

5.1.3.4 受胎能と生殖能についての結論. 懐妊の遅延と環境汚染物質への高用量曝露との相関性を以上の調査研究は、強く示している。しかし、ヒトの正常な生殖を変え、懐妊までの所要期間を長引かせ得るような一連の複雑な問題が数多く存在する以上、懐妊までの所要期間の変化と内分泌かく乱との相関関係については憶測の域を出ない。また、懐妊までの所要期間は、両配偶者の特性によっても違う (Weinberg ら、1994)。しかし、懐妊までの所要期間モデルは、精子の質の有意な地域差を検討する上で補強的科学的根拠を得るためには有用である。

5.1.4 自然流産

5.1.4.1 方法及び病理生物学. 自然流産の定義は、最終月経周期の初日から 20 週間であって胎児体重が 500 g 以下の時点でよく行われる生死判別以前での妊娠喪失である。自然流産発生率は、多くの妊娠が臨床的確認なしに流産していると仮定して、全妊娠の 50% と推定されている。初期胎児喪失を測定する上で困難な点については、別途検討する (Lasley と Overstreet、1999)。

よく知られた自然流産の原因は、大抵の場合、妊娠第一期における染色体異常である (French と Bierman、1972)。妊娠第二期での自然流産は、子宮の異常によることが多い。自然流産のリスク因子は、母親高齢、出産回数の増加、父親の高齢、過去の自然流産、化学療法のような治療薬、放射線や麻酔薬への曝露等である。タバコやアルコールへの曝露も単独または複合的に負荷となり得、コカイン等の薬物乱用も胎児有害影響に相関性を有し得る (Arbuckle と Sever、1999)。

環境が自然流産に及ぼす影響を突き止めることは困難である。最近の総説 (Arbuckle ら、1999) が、農薬曝露と自然流産との関連性を調べる上での諸問題を概論しているが、手法の大幅改善が必要であることが示されている。他の化学物質曝露の場合と同様に、多くの批判が当てはまる。女性曝露の種類、そのような曝露を血液の化学分析によって確認すること、サンプル規模、低参加率からの選択バイアス、自然流産経験者及び対照者の記憶における不十分な判別差、妊娠時診断における事例確認率、不十分な妊娠確認、過去の自然流産について対象が不十分であることに、データの乖離が存在する。また、多くの農薬について、流産との関係は調査研究がなされてこられなかった。今日までのほとんどの調査研究においては、影響と関連性を示すような曝露濃度の測定がなされていない (Arbuckle ら、1999)。

5.1.4.2 ヒトにおける化学物質曝露の科学的根拠。 農薬曝露の中ではフェノキシ系除草剤が最もよく研究されている。Ashengrau と Monson (1989、1990) は、父親の 2,4-D 曝露が流産リスクを増加させることを示した。DBCP については、男性不妊との関連が最もよく示されてきたが、自然流産との関連も認められている (Potashnik ら、1984)。有機塩素系農薬に曝露した作業者の妻に自然流産と死産リスクの高値が示された (Rupa ら、1991)。インドにおいて流産及び死産を起こした女性群では、DDT 濃度が通常よりも高かった (Bercovici ら、1983、Saxena ら、1983)。また、有機塩素系農薬とカーバメート系農薬は、胎盤を通過し、おそらく胎児死亡の原因となり得る (Arbuckle と Sever、1999)。

Savitz ら (1997) は、1986 年のカナダ農業国勢調査におけるオンタリオ州農家夫婦 1,898 組での妊娠例 3,984 件を対象に影響を分析した。男性の農薬曝露は、3ヶ月間の受胎前 window time での体験を基にした。チオカルバメート、カルバリル、未分類農薬を使用したとの報告と相関する自然流産率の増加が観察された。また、トリアジン系とりわけアトラジンや、2,4-D の使用と早産リスクの高値との相関関係もあった。

若年期に HCB 曝露し、重篤な晩発性皮膚ポルフィリン症になった女性を対象に、約 40 年間の追跡調査が行われた。生存者の多くに依然として HCB が残留していた。これら女性の生殖影響を検討していく中で、血清 HCB 濃度の高値と自然流産発生率の高値との関連は、予期しない発見であった。この発見を、2 対照集団を含む集団に基づいた手法によって評価した。全観察を対象とした場合には影響が存在し、検出下限以下濃度においても影響を測定できることを示された (Jarrell ら、1998)。これらの知見は、将来の調査研究において確認していく必要がある。

上記例のいずれにおいても、農薬曝露と自然流産との因果関係は強く示されず、また、内分泌かく乱メカニズムも確定されなかった。しかし、多数の農薬にエストロゲン様作用、抗アンドロゲン様作用あるいは抗プロゲステロン様作用が見られている (第 3 章、3.12 項)。自然流産との関連から最も興味を持たれるのは、ヒト妊娠における着床と維持に極めて重要なプロゲステロンに対し作用する化学物質である (Csapo ら、1976)。黄体除去によるプロゲステロン産生の阻害 (Csapo ら、1976)、マイフェプリストン (RU-486 ; Scheepers ら、1999) などの抗プロゲステロン剤投与によるプロゲステロン機能の阻害は、自然流産を引き起し得る。また、高用量エストロゲン、すなわち「翌朝のピル」が非避妊性交後の着床を妨害することも、よく知られている。これらの知見は、環境中化学物質が流産を誘導する理論上のメカニズムを示唆しているが、用量について考察した場合、低濃度の環境中化学物質への曝露が影響を有する整合性については、蓄積が起きない限り疑いが残る。

5.1.4.3 動物実験からの科学的根拠. この分野では、動物とヒトの HCB データ比較に関心が持たれている。Foster ら (1995) は、サルに HCB を *in vivo* 投与すると、黄体期の血清プロゲステロン濃度が減少することを示した。卵巣か副腎でのステロイド代謝機能低下が関与しているかもしれないが、メカニズムについては不明である。黄体期の血清プロゲステロン濃度を低下させ生存胎児数を減少させることによって、HCB が内分泌かく乱化学物質として機能している可能性がある。この化学物質の脂質中での残留性を考えれば、女性に長年認められる影響が説明できる (5.1.4.2 項参照)。

齧歯動物の着床前流産に EDCs が及ぼす影響は、脱落膜細胞反応モデルの範囲内で研究されてきた (Cummings、1993)。このモデルでは、妊娠 1～8 日ラットに被験物質を投与し、妊娠 9 日に剖検し、着床部位数を記録する。哺乳類ステロイド産生を変化されることが知られているイミダゾール系抗菌剤ケトコナゾールが、着床部位数を低下させることが示された (Cummings ら、1997)。脱落膜細胞反応は、ケトコナゾールが誘導する血清プロゲステロン濃度低下に同調して阻害された。卵巣摘出ホルモン置換ラットではケトコナゾール影響が見られないことから、ケトコナゾールの脱落膜細胞反応への影響は、血清プロゲステロン濃度低下に直結するような卵巣ステロイド産生への直接的影響を経由していることを、これらのデータは解明している。すなわち、EDCs が初期流産に何らかの役割を果たすような潜在的メカニズムを提供しているといえる。

5.1.4.4 自然流産についての結論. まとめとして、環境中化学物質曝露が自然流産発生率に及ぼす負荷に関する知見には、根本的な矛盾が存在する。一層厳密な手法を用いた疫学的調査研究が必要であるが、初期流産を検出することは、今後とも容易ではないであろう。初期流産は、後に臨床確認される自然流産よりも関連性が高いものである可能性がある。

5.1.5 性比

5.1.5.1 性比の経時傾向. 性比は、男性出生数を女性出生数で除した数値と定義されている。また、性比は、集団健康分析において有力な監視マーカーとして提案されてきた (Davis ら、1998)。性比が正常であれば長期間一定であり続けることが重要な前提となっている。しかし、集団を対象とした一層長期に渡る調査研究からデータが得られれば、この直感的見解が覆る可能性もある。

性比低下 (男性数の減少) は、カナダ (Allan ら、1997)、米国 (Allan ら、1997、Scialli

ら、1997) オランダ (Pal de Bruin ら、1997)、デンマーク (Møller、1996) などの多くの地域において記録されている。スウェーデン、ドイツ、ノルウェー、フィンランドにおける明らかな性比低下も追加情報から示される (Møller ら、1996、1998)。性比低下は、ラテンアメリカ諸国においても認められている (Feitosa と Krieger、1992、1993)。対照的に、性比上昇傾向がイタリア、ギリシャ、オランダにおいて報告されている (Astolfi と Zonta、1999)。

1970～1990 年にわたる 20 年間の性比低下の程度が北米で試算されており、この期間カナダでは約 8,000 名、米国では約 35,000 名、男性数が女性数を下回っていた (Allan ら、1997、Scialli ら、1997)。しかし、この問題に対応するには、大規模集団を対象とした調査研究が必要であることが付記されるべきである。Allan ら (1997) の調査研究では、 α 値 0.05、 β 値 0.9 となるような顕著な減少を検出しようとするならば、20 年間の生産児 470 万人を対象とする必要があると算定した。集団を対象に性比傾向を調べた調査研究においては、このような検出力を伴うことを忘れてはならない。

国内に性比の人種差が存在する場合もある。米国で 1969～1995 年間に生まれた生産児を対象にした性比経時傾向の回帰分析 (Marcus ら、1998) から、調査対象 27 年間に於いて白人の性比が有意 (OR、0.993 ; 95% CI、0.9919～0.9952) に低下していることが判った。対照的に、同期間の黒人の性比が有意 (OR、1.0208 ; 95% CI、1.0162～1.0254) に上昇していることが判った。

この影響が全国を網羅した集団においては均質ではないことにも関心がもたれた。Allan ら (1997) の研究においては、性比低下はカナダ東部で最も顕著であり、大西洋側の州とケベックでの性比は最低値であった。また、Astolfi と Zonta (1999) は、イタリア大都市における出生時性比傾向を非大都市部との比較から検討した。この調査研究では、大都市の生産児男子に、非大都市部での高値傾向と比較して有意な低値傾向が存在した。米国においても 9 地域中 4 地域 (東北中部地区、西北中部地区、南大西洋地区、太平洋地区 ; Allan ら、1997) で有意な低値が認められるような分布上の多様性があった。

5.1.5.2 ヒト化学物質曝露に由来する科学的根拠。 性比変化要因についてのデータは少ないが、外的影響がそのような変化に関連するという明らかな科学的根拠が存在する。これらは、医学的、職業的、環境的要因の 3 群に分類される。性比低下を示すあるいは示唆すると報告されている医学的要因は、高齢の両親、体外受精、排卵誘導、非ホジキン病リンパ腫、肝炎、多発性硬化症などである (Ruder、1985、James、1976、1980、1994、1995a、1996、1997)。

受精時における両親のホルモン状態を重く考慮せねばならないと、受精時の現象調節に関する理論では提唱されている (James, 1986)。この理論は、臨床的に観察される事項と合致する。例えば、クロミフェン・クエン酸塩による女性の排卵誘導では、男子の出産が少ないという多くの報告がある。これらについては、大規模メタ分析において最近まとめられた (Jarrell ら、1993a, 1993b)。この排卵誘導が関与する過程は、定常状態でのホルモン恒常性を明らかに阻害した。排卵誘導後の性比に認められる変化は、薬物自身の直接的影響や内分泌環境を変化させることによって生じた影響からの、薬理学的あるいは毒性学的濃度での内分泌かく乱作用に由来する可能性があった。もう一つの関連観察事項として、受胎試行中の男性にテストステロンを投与した際に性比上昇 (男性の増加) が報告された (Sas と Ezollosi, 1980)。サンプル規模が小さいが、この発見はエストロゲン:アンドロゲン相対バランスと矛盾しない。

受胎能低下、精巣がん、性比変化の基盤をなす共通メカニズムが提唱されている (Jacobsen ら、2000)。この調査研究は、1945～1980 年に生まれた全デンマーク人男性を対象とし、精巣がん、受胎能低下、性比とに何らかの相関関係が存在するという仮説を検討したものであった。1960～1993 年に男性 3,530 名に精巣がんが発生し、同期間に生まれた男性は 1,488,957 名とその生物学の子孫とが対照群として用いられた。精巣がんにかかった男性の受胎率は対象群よりも有意に低く、性比も有意に低かった (1.053 に対し 0.957)。受胎能低下は、非精上皮腫瘍タイプの男性において一層顕著であったが、性比低下は腫瘍の組織学的タイプとは無関係であった。このような異常が現時点ではまだ未解明な生物学的メカニズムにより関連しているという推測をデータが支持している、と著者らは結論している。

一般集団における原因と影響との相関性を立証するのは困難であるが、人工化学物質への職業あるいは事故曝露の調査研究から得られた科学的根拠は、内分泌かく乱メカニズムの介在がまだ示されないまでも曝露が関与している可能性を示している。ある特定の職業曝露には、性比の変化との有意な相関が認められている。農薬 DBCP に曝露した男性には、精子の有意な低下と、受胎能の深刻な低下が認められ (Goldsmith, 1997)、DBCPC に曝露した配偶者をもつ女性から生まれた男児数に有意な低下をともなうものであった (Potashnik ら、1984)。曝露前の同一男性を対象とした男子出生比率は 0.5 であった。おそらく内分泌系が介在しないキレート化メカニズムによって精子を担う Y 染色体への傷害が提唱されているが (Goldsmith ら、1984)、この化学物質が性比を変化させるようなメカニズムの完全解明には至っていない。有機塩素系化学物質への職業曝露についてもまた性比を変化させることが示唆されている。1978～1990 年の出生児を対象としたオランダでの調査研究で

は、男性が殺虫剤に曝露する職場に勤務する場合、女子誕生傾向があることが明らかとなった (de Cock ら、1995)。抗アンドロジェンの農薬であるでビクロゾリン曝露の関与も認められた。(Zober ら、1995)。性比変化との関連が報告されて他の職業曝露としては、アルミ業界におけるカーボン設置者、陰極設置者、カーボン交換者としての業務 (Milham ら、1973)、廃麻酔ガスへの曝露 (Wyatte と Wilson、1973) などがある。無機ホウ酸塩、アルコール、鉛、有機溶媒 (Dodds と Armson、1997) についても性比変化が報告されている。高度に汚染されたスコットランドの住宅地を対象とした5件の遡及的研究からも体内曝露が性比を変化させる科学的根拠が得られている (Williams ら、1992、1995)。関与する汚染物質としては、1975～1983年におけるスコットランドのアクロン精錬所、鉄鋼製造工場、焼却施設からの排出物も該当した。しかし、これら農薬も含めた職業あるいは環境曝露のいずれについても、影響が内分泌系媒介である科学的根拠は今のところない。

環境曝露が性比に影響を及ぼし得ることには、イタリア、セベソの化学工場爆発事故によって高用量 TCDD (2, 3, 7, 8-テトラクロロジベンジル - *p*-ジオキシン) 曝露した集団を対象とした疫学的調査が更なる科学的根拠を与えている (Mocarelli ら、1996、2000、Signorini ら、2000)。1976年の爆発は数キログラムに相当する TCDD を拡散させるような巨大な雲を放出した。TCDD の第一半減期に相当する 1977年4月から1984年12月の間に、最大の曝露を受けた人々において性比の減少が認められた (女兒48名、男児26名)。血清 TCDD 濃度が最も高い両親における影響が最も大きかった。事実上、血清 TCDD 濃度が最高の9組の夫婦からは一人の男子の出産もなかった。最近の報告では (Mocarelli ら、2000)、父親の体重当り 20 ng/kg を下回る値から血清 TCDD 濃度増加にともなう女兒出産確率の増加 ($p=0.008$) が認められた。更に、TCDD 曝露時に19歳以下であった父親は、男児よりも女兒をもうける可能性が有意に高かった (性比 0.38、95% CI、0.30～0.47)。この調査研究の規模は、同チームによる当初の調査研究よりもはるかに大きなものであるが、この種の研究としてはサンプルサイズがまだ小さい。この調査研究は、男性239名と女性296名を対象にして実施され、1977～1996年の間に対象者から女兒346名、男児328名が生まれた。この期間に調査が実施された理由は、1985年にこの集団の性比が予想レベルにまで戻ったからである (Needham ら、1997)。しかし、これらの知見について留意すべきは、少人数を対象としたもので、裏付調査がなされているわけでもなく、カザフスタン TCDD 汚染地域 (Hooper ら、1998) や台湾での汚染料理油摂取による高用量 PCBs 及び PCDFs 曝露者 (Rogan ら、1999) に認められるような性比変化も認められない点である。これらすべての調査は、潜在的なサンプル選定バイアスを受けており、しかも結果についても極めて小さいサンプルサイズによるものである。TCDD によって誘導される性比変化のメカニズムについては全く解明されておらず、他の TCDD 調査研究において内分泌的变化が関与すると仮定されているが確認はされていない。関連報告では、TCDD 同様に AhR に結合する HCB について、性

比低下と相関性をもつ可能性があるとされてきた (Jarrell ら、2000)。

5.1.5.3 動物実験からの科学的根拠. 動物においては、外的要因が内分泌かく乱作用を介して性比に影響を及ぼしている可能性がいくつかの知見から示唆される。Vandenberg と Huggett (1994) は、マウスについて母動物子宮内での位置が児動物の性比に影響することを示した。この知見には、母動物の AGD とに相関性を示した。子宮内で 2 匹の雄には含まれた雌 (2M) の AGD は、雄に隣接しない雌 (0M) よりも長いことが示された。初産における雄性比は、2M 母動物では 58%、1M 母動物では 51%、0M 母動物では 42%であった。この傾向は、2 回目の出産においても同様であった。異なる子宮内位置から生まれた母動物の産児数には変化はなかった。

二点目としては、雄雌胎児の成長速度には差が認められる。これまで調べられてきたほとんどすべての生物種において、雄胚は、雌胚よりも早く胚盤胞段階に進む。このことから、着床時における子宮内識別のメカニズムが提示されるかもしれない。その他の研究では、XX と XY との哺乳動物胚には細胞成長や分裂速度に差が存在することを示しており (Tsunoda ら、1985)、その差異には Y 染色体との相関性を示した (Burgoyne、1993)。成長速度の差は、マウス (Burgoyne、1993)、ラット (Scott と Holson、1977)、ヒト (Pederson、1980) においても観察された。このような雌胚より早い雄胚の成長は、着床前にも認められる (Pergament ら、1994)。

5.1.5.4 性比についての結論. 動物を対象とした調査研究における限られた科学的根拠から、子宮内での内分泌作用に性比変化の原因となるような現象があることを示唆している。雄雌胚での成長速度の差についての観察から、エストロジェン、抗エストロジェン、抗アンドロジェン作用が性間差が生じる負荷をもつようなメカニズムを提起している。例えば、子宮に結合して抗エストロジェンとして作用するクロミフェン・クエン酸塩 (排卵誘導の一種) は、成長速度がより速い雄胚に対しては毒性影響を示す可能性がある。

しかし、生物学的整合性が最も調べられている分野は、これまで述べて来たような経時的傾向と環境中化学物質とが、どのような相関関係にあるかについてである。環境中に存在する内分泌かく乱化学物質は、弱いながらも長期に及ぶ影響を生物組織に対し及ぼしている。しかし、このような影響は、薬理学的な排卵誘導時に起こる極度なホルモン状態のかく乱とは全く異なる。Vartianen ら (1999) による最近の報告では、さらに留意すべき点について言及されている。フィンランドにおける分析を 250 年に延長したところ、性比変化は、いかなる環境中化学物質曝露よりも以前から起きていることが示唆された。このことから、ある種広範な環境曝露の発生とに見出される最近の関連性は、分析期間があまりにも短いことに起因する誤認識であった可能性が指摘される。が、性比変化が EDCs 曝露影

響の結果であり、一般的社会傾向であることを示唆するだけの限定的な科学的根拠は存在する。また、性比の軽微な低下が、20世紀において上昇気味だった性比に対する再平衡現象や医療の進歩を反映しているのではないか、というような種々仮説が存在する (James、1995b、1998)。内分泌作用をもつ化学物質が性比に影響を与えるとする仮説に対しては、性決定、着床、胚子形成に関連するメカニズムについて更なる調査研究が必要である。

5.1.6 雄性生殖器官の奇形

5.1.6.1 雄性生殖器官の発達。 哺乳動物種においては、履行されない性表現型は、雌となる。すなわち、表現型上の雄性では一連の全行程が発動し協調しながら雄性生殖器官と付随する二次性徴を発達させていく。発現すべき遺伝子や正常時に作用するホルモンが機能しないと、雌の表現型となる。正常発達を担う重要な影響についての知見の多くは、多様な遺伝的及び遺伝子ノックアウト/過剰表現の研究から得られている。そのような研究においては、特定遺伝子の欠落あるいは過剰表現と雄性生殖器官の発達不全とに関連性が認められている。生殖腺が胚内の生殖隆起線から成長する場合、潜在的に雌雄いずれかの経路をたどる。雄になるための決定的要因は、性決定遺伝子 (sry) の発現である。この遺伝子の発現に続き、胎児性腺を精巣に発達させるようなカスケード的な事象の数々を引き起す (Berta ら、1990)。雄性生殖器官の正常な分化に関与する遺伝子は、これ以外にも steroidogenic factor 1 (Ikeda、1996、Parker ら、1996)、DAX-1 (Guo ら、1995、Parma ら、1997)、種々の homeobox 遺伝子 (Lindsey と Wilkinson、1996、Pellegrini ら、1997) などがあるが、これらに限定されるものではない。

胎児生殖腺では、セルトリ細胞の発達が生殖器官の発達を左右する上で大きな役割を果たしている。セルトリ細胞は、ミューラー阻害物質を産生 (Behringer、1995) する。この物質は、子宮、輸卵管等を形成する雌性構造 (ミューラー管) の除去を開始する。また、セルトリ細胞は、アンドロジェン (テストステロン) 合成部位であるライディッヒ細胞の正常な発達を調節する。次いで、ライディッヒ細胞は、精巣上体形、輸精管、精囊の発育に重要な役割を果たす。5 α 還元酵素作用によって生成するテストステロン代謝産物の DHT は、前立腺及び外性器の形成に決定的な役割を果たすことが判明している。齧歯動物においては、これら事象のほとんどが妊娠後期 (ラットでは妊娠 12~20 日) に起こるのに対して、ヒト胎児の場合には、妊娠第一期に起きる。表 5.4 において、ラット及びヒトでの雄性生殖器官発達の様々な予定時期を示す。

表 5.4 雄性生殖器官発達の予定時期：ラットとヒトの比較

ラット	ヒト	事象
妊娠 8～10 日	4 週間	精子細胞が mesonephros 内側面に移行する。
～12 日	5 週間	セリトリ細胞及び間質細胞の前駆体と共に、柔組織に移動する。
～14 日	6 週間	上記過程が完了する。
	7 週間	性索が発達を開始する。セルトリ細胞の確認可
18 日	8 週間	ミューラー管が退行を開始する（ミューラー阻害物質の影響）。
	8 週間後半	ウオルフ管が発達を開始する（テストステロン）。アンドロゲン分泌の開始
	9 週間	ウオルフ管から精嚢が派生する。
	10 週間	外性器が雄性化を開始し、妊娠末期まで持続する（DHT）。
19 日	11 週間	泌尿生殖器腔壁から前立腺形成する（DHT）。
	13 週間	血清 FSH 濃度が上昇を開始する
	13 週間	血清 LH 濃度が上昇を開始する
21 日	40 週間	誕生
生後 15 日	12 年	セルトリ細胞が分裂を停止する。最初の精子細胞出現する
±22 日	妊娠最終期	精巣下降

5.1.6.2 実験プロトコールが雄性発達に影響する化学物質を検出する能力。 発達毒性の調査研究において最近まで採用されてきた実験プロトコールでは、妊娠末期（例えば、ラットでは妊娠 16 日目以降）は、普通は曝露期間から除外されて解釈されてきた。従って、母動物に非残留性の化学物質については、雄性生殖発達への潜在的影響が出産直前の胎児の検査では見落とされてきた可能性がある。試験ガイドラインは、曝露を着床から妊娠直前までの発達期間を押さえるべく、曝露を延長する方向で目下改定中、または改定済みである。

多世代及び他の調査研究プロトコールでは、曝露の最重大時期を押さえているため、雄性生殖器官発達への内分泌作用化学物質の影響を検出する機能を備えている。しかし、現在ホルモン状態に特に感度が高いことが知られている追加的なエンドポイントが、これらの試験プロトコールに組み入れられるようになったのは、最近のことである（US EPA、1998a、1998b、US FDA、1999、OECD、1999a、1999b）。ほとんどの育種プロトコールでは、雄妊孕能、産児数、性比を提示しているが、外因性内分泌作用化学物質へ敏感に応答する正常な雄性生殖器官発達の指標として、特に AGD、胸部乳房量/乳頭の保有、包皮分離の測定などの新しいエンドポイントが、加えられている。通常の生殖試験におけるラット新生児の雌

雄鑑別は、性突起と肛門間の距離の観察により行われている。雄の場合には、この距離が雌の約2倍であり、これは動物におけるアンドロジェン状態の機能を反映している。このエンドポイントは、処理によって変化し得るものであり、通常は生後1日目において容易に測定可能である。ADGは、新生児の大きさも反映するので、新生児の体重をデータ分析における共変量とみなす必要がある。齧歯動物の標準的な雄新生児では、胸部乳頭原基はDHTの影響によって退行する。発毛（通常は生後14日目付近）以前の新生児検査及び乳房量と乳頭の計数もまた、その動物のホルモン状態の指標となる。例えば、古典的抗アンドロジェン剤であるフルタマイドは、すべての雄児を、胸部乳頭を有する表現型上の雌にしてしまう（第3章3.12.2.1項）。包皮剥離は、アンドロジェンによるアポトーシスの後に陰茎亀頭部から陰茎包皮が剥離する変化であって、齧歯動物雄の発情期を示す指標の一つである。包皮分離は、体重変化にはあまり影響を受けないエンドポイントである。著しい遅延や早熟化は、被験動物におけるアンドロジェン状態の変化を示すものである。

5.1.6.3 動物実験からの科学的根拠. 最も重要な発生期間においてエストロジェン及び抗アンドロジェン様化学物質に曝露した場合の有害影響については、現在、実験動物を用いた多くの調査研究から多くの科学的根拠がある。雄性生殖器官発達期においてE₂等のエストロジェン様化学物質曝露によって引き起される影響には、精巣及び精巣上体重量の低値、精子数と運動性の低値、前立腺重量の高値、発情期の遅延などがある。抗アンドロジェン剤を発達期に曝露した場合の主要な発現影響は、AGDの低値、尿道下裂、乳頭の保有、精巣及び付属性腺重量の低値、精子生成の低下などである。

出産前後の期間に内分泌かく乱化学物質に曝露した雄実験動物への影響例を、表5.5にまとめる。実験動物の雄性生殖器官発達に影響を与え得る内分泌作用を持つ事が知られている化学物質についての更に詳細な議論は第3章（3.12項）で行う。

表 5.5 出産前後期間に内分泌かく乱化学物質に曝露した雄実験動物における内分泌影響例*

化学物質	作用機構	動物集団 及び曝露期間	用量と経路	影響**	文献
E2	ER アゴニスト	ラット 一世代	餌中濃度 0.05-50 ppm (0.003-4.12 mg/kg/d)	10、50 ppm：精巣・精巣上体重量の低値、精巣・精巣上体の萎縮、精細管の萎縮、精子数・運動性の低値、セリトリ細胞数には影響なし	Biegel ら、1998 Cook ら、1998
E2	ER アゴニスト	マウス 妊娠 13-19 日目	25-500 μ g/mouse 皮下注射	25、100 μ g：前立腺重量の高値	Welshons ら、1999
EE2	ER アゴニスト	マウス 妊娠 0-17 日目	0.002-200 μ g/kg/d 経口	0.02-2 μ g/kg/d：前立腺重量の高値	Thayer ら、2001
DES	ER アゴニスト	マウス 妊娠 11-17 日目	0.002-200 μ g/kg/d 経口	0.02-2 μ g/kg/d：前立腺重量の高値	Vom Saal ら、1997
BPA	微弱な ER アゴニスト	マウス 妊娠 11-17 日目	2、20 μ g/kg/d 経口	2、20 μ g/kg/d：前立腺重量の高値	Nagel ら、1997
NP	微弱な ER アゴニスト	ラット 生後 1-18 日目	0.08-8 mg/kg/d 腹腔注射	0.8 mg/kg/d：精巣・精巣上体・精・前立腺重量の低値 8 mg/kg/d：AGD の低値、停留率丸、精細管未分化、精子数・運動性、受胎能の低値	Lee、1998 Lee ら、1999
メトキシ クロル	代謝物は ER ア ンタゴニスト、 AR アゴニスト	マウス 妊娠 11-17 日目	20、2,000 μ g/kg/d 経口	20、2,000 μ g/kg/d：前立腺重量の高値	Welshons ら、1999
メトキシ クロル	代謝物は ER ア ンタゴニスト、 AR アゴニスト	ラット 一世代	25-200 mg/kg/d	25 mg/kg/d：生育低下 50 mg/kg/d：尾側精子数の低値 100 mg/kg/d：発情期の遅延	Gray ら、1989
メトキシ クロル	代謝物は ER ア ンタゴニスト、 AR アゴニスト	ラット 妊娠 14 日目～ 生後 21 または 42 日目	5-150 mg/kg/d 強制経口	50 mg/kg/d：生育低下、発情期の遅延、精巣・精巣上体・精囊・前立腺重量の低値 150 mg/kg/d：尾側精子数の低値、精子運動性の低値	Chapin ら、1997a
DDT	ER アゴニスト	マウス 妊娠 11-17 日目	18、180 μ g/kg/d	18、180 μ g/kg/d：萎縮精巣、攻撃行動の変化、縄張り行動の変化	Vom Saal ら、1995 Palanza ら、1999

化学物質	作用機構	動物集団及び曝露期間	用量と経路	影響**	文献
p, p' - DDE	弱いARアゴニスト	ラット 妊娠14-18日目	10、100 mg/kg/d 強制経口	100 mg/kg/d : AGDの低値、乳頭残存、尿道下裂、前立腺・陰茎亀頭・尾側精巣上体重量の低値、前立腺萎縮と前立腺炎	Kelce ら、1995 You ら、1995 Gray ら、199b
ピンクロゾリン	代謝物はARアンタゴニスト	ラット 妊娠14日目～ 生後3日目	3-200 mg/kg/d 強制経口	3 mg/kg/d : AGDの低値、乳頭残存 50 mg/kg/d : 陰茎裂と尿道下裂、鼠径部上精巣、陰囊、精巣上体肉芽腫、精子数・受胎能の低値 100 mg/kg/d : 付属性腺の萎縮または消失	Gray ら、1994、 1999a
プロシミドン	ARアンタゴニスト	ラット 妊娠14日目～ 生後3日目	25-200 mg/kg/d 強制経口	25 mg/kg/d : AGDの低値 50 mg/kg/d : 乳頭残存、尿道下裂、陰囊、精巣・精囊重量の低値、前立腺萎縮と前立腺炎	Ostby ら、1999 Gray ら、1999b
リニユロン	ARアンタゴニスト	ラット 妊娠12-21日目 妊娠14-18日目	12.5-50 mg/kg/d または 100 mg/kg/d 強制経口	12.5 mg/kg/d : 乳頭残存、精巣形成不全、 100 mg/kg/d : AGDの低値、乳頭残存、尿道下裂、精巣・精囊・陰茎亀頭・尾側精巣上体・精巣上体重量の低値、精巣・精巣上体萎縮	Gray ら、1999b Lambright ら、2000 McIntyre ら、 2000a、2000b
リニユロン	ARアンタゴニスト	ラット 一世代	10-40 mg/kg/d 強制経口	40 mg/kg/d 発情期の遅延	Gray ら、1999b
フタル酸ジブチル	胎児精巣T低下	ラット 継代	餌中濃度0.1-1% (50-800 mg/kg/d)	餌中濃度1% (800 mg/kg/d) : 精巣縮退、精巣上体の欠損・未発達、精子細胞数の低値、交尾・受胎能の低下	Wine ら、1997
フタル酸ジブチル	胎児精巣T低下	ラット 妊娠11-21日目	餌中濃度0.5-2% (330-660 mg/kg/d)	餌中濃度1% (555 mg/kg/d) : AGDの低値、停留精巣	Ema ら、1998

化学物質	作用機構	動物集団及び曝露期間	用量と経路	影響**	文献
フタル酸 ジブチル	胎児精巣 T 低下	ラット 妊娠 3 日目～生 後 21 日目、また は妊娠 12-21 日 目	100-750 mg/kg/d 強制経口	250 mg/kg/d : AGD の低値、乳頭 残存、尿道下裂、発情期の遅延、 精巣上体の消失・未発達、精細 管萎縮、精子生産能の低下 500 mg/kg/d : 精巣重量の低値、 前立腺・精囊の消失	Mylchreest ら、 1998、1999 Gray ら、1999b Mylchreest ら、 2000
フタル酸 ジエチル ヘキシル	胎児精巣 T 低下	ラット 妊娠 14 日目～ 生後 3 日目	750 mg/kg/d 強制経口	AGD の低値、乳頭残存、尿道下 裂、陰囊、精巣・前立腺・陰茎亀 頭・尾側精巣上体・精巣上体重 量の低値、精巣・精巣上体の萎 縮	Gray ら、1999b Parks ら、2000
2、3、7、 8-TCDD	AhR アゴニスト	ラット 妊娠 15 日目	0.05-1 μg/kg	0.05 μg/kg : 精子数の低値 0.2 μg/kg : 発情期の遅延 1 μg/kg : AGD の低値	Gray ら、1997a、 1997b

*引用した低用量影響のいくつかについては、他の研究者（記載なし）による影響確認が不可能であった

** 本欄の用量は、影響発現が認められた最低用量を示す

T 低下：テストステロン生合成の低下

5.1.6.4 尿道下裂及び停留精巣.

5.1.6.4.1 既知リスク因子. 精巣の陰囊への下降不全（停留精巣）に関連する既知リスク因子には、人種性、停留精巣の家族歴、妊娠中の鎮痛剤の使用(Berkowitz と Lapinski、1996)、出生順 (Møller と Skakkabaek、1996)、母親の肥満 (Berkowitz ら、1996) などがある。このうちいくつかは、尿道下裂や尿道が陰茎または会陰の下側に開口する発達奇形のリスク因子でもある (Akre ら、1999b)。年間の異なった時期に起こる停留精巣について、最高頻度を引き起こす季節的影響の科学的根拠が様々な研究において報告されているが (Källén ら、1986、Berkowitz ら、1996)、この知見の重要度はまだ確認されていない。

EDCs 初期曝露が生殖器官の奇形を引き起し、また精子産生を低下させ、精巣がんを引き起す可能性が示唆されてきた (Sharpe と Skakkebaek、1993)。停留精巣は、後になってから精巣がんを発達させるリスク因子としてよく知られており、最近デンマークでは受胎能低下男性に精巣がんリスクが高いことが見出された (Møller と Skakkebaek、1996)。これら

の知見は、特定の男性生殖健康障害には相互に関連性がある、とする仮説を支持している。

5.1.6.4.2 近年の傾向. 尿道下裂や停留精巣のような男性生殖器官発達奇形の頻度が近年増加していることが報告されている。だが、このような奇形を出生時に確認した統計には、変動性が大きいことに留意せねばならない。例えば、Toppari ら (1995) は、幼児 10,000 人当りの患者数の範囲として、尿道下裂 0.37~41 人、停留精巣 3~1,340 人を報告している。このような差異は、おそらく診断や記録における判断基準の違いと人種や遺伝子の違いに由来するのであろう。差がこれほどまで大きくなると調査研究間の比較は信頼性を失ってしまうが、次に議論する経時傾向データの大部分がその程度の比較によるものであることを予め断っておく。一般に軽度の尿道下裂は事例の約 3/4 を占めるとされており、増加傾向は、軽度の事例をより高頻度、より早期に診断するようになったことを反映しているに過ぎないかもしれない。あるいは、尿道下裂を出生時の奇形登録に報告する傾向が強まったことを反映しているに過ぎないかもしれない (Dolk, 1998)。したがって、あらゆる尿道下裂の傾向データに対しは、特に注意深い査読が必要である。

ある記述疫学では、尿道下裂発生率の増加が強く示されている (Källén ら、1986)。この記述疫学は、種々の奇形調査システム (ハンガリー、スウェーデン、デンマーク、イタリア、スペイン、南アフリカ、メキシコ) から得られたデータを利用している。報告された発生率にはシステムの違いによって大幅な変動があり、1980~1981 年について観ると、南アフリカ及びメキシコでは最低の発生率が、ハンガリーとスウェーデンでは最高の発生率が報告されている。この調査研究では、誤診であった事例も評価対象に加えられ、しかもそのような誤診が様々な地域で様々な程度起きていることが判明した。確認不十分を修正したところ、汚染濃度に加えて社会的、経済的、生殖的傾向が類似したデンマークとスウェーデンにおける発生率は同レベルとなった。もし環境中の残留性化学物質が尿道下裂の発生に寄与しているのなら、加齢が体内残留濃度を増加させ、哺育が母体内残留濃度を有意に低下させることから、次のような点が推測される。

- 1) 尿道下裂発生率は長男においてより高い
- 2) 尿道下裂発生率は出産を重ねるに伴い低下する
- 3) 尿道下裂発生率の増加と初妊娠母親の年齢とに相関関係がある
- 4) 尿道下裂発生率に卵性 (zygosity) は本質的に影響しない

Källén ら (1986) の研究では、長男での尿道下裂発生率増加、出産を重ねるに伴う発生率低下、母親の年齢と尿道下裂発生率増加との相関性が見出された。また、一卵性双生児では二卵性よりも尿道下裂発生率が高かったが、有意差は認められなかった。米国での 2 件の出生時奇形調査システムもまた、出生時の尿道下裂発生率が 1970~1990 年代に増加して

いることを示している (Paulozzi ら、1997)。

しかし、英国及びウエールズにおいては、尿道下裂発生率が 1965～1983 年に一貫して増加した後、減少に転じていることが判明した (MRC、1995)。フィンランドでの調査研究においても、尿道下裂発生率の増加は示されていない。国営病院退院者登録簿に記載された 1970～1986 年に生まれた男児 1,543 名及び総数 549,176 件の男児出生のうち 9 歳以下で尿道下裂の手術を受けた 1,543 名を含む分析では、この期間の尿道下裂発生率が不変であることを示した (Aho ら、2001)。フィンランドのトゥルクで出生時に診断された尿道下裂の調査研究 (Virtanen ら、2001) においても、1997～1999 年に生まれた男児 5,798 名のコホートにおける発生率 (0.3%) には、Aho ら (2000) が見出した発生率や 1993～1998 年の全国出生時尿道下裂の発生率と比較して、増加は認められなかった。また、Aho ら (2000) は、記録方式が完全なものであることを前提として、尿道下裂に明らかな地域的、時期的多様性がある可能性についても議論している。

停留精巣発生率の経時傾向分析においても、経時的増加が示されている。停留精巣発生率は、英国とウエールズでの 1962～1981 年にかけての退院患者録を対象としたコホート分析によって調査され (Chilbers ら、1984)、停留精巣発生率が 1952 年誕生コホート 1.4%から 1977 年誕生コホート 2.9%へ増加していることが強く示された。この調査研究は、精巣固定手術の各年実施率によるものであり、示された発生率の全体的増加は、患者への外科手術適用クライテリアの変更によって説明される可能性がある。

Ansell ら (1992) の前向研究においては、1984～1988 年にかけてオックスフォードの男児 7,441 名が、誕生時及び生後 3 ヶ月に停留精巣の検査対象となった。Scorer (1964) が 1950 年代半ばのロンドンの男児 3,612 名を対象に報告した値と比べて、停留精巣発生率は、誕生時で 35.1%、生後 3 ヶ月で 92.7%増加していることが判明した。Scorer (1964) が死産児と未熟児を含む別のクライテリアを採用し発生率を高く見積っている以上、この 2 件の調査研究を直接比較するのは困難だが、停留精巣発生率は英国において増加している感がある。

最近、尿道下裂と停留精巣の傾向について、より進んだ分析が発表された (Paulozzi、1999)。尿道下裂と停留精巣の出生時発生率が、出生時奇形の国際監視システム (International Clearing House for Birth Defects Monitoring System) によって収集された。毎年計 4 百万件の出産を記録している 21 カ国 29 の登録施設から、組織的に継続的に発生率が集められる。尿道下裂と停留精巣の発生率には、各国間で大きな差があることが見出された。最高発生率 (尿道下裂では米国とイスラエル、停留精巣では米国とカナダ) と最低発生率

(尿道下裂ではフィンランド、日本、中国、南米、停留精巣では南米) とに3倍以上の格差が認められた。しかし、手法差などの要因のため、比較が困難となっている。種々登録施設内の経時的発生傾向としては、米国、スカンジナビア、日本において1970～1980年代にかけての尿道下裂発生率増加を示唆するが、カナダでは変化を認めていない。停留精巣発生率の明確かつ有意な増加は認められなかった。尿道下裂と停留精巣の双方について、発生率低下傾向が1985年以降に認められる。

5.1.6.4.3 環境中化学物質の影響. 動物実験においては、ラットでのフタル酸モノ-n-ブチル (Imajima ら、1997)、ブタでのフルタマイド (McMahon ら、1995) のように、エストロゲン及び抗アンドロゲン類似作用が疑われている化学物質に妊娠期曝露すると停留精巣が誘導される。ブタの妊娠中期のTCDD曝露は、ブタの停留精巣、精子数の低値、精巣上体奇形を発生させ、これらは精巣導帯と精巣上体のER α mRNA 発現抑制と、精巣のER α 蛋白質誘導を伴う (Barthold ら、1999)。他の実験例を表5.5及び第3章(3.12項)に示す。これらはすべて、エストロゲン様及び抗アンドロゲン様作用を有する化学物質が、停留精巣及び尿道下裂を誘導し得ることを示唆している。

疫学研究の多くが、農薬曝露と雄性生殖器官奇形との関連性を示唆している。精巣固定手術実施率増加が、農業及び農薬使用が盛んなスペインのグラナダ地方において報告されている (Garcia-Rodriguez ら、1996)。農薬を使用しているノルウェーの農家に生まれた少年についても、停留精巣そしておそらく尿道下裂のリスク増加が報告されている

(Kristensen ら、1997)。コロンビア (Restrepo ら、1990) 及び米国ミネソタ州 (Garry ら、1996) において、農薬に職業曝露した人の子供にも、泌尿生殖器奇形の増加が認められている。Møller と Weidner ら (1998) は、1983～1992年に停留精巣あるいは尿道下裂と診断されてデンマークの病院から退院した全生存男児データを分析し、園芸を行っている女性の息子において尿道下裂ではなく停留精巣のリスクが有意に高いこと見出した (OR、1.7; 95% CI、1.1～2.4)。しかし、その相関性は、停留精巣の全事例数のごくわずかにしか相当しなかった (0.3%)。園芸または農業に従事する男性の息子には、リスク増加が見出されなかった。

最近、尿道下裂において母親の食事が果たし得る役割について報告されている。(North と Golding、2000)。この長期に渡る集団を対象とした調査研究では、男児7,928名が参加した。この中から、専門医への紹介や手術の記録を用いた母親からの報告、出生届、新生小児科医による検査記録によって、尿道下裂51例が確認された。妊娠時に菜食を採用した母親では、食事にサプリメント鉄剤を用いない雑食の母親と比較して、尿道下裂男児出産リスク増加が認められた (無調整 OR、4.99; CI、2.10～11.88)。妊娠前半期において食事

にサプリメント鉄剤を用いた雑食者にも、リスク上昇が認められた（無調整 OR、2.07；95% CI、1.00～4.32）。しかし、これらリスク増加は、調整オッズ比を計算すると消失した。また、妊娠初期3ヶ月間にインフルエンザに罹患したと報告した女性においても、尿道下裂男児出産リスクが増加した（無調整 OR、3.39；95% CI、1.50～6.78）。菜食者では、雑食者よりも植物エストロゲン曝露が大きいため、リスクが増加することが示唆された。尿道下裂の患者確認が難しいことに加え、女性が摂取した植物エストロゲン量や発達期胎児が曝露した植物エストロゲン量についてもデータが全く入手出来ない。その他の潜在的な曝露源についても、この調査研究では評価を実施していない。

5.1.6.4.4 内分泌影響。 雄性生殖器官の発達は、性ホルモンによって調節されている（5.1.8項）。従って、尿道下裂と停留精巣は、内分泌系かく乱の疑いを示すマーカーと見なし得る。発達期におけるエストロゲン曝露が停留精巣と尿道下裂を引き起こすことが、動物実験から強く示されている（Grocock ら、1988、Voherr ら、1979）。ヒトにおいても、DES 曝露した母親の息子における生殖器官奇形（精巣上体嚢腫、停留精巣、その他の性器奇形）誘導が多く報告されている（Henderson ら、1976、Wilcox ら、1995）。しかし、出生前 DES 曝露が尿道下裂に関連していない点に留意したい。しかし、外部から投与されたホルモン（経口避妊薬、ホルモン妊娠テスト、流産や習慣性早産予防のためプロジェステロン）の影響について調べたヒト調査研究中から慎重に選定された14件のメタ分析では、出生前曝露影響の説得力ある科学的根拠は何ら提示されなかった（Raman-Wilms ら、1995）。

停留精巣や尿道下裂を持つ幼児において AR 遺伝子配列に突然変異が起きていることは稀であるので、これらの症例の大部分を説明する原因としては考えにくい（Bentvelsen ら、1995、Sutherland ら、1996）。しかし、停留精巣を持つ男児においては、妊娠6～14週目において血中テストステロン濃度が低いことが強く示されている（Garcia-Rodriguez ら、1996）。

テストステロンの分解を促進したり、アンドロジェンの生合成を抑制したり、受容体段階においてアンドロジェン作用と拮抗するような環境汚染化学物質は、停留精巣発生率増加を増長することは、充分ありえると考えられる。

5.1.6.5 前立腺

5.1.6.5.1 発達期エストロゲン曝露影響。 ラットの前立腺は、出生後に枝分か裂的な形態変化を遂げ（Hayashi ら、1991）、内因性及び外因性ホルモンによってこの時期にインプリントを受ける可能性がある（Rajfer と Coffey、1979）。Rajfer と Coffey は、新生

児期の短時間エストロゲン曝露が前立腺発達に不可逆的なインプリントを及ぼし、加齢に伴う過形成、異形成、腺がんの発生率増加に相関性を示すことを発見した。ヒト前立腺への持続的エストロゲン影響において最も重要な期間は、出生前から生後5日までに及ぶことが明らかになっている (Higgins ら、1981)。Bellido ら (1985) が更に進めた調査研究では、生後1日目にE2 ベンゾエート 500 μ g を注射された雄の生後15及び22日目において腹側前立腺と精巣の萎縮、テストステロン濃度の低値、血漿プロラクチン濃度の一過性高値を認めた。生後1、3、5日目に25 μ g のE2 で連続処理した場合においても、成長後の前立腺腹側葉と背側葉においてアンドロゲン感受性の低値とAR濃度の低値が認められた (Prins、1987)。すなわち、エストロゲンは、発達過程における分化の進行を遮断する効果を有し、上皮細胞と平滑筋細胞でのAR発現阻害がこの遮断に一部介在する。

5.1.6.5.2 プロラクチンとE2が成熟の側前立腺に及ぼす影響。 雄成熟ラットにエストロゲンを投与すると前立腺の縮退と成長の双方を生じさせることがよく知られている。影響の差は、エストロゲン投与量以外にも、動物の年齢とホルモン状態によって生じる。無処置の雄動物をエストロゲン曝露すると前立腺萎縮が起きるが、この萎縮は、下垂体前葉ゴナドトロピン分泌の抑制、そしてそれに続くテストステロン分泌の減少や完全な抑制をもたらす間接的影響である (Price と Williams-Ashman、1961、Mawhinney と Newbauer、1979)。対照的に、去勢ラットをエストロゲン曝露すると間質肥大 (Thompson ら、1979) や上皮過形成 (Salander と Tisell、1976) を伴う成長促進をもたらした。

成熟ラットへのE2投与後では、側葉のみにおいて重量、クエン酸濃度 (Grayhach と Lebowitz、1967、Walvoord ら、1976)、亜鉛蓄積量 (Gunn と Gould、1956)、アンドロゲン取り込み量 (Tveter と Aakvaag、1969) の増加が認められた。プロラクチンは、エストロゲンと同じ効果をラット側前立腺に与えるため (Grayhach と Lebowitz、1967、Moger と Geschwind、1972、Negro-Villar ら、1977、Holland と Lee、1980)、前立腺の成長を促進するエストロゲン影響は、脳下垂体プロラクチンの生成増加によるものと考えられている (Meites ら、1972)。エストロゲンは脳下垂体のプロラクチン分泌を著しく促進するからである。

プロラクチンが前立腺の成長を刺激し (Grayhach と Lebowitz、1967、Thomas と Manandhar、1975、Negro-Villar ら、1977、Holland と Lee、1980、Prins と Lee、1983)、前立腺の縮退を遅延させることが (Kolbusz と Grayhack、1982) 数多く示されている。去勢雄に脳下垂体を移植するとプロラクチン分泌が増加することから、プロラクチンが側前立腺を直接刺激することが強く示されている (Prins、1987、Schact ら、1992)。しかし、腹側と背側の葉部は、この研究において影響を受けなかった。この効果は、*in vitro* 研究においても認められ、プロラクチンは側前立腺のみにおいてDNA合成を促進する (Nevalainen ら、1991)。

側前立腺の成長へのプロラクチンの影響、次いでこの影響のアンドロジェンとの関連性が検討された。Prins (1987) は、プロラクチンが AR に結合した体内 DHT を増加させ、核内への³H-DHT 取り込み増加を誘導することを発見した。血清プロラクチン濃度上昇時には、アンドロジェン結合部位が定量的に増加することが示唆された。Prins (1987) は、側葉 ARs のホルモン調節が腹側葉と背側葉とでは異なることも見出した。腹側葉と背側葉の AR 蛋白質成分がアンドロジェン依存性であるのに対し、側葉ではアンドロジェンに依存しない AR 蛋白質成分の発現がある。成熟動物でのエストロジェン曝露は腹側前立腺での AR 発現を抑制調節するが、他の葉部においては AR への影響は認められない。プロラクチンは、側前立腺 ARs を選択的に促進調節し、その葉部内の成長促進と分泌能促進に関係する。

5.1.6.5.3 前立腺炎. 既知の細菌を原因としない前立腺炎（非細菌性前立腺炎）は、ヒトでかなり一般的だが、解明は不十分で、受胎能力に影響するため若年及び中年男性において特に問題となっている (Meares, 1998)。前立腺炎症性浸潤巣は、良性前立腺過形成と前立腺がんの多くの患者にも見出されている (McClinton ら、1990)。いくつかの系統に属する高齢ラットでは、組織学上、管腔内に好中球、間質内に単核細胞の蓄積を伴う自然発生的な前立腺炎を側前立腺に発症する (Aumuller ら、1987)。1988 年、Robinette は、去勢 1 週間後に E2 を 2 週間曝露した雄成熟ラットにおいて、側前立腺での炎症性反応が誘導されることを示した。長期間のホルモンによって誘導される炎症が存在するということは、先に述べた加齢ラット側前立腺に見られるような変化に類似した線維筋性間質肥厚化がその後発生することに関連してくる。この炎症の発現は、血清プロラクチン増加と相関関係がある (Tangbanluekal と Robinette, 1993)。この E2 処理雄にブロモクリプチン投与を投与すると血清プロラクチン濃度と側前立腺に見られる炎症反応が抑制され、プロラクチンがこの応答に関与していることが示される (Tangbanluekal と Robinette, 1993)。この影響について更に理解する目的で、研究者は、外因性プロラクチン投与量と誘導される炎症の重篤度とに用量反応関係も見出している。

出生後のラットにエストロジェンを投与しても、成長後に腹側前立腺に炎症が発生した (Rajfer と Coffey, 1978, Prins, 1997, Naslund ら、1988)。新生児期のエストロジェン投与の後、成熟の前立腺で観察される他の組織学的変化としては、発育不全、上皮組織崩壊、間質構成成分の増加などがある (Rajfe と Coffey, 1978, Prins, 1997)。

出生前後、授乳期間、発情初期に特定の農薬及び環境中化学物質に曝露すると、雄成熟ラットの側前立腺に炎症が起き得ることが、最近になって示された (Stoker ら、1999a, 1999b、

1999c)。このような曝露は、発情期前のプロラクチン分泌を増加させていると考えられ、結果的として、成熟雄ラットに認められる前立腺炎の程度に関連していると考えられる。

5.1.6.5.4 前立腺重量及び低用量問題。 DES 等、エストロゲン活性が知られている環境中化学物質の子宮内曝露が、雄マウスの生殖器官発達に持続的な構造的、機能的変化を誘導し得ることが示されている (Santti ら、1998)。妊娠後半期における環境中エストロゲンへの低用量曝露と更に高濃度で毒性を示す曝露とを巡って、最近多くの論争が起きている。低用量のビスフェノールAやDES 子宮内曝露が成熟の前立腺重量を増加させることが見出されている。高用量では、前立腺重量の減少という逆の影響が出るにもかかわらずである (Gupta、2000、vom Saal ら、1995、1997、Nagel ら、1997) (表 5.5)。しかし、追試が行われたところ、低用量ビスフェノールAについても DES についても有害影響は確認されなかった (Cagen ら、1999、Ashby ら、1999)。

5.1.6.6 雄性生殖器官奇形についての結論。 尿道下裂と停留精巣の発生率に関する経時傾向データは、長期的調査研究が欠落していること、そのために、奇形の定義、確認、登録が本質的に違ってしまっている個別データを比較するのが困難であることを考えれば、とりわけ慎重に解釈せねばならないであろう。ホルモンその他の内分泌活性化学物質が前立腺発達に影響していることを示すだけの実験科学的根拠は今やかなり存在するが、男性の前立腺における病理学的傾向と内分泌を経由したかく乱の可能性を示すデータは、がんの場合よりも不足している。

環境中化学物質の調査研究は、主に農薬に集中している。しかし、ほとんどのヒト調査研究は、適切な曝露データを欠いており、職業的に農薬曝露した少数患者を含むにとどまっている。いくつかの調査研究における泌尿生殖器の奇形の増加は、農薬曝露した両親の子供における出生時奇形増加を部分的に反映しているに過ぎない。農薬曝露との因果関係があるか、内分泌が関与しているかについては、結論を下すことはできない。しかし、数種類の EDCs と性ホルモンについての動物データ、DES についてのヒト及び動物データは、雄性生殖器官奇形の病因にホルモンメカニズムが関与している可能性を強く示しており、環境中化学物質の負荷について調査研究を進めねばならないであろう。

5.1.7 子宮内膜症

5.1.7.1 エストロジェンの役割と病理学。 子宮内膜症は、エストロゲン依存性の疾患で、子宮腔外部に子宮内膜腺と間質が存在するという特徴をもっている。子宮内膜症は、一般的な婦人科機能不全であると同時に不妊症の主な原因であり (Chedid ら、1995)、前

出産年齢女性の約14%が罹患している (Vercillini ら、1995)。始原幹細胞の増殖 (Meyer、1897、1925)、子宮内膜細胞の逆行性月経 (Sampson ら、1927、1940)、腹膜未分化細胞に子宮内膜分化を起こさせるような腹膜腔落屑物質は、着床及び子宮内膜脱出細胞増殖を導くと考えられている。現時点においては、この臨床上の症候群の全局面を単一の仮説で認識・説明することはできないということが、一般見解となっている。逆行性月経と月経中の腹腔内出血が、本疾患の病因の主要な寄与因子として広く認められているが、これらは、子宮内膜症に罹っていない女性にも一般的な現象である (Halme ら、1984)。従って、子宮内膜症の発達と進行には、逆行性月経以外の因子が寄与していると考えられる。

内生及び外部投与されたエストロジェンとプロジェステロンは、子宮内膜症と用量反応効果を示すような明らかな臨床的相関関係を示す。外部からのエストロジェン投与は、病状を悪化させることが示されている。エストロジェンとプロジェステロンのインバランスが子宮内膜症の病因と病理生理学に関与すると推測されている。経口避妊剤の服用によって子宮内膜症発生率が低下するという科学的根拠があり、これは明らかにプロジェステロンの関与と子宮内出血量の減少に関連している。経口避妊剤のエストロジェン含有量の着実な減少は、子宮内膜症発生率を低下させるような一層強いプロジェスチン効果を生み出すとする仮説がなされてきた。子宮内膜症の開始と進行には、月経の継続と関連している。子宮内膜症は、妊娠によって症状が快方に向かうことがあるが、しばしば月経を再開させる。月経閉止期には月経機能の停止によって本疾患は必然的に消失する。すなわち、子宮内膜症の重篤度は、エストロジェンと明らかな関連を有しており、子宮内膜症はエストロジェンが欠損状態では決して起こらないことが明らかであるが、子宮内膜症がエストロジェンのみによって起きるのではなくエストロジェンによって刺激されるという説が一般に受け容れられている (Guarnaccia と Olive、1998)。

5.1.7.2 ヒトの化学物質曝露からの科学的根拠。 一連の臨床的観察や動物実験研究の結果から、汚染化学物質は、子宮内膜症に密接な関係があるとされてきた。更に、AhR がヒト子宮内膜において月経周期を通して発現していることが強く示されてきた。(Igarashi ら、1999)。ヒトでは、子宮内膜症と PCBs (Gerhard と Runnebaum、1992) 及びダイオキシン (Koninckx、1999) との関連が認められている。子宮内膜症患者 44 名及びその対照としての同年齢の卵管不妊症患者 35 名を用いた症例対照研究 1 例においても、子宮内膜症とダイオキシンとに正の相関が報告されている (Mayani ら、1997)。血清中ダイオキシン試験で陽性となったのは、有意に ($p=0.04$) 子宮内膜症女性で多かったが (子宮内膜症患者群の 8 名 (18%) に対し対照群では 1 名 (3%))、子宮内膜症の症状の重篤度とダイオキシン濃度とは相関関係はなかった。しかも、OR7.6 が得られたが、CI は均一 (0.87~169.7) がであった。もう一つの症例対照研究では子宮内膜症患者 86 名を腹腔鏡検査によって選んだ

対照者 70 名と比較しているが、血漿中有機塩素濃度と子宮内膜症とは相関関係は見出せなかった。骨盤痛、不妊症、卵管電気破壊不妊手術の要望を訴える患者を対照とした調査研究が実施され、子宮内膜症を持つ患者と持たない患者の血漿中有機塩素濃度が比較された。両者の間に差異は見出せなかったが、この否定的研究の根拠の強さを判断するための統計学的信頼度は検討されていない (Lebel ら、1998)。また、セベソにおいて最も重大な曝露を受けた女性を対象とした症例対照研究においても子宮内膜症の評価が行われたが、ダイオキシン濃度と女性の子宮内膜症の有無や状態とに相関は示されなかった (Mocarelli ら、1999)。同様に、子宮内膜症患者 15 名と対照者 15 名による予備的研究においても、血清 PCBs またはダイオキシン濃度とに統計学的に有意な相関は見出されなかった (Boyd ら、1995)。これらの研究はすべて比較的小規模であるため、たとえ差が存在していたとしても、差を検出するだけの統計学的有意性は出ないであろう。発生率 10%、有意度 0.05、信頼度 90%であると仮定した場合、2 倍の子宮内膜症発生率増加を検出するには、被験者として子宮内膜症患者 286 名、対照者 286 名のサンプルサイズが必要であると計算されている (Mayani ら、1997)。大豆イソフラボンがアカゲザルにおいて E2 が関与する子宮内膜増殖を阻害するとことから、植物エストロゲンが何らかの影響を有することが推測できるが、イソフラボンやフラボン等がヒトの脱出性子宮内膜症に及ぼす負荷を示す直接的データは存在しない。従って、現時点でのヒトデータは、環境中汚染化学物質が子宮内膜症に病理学的役割を果たしているという仮説に対し、裏付も反駁もしていない。

5.1.7.3 動物実験からの科学的根拠。 子宮内膜症において示唆されるダイオキシンの病理学的役割は、種々動物実験にも由来している。最も注目すべき動物実験は、アカゲザルに TCDD を 4 年間混餌投与した生殖影響試験である (Rier ら、2001)。重篤な子宮内膜症が数匹の動物において認められ、剖検が必要となり、研究班は他の動物についても子宮内膜症の存在を検査するため腹腔鏡を用いた。研究結果として、子宮内膜症発症率は、TCDD の投与量 0、5、25ppt 群において 33%、43%、71%であった。つまり、このデータは、メカニズムにまでは踏み込めないまでも、TCDD が子宮内膜症の発達に何らかの役割を果たすことを示唆している。が、この研究は、Golden ら (1998) から厳しい批判を受け、子宮内膜症の研究にアカゲザルを用いることによる由来する問題については、McCann と Myers (1970) が考察している。例えば、アカゲザルの子宮内膜症発症率は、ヒト女性よりも多い。また、この研究では、対照群での子宮内膜症発症率を過去の剖検記録によって確認しているにもかかわらず、被験群での発症率は腹腔鏡で測定している。帝王切開の相対的な割合、アカゲサル子宮内膜症発症率を増加させる手法などの要因もまた、実験結果を混乱させたかもしれない。免疫メカニズムは提唱されているが (5.4 項)、この動物の免疫抑制をもつと判定可能であることを示すデータは提示されていない。これまで述べたような制約にもかかわらず、子宮内膜症において TCDD が病理学的役割を果たしている可能性は無視できない。