

内分泌攪乱化学物質(環境ホルモン)の ヒトへの影響

—男性生殖機能を中心として—

Human effect of endocrine disrupture chemicals

馬場 克幸 岩本 晃明*
BABA Katsuyuki IWAMOTO Teruaki

西田 智保 野沢資亜利
NISHIDA Tomoyasu NOZAWA Shiari

はじめに

1962年、レイチェル・カーソンは“沈黙の春”で、合成殺虫剤の危険性と人類の思い上がりを描き、多くの有識者に化学物質問題を提起し、環境保護運動のきっかけを作った。そして1996年、低用量の化学物質によるホルモン攪乱によって人類を含む地球の生命ネットワークが乱される危険性を書いたシーア・コルボーンらの“奪われし未来”(our stolen future)により、一般にも化学物質問題に対する関心は高まった。30年前と異なることは、この化学物質がホルモン様作用を有してきわめて低容量で作用し、生殖障害や発生障害を起こす点である。生活を便利にするため、より高率に利潤を得るために発達してきた高度な技術力と、生命維持システムについての貧弱な知識という人類のバランスを欠いた能力が招いた結果である。この化学物質は、動物の生体内に取り込まれた場合、その生体内で営まれている正常なホルモン作用に影響を与えるホルモン様合成化学物質であり、環境ホルモン(いわゆる内分泌攪乱化学物質)と呼ばれている。

本稿では初めに、内分泌攪乱化学物質の地球環境汚染一般を示唆した事故、事例について述べた後にヒトへの直接的な影響についての報告例をあげる。

I. 内分泌攪乱化学物質の地球環境汚染

内分泌攪乱化学物質の地球環境汚染の初めは、ジクロロジフェニルトリクロロエタン(DDT)の事例である。DDTは1874年に合成され、1940年ころより画期的な農薬としての利用法が開発され、第2次世界大戦中は、伝染病を媒介するシラミやハエや蚊の駆除を目的に大量に使用され始め、その後20年以上もの間全世界で農薬、殺虫剤として大量に環境中に散布された。しかし、その後DDTによる野生生物に対する環境汚染の報告、実験動物でのDDT発現作用の研究、さらに食物連鎖の仕組みのなかで最上位捕食者であるヒトの母乳や脂肪、脳組織にまで蓄積していることが判明し、DDTの使用は全面的に禁止された。その後このDDTにエストロゲン作用があることが判明した。

第2は、ポリ塩化ビフェニール(PCB)の事例である。PCBは1930年代になり、PCBの化学的安定性、不燃性、絶縁性の高さから、電気工業を中心に製造業一般に大量に世界規模に用いられた。この毒性の高いPCBは、きわめて安定した物質であり、蓄積されやすく、長期間環境中に残留する。そして、その後の研究調査でこのPCBもDDTと同様に、先進工業国だけでなく地球全域に野生生物からヒトまで広範に汚染されていることが判明し、製造中止となった。このPCBもエストラジ

オールの1/40という強いエストロゲン作用を有していた。

このように、人類が環境中に巻き散らした膨大な合成化学物質がエストロゲン作用を有し、これが野生生物のホルモン調節を攪乱し地球の生態系に深刻な影響を及ぼしていることが明らかになってきた。しかし、この内分泌攪乱化学物質の多種多様性と従来の毒性試験では解明できない低濃度での作用であることから、ヒトへの影響についていまだ明確にされていない。しかし、内分泌攪乱化学物質のヒトへの影響を示唆する事故、事例がいくつか起こり、貴重な情報を与えてくれている。

II. 内分泌攪乱化学物質のヒトへの影響

ヒトへの影響の初めは、ジエチルstilbestロール(DES)の事例である。意図的ではないものの600万人もの妊婦と生まれてきた子どもたちへの人体実験だったとも言われた。最も強力な天然エストロゲンであるエストラジオールと同程度の効力を有する合成エストロゲンDESは1938年に合成成功が発表された。このDESは、切迫流産や習慣性流産の治療さらには予防にまで投与された。そして妊婦自体への悪影響はなかったが、その後、子宮内で曝露された胎児に大きな影響が及ぶことが判明した。DESの投与が行われてから10年以上経って、10代20代の若い女性においては非常に珍しい陰癌が高率に発生し初めた。陰癌は多くは高齢者に発生する癌で、当時30歳以下で発生した症例は世界でも4例しか報告されていなかった疾患であった。このことは、1971年、“New England Journal of Medicine”に報告され、患者の共通点は母親が妊娠中にDESを投与されていたことであった¹⁾。DESの影響はそればかりでなく、子宮、膣や卵管などの奇形のために、流産、子宮外妊娠、死産など、女性に生殖障害をもたらした。また、その後の研究で男児へも影響していることが判明した。精巣萎縮、半陰陽、停留精巣、精巣腫瘍、精子数の減少を高率に認め、合成エストロジェンの胎内曝露が、男性への生殖障害を惹起することも示唆された。すなわち、子宮内での合成エスト

ロジェンの曝露が胎児に影響し、その結果は思春期にホルモンの影響を受けるころに表出してきたのである。その後、多くの動物実験が行われ、発生が決定的な段階でのDESのようなエストロジェンの曝露は、陰癌、乳癌、前立腺癌などを引き起こすほか、半陰陽など不妊になることが報告され、その因果関係が明らかにされた。そして、その作用機序としては、きわめて根本的なレベルでエストロゲンが細胞内の遺伝子の発現を変化させ、本来のホルモンメッセージを攪乱させることにより生じることが示唆された。

第2は、ケボンの事故である。1975年バージニア州で殺虫剤工場の従業員に振戦、頭痛、運動失調、記憶障害などが高率に認められ^{2)~4)}、検査をしたところ、血液や組織から殺虫剤に含まれていた多量のケボンが検出された。ケボンのヒトへの健康調査が進められ、曝露を受けた従業員の精液を検査したところ、精子数の減少や運動率の低値と奇形率の高値を認めた。ケボンもまた弱いエストロゲン作用を有していた。

第3は、ダイオキシンに関する一連の事例である。ベトナム戦争時にアメリカ軍がエージェント・オレンジと呼ばれた枯葉剤を広範な熱帯森林地帯に散布したことである。エージェント・オレンジにはダイオキシンが含まれており、終戦後になってから退役軍人に癌の高率な発生や早産、流産、死産の増加を認めた⁵⁾⁶⁾。また生まれた子どもに、口蓋唇裂、神経系、呼吸器系の先天性奇形や、尿道下裂や停留精巣を含む生殖器異常を認め、ほかにも多動症や精神発達遅滞などの発育障害など医学的問題が多く発生した。また、染色体についても、21トリソミなどの染色体異常⁷⁾や、normal karyotype であっても染色体の一部傷害がある例が有意に多いことも報告された⁸⁾。また退役軍人だけでなく、散布された近隣地域のベトナム人にも影響が及び、胞状奇胎や絨毛癌の発生率が増加したとの報告もみられている⁹⁾。このように、エージェント・オレンジの影響については多くの追跡調査でヒトへの影響が報告され、その関連性を強く懸念されているが、いまだ疫学的には証明はなされていない。

もう一つのダイオキシンに関する事故は、1975

年イタリア北部の町セベソで起こった化学工場爆発事故で、大気中に大量のダイオキシンが飛散した。爆発事件後の追跡調査で肝癌や白血病、骨髄腫瘍、甲状腺癌などの高率な発生をみた。しかしダイオキシン論争は発癌性の問題だけに留どまらなかった。その後の研究でダイオキシンにもホルモンを攪乱する作用を有しており、実験レベルでは、胎生期および授乳期での曝露により精子数の減少や生殖器官の重量の減少が生じることが判明した。ホルモン作用によると考えられるヒトへの影響としては、セベソでの出生する子どもに女性が多くなったとの報告もみられた¹⁰⁾。なお、このような男女の出生比率の変化は、先進工業国でもみられているとの報告もある¹¹⁾。このセベソでの事故は、次世代への影響を強く及ぼす女性への曝露、ホルモン感受性の高い子どもへの曝露という点で、今後の追跡調査でどのような影響が出るのか特に危惧されている。また、ダイオキシンの他の事例として、オーストラリアからは、ダイオキシンを含んだ除草剤の使用と無脳症、脊髄膜瘤の発生率に相関があったとの報告もある¹²⁾。最近でのダイオキシン曝露例としては、1996年、カナダのソーミル工場でダイオキシンを含んだ殺虫剤に曝露した従業員の子どもの、先天性緑内障をはじめとする眼の先天異常や無脳症、2分脊椎、生殖器の先天異常が多く発生したとの報告がある¹³⁾。

第4は、1992年、韓国の電子部品工場で起きた2-プロモプロパンの汚染事故である。この工程で就業していた女性労働者17名中16名に卵巣機能低下を認め、男性労働者6名に精子数の減少や精子運動率の低下など精子形成能の著しい低下を認めた。また、多くの汚染された男性女性従業員に造血機能障害も発生した。しかし、2-プロモプロパンの汚染事故に関しては、内分泌の攪乱作用がなくても毒物としての作用で精巣に障害を起こすことがあり、その作用機序については議論がある。

第5は、PCBに関する一連の事故である。一つは1968年、日本で食用油の精製過程で誤ってPCBが混入した事故である。子宮内で曝露した胎児に、その後、運動・精神発達障害を認めた。同様の事故が1979年台湾で生じ、胎内あるいは母乳を通じ

て多くの子どもたちがPCBに曝露され、発育障害や知能低下、生殖器異常などが生じた。また、PCBについては、その水質汚染からヒトへの影響が示唆されている。ミシガン湖やオンタリオ湖のPCBに汚染された魚類を多く摂取した母親から生まれた新生児は、低体重で、学習能力や反射反応の低下を示したと報告されている。

このように、内分泌攪乱化学物質の事故、事例により影響を及ぼした曝露量は大量ではあったが、ヒトに影響を及ぼすことが明らかになった。これらの事例は、私たちに大きな教訓と情報をもたらしてくれたわけであるが、これから未来に向けて特に危惧しなければいけないのは、これらすでに起きてしまった大量に曝露された事例よりも、現在も地球環境に微量な濃度でゆっくりと蓄積している内分泌攪乱化学物質の存在である。合成洗剤などに使われるノニルフェノール、プラスチックの原料に使用されるビスフェノールAやフタル酸エステル、発泡スチロールに含まれるスチレン、工業製品の生成過程やゴミの焼却の際に発生するダイオキシンなど、人類が利便性を求めて作り出された内分泌攪乱化学物質が現在も常時環境中に排出しており、これによると考えられる野生生物への生殖障害や発生障害が今までも報告されている。野生生物に生じることはいずれヒトへも影響することは危惧されてはいたものの、一般生活環境における内分泌攪乱化学物質のヒトへの報告例はなく、今まで世論を巻き込むような大きな問題として取り上げられていなかった。

Ⅲ. 内分泌攪乱化学物質とヒト精子減少について

これらの合成化学物質のヒトを含めた地球の生態系への影響、特にホルモン攪乱作用が徐々に問題化されてきた最中、一つの論文が発表され、これをきっかけに内分泌攪乱化学物質問題が一躍全世界の脚光を浴び、人類の危機的問題として取り上げられることになった。それがコペンハーゲン大学のSkakkebaekらのグループによる論文である。精巣癌の研究を続けていたSkakkebaekらは、この数十年にデンマークで精巣腫瘍が3～4倍に

急増し、英国、北欧、オセアニア、アメリカなどでも同様の傾向がみられること、また停留精巣、尿道下裂などの男性生殖器の異常が増加しているという報告との関連に着目した。Skakkebaekらは、ヒト精子の問題も男性不妊との関連から課題の一つと考え、過去の世界の科学的文献を調査し、健康男子の精子数の変移を検討した。その結果は1992年にCarlsenらの論文としてBritish Medical Journalに掲載されたが、その内容は最近50年間でヒトの精子数が半減しているという衝撃的なものだった¹⁴⁾。直後より各国から精子数の減少や精液の質低下を示す報告が相次いだこともあり、一般マスメディアも競って取り上げる話題の一つとなった。

そしてこれらの精子数の減少や、精巣癌、尿道下裂、前立腺癌、男性不妊症などの生殖異常の増加は、今まで野生生物への異常をもたらしたのと同様に、環境中のエストロゲンが原因となっているという仮説を1993年、SharpeとSkakkebaekがThe Lancetに発表した¹⁵⁾。ここに至って、野生生物に起こっていた異常とヒトの生殖系の異常の共通項が内分泌攪乱化学物質ではないかとの仮説が立てられた。

以上述べてきたように、この問題にヒトや野生生物への影響を示唆する科学的報告が多くなされているものの、報告された異常と原因物質との因果関係、そしてそのメカニズムについてはいまだ明確にされておらず、早期の解明が望まれているところである。

一方、精子数の減少という報告に対しても、Carlsenらの論文は、引用文献の選択基準や精液検査法、統計方法などの問題点が指摘され、他の研究者が行った実際の調査からも精液の質低下を否定する内容の報告があり、确实視されていない^{16)~18)}。最近では否定的な論文とともにヒト精液の質低下はやはり起こっているとする論文も出始め、論争は依然として続いているが、同時に問題を整理して再び検証に努めようとする動きが出始めている¹⁹⁾。日本でも精子数の動向を調査した報告がいくつかみられているが、精子数の減少を示唆するもの、変化がないとするものと意見が分かれている。なお、日本における奇形の発生については、統計的に明らかに増加した疾患はないと報告されている。

このように、ヒト精子に関する問題においても、方法論的にも、文献的蓄積においても、情報が不足しているというのが現状であり、現在、Skakkebaekらを中心とする正常男性の生殖機能に関する国際共同研究が発足し、デンマーク、フィンランド、スコットランド、フランス、日本、アメリカで調査が行われている。

生殖機能は、生物にとって種存続の鍵となるメカニズムである。したがって、生殖機能への影響が危惧されている現在、この問題を人類の最優先課題の一つとして考え、検証、情報収集に全力で取り組むべきである。そして、地球単位でなるべく短期間に最善の対策を検討することが必要ではないかと筆者らは考えている。

文 献

- 1) Wilcox AJ, Baird DD, et al: Fertility in men exposed renatally to diethylstilbestrol. N Engl J Med 332: 1411-1416, 1995.
- 2) Landrigan PJ, Kreiss K, et al: Clinical epidemiology of occupational neurotoxic disease. Neurobehav Toxicol 2: 43-48, 1980.
- 3) Martinez AJ, Taylor JR, et al: Chlordecone intoxication in man. II. Ultrastructure of peripheral nerves and skeletal muscle. Neurology 28: 631-635, 1978.
- 4) Cannon SB, Veazey JM, et al: Epidemic kepone poisoning in chemical workers. Am J Epidemiol 107: 529-537, 1980.
- 5) Michalek JE, Rahe AJ, et al: Paternal dioxin, preterm birth, intrauterine growth retardation, and infant death. Epidemiology 9: 161-167, 1998.
- 6) Sever LE, Arbuckle TE, et al: Reproductive and developmental effects of occupational pesticide exposure: the epidemiologic evidence. Occup Med 12: 305-325, 1997.
- 7) Cohen FL: Paternal contributions to birth defects. Nurs Clin North Am 21: 29-64, 1986.
- 8) Kaye CI, Rao S, et al: Evaluation of chromosomal damage in males exposed to agent orange and their fami-

- lies. *J Craniofac Genet Dev Bio Supple* : 259-265, 1985.
- 9) Ha MC, Cordier S, et al : Agent orange and the risk of gestational trophoblastic disease in Vietnam. *Arch Environ Health* 51 : 368-374, 1996.
 - 10) Mocarelli P, Brambilla P, et al : Change in sex ratio with exposure to dioxin. *Lancet* 348 : 409, 1996.
 - 11) Davis DL, Gottlieb MB, et al : Reduced ratio of male to female births in several industrial countries. *JAMA* 279 : 1018-1023, 1998.
 - 12) Field B, Kerr C : Herbicide use and incidence of neural-tube defects. *Lancet* 1 : 1341-1342, 1979.
 - 13) Damich WH, Hertzman C, et al : Reproductive effects of paternal exposure to chlorophenate wood preservatives in the sawmill industry. *Scand J Work Environ Health* 22 : 267-273, 1996.
 - 14) Carlsen E, Giwercman A, et al : Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *BMJ* 305 : 609-613, 1992.
 - 15) Sharpe RM, Skakkebaek NE : Are oestrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract?. *Lancet* 341 : 1392-1395, 1993.
 - 16) 岩本晃明, 馬場克幸 : 環境ホルモンと精子数の動向. *医学のあゆみ* 190 : 739-742, 1999.
 - 17) 岩本晃明, 星野孝夫, ほか : 環境ホルモンはヒト男性の内分泌・生殖系の健康障害を起こしているか. *日医雑誌* 121 : 675-680, 1999.
 - 18) 野沢資重利, 岩本晃明 : 内分泌かく乱化学物質の男性生殖機能への影響—ヒト精子は減少しているのか—. *医学のあゆみ* 190 : 739-742, 1999.
 - 19) Swan SH, Elkin Ep, et al : Have sperm densities decline? A reanalysis of global trend data. *Environ. Health* 105 : 1228-1232, 1997.