な低下、↑有意な上昇、= 有意な変化なし、NA 入手不可。 参考文献：1、Auger ら、1995； 2、Van Waeleghem ら、1996； 3、Vierula ら、1996； 4、Irvine ら、1996； 5、Bujan ら、1996； 6、Fisch ら、1996； 7、Paulsen ら、1996； 8、Adamopoulos ら、1996； 9、De Mouzoon ら、1996； 10、Menchini Fabris ら、1996； 11、Handelsman、-1997； 12、Rasmussen ら、1997； 13、Lemcke ら、1997； 14、Benshushan ら、1997； 15、Berling と Wolner-Hanssen、-1997； 16、YoungLai ら、1998； 17、Gyllenborg ら、1999； 18、Andolz ら、1999； -19、Zorn ら、1999； 20、Glöckner ら、1998； 21、Licht、-1998； 22、Thierfelder ら、1999。

以上の通り紹介した報告や記録は、種々の調査研究機関における各データの再分析を促した。いくつかの公表論文において、長期に渡って同一調査研究機関で採用された準同質男性集団について長期遡及的に精子特性を分析した結果が、報告されている（表 5.1）。表 5.1 に特記した調査研究は、実験設計とサンプル規模が大幅に異なるため、重要度が違ってくる。対象期間も遡及年数も Carlsen ら（1992）によるメタ分析ほどではなく、その大多数が 1970～1980 年代に開始されていることも予め断っておく。サンプルの由来についても十分に考慮せねばならない。例えば、精管切除術を希望した男性とそうでない男性とは比較が不可能である。また、不妊夫婦のうちの男性を扱った調査研究は、注意深く再検討せねばならない。不妊のクライテリアは年月とともに変化し、医学的支援を望む夫婦数は今や大幅に増加しており、近年では治療上の選択肢も劇的に変化しているためである。

9 件の調査研究は不妊男性を扱っている（Vierula ら、1996、Adamopoulos ら、1996、Menchini Fabris ら、1996、Berling と Wolner-Hanssen、1997、YoungLai ら、1998、Glöckner ら、1998、Licht、1998、Thierfelder ら、1999、Andolz ら、1999）。この 9 件中 8 件は、1,000 名以上の男性を扱っている（表 5.1）。精子数の減少はアテネ、ピサ、フランス、ドイツにおいて、精子数の増加はスウェーデン南部において認められた。トウルク、バルセロナにおいては変化が認められなかった。カナダの異なる調査研究機関では、不変もしくは増加、減少が認められた。これらの研究の大部分が実施された欧州諸国では、不妊治療の利用性及び子供を望む夫婦の行動性が著しく変化しているため、これらの調査研究結果から何らかの結論を下すのは不可能である。例えば、男性不妊に専門化した調査研究機関では、重篤な不妊男性受診者数が増え、平均精子数は結果的に低値となる。

6 件の調査研究は、人工授精向けの不特定提供者を扱っている。内 3 件（パリ、トゥールーズ、シドニー）における男性は父親であり（Auger ら、1995、Bujan ら、1996、Handelsman、1997）、他 3 件（ガン、コペンハーゲン、エルサレム）では、受胎能が不明な若い学生が主である（Van Waeleghem ら、1996、Gyllenberg ら、1999、Benshushan ら、1997）。これら調査研究のすべてにおいて、最初の射精のみを対象とし、適切な統計手法を用いるなど、標準化した方法が遵守された。しかし、内 4 件（ガン、トゥールーズ、シドニー、エルサレム）では平均男性数は年 35 名以下とサンプル規模が小さかった。2 都市（パリ、ガン）において精子数の有意な低値が見出されたが、他の 3 都市（トゥールーズ、シドニー、エルサレム）では変化は認められなかった。コペンハーゲンでは平均精子濃度と精子総数の有意な高値が認められた。パリのみにおいて精子総数の低値が見出された。厳密な手法を適用したにもかかわらず、サンプル規模に限界がある以上は確固たる結論を得ることは不可能であり、精子の質についての地域的差を示唆するに過ぎないものとなっている。

3 件の調査研究では、研究目的で募集した提供者の精子特性の経時的傾向を分析している。エジンバラでは精子平均数と総数の低値が認められたが (Irvine ら、1996)、シアトルではそれぞれに高値が認められた (Paulsen ら、1996)。シアトルでは、平均精液特性を計算する際に単回及び複数回射精の男性を扱っている。3 件目のミュンスターでの調査研究では、変化が認められなかった (Lemcke ら、1997)。

1 件の調査研究では、米国の 3 都市において精管切除前採取精液の凍結保存標本を分析した (Fisch ら、1996)。ミネソタとニューヨークで精子濃度の高値が認められたが、ロサンゼルスでは変化は見られなかった。平均精子数に大きな差が見出されているものの (ニューヨーク $131.5 \times 10^6/\text{mL}$ 、ミネソタ $100.8 \times 10^6/\text{mL}$ 、ロサンゼルス $72.7 \times 10^6/\text{mL}$)、統計学分析がなされていない。しかも、これら 3 都市におけるデータは極めて少ない試料数から得られており (ニューヨークとロサンゼルスでは年 20 試料以下)、試料が受胎能を有するかどうかは統一されておらず未知なものが多い。また、精子数計測方法が調査研究の時期 (17~25 年) によって異なっており、精管切除希望理由も経時的に変化しているかもしれない。このような制約がある以上、これら 3 都市で検出された精子数に本当に差があるかどうかは結論出来ない。

ほとんどの遡及的調査研究は、単一機関において得られた結果を報告している。同一期間もしくは異なった時期に調査された健常男性を扱い、同一地域の異なった調査研究機関で得られた結果同士を比較することに関心がもたれる。ニューヨークの調査研究データ 3 件は、精子濃度を経時的に比較する機会を提供している (McLeod と Gold、1951、Rehan ら、1975、Sobrero と Rehan、1975、Fisch ら、1996) (表 5.2)。この研究に用いられた精子は、1945~1951 年に妊娠女性の配偶者から採集され、その相加平均濃度は $107 \times 10^6/\text{mL}$ 、男性の 7% が $20 \times 10^6/\text{mL}$ 以下であったと報告されている。Rehan ら (1975) は、2 人以上の子供をもつ父親で 1969~1974 年に精管切除を希望した男性を対象とした調査研究において、精子の相加平均濃度が $79 \times 10^6/\text{mL}$ に低下し、男性の 5% が $20 \times 10^6/\text{mL}$ 以下であることを見出した。Fisch ら (1996) は、1972~1994 年に精管切除を希望した男性を対象とした調査研究において、精管切除前対象者の精子の相加平均濃度 $131.5 \times 10^6/\text{mL}$ を見出した。双方の結果の矛盾は、いくつかの手法上の差異に由来する可能性がある。一つ目として、前者 2 件の調査研究が初射精のみを分析しているのに対し、Fisch らは複数回射精を割合不明のまま平均化しているので、高精子濃度の男性に偏向した可能性がある (Auger と Jouannet、1997)。二つ目として、Rehan らは、精液採取の際に受胎能を把握していなかったため、配偶者が妊娠中の男性 100 名を対象に二次分析を実施し、同様の結果を見出している。最後に三つ目として、どの調査研究も精子計測方法の相違についての説明をしていない。

表 5.2 ニューヨーク健常男性の精子濃度

文献	調査期間	男性数	特記事項	精子濃度 [$10^6/\text{mL}$]	
				相加平均	相乗平均
MacLeod と Gold	1945-51	1,000	妊娠女性の配偶者	107	90
Rehan ら	1969-74	1,300	精管切除前 父親	79	65
Sobrero と Rehan	1964-74	100	妊娠女性の配偶者	82	68
Fisch ら	1972-94	400	精管切除前 父親と受胎能不明者	131.5	入手不可

James (1980)、Carlsen ら (1992)、Swan ら (2000) が分析した調査研究及び更に最近の調査研究から、健常もしくは受胎能を有する世界各地の男性集団について、平均精子濃度の大きな差異が顕著に示されている (Jouannet ら、2001)。ニューヨーク $131.5 \times 10^6/\text{mL}$ (Fisch ら、1996) から、アイオアシティ $48.5 \times 10^6/\text{mL}$ (Nelson と Bunge、1974)、タイ $52.7 \times 10^6/\text{mL}$ (Aribarg ら、1986)、ナイジェリア $54.7 \times 10^6/\text{mL}$ (Osegbe ら、1986) に及ぶまで差がある。このような差異は、ヒトの精子の産生について地域的多様性が存在する可能性を示唆している。この多様性について理解を深めることは、環境的または職業的要因が精巣機能に及ぼす影響を明らかにする上で意義がある。

YoungLai ら (1998) は、1984～1996 年にかけてカナダの 11 大学機関を訪れた男性を対象に精液特性分析を実施し、その調査研究において、平均精子濃度 48.6 から $104.5 \times 10^6/\text{mL}$ の範囲で機関同士における有意差を見出した。一部の機関では平均精子数が調査期間中経時的に増加したが、他の機関では減少または不変であった。したがって、この調査研究は、地域的差異が存在するという仮説を支持しているだけでなく、地域的差異によって精液の質に影響を及ぼす因子の作用が大きく異なっていることを示している。

フランスのヒト卵子・精子研究・保存機関 (CECOS) 8 箇所にて受胎能を有する非限定的 4,710 名の精液供与者を対象に、平均精子濃度 (n) と精子総数 (N) とに有意差が存在することが示された (Auger と Jouannet、1997)。最高値 ($n = 103 \times 10^6/\text{mL}$ 、 $N = 398 \times 10^6$) はフランス北部リール、最低値 ($n = 86 \times 10^6/\text{mL}$ 、 $N = 259 \times 10^6$) はフランス南部トゥールーズにおいて見出された。すべての機関は大学病院内にあり、提供者募集と精液分析の方法には同一基準が採用された。年齢及び精液採取前禁欲期間の調整を実施した後も、8 機関同士の差は、やはり有意であった。

妊娠女性配偶者の同質集団の精液特性を比較し、精液質の地域差を測定するために特別設計された初の調査研究がこのほど欧州において完了した (Jørgensen ら、2001)。この横断研究 (cross-sectional study) において、コペンハーゲン ($77 \pm 66 \times 10^6/\text{mL}$)、エジンバラ ($92 \pm 63 \times 10^6/\text{mL}$)、パリ ($94 \pm 72 \times 10^6/\text{mL}$)、トウルク ($105 \pm 73 \times 10^6/\text{mL}$) から募集した受胎能を有する男性の平均精子濃度には有意差が認められた。平均精子総数においても、コペンハーゲン $276 \pm 240 \times 10^6/\text{mL}$ からトウルク $412 \pm 312 \times 10^6/\text{mL}$ まで同じ有意差が認められた。興味深いことに、この差異は、年齢、禁欲期間、調査実施季節の調整を実施した後も、やはり有意であった。ロンドン内の種々地区間 (Ginsburg ら、1994) パリ内の種々地区間 (Auger と Jouannet、1997) においても有意差が報告されている。

総じて、公表された報告のいくつかは、精子濃度あるいは精子の運動性と形態に反映されるような経時的精液質低下が少なくともある地域内において存在するという仮説を支持しているが、低下が世界規模であるという仮説は全く支持していない。地域間において精液質の有意な差異が強く示されてきた。しかしながら、これら知見について、生物学的重要性や潜在的原因は不明なままである。内分泌攪乱とのいかなる関連も、可能性は否定出来ないが、現時点では全くの推測にとどまる。

5.1.2.3 ヒト精子の質に影響を及ぼす可能性がある因子及び傾向研究で発生するバイアスの解釈。 たいていの精液の特徴として、精子濃度は個人間においても一個人においても大きく変わり得る。受胎能を有する男性における 10~90 パーセンタイル分布値には 10 倍の違いがある (Jouannet ら、1981)。この変動性の原因と受胎影響については、最近公表されている報告において活発に議論されている (Mees ら 1997、Auger と Jouannet 1997、Jegou ら、1999、Jouannet ら、2001、Weber ら、2002)。精子数に影響を及ぼし、変動性の説明にある程度なり得る要因は、次の 3 カテゴリーに分類される。

- 調査研究対象男性の特性に関連する要因
- 精液の分析、あるいはデータの分析の手法に由来する要因
- 外的要因に由来する、精巣機能に影響を及ぼす要因

最初の 2 カテゴリーに関連する要因を表 5.3 に列挙した。これら要因についての情報は、報告されている遡及的調査研究のほとんどにおいて得られておらず、データ分析の過程においてもほとんど考慮されていない。対照群の定義は特に不明瞭である。

遺伝的要因は、これまで述べられてきたような短経時的傾向を説明出来ないが、地域的変動の説明には用いられてきた。例えば、Y 染色体欠損は、精子形成が欠失する主要な原因として知られている (Ma ら、1993、Reijo ら、1995)。同様に、遺伝子の組成と活性の差異

は、健常男性間における精子形成の変動を少なくとも部分的に説明し得る。Y染色体遺伝子の多型（polymorphism）は、受胎能を有し、Yハプロタイプに準じて分類される、健常日本人男性の精子濃度に影響を及ぼしており（Kuroki ら、1999）、特定ハプロタイプをもつ男性比率は、人種的出身地によって変動することが示されている（Shinka ら、1999）。不妊の兄弟がおりながらも自身は受胎能を有する男性では、他の受胎能を有する男性よりも精子の数・質ともに劣ることが強く示されている（Czyglik ら、1986）。この観察は、ヒトの健常精子形成を担う明確な家系的要素を突き止めた初めての例であり、Auger ら（1995）によっても確認されている。17組の双子（一卵性双生児 11 組、二卵性双生児 6 組）を対象とした調査研究では、精子濃度、精子総数、精巣容積とに強い家系的共通性が示された（Handelsman、1997）。兄弟を対象としたこれらの調査研究において遺伝的影響と共有環境影響とを識別することは不可能であったが、精子の質的变化を比較した際に認められる変動の原因として、家系的要因を考慮すべきことを示唆している。受胎能を有するアフリカ及び東南アジア男性の平均精子数が極めて少ないことも、人種的要因が精子形成へ影響を及ぼし得ることを示唆している（Osegbe ら、1986、Aribarg ら、1986、Chia ら、1998）。しかしながら、入手可能データからでは、報告されている精子数の差異に対し、人種的要因、環境的要因、あるいは性感染症のような他の要因が、それぞれの程度の割合で寄与しているか判断出来ない。

表 5.3 環境中化学物質以外の、精液特性に影響し得る要因

集団特性	手法
出身地	精液採取方式
職業	精液分析方法
年齢	射精回数
過去の薬歴と病歴	禁欲期間
食、衣、喫煙習慣	分析技術者間・内の変動
ストレス	季節
受胎能	統計的手法
性的活発性	
熱に対する過剰曝露	

種々のあるいは単一の調査研究における精液値の比較から有効な結論を導き出すためには、分析されたサンプル規模及び精子形成の個人間変動の役割を正確に書き示す必要がある。時間的及び地域的な多様性を見積もるためには、極めて大規模な男性集団を要する（Berman ら、1996）。Carlsen ら（1992）が発表したメタ分析では、調査研究 12 件では 20 名以下の男性を対象とし、調査研究 29 件では 50 名以下の男性を対象としている。1994 年以降に発

表された健常男性を対象とした長期遡及的な調査研究 8 件では、年平均 50 名以下の男性が対象としている（表 5. 1）。このような状況では、調査研究上の微細な変動やサンプルの特性が経時的傾向に大きく影響してしまう（Auger と Jouannet、1997）。実験者や試験実施機関同士における違いが精液分析結果に及ぼす影響を小さく抑えることも大切である。先に述べた横断研究（Jørgensen ら、2001）にも参画している欧州の熟達 4 団体が実施した精度評価によれば、サンプル数 100 の場合、精子濃度平均値の 26%の差異は、信頼限界 5%で統計的有意と計算される。サンプル数 500 の場合は、18%の差異が統計的に有意となる（Jørgensen ら、1997）。集団の規模、集団の均質性、いくつかの要因の標準化が、地域間のデータ比較、経時的データの比較には重要となる（表 5. 3）。

公表された調査研究には一般的集団を代表するようなものはない（Handelsman、1997）。自発的ボランティアは、教育程度の高い人々であることが多い。あるいは、自分の受胎能に疑いを持っているために自己健康状態の情報を得るべく意欲的に参加している男性も多い。一般的集団における有効な評価を実施することは不可能ではあるが、軍における若年徴集兵、受胎能を有することが明らかな妊娠女性の配偶者、不特定精子提供者、精管切除術前に精子を凍結保存している男性、不特定不妊男性など、明確に区分可能な種々カテゴリーにおいて同じ傾向が存在するかどうかを調べることは意義がある。

表 5. 3 に列挙した方法上の要因は、ほとんどの研究において常に考慮されているわけではなくとも、注意深く扱う必要がある。例えば、一個人の精子濃度にも大きな変動性があるため、各被験者の射精数回分の平均に基づいて比較の方がより適切であろう。しかし、このやり方では、精子数の最高値を示す男性集団を結果的には選んでいる可能性がある（Auger ら、1995）。

年齢、禁欲期間、季節などの交絡因子に対する制御を統計分析に導入することによって、異なる機関や時期のデータをより良く比較することが可能になる。このような処置は、表 5. 1 に示したいくつかの調査研究において処置が講じられている。提示されている詳細が、補正值の算出に充分であることは稀ではあるが、そのような補正值がデータのより良い比較を可能にするのである。フランスの 8 機関において精液の質を比較した調査研究（Auger と Jouannet、1997）においては、年齢及び精液採取前禁欲期間によって説明されるデータ補正は、各機関同士の平均値及び中央値で表される特性変動幅を明らかに小さくした。このような要因は、種々集団のデータを比較するために、そして外的要因の影響を見積もるために、多要素回帰モデルに加えるべきである。

5.1.2.4 ヒトのホルモンと化学物質への曝露を示す科学的根拠. Sharpe と Skakkebaek (1993) の仮説は、遊離ホルモンが胚と胎児に到達することを前提としており、懐妊までの所要期間においてホルモン活性を有する薬物へ曝露すると後々の精子の質に影響することを予言するものである。DES への子宮内曝露が雄性生殖機能へ及ぼす結果は、Swan (2000) によって検討されている。DES を服用した母親の息子では生殖器官の異常発生率が高いが、精液の質に及ぼす影響については、調査研究において低下を認めた事例と認めなかった事例とがあり、見解が分かれている。受胎能については影響を受けないことが判明している (Wilcox ら、1995)。

DES 以外のエストロジェンあるいはプロゲステロン製剤に子宮内曝露し、1958～1963 年に生まれた児世代の受胎能が、フィンランドの男女 1,888 名を対象にし、同年代の 2,044 名を対照群とした遡及的調査研究において調べられた (Hemminki ら、1999)。この調査研究において、エストロジェンあるいはプロゲステロンへの子宮内曝露が児世代の受胎能に及ぼす有意な負荷は、結婚一年以内に子供をもうけた男性数が非曝露群よりも曝露群で少なかった以外、認められなかった。男性の精液の質は分析されなかった。

1990～1991 年に、カナダのカルガリーにある不妊クリニックを訪れた男性の精液を分析したところ、農業従事者 55 名に、精子の濃度と運動性の低下、精子奇形（細い頭部）率の増加が見出された。しかし、他の職業的要因影響と比較した場合、精子濃度に統計的有意差は認められなかった。仕事上の自覚ストレス度と精子の形態・運動性上の種々の異常とに有意な用量反応相関性が認められているからである (Bigelow ら、1998)。しかも、不妊クリニック来訪者全員が潜在的に異常精子をもつ可能性があるため、この報告は解釈が難しい調査研究となっている。もう一件の調査研究では、デンマーク農業従事者の精子濃度中央値について、農薬散布期前後の比較において有意な低値が見出されており、同程度の低値が農薬散布作業に従事しない対照群においても認められている (Larsen ら、1999)。

精液特性と精液中の環境中化学物質濃度との相関性を分析した調査研究 2 件が実施されている。Dougherty ら (1980) は、健常学生 132 名の精液において、精子数と PCBs 等有機塩素化学物質とに負の相関性を見出した。受胎能について様々な状態にある男性 170 名の研究では、精子濃度 $20 \times 10^6/\text{mL}$ 未満の試料において PCB 同族体濃度と精子運動性とに負の相関性が見出された (Bush ら、1986)。

5.1.2.5 精子の質と精巣機能についての結論. 公表データを広範に検討するとヒトの精子産生に時間的かつ地域的な多様性が存在することが示唆されるが、この現象が本当であるかどうか、もし本当であれば精子数減少が生殖能にどの程度の影響を及ぼすかを結論

することは出来ない。データを注意深く解釈すべきである。今日まで、公表されているほとんどの調査研究は適及的であり、時間的あるいは地域的な多様性の分析のためというよりも、他の意図（不妊夫婦や研究への提供）で応募してきた男性から得た報告データである。応募というものは、種々調査研究機関によって大きく異なり得る。その他、用いた分析方法や男性の特性によっては、多くのバイアスが結果に影響し得る。にもかかわらず、これらは、ほとんどの調査研究においてほとんど考慮されていない。明確に区分することが可能な集団を用いた断面研究が既に数カ国で取り組まれているが、これまでほとんどの国において取り組みがなされていなかった（Jørgensen ら、2001）。

これまで議論した通り、生物学的整合性と実験的な科学的根拠から、EDCs として作用する化学物質が精巣機能不全を引き起すという仮説が支持される。さらに、精巣がん（5.4.4 項）、そしておそらく雄性生殖器官の奇形発生（5.1.6 項）（精巣がんに類似した発達起源と発達影響を共有する発現上の結果）における発生率増加傾向は、精子の質など数々の結果に及ぼす EDCs 影響の生物学的整合性を説得力あるものにしている。しかし、エストロゲン剤である DES がヒト精巣機能には明確な影響を及ぼさないこと、及び他の化学物質曝露についても内分泌攪乱メカニズムが今日まで一例も示されていないことから、確固とした結論を引き出す前に更に研究を進める必要性が提起される。EDCs が精巣や生殖器官の発達に変化を与え得る出産前曝露及び有害影響が精子産生を欠損させてしまう可能性がある思春期後曝露の二時間点において、EDCs 曝露に関連した影響を分析する必要がある。

5.1.3 受胎能と生殖能

5.1.3.1 時間的、地域的傾向を明らかにする方法. 生殖能、受胎能、「精子の質」は、同じではないにもかかわらず混同されがちであるが、別個のパラメータである。精子の数と質とは、ある夫婦が子供をもうけるかどうかを必ずしも的確に予言するものではない。

「生殖能を有する夫婦」とは、一人以上の子供をもうけた夫婦である。受胎能とは、夫婦が子供を受胎する能力であり、妊娠に至るまでの所要期間によって評価されることが多い。

「懐妊までの所要期間」は、集団の受胎能を測る上で便利な疫学的指標である。大きな制約がある手法、対象群の受胎能の有無によるカテゴリー化は不要である。このモデルは、生殖に影響を与える化学物質の負荷を測定する上で、常に有効な手法として、実効性が検証されてきた。例えば、喫煙者と非喫煙者とについて妊娠までの所要期間の明らかな差を示している調査研究がある。（例えば、van der Pal-de-Bruin ら、1997）。

ヒト生殖は複雑であるので、不妊率が実際に毎年増加しているかどうかを判断することは困難である場合が多い。ヒトの受胎能の時間的、地域的傾向についての公表調査研究は少

ない。しかし、英国よりもフィンランドの夫婦の方が、妊娠までの所要期間が短いことが見出されており（Joffe、1996）、フィンランドにおいて精子数がより多いとする公表調査研究のほとんど（Suominen と Vierula、1993、Vierula ら、1996、Jensen ら、2001）と知見を同じくする発見となっている。精子の質が英国において低下していることが報告

（Irvine ら、1996）されている一方で、1961～1993 年に無避妊性交によって受精した全ての出産の懐妊までの所要期間について、英国の 16～59 才の集団を対象とした遡及的調査研究からは、受胎能の低下よりむしろ増加が示された（Joffe、2002）。母体エストロゲン濃度の指標として parity 指数と肥満指数が用いられているため、また軽度肥満母の初産男児であることが停留精巣と精巣がんのリスク因子として知られているため、これらの要因もまた受胎能力と生殖能力低下に関連するものと推察される（Joffe と Barnes、2000）。

1958 年に誕生後追跡調査された英国人集団を対象とし、代表サンプルを用いたコホート研究では、対象者誕生時における両親の年齢が懐妊までの所要期間に及ぼす影響が、種々の特徴（喫煙、肥満指数、身長、母親の出産経歴、社会階級）と合わせて、評価された。総計 1,714 名の男性と 2,587 名の女性について懐妊までの所要期間データが提供された。オッズ比（ORs）はすべて 0.9～1.1 の間におさまった。既に公表されている報告とは対象的に、妊娠中喫煙ですらも、成人としての女性の懐妊までの所要期間に何ら影響を示さなかった。従って、これらのデータでは、受胎能における異質性は、この研究で検討された要因の何れにも関連しないことが示唆された。これより、時間的特性とヒトの受胎能についての明確な全体像は見えてこない。

これらのデータは受胎能の不均一性が、この調査研究において調べられたどの要因とも関連しないことが示唆される。すなわち、時間的傾向とヒト受胎能に関しては、鮮明像が現れていない。

懐妊までの所要期間の差は、明確に区分された欧州 7 地域における将来予測的研究においても認められる（Juul ら、1999）。最も高い受胎能がイタリア南部とスウェーデン北部において認められ、最も低い受胎能がドイツ東部において認められる。懐妊までの所要期間の差は、体重、喫煙、性交頻度、性病の地域差の補正後も有意であった。懐妊までの所要期間が最も長いのはパリ、最も短いのはローマであったが、観察された懐妊までの所要期間差と男性要因とに関連を認めるだけの精子データは同欧州地域から得られていない。その後の欧州での調査研究では、コペンハーゲン（デンマーク）、パリ（フランス）、エジンバラ（スコットランド）、ツルク（フィンランド）における受胎能を有する夫婦の懐妊までの所要期間と精子の質とを比較している（Jensen ら、2001）。この調査研究から、交絡因子の補正後、夫婦が子供をもうける可能性がパリでは他の地域よりも低いことが確認され

たが、懐妊までの所要期間には差が認められなかった。差は、精子の質の地域差に由来するものではなかった。著者らは、低い参加率が選択上のバイアスとなった可能性について付記している。

スウェーデンでは、戸籍上の出生届の分析から、準受胎能を有する女性集団（1年以上たっても妊娠しない人々と定義する）が一般集団に占める割合について1983年の12.7%から1993年の8.3%へ減少が認められる（Akre ら、1999a）。減少は、結婚年齢に無関係であり、精子の質の傾向と関連する可能性はなかったが、スウェーデンにおける性病率と関連している可能性は高い。

有用性が期待される他の手法としては、家族計画を行うつもりのない人々の集団を対象にした全受胎能の検討がある。例えば、Hutterite とは生殖行動が年齢によって変化し難い群であるが、この集団において年齢別受胎能率低下が認められてきた（Nonaka ら、1994、Sato ら、1994）。この遡及的コホート調査研究から、1931～1935年コホートにはじまる全出生児数低下及びその後のコホートにおける持続的低下が明らかになった。遺伝的影響を除外できないが、人工薬等の背景因子、表に出ない産児調節行動も内分泌攪乱メカニズムとの明確な関連がないにもかかわらず、排除できない。

5.1.3.2 ヒトへの化学物質曝露の科学的根拠。 職業曝露は、受胎能に対する外的負荷を示す化学的根拠としてよく引き合いに出される（Schaumburg と Molsted、1989、Sitarek と Berlinska、1997、Feinberg と Kelly、1998）。化学物質等への職業曝露を扱った文献は、多く存在する。ここでは、EDCs に関連する可能性がある調査研究に限定して検討を行う。公表されている調査研究は、男性及び女性の職業による負荷に関連する。不妊症と診断された女性281名、分娩後の女性216名が比較されたケースコントロール調査研究では、農業従事歴のある女性に高い不妊リスクが認められた（Fuortes ら、1997）。農薬曝露した農民の受胎能と生殖能を調査するために、いくつかの疫学的調査研究が実施されてきた。オランダにおいて男性配偶者が果樹栽培者である夫婦43組を対象とした遡及的研究では、1978～1990年の間に91件の妊娠が確認された（de Cock ら、1995）。農薬への曝露は自己申告データから判断された。農薬曝露による有害影響は、主に散布期に子供をもうけようとした高用量曝露男性において顕著であることが見出された。受胎能の問題で往診した夫婦件数についても高用量曝露群で大幅な増加が見られたが、内分泌攪乱メカニズムとの明確な関連はなかった。不妊治療を受けた夫婦を対象とした職業曝露と精子の質との追加継続的ケースコントロール調査研究では、精子試料を提供した男性899名において、精液パラメータの欠損とベンゼン系有機溶媒曝露とに相関が認められたが、農薬曝露との相関は認められなかった（Tielemans ら、1999a）。しかし、男性配偶者が農薬に曝露し、体外受

精プログラムに参加した夫婦において、受胎率の有意な低値が認められた (Tielemans ら、1999b)。父親または母親の喫煙、カフェイン摂取、アルコール消費量、職業曝露等に対する補正を行っても、相関性にほとんど影響しなかった。

農業従事者の夫婦 2,012 組を対象とした遡及的調査研究においては、懐妊までの所要期間と種々農薬への曝露とに強い、あるいは一貫した相関性は認められなかった (Curtis ら、1999)。同様に、農薬曝露と農業従事者対照群を対象にデンマークとフランスで実施された大規模な調査研究においても、農薬曝露が懐妊までの所要期間に及ぼす影響は何ら示されなかった (Thonneau ら、1999)。これまで実施されてきた調査研究においては、内分泌攪乱との関連は全く示されていないが、ヒトの受胎能と受胎能は、人工化学物質曝露を受けるある職業群において低下しており、関連性を更に解明するためにメカニズム研究を実施する必要があると結論される。

職業曝露を受けた人々以外に、一般大衆よりも高用量曝露につながるような社会活動や余暇活動をしている人々もリスク群に含まれる可能性がある。ニューヨーク州の釣り人コホート研究において受胎能力変化が調査され、汚染された五大湖魚を食べることによる生涯 PCBs 曝露量が試算された (Buck ら、1999)。母親が 3～6 年間魚を食べ続けると、受胎能力の低値との相関関係が出る (オッズ比 0.75、95%信頼区間 0.59～0.91)。しかし、受胎能力と 7 年以上の魚食とには有意な相関関係は存在しなかった (オッズ比 0.75、95%信頼区間 0.51～1.07)。母親が月一度以上の魚食をすると、受胎能力の低値との相関関係が出るが (オッズ比 0.73、95%信頼区間 0.54～0.98)、父親の魚食あるいは父親か母親の生涯 PCBs 推定曝露量とには相関が認められなかった。これらのデータから、母親が PCBs 汚染魚を食べると受胎能力が低下することが示唆されるが、親の魚食について何らかの結論を引き出すには不十分である。

懐妊までの所要期間と PCBs や水銀に汚染された釣魚の摂食との関係について、他の研究者は上記と異なる結果を報告している (Courval ら、1999)。この研究では、PCBs と水銀の生涯曝露量を、魚摂食回数から試算した。懐妊までの所要期間の長期化は、父親の魚摂食回数が高値である場合に観察された (年魚摂食回数 1～114 回での調整 ORs は 1.4、115～270 回で 1.8、271～1,127 回で 2.8 であった)。最高魚摂食群のみににおいて、OR の 95% CI は 1.0 以内であった。女性の釣魚摂食量については関連が見出されなかった。これらのデータは、男性が魚を多く食べることと受胎の遅延とに弱い相関性が存在することを示唆する。

調査研究では摂食パターンが一定であり、魚汚染濃度が全期間を通して一定であり、常に同種魚が食され、個々の有害影響への感受性が調査期間中同じであるとみなしている点が

大きな弱点となっている。しかし、これらの調査研究からは、釣り人が魚による EDCs 影響の高リスク集団である可能性が示される。

食物中植物エストロゲンによる潜在的影響についても考慮すべきである。植物エストロゲン前駆物質含量が高いクローバーに富む牧草地でヒツジを飼育すると不妊が発生することが、昔から知られていた (Bennetts ら、1946)。更に新しい調査研究では、イソフラボン摂取量 45 mg/day に相当する大豆蛋白質を投与された閉経前健康女性において、正常な月経中期において認められる卵胞刺激ホルモンや黄体形成ホルモン濃度の上昇が抑制されるために起きる卵胞期延長によって月経周期の長期化が示されている (Cassidy ら、1994、1995、Lu ら、1996)。しかし、亜麻摂取者を対象とした別な調査研究において延長が報告されているのは、黄体期である (Phipps ら、1993)。

受胎能に事実上関連している化学物質曝露データは、限定される。新たな生殖工学技術を駆使することによって可能になるかもしれないことを一例と挙げるなら、人工授精をした女性の卵巣卵胞液から残留性有機塩素系化学物質を単離することである (Jarrell ら、1993a、1993b)。卵母細胞発達の極めて重要な期間において、そのような化学物質を単離することができれば、曝露及び潜在的影響の重用なバイオマーカーとなり得るであろう。

5.1.3.3 動物実験からの科学的根拠。 化学物質曝露が受胎能へ及ぼす潜在的ハザードを見出すために設計された動物実験プロトコールは多い。その一つである RACB (Reproductive assessment through continuous breeding : 連続飼育による生殖アセスメント) は、特に EDCs 検出のために設計されたものではないことを予めことわらねばならないが、広く用いられてきた。どちらの究極的測定 (精子数と解剖学的検査) が対象となる懸念 (受胎能) をより適切に予言するかを確認するために、RACB データベースに含まれる 72 化学物質データが評価された (Chapin ら、1997b)。マウス発情周期の長期化は産児数の低値との相関関係を示し、 F_0 よりも F_1 において相関は強く、対照群において相関は認められなかった。精子奇形率が 15%を超えるか、精子運動性が 37%を下回る場合は、受胎能が低下した。これらの推定は、モデルの精子数を含めた場合でも改善されなかった。精巣上体精子数、精子運動性、発情周期長、精巣重量、精巣上体重量は、生殖機能全体の完全な代用物ではないが、有用であることをデータは示唆している。精巣上体精子数は多くの調査研究で受胎能ときれいな相関関係を示しており、精巣上体精子数が 20%低下すると受胎能が低下した。これらの調査研究は被験物質が影響を与える標的器官を指し示しているが、内分泌攪乱が主要メカニズムとして関与して有害影響を与えているかどうかについて科学的根拠を与えるものではない。