

詳細リスク評価書シリーズ 16 コプラナーPCB

参考資料 E : ダイオキシン類の毒性影響

2008 年 3 月

(独)産業技術総合研究所 化学物質リスク管理研究センター

詳細リスク評価書シリーズ 16 コプラナーPCB 参考資料 E

文責 小倉 勇

評価書の本文は、「詳細リスク評価書シリーズ 16 コプラナーPCB」(丸善株式会社)として 2008 年 3 月に刊行されている。本資料は、その参考資料である。本資料は、(株)三菱化学安全科学研究所「コプラナーPCB に関する有害性情報のとりまとめ作業(試験番号：E030130)」(2003 年 11 月 28 日)に加筆・修正したものである。

目次

1. 作用機序	3
1.1 AhR を介した作用の分子メカニズム	3
1.2 ダイオキシン類の有害性影響の作用機序	5
1.3 AhR に対する感受性の種差および多型	6
1.4 まとめ	7
2. ヒトに関するデータ	8
2.1 疫学的研究における暴露集団の概要	8
2.2 発がん性	12
2.2.1 WHO 国際がん研究機関(IARC)における評価	12
2.2.2 IARC による評価後に発表された主要な研究	22
2.2.3 ハンブルクの農薬工場に関する研究	25
2.2.4 用量-反応関係	26
2.2.4.1 用量-反応曲線の推定とリスクの計算	27
2.2.4.2 用量-反応解析の問題点等	36
2.3 塩素痤瘡	39
2.4 循環器系への影響	42
2.5 糖尿病との関係	48
2.6 生殖・発生影響	54
2.6.1 性比に対する影響	54
2.6.2 女性の健康への影響	58
2.6.3 男性のホルモンレベル	62
2.6.4 出生異常	65
2.7 子供の発達および歯への影響	71
2.8 甲状腺への影響	81
2.9 免疫系への影響	86
2.10 体内動態	95
2.11 まとめ	95
3. 動物試験のデータ	109
3.1 生殖・発生毒性	110
3.2 免疫毒性	127
3.3 発がん性	131
3.4 その他の毒性影響	141
3.5 体内動態	143
3.5.1 吸収	143
3.5.2 代謝・排泄・半減期	144
3.5.3 妊娠動物への投与方法の違いによる胎仔体内負荷量の差	146
3.6 動物試験データの体内負荷量算出	149
参考文献	171
略語集	183

1. 作用機序

ダイオキシン類は、AhR (アリール炭化水素受容体 : arylhydrocarbon receptor)に対するリガンドとして知られている。ダイオキシン類の AhR を介した作用機序については、細胞内における分子機序についても、ダイオキシン類の毒性作用における機序についても、近年、多くの知見が蓄積されてきている。

1.1 AhR を介した作用の分子メカニズム

ダイオキシン類の毒性作用の多くは AhR を介しているものと考えられている。AhR は、動物、ヒト共に細胞質に存在する受容体であり、核内受容体スーパーファミリーとは明確に構造が異なる、bHLH-PAS (basic helix-loop-helix-Per-Arnt-Sim)ファミリーに属する転写因子である。AhR はリガンドと結合すると活性化され、遺伝子の転写因子として働くようになる。AhR はリガンドのない状態では、細胞質中で熱ショックタンパク質 90 kD (Hsp90 : heat shock protein 90 kD), p23, XAP2 (X-associated protein 2)との複合体として存在するが、リガンドと結合すると、核内に移行し、核の中で Hsp90 複合体と解離し、やはり bHLH-PAS ファミリーに属する Arnt (アリール炭化水素受容体核移行因子 : arylhydrocarbon receptor nuclear translocator)とヘテロ二量体を形成する。AhR/Arnt ヘテロ二量体は遺伝子上流のプロモーター領域に存在する誘導的エンハンサー配列である生体異物応答配列(XRE : xenobiotic responsive element) (ダイオキシン応答配列(DRE : dioxin responsive element)とも呼ばれる)に結合して転写活性因子として働く(Carlson & Perdew 2002; Mimura & Fujii-Kuriyama 2003)。

動物やヒトの細胞や組織を用いた研究の比較から、これらの反応は動物とヒトで定性的にかなり類似していることが示されている(US EPA 2000)。しかし、この AhR や Arnt には種差や系統差があることが動物で知られており、近年、ヒトでもこれらの蛋白の多型が報告されている(Mimura & Fujii-Kuriyama 2003)。

AhR は長い間、生理的なリガンドや機能が不明の orphan receptor (孤児の受容体)とされてきた。近年、AhR 遺伝子をノックアウトしたマウスを用いた様々な研究が行われるようになった(例えば Gonzalez & Fernandez-Salguero 1998)。このようなマウスでは肝臓の異常がみられているほか、生殖能力の低下も認められており、AhR^{-/-}の雌マウスは初回の妊娠は成立するが、それ以後の妊娠が起り難いことなどが明らかにされている(Abbott *et al.* 1999)。従って、AhR には生理機能があるものと考えられている。

(1) AhR による薬物代謝酵素の誘導

ダイオキシン類は肝臓の第1相薬物代謝酵素(CYP (cytochrome P450) 1A1, 1B1, 2A8 等)、第2相薬物代謝酵素(NAD(P)H : オキシドレダクターゼ、UDP グルクロノシルトランスフェラーゼ (UDP-Gt : UDP-glucuronosyltransferase)、グルタチオン S-トランスフェラーゼ-Ya (GST-Ya : glutathion

S-transferase-Ya))を誘導する。薬物代謝酵素遺伝子のプロモーター領域には XRE 配列が存在する。AhR/Arnt ヘテロ二量体が XRE 配列に結合すると、転写共役因子である CBP/p300 や SRC-1 などがリクルートされ、その複合体がクロマチン構造を変化させ、プロモーターへの結合を高め、CYP1A1 遺伝子の発現を高める(Mimura & Fujii-Kuriyama 2003)。

(2) AhRR によるネガティブ・フィードバックの存在

藤井らのグループにより、AhR と類似の構造を持つタンパク質が細胞質中に見いだされている(Mimura *et al.* 1999)。このタンパク質は AhR と同様 Arnt とヘテロ二量体を形成し、XRE と結合し、AhR による転写活性を阻害することから、アリール炭化水素受容体阻害因子(AhRR : Arylhydrocarbon receptor repressor)と呼ばれている。AhRR は AhR と Arnt を奪い合うことにより AhR の作用を抑制する。ところが、AhRR 遺伝子のプロモーター領域にも XRE が存在するため、AhRR 遺伝子もダイオキシン類の AhR への結合により発現が誘導される。AhRR は肺、心、脾臓組織などに特異的に発現していることから、これらの組織では AhR のシグナルトランスダクションの系にネガティブ・フィードバックがかかっている可能性がある(Mimura & Fujii-Kuriyama 2003)。

(3) AhR の標的遺伝子

上述のように、第 1 相、第 2 相薬物代謝酵素遺伝子や AhRR 遺伝子は AhR の標的である。また、やはり薬物代謝酵素である CYP1A2 はプロモーター領域に XRE を持たないが、2,3,7,8-テトラクロロジベンゾ-パラ-ジオキシン(2,3,7,8-T₄CDD : 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin, 以下 TCDD と略記)などのリガンドにより転写が活性化される(藤井 2003)。そのほかに、AhR の標的遺伝子として、いくつかの遺伝子群が知られている。そのような遺伝子として、細胞増殖に関わる遺伝子(形質転換成長因子-β (TGF-β : transforming growth factor), インターロイキン-1β (IL-1β : Interleukin-1β), プラスミノゲン活性化因子阻害剤-2 (PAI-2 : plasminogen-activator inhibitor-2), 細胞周期の調節に関係する遺伝子(p27 および jun-B), アポトーシスに関係する遺伝子(Bax)がある。これらの遺伝子の殆どは調節領域に XRE 配列を持ち、AhR とリガンドとの結合により発現が誘導される。一方、XRE 中の AhR/ARNT との結合に関わる配列が、エストロゲンにより発現が高まるカテプシン D や c-fos 遺伝子のプロモーター領域にも存在することが知られており、ダイオキシンがこの配列との結合を通してエストロゲン作用を阻害する可能性もある(Mimura & Fujii-Kuriyama 2003)。近年、マウスのアロマターゼ遺伝子のプロモーター領域にも XRE 配列が存在することが明らかになった。従って、ダイオキシン類はアロマターゼ遺伝子の直接的な活性化を通じてエストロゲン作用を示す可能性がある(藤井 2003)。

さらに、AhR は DNA ポリメラーゼ κ (Polkappa) 遺伝子の発現を高めることが明らかになっている。Polkappa は変異性の DNA 複製を起こすことが知られているため、ダイオキシン類の発がんプロモーション作用に関わっている可能性がある(Mimura & Fujii-Kuriyama 2003)。

(4) AhR/Arntによるエストロゲン受容体シグナリングの修飾

エストラジオール(E2 : estradiol)の存在しない状態で、TCDDがエストロゲン応答配列(ERE : estrogen response element)により遺伝子発現が制御される血管内皮増殖因子(VEGF : vascular endothelial growth factor)の転写を活性化することが明らかにされている。Ohtake *et al.* (2003)は、これが、リガンドと結合したAhR/Arntの複合体がEREと結合したE2の結合していないエストロゲン受容体(ER (estrogen-receptor) α または ER β)に直接結合し、標的遺伝子の転写を活性化することによるものであることを *in vitro* の試験、およびAhRやER α をノックアウトしたマウスを用いた試験により示した。このことは、ダイオキシン類とAhR/Arntの複合体が、標的遺伝子転写のコアキチベーターのような働きをすることにより、標的遺伝子の転写活性化を通してエストロゲン類似の作用を示しうることを示唆するものである。

1.2 ダイオキシン類の有害影響の作用機序

ダイオキシン類は試験動物に、奇型誘導、生殖毒性、甲状腺ホメオスタシスのかく乱、免疫系への影響、発がん等を引き起こすことが報告されている。これらの影響を引き起こすダイオキシン類の作用機序の多くについては、AhR遺伝子をノックアウトしたマウスなどを用いた研究により、AhRが関わっていることが明らかにされている。

(1) 奇型誘導

TCDDは口蓋裂や水腎症などの奇型を引き起こすことが知られている(US EPA 2000)。藤井らはAhR遺伝子をノックアウトしたマウス(AhR^{-/-})同士を掛け合わせて得た妊娠マウスに12.5日目に40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ のTCDDを単回経口投与し、19.5日目に帝王切開して胎児を取り出した。水腎症の有無とAhRの遺伝子型を調べたところ、AhR^{+/+}またはAhR^{+/-}の個体では100%に水腎症が認められたが、AhR^{-/-}には認められなかった。また、AhR^{+/+}には口蓋裂が認められたが、AhR^{-/-}またはAhR^{+/-}の個体では、口蓋裂は認められなかった。TCDDによる水腎症や口蓋裂の誘導にAhRが関わっていることが示された(Mimura *et al.* 1997)。

(2) 生殖毒性

母動物のTCDD暴露により雄性生殖器官の発達が抑えられることが報告されている。Ohsako *et al.* (2002)は妊娠15日のホルツマンラットにTCDDを単回投与すると、雄の仔の肛門生殖突起間距離(AGD : anogenital distance)の短縮および腹側前立腺重量の減少が起こり、TCDDのこの影響には臨界期があることを示している。AhR欠損マウスを用いた試験により、TCDDのこれらの影響はAhR依存적であることが明らかになった(大迫ら 2003)。Lin *et al.* (2002)もAhR欠損マウスを用いた同様の試験により、臨界期におけるTCDD暴露の前立腺重量および貯精嚢への影響がAhR依存적であることを報告している。なお、マウスの臨界期である妊娠13日(GD13 : gestational day)とそうでないGD17では雄胎仔でのTCDD応答遺伝子に違いが見られており、これらの遺伝子解析か

ら AhR 依存性の原因遺伝子が明らかになる可能性がある(大迫ら 2003).

TCDD はエストラジオール(E2)によるマウス子宮粘膜の増殖を抑制するが, AhR 遺伝子ノックアウト・ホモ・マウスではこの抑制はみられず, この作用は AhR を介することが明らかにされている(Buchanan *et al.* 2000). なお, このような TCDD の作用は AhR/ARNT 複合体が ERE によって制御されているプロモーターへのエストロゲンの結合を阻害することによるとされているが(Porter *et al.* 2001), 近年になって ARNT がエストロゲン受容体に依存する転写のコアクチベーターであることが示された. このことから, TCDD/AhR が ARNT を取り合うことによりエストロゲン活性を阻害する可能性があるとされている(Brunnberg *et al.* 2003).

(3) 免疫毒性

ダイオキシンは, 胸腺の萎縮や抗体産生の抑制を引き起こすことが知られている. AhR 欠損マウスを用いた研究から, ダイオキシンによる胸腺萎縮および T 細胞依存的な抗体産生抑制は AhR 依存的であることが示されている(伊藤ら 2003). 遠山らのグループは AhR を構成的に発現するように遺伝子操作した T 細胞株, および T 細胞特異的に AhR を構成的に発現するようなトランスジェニックマウスを用いた研究により, TCDD による T 細胞の抗体産生抑制は, T 細胞自身の AhR をダイオキシンが活性化することにより誘導されることを示した(野原ら 2003).

(4) 甲状腺への影響

TCDD は AhR を介して肝臓の UDP-Gt を誘導し, グルクロン酸抱合によりサイロキシン(T4 : Thyroxine)の排泄を促進することが示されている. 一方 PCB 類による血清中の T4 低下は, 主として PCB の水酸化代謝産物が T4 輸送タンパクであるトランスサイレチン(TTR : transthyretin)に競合的に結合することによることが示唆されている. Tohyama *et al.* (2003)は TTR 欠損マウス(TTR^{-/-})を用いて TCDD と PCB 暴露による T4 低下への TTR の関与について調べた. その結果, TTR^{-/-}マウスでは, 血清中 T4 は TCDD 投与群では対照群の約 10%まで低下していたが, PCB-77 (毒性等価係数(TEF : toxic equivalency factor) = 0.0001)および PCB-153 (非ダイオキシン型, TEF 指定なし)投与群では血清中の T4 レベルや約 70%しか低下していなかった. また, TCDD および PCB-126 (コプラナーPCB, TEF = 0.1)投与群では AhR 応答性の遺伝子の誘導が見られたが, PCB-77 および PCB-153 投与群では AhR 応答性の遺伝子の誘導は見られなかった. 従って, PCB-77 による T4 の低下は, AhR 非依存的に, TTR を介したメカニズムにより生じていることが示唆された(Tohyama *et al.* 2003). 遠山は, コプラナーPCB に対する TEF の見直しが必要であるとしている(Tohyama *et al.* 2003).

1.3 AhR に対する感受性の種差および多型

ダイオキシン類による有害健康影響の多くは AhR を介したものである. 従って, リスク評価の観点からは, AhR のダイオキシン類に対する感受性が試験動物とヒトとで異なるかどうかの問題

となる。

これまで、cell free 系ではヒトの AhR はマウスやラットの AhR と比較して、TCDD との親和性が高いことが示されてきた(US EPA 2000)。一方、Korkalainen *et al.* (2001)は AhR の遺伝子解析に基づいて、ヒトの AhR は TCDD に最も感受性の高いモルモットの遺伝子とのホモロジーが高いと示していた。

Moriguchi *et al.* (2003)は遺伝子工学的にヒトの AhR 遺伝子を挿入したマウスを用いて TCDD に対する反応を TCDD に感受性の高いマウス(C57BL/6J)および TCDD に感受性の低いマウス(DBA/2)と比較した。その結果、ヒト型 AhR をホモにもつマウスは TCDD に対して DBA/2 よりも反応性が低いことが明らかになった。母マウスを TCDD に暴露させた場合、他のマウスでは口蓋裂および水腎症が誘導されたのに対し、ヒト型 AhR を持ったマウスでは水腎症は誘導されたが、口蓋裂は誘導されなかったと報告されている。

1.4 まとめ

ダイオキシンは主として細胞内受容体である AhR との結合を介してその毒作用を表す。ダイオキシンと結合した AhR は、さらに ARNT (Ah receptor nuclear translocator)と結合してヘテロ二量体を形成し、細胞核内に入る。このヘテロ二量体は遺伝子のプロモーター領域にあるエンハンサー配列、XRE (xenobiotic responsive element)と結合する。この結合にさらにコアクチベーターが呼び込まれ、遺伝子の立体的な構造変化により、下流にある遺伝子の転写が活性化される。

ダイオキシンにより活性化される遺伝子としては、薬物代謝酵素遺伝子、細胞増殖に関わる遺伝子、細胞周期に関わる遺伝子、アポトーシスに関わる遺伝子がある。また、アロマトーゼ遺伝子やエストロゲンにより活性化される遺伝子にも作用することが明らかになっている。これらのことから、ダイオキシンの示す多様な毒作用の分子生物学的根拠が示唆されるようになっている。しかし、遺伝子の転写活性化には様々なクロストークが関わっていることも明らかになっている。ダイオキシンの毒作用の機序の理解には、ダイオキシンにより誘導される遺伝子発現産物の細胞内での相互作用の分子メカニズムに関するさらなる研究が必要である。

ダイオキシン類は試験動物に、奇型誘導、生殖毒性、甲状腺ホメオスタシスのかく乱、免疫系への影響、発がん等を引き起こすことが報告されている。これらの影響を引き起こすダイオキシン類の作用機序の多くについては、AhR 遺伝子をノックアウトしたマウスなどを用いた研究により、AhR が関わっていることが明らかにされている。

ダイオキシンの作用機序には、ヒトと試験動物の間に大きな種差があることは現在までのところ示されていない。しかし、AhR のダイオキシンに対する感受性は種により異なっていること、また、ダイオキシンの毒性発現には、様々な因子のクロストークが関わっていることから、ヒトと試験動物の感受性の違いを作用機序に基づいて説明できるようになるためには、ダイオキシンのヒトおよび試験動物における作用の分子メカニズムに関するさらなる研究が必要である。

2. ヒトに関するデータ

ダイオキシン類のヒトに対する影響に関するデータは、疫学的研究から得られている。特に、いくつかの暴露集団については、多数の疫学的研究が行われている。

2.1 疫学的研究における暴露集団の概要

これまでにダイオキシン類の疫学的研究の対象となってきた集団は、主として、ダイオキシン類を夾雑物として含む除草剤等の製造や散布に従事した労働者(職業暴露集団)、イタリアのセベソ市における 2,3,7,8-TCDD (以下 TCDD と略記)の放出事故により暴露されたセベソ市住民、ベトナムにおいて枯れ葉剤(TCDD を夾雑物として含む除草剤, Agent Orange)の散布作戦(Operation Ranch Hand)に関与したベトナム退役兵(Ranch Hand)、オランダにおけるダイオキシン/PCB 研究の対象となったオランダのロッテルダム市および Groningen 市の母親-子供集団である。以下にこれらの暴露集団の概要を簡単に述べる。

なお、このほかにダイオキシン類に暴露された集団として、我が国の油症事件(1968 年)や、台湾油症事件(1979 年)における油症患者がいる。これらの事件では、それぞれ 2,000 人以上の人が PCB, PCDF, PCQ (Polychlorinated quaterphenyl)に暴露されている(US EPA 2000)。油症は日本で起きた重要な人体事例であるが、これらの集団については症例報告はあるが疫学的研究はあまり多くないこと、そして、PCB, PCDF の様々なコンジェナーの混合暴露でありその評価が難しいことから、本調査では十分に取り上げていない。油症に関しては、既存のレビュー(油症研究 30 年の歩み(小栗ら 2000)および Journal of Dermatological Science Supplement 1(1) (2005)の油症特集)を参照されたい。

(1) 職業暴露集団

ダイオキシン類の疫学的研究の対象となってきた主な職業暴露集団には、以下のものがある(IARC 1997)。

a) 米国の工場

- ・モンサント社のニトロ工場(トリクロロフェノール(TCP : Trichlorophenol)製造)労働者
- ・ダウ社のミドランド工場(2,4,5-トリクロロフェノキシ酢酸(2,4,5-T : (2,4,5-trichlorophenoxy)acetic acid), TCP 製造)労働者

b) 米国国立労働安全衛生研究所(NIOSH : National Institute for Occupational Safety and Health)による研究の対象となった米国の化学工業労働者

米国における 12 の化学工場(上記のモンサントの工場, ダウの工場を含む)で TCDD に暴露されたと考えられる労働者, 合計 5,172 人。

c) ドイツの BASF 工場(TCP 製造)の事故により暴露を受けた労働者, 243 人。

d) 他のドイツの化学工場(バーリンガー・インゲルハイム ハンブルク工場他, 2,4,5-T, TCP 製造)労働者

- e) 英国の工場(フェノキシ除草剤製造)労働者, 1,082 人.
- f) オランダの工場(フェノキシ除草剤およびクロロフェノール類製造)労働者
- g) 国際がん研究機関(IARC: International Agency for Research on Cancer)による複数国労働者研究
英国工場労働者, オランダ工場労働者, NIOSH による米国化学工業労働者, ドイツの化学
工場労働者を含む, 12 カ国 36 のコホートよりなる. 合計 21,863 人.

また, NIOSH コホートの一部であるニュージャージー州ニューアークおよびミズリー州ベロナにある二つに工場については, 横断的研究が継続して行われている(Calvert *et al.* 1998, 1999; Schnorr *et al.* 2001).

これらの職業暴露労働者は, 2,4,5-T 等のフェノキシ除草剤や TCP 等のクロロフェノール類製造工場や散布労働者として, これらに夾雑物として含まれていたダイオキシン類に暴露された. 暴露集団は主として成人男性であり, 他の化学物質にも暴露されているのが特徴である. 一部の労働者については血中の TCDD 濃度が測定されているが, 暴露情報の多くはジョブカテゴリーに依存している. 職業暴露集団における血中 TCDD 濃度を表 E.2.1 に示す.

表 E.2.1 職業暴露集団における血中 TCDD 濃度

暴露集団	血中 TCDD 濃度[pg/g-lipid] (実測: 調査時)	血中 TCDD 濃度[pg/g-lipid] (過去推定: 暴露による高濃度時)	出典
米国ニュージャージー州, ミズリー州 の 2 つの工場	検出限界以下-3,400 平均値: 220 中央値: 68	検出限界以下-30,000 平均値: 1,900 中央値: 476	Calvert <i>et al.</i> (1999)
BASF 工場労働者	<1-553 幾何平均値: 15.4	3.3-12,000 幾何平均値: 137.	Ott <i>et al.</i> (1993, 1994)
オランダ工場労働者		7.05-7,308 幾何平均値: 40.8	Hooiveld <i>et al.</i> (1998)
ペーリンガー・インゲルハムのハプルク 工場労働者		検出限界以下-3,890 (TEQ では 1-4361) 平均値: 141.4 (TEQ では 296.5) 中央値: 38.2 (TEQ で 118.3)	Flesch-Janys <i>et al.</i> (1995)

上記の他, 除草剤散布業者についても疫学的研究が行われている.

(2) イタリア, セベソ市における工場事故における地域暴露集団

1976 年 7 月 10 日, イタリアのメダ市にある ICMESA 社の 2,4,5-T 製造工場で爆発があり, 隣接したセベソ市を中心に TCDD の汚染が起こった. 汚染地域は土壌中の TCDD 濃度により, 3 つのゾーンに区分された.

各ゾーンにおけるダイオキシン濃度と各ゾーン住民の血中 TCDD 濃度を表 E.2.2 に示す. ゾーン A の住人は事故 14 日後の 7 月 24 日から 8 月 2 日まで避難した. また, ゾーン B では子供と妊娠中の女性が避難した(Caramaschi *et al.* 1981). ゾーン B およびゾーン R の住民は, 家禽および家畜の飼育, 地元の農作物の栽培と消費が禁じられた(Pocchiari *et al.* 1979).

表 E. 2. 2 セベソ市における血中 TCDD 濃度

	ゾーン A	ゾーン B	ゾーン R
広さ ^a	198 エーカー (80.3 ヘクタール)	665 エーカー (269.4 ヘクタール)	3,532 エーカー (1,430 ヘクタール)
人口 ^{a*}	735	4,699	31,800
土壌の平均 TCDD 濃度 ^a	230 µg/m ²	3.0 µg/m ²	0.9 µg/m ²
土壌の最高 TCDD 濃度 ^a	5,447 µg/m ²	43.9 µg/m ²	9.7 µg/m ²
爆発時の住民サンプルの血中濃度 ^b	<13 歳(n = 119) 15-56,000 中央値 : 455 ≥13 歳(n = 177) 1.5-10,400 中央値 : 443	1-725 中央値 : 94 (n = 80)	1-545 中央値 : 48 (n = 48)

^a Mocarelli *et al.* (1988).

^b Needham *et al.* (1998). 検出限界値以下は検出限界値の 1/2 と仮定.

*出典により値は若干異なる.

セベソの事故における暴露集団は、下記のような点で特徴的な集団である。

- ① その他の職業暴露集団と異なり、他の工業化学物質への暴露がない。
- ② 職業暴露集団と異なり様々な年齢層の男女を含んでおり、幼児暴露の影響や次世代への影響を調べられる可能性がある。
- ③ 暴露集団がすべて確認されており追跡が可能である。
- ④ 血清サンプルが保存されており、実際の暴露量を評価できる可能性がある。

(3) ベトナム戦争枯れ葉剤作戦従事者

ベトナム戦争では 1962 年から 1971 年、枯れ葉剤作戦(Operation Ranch Hand)において夾雑物として TCDD を含む除草剤製剤(エージェントオレンジ, Agent Orange)が散布された。エージェントオレンジとは、枯れ葉剤作戦で使用された除草剤のうち、2,4-ジクロロフェノキシ酢酸(2,4-D : 2,4-dichlorophenoxyacetic acid)と 2,4,5-T の 1 : 1 の混合剤である。2,4,5-T には不純物として TCDD が含まれていたため、この作戦に関わった空軍兵(以下ランチハンドと記述)が TCDD に暴露された(Institute of Medicine 2003)。

空軍はランチハンドに対する疫学的研究(Air Force Health Study)を継続的に実施している。ランチハンド 1,269 人および同時期にアジア南部に軍務についていたが作戦に関与しなかった対照群 24,971 人がリストされ、暴露群の個人毎に、年齢、業務、人種をマッチさせた対照グループが特定されている。ランチハンドは業務に基づき暴露の可能性を 3 つに分類されている。また、血清中の TCDD レベルが 1982 年に最初に測定され、それ以後、1987 年、1992 年にも測定されている。ランチハンドに対する疫学的研究では、血清中 TCDD レベル(脂肪当たり)にもとづき下記のように暴露群を分類しているケースが多い(Wolfe *et al.* 1995; Michalek *et al.* 1998a)。

- ・比較群 : 比較群のうち TCDD レベル < 10 pg/g
- ・バックグラウンド : ランチハンドで現在の血清中 TCDD レベルが 10 pg/g 未満であり、暴露時の血清中 TCDD レベル < 10 pg/g
- ・低暴露群 : 10 pg/g ≤ 血清中 TCDD レベル < 集団の中央値(約 100 pg/g)
- ・高暴露群 : 集団の中央値(約 100 pg/g) ≤ 血清中 TCDD レベル

(4) オランダにおけるダイオキシン/PCB 研究の対象集団等

オランダではバックグラウンドのダイオキシン/PCB 濃度の高いロッテルダム地区と、これらの濃度が低い Groningen 地区の母親と子供を対象に、胎内および母乳を通じたダイオキシン/PCB 暴露が子供の神経および心理/認知能力の発達等に及ぼす影響が研究されている。研究対象となったのは、1990 年から 1992 年の間に母親の受胎中に同意が得られた健康な母親-子供のペア 418 組である(ロッテルダム 207 組, Groningen 211 組)。これらの親子ペアのうち母乳保育は 209 組(ロッテルダム 105 組, Groningen 104 組), 人工栄養保育は 209 組(ロッテルダム 102 組, Groningen 107 組)であった。暴露量の指標として、妊娠 9 ヶ月の母親の血液および臍帯血中の PCB 濃度および母乳中の PCDD, PCDF, PCB 濃度が測定された(表 E.2.3)。

表 E.2.3 オランダ ダイオキシン/PCB 研究における PCB/ダイオキシン濃度

	ΣPCB (PCB-118, 138, 153, 180 濃度の合計)	PCDD・PCDF の TEQ	PCDD・PCDF・Co-PCB の TEQ	Co-PCB 以外の 20 種の PCB の合計
母親血液 (µg/L)	2.04 (0.59-7.35)			
臍帯血 (µg/L)	0.38 (0.08-2.08)			
母乳 (ng/g-fat)	404 (158-1,226)	30.2 ^a	63.3 (24.2-137) ^b	451 (186-1,121)

^a 1994 年当時の毒性等価係数(TEF : toxic equivalency factor)。

^b WHO-IPCS による 1997 年の TEF に基づき毒性等量(TEQ : toxic equivalent)を算出。

出典 : Huisman *et al.* (1995a); Vreugdenhil *et al.* (2002a)。

2.2 発がん性

ダイオキシン類の発がん性に関する疫学的研究を表 E.2.4 にまとめる。

2.2.1 WHO 国際がん研究機関 (IARC) における評価

様々な化学物質やプロセスのヒトに対する発がん性を評価している IARC は 1997 年、PCDD の発がん性の評価を行い、下記のように結論した(IARC 1997)。

2,3,7,8-T ₄ CDD	グループ 1 (ヒトに対する発がん物質)
2,3,7,8-T ₄ CDD を除く PCDD 2,7-D ₂ CDD 1,2,3,7,8-P ₅ CDD 1,2,3,6,7,8-/1,2,3,7,8,9-H ₆ CDD 1,2,3,4,6,7,8-H ₇ CDD Dibenzo- <i>p</i> -dioxin	グループ 3 (ヒトに対する発がん性が分類できない物質)

2,3,7,8-T₄CDD に対する評価は、動物試験で発がん性に関する十分な証拠があり、疫学的研究では証拠は十分とはいえないが、動物とヒトで作用機序が同じであると考えられることに基づいている。その他の PCDD については、データが不十分であることから、IARC はヒトに対する発がん性について分類できないと評価している。

IARC は TCDD の発がん性の評価を主として以下の 5 つのコホート研究のデータに基づいて行った。

(1) NIOSH コホート

Fingerhut *et al.* (1991)は米国において TCDD を夾雑物として含む除草剤(主として TCP および 2,4,5-T)に暴露された労働者の NIOSH によるコホート研究の結果を報告している。この研究は、IARC が発がん性評価の根拠に用いた中で最も大規模なものである。製造していた化学物質には、TCDD が不純物として混入していた(製造期間 1942-84 年)。また、このときの暴露は主に TCDD であり、他のコンジェナーの暴露はほとんどない。この研究には 12 の工場の 5,172 人の労働者が含まれていた。これらの労働者の暴露量は、各工場における各ジョブに伴う暴露量の検討、および 253 人の労働者の血清中の TCDD レベルから確認された。これらの労働者の 1987 年 12 月 31 日までの生死の状態を社会保険庁や死亡統計等から調べ、死因を死亡診断書より確認し国際疾病分類(ICD : International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)に従ってコード化した。また、人種、暴露期間、雇用期間、最初の暴露からの年数、最後の暴露からの年数についても調べた。

表 E. 2. 4 TCDD の発がん性に関する疫学的研究

著者	コホート	影響・エンドポイント等	暴露量
Fingerhut <i>et al.</i> (1991)	TCDD を夾雑物として含む除草剤(主として TCP および 2,4,5-T)に暴露された NIOSH コホート(12 工場 5,172 人)	全がんの SMR は有意に増加(SMR 115 (102-130)). 暴露 1 年以上, 潜伏期 20 年以上の高暴露群でがん増加 全がんの SMR 146 (121-176) 呼吸器系がん(肺がんと呼吸器がん)の SMR 142 (103-192) 軟組織肉腫(soft-tissue sarcoma)の SMR 922 (190-2,695) 胃がん, 肝がん, 鼻のがん, ホジキン病, 非ホジキンリンパ腫は有意な増加なし.	2 つの工場の労働者 253 人の, 暴露終了 15-37 年後の TCDD 濃度: 2-3,400 pg/g, 平均値: 233 pg/g. 1 年以上勤務労働者 119 人の平均値: 418 pg/g
Becher <i>et al.</i> (1996)	ドイツのフェノキシ除草剤製造工場に TCDD に暴露された労働者 2,479 人. コホート I (ベーリンガーインゲルハイムのハンブルク工場)男性労働者 1,144 人. コホート II (バイエルの Uerdingen 工場)男性労働者 135 人. コホート III (バイエルの Dormagen 工場)男性労働者 520 人. コホート IV (BASF Ludwinghafen 工場)男性労働者 680 人.	全悪性がんの SMR 119 (100-141) 肺がんの SMR 143 (105-190) 非ホジキンリンパ腫の SMR 326 (119-710) 口腔および咽頭がんの SMR 295 (135-560)	コホート I : 血清中 TCDD 濃度: 3-2,252 pg/g, 2,733 pg/g TEQ. コホート II : 血清中 TCDD 濃度: 163-1,935 pg/g
Hooiveld <i>et al.</i> (1998)	オランダのフェノキシ除草剤, クロロフェノール製造工場の労働者 1,167 人. 1991 年末まで. 暴露群(562 人), 非暴露群(567 人).	全悪性腫瘍の SMR 1.5 (1.1-1.9) 膀胱がんの SMR 3.7 (1.0-9.5) 非暴露労働者との比較(年齢等調整後) 全がん: RR 4.1 (1.8-9.0) 呼吸器がん: RR 7.5 (1.0-56.1) 非ホジキンリンパ腫の増加なし 濃度依存性あり	最高暴露時の TCDD 濃度; 低暴露群(参照群): 7.1 pg/g 中暴露群: 7.7-124.1 pg/g 高暴露群: 124.2-7,307.5 pg/g
Ott & Zober (1996)	1953 年 11 月にドイツで起きた BASF の TCP 製造工場の事故に際して TCDD に暴露された労働者 243 人	20 年以上経過した高暴露群で全がんの SMR 1.97 (1.05-3.36), 肺がんの SMR 13.06 (1.12-6.66) TCDD 累積暴露と全がんおよび消化器がんの有意な連関あり. 非ホジキンリンパ腫と軟組織肉腫の発生例なし. 濃度依存性あり.	最高値: 8.3 µg/kg-bw 1 µg/kg-bw 以上でリスク増大
Kogevinas <i>et al.</i> (1997)	フェノキシ除草剤およびクロロフェノールに暴露された労働者. 12 カ国の 36 コホートの合計 26,615 人	TCDD/高次塩素化ダイオキシン暴露群で全がん, 軟組織肉腫, 非ホジキンリンパ腫, 呼吸器がん増加. 全がんの SMR 1.12 (1.04-1.21). 20 年以上の潜伏期で全がんの SMR 1.20 (1.09-1.33). 肺がんの SMR 1.12 (0.98-1.28), その他の呼吸器がんの SMR 3.20 (1.46-6.08), 腎がんの SMR 1.60 (1.05-2.35)	
Steenland <i>et al.</i> (1999)	NIOSH コホート(12 工場 5,172 人)の 1993 年までのフォローアップ	全がん, 喉頭がんの SMR 有意に増加. 全がんの SMR 1.13 (1.02-1.25), 喉頭がんの SMR 2.22 (1.06-4.08). 高暴露, 長潜伏期で増加傾向が有意. 高暴露群では全がんの SMR 1.46 (1.15-1.82), 呼吸器がんの SMR 1.67 (1.16-2.34), 消化器がんの SMR 1.41 (0.85-2.20). 新たな軟組織肉腫なし, 非ホジキンリンパ腫, 顕著な増加なし.	暴露指標値により暴露群を分類

表 E. 2. 4 TCDD の発がん性に関する疫学的研究(つづき)

Bertazzi <i>et al.</i> (2001a)	セベソのゾーン A(804 人)とゾーン B(5,941 人). 1996 年末(20.5 年後)までの結果.	全がん死亡の増加なし(RR 1.0 (0.9-1.2)). 直腸がん(RR 1.8 (1.0-3.3))およびリンパ・造血系のがん(ホジキン病)(RR 3.1 (1.1-8.6))で増加あり. 女性でリンパ腺・造血系のがん(多発性骨髄腫)(RR 3.2 (1.2-8.8)), 男性で, 全がん(RR 1.1 (1.0-1.3)), 直腸がん(RR 2.4 (1.2-4.6)), 呼吸器がん(肺がん)(RR 1.3 (1.0-1.7)), リンパ・造血系のがん(骨髄性白血病)(RR 3.4 (1.3-8.4))増加 暴露 15-20 年では, 女性では非ホジキンリンパ腫(RR 4.6 (1.6-12.9)), 男性では全がん(RR 1.3 (1.0-1.7)), 骨髄性白血病(RR 4.6 (1.0-20.0))が期待値に比較して有意に増加	暴露 1 年以内の血清中 TCDD 濃度中央値; ゾーン A : 447.0 pg/g-lipid, ゾーン B : 94.0 pg/g-lipid
Ketchum <i>et al.</i> (1999)	ベトナムで枯葉剤作戦に従事したベトナム退役軍人(980 人), 対照群(1,275 人)	皮膚がん, 全がんと TCDD レベルに相関なし. 低暴露群で腎または膀胱がんが有意に増加(OR 4.5 (1.0-20.4)). 軍務後 20 年未満に診断された皮膚以外のがんについては, 高暴露群で増加(OR 2.7 (0.9-8.0)), 低暴露群で有意な増加(OR 3.4 (1.5-8.0)) 軍務後 20 年未満に診断されたすべてのがんについては, 低暴露群で有意な増加(OR 1.5 (1.0-2.4)) 皮膚がん, 皮膚以外のがんとも, 発生までの時間および TCDD レベルの間に相関なし	低暴露群 < 94 pg/g 高暴露群 ≥ 94 pg/g
Flesch-Janys <i>et al.</i> (1995)	ドイツ, ハンブルク市のベーリンガー・インゲルハイムの除草剤製造工場労働者 1,189 人	用量に依存して全がんの相対リスク有意に増大. 外部対照に対する最高暴露群(344.7-3,890.2 pg/g)の相対リスク: 3.30 (2.05-5.31). 内部対照(0-14.4 pg/g)を用いた最高暴露区分(344.7-3,890.2 ng)の相対リスク: 2.03 (1.10-3.78)	平均 TCDD レベル: 141.1 pg/g (中央値 38.2 pg/g), 最高値: 3,890.2 pg/g
Flesch-Janys <i>et al.</i> (1998)	ドイツ, ハンブルク市のベーリンガー・インゲルハイムの除草剤製造工場労働者 1,189 人	AUC により累積暴露量を定義. がん, 肺がん, 呼吸器がん, 直腸がん, 造血器およびリンパ腫, 非ホジキンリンパ腫の SMR 増. 全がんの SMR: 1.41, 1.17-1.68. 推定 TCDD 暴露量と全がん死亡に用量-反応関係.	AUC により累積暴露量を定義

SMR : standardized mortality ratio 標準化死亡比.
RR : relative risk 相対リスク, rate ratio 率比.
OR : odds ratio オッズ比.

5,172 人の対象全体の標準化死亡比(SMR : standardized mortality ratio)は 98 (87-106) (括弧内の数値は 95%信頼区間を表す。以下特に記述のない場合は同様)であった。すべてのがんによる死亡を合わせると SMR は有意に増加していた(SMR 115 (102-130))。1 年以上暴露され 20 年以上の潜伏期のある暴露群では全がんの SMR がさらに増加していた(SMR 146 (121-176))。また、呼吸器系のがん(肺がんと呼吸器がん)の SMR も有意に増加していた(SMR 142 (103-192))。また、軟組織肉腫 (soft-tissue sarcoma)も有意に増加していた(SMR 922 (190-2,695))。しかし、従来関連が報告されていた、胃がん、肝がん、鼻のがん、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫は有意に増加していなかった。肺がんの SMR は喫煙を調整すると有意ではなくなった。

全がんおよび呼吸器系のがんについて、暴露期間および潜伏期間の影響を調べたところ、いずれのがんについても暴露期間、あるいは潜伏期間の増加にしたがい SMR は増加したが、有意な線形増加は認められなかった。

このうち 2 つの工場の労働者 253 人については、暴露終了後 15-37 年後に血清中の TCDD 濃度が測定された。血清中の TCDD 濃度(脂肪当たり)は 2-3,400 pg/g であり、平均値は 233 pg/g-lipid であった。1 年以上働いていた労働者 119 人の平均値は 418 pg/g であった。また、79 人の非暴露比較群では平均値が 7 pg/g であった。

著者らは、観察された結果は、TCDD が発がん物質であるという主張と一致しているとしている。肺がんや呼吸器がんについては、喫煙に伴うがん以外の病気による死亡が有意に増加していないこと、20 年以上の潜伏期のある労働者中、がんの増加が高暴露群に限られていることから、喫煙のみでは説明できないとしている。また、全がんについても、肺がんや呼吸器がんを除外しても有意であったことから、喫煙の影響ではないとしている。さらに、全がんの増加は職業暴露群ではまれであることから、この結果は TCDD が発がん物質であるという主張を支持しているとしている。

(2) ドイツ工場労働者 4 コホート

Becher *et al.* (1996)はドイツのフェノキシ除草剤製造工場に TCDD に暴露された労働者のがんによる死亡に関するコホート研究を行っている。4 つのフェノキシ除草剤製造工場労働者 2,479 人について 1989 年末までの原因別死亡を死亡診断書から調べた。コホート I (ベーリンガーインゲルハイムのハンブルク工場)では 1,144 人の男性労働者を対象とした。コホート II (バイエル Uerdingen 工場)では 135 人の男性労働者を対象とした。コホート III (バイエル Dormagen 工場)では 520 人の男性労働者を対象とした。コホート IV (BASF Ludwinghafen 工場)では 680 人の男性労働者を対象とした。労働者の TCDD 暴露はコホート I およびコホート II の一部の労働者の血清中濃度から検証した。コホート I での予備的な結果では血清中 TCDD 濃度は 3-2,252 pg/g であった。また、他のダイオキシン類も含めると 2,733 pg-TEQ/g となった。またコホート II での予備的な結果では血清中 TCDD 濃度は 163-1,935 pg/g であった。このコホートでは塩素痤瘡が観察されていた。

全死亡の SMR は 105 (92-111)であり、全悪性がんの SMR は 119 (100-141)であった。また、肺

がんについては4つのうち3つのコホートで SMR の増加が見られ、全部合わせると 143 (105-190) となった。最初の暴露からの時間により区分したところ、全がんでは 10 年未満では SMR が低かった。一方、肺がんでは SMR は暴露からの時間に依存しなかった。非ホジキンリンパ腫の SMR は 326 (119-710) であり暴露 20 年以上の群ではさらに大きくなった。また、口腔および咽頭がんの SMR は 295 (135-560) であった。このがんは全体で 9 例あったが、そのうちの 6 例が一つのコホートに属していた。しかし、特定のジョブカテゴリーには関連していなかった。

(3) オランダ工場労働者

Hooiveld *et al.* (1998)は、フェノキシ除草剤、クロロフェノールを製造していたオランダの2つの工場労働者を対象にしたコホート研究の結果を報告している(予備的な結果は Hooiveld *et al.* 1996)。一つの工場では 1963 年に反応の暴走が起こり、TCDD を含む PCDD の放出事故が起こった。彼らはこれらの工場の 1,167 人労働者について、1991 年末までの記録に基づき死亡率研究を行った。これらの労働者はジョブカテゴリーから暴露群(562 人)、非暴露群(567 人)に分けられた。

血清中の TCDD レベルは一部の労働者について測定した。サンプリングは労働者の暴露状況に従って層化し、94 人について測定を行い、50 人のデータをその後の解析に用いた。これらの労働者の血清中の TCDD レベルを半減期 7.1 年の一次キネティクスで最高暴露時に外挿したところ、TCDD 濃度(脂肪当たり)は 16.9-3,355.4 pg/g にわたっており、事故処理に際して暴露された労働者で高く、塩素痤瘡を発症した人で高かった。暴露労働者の血清中 TCDD 濃度は非製造部門労働者の平均値 40.8 pg/g から事故で暴露し、さらに製造により暴露された労働者の幾何平均値 2,148 pg/g にまでわたっていた。これらの値をもとに、全暴露群における血清中 TCDD 濃度をモデルにより推定した。

暴露労働者(549 人)の全悪性腫瘍の SMR は 1.5 (1.1-1.9)と統計学的に有意に高かった。また、最初の暴露から 20 年以上経過した労働者では SMR は 1.6 (1.1-2.3)とこの値は大きくなった。肺がんについては増加はみられなかったが(SMR 1.0 (0.6-1.7))、最初の暴露から 20 年以上経過した群では若干の増加が認められた(SMR 1.3 (0.6-2.3))。膀胱がんは有意に増加していた(SMR 3.7 (1.0-9.5))。一方、暴露されなかった労働者では全がんの SMR は 0.7 (0.5-1.0)とリスクが低かった。事故で暴露された労働者 140 人でも全悪性腫瘍の SMR は 1.7 (1.1-2.7)と統計学的に有意に増加していた。

暴露を受けていない労働者との比較では、暴露労働者では全がん、および呼吸器がんの相対リスク(RR : relative risk)が高かった(それぞれ、RR 4.7 (2.2-10.2), 10.3 (1.5-72.6))。年齢、死亡暦年、最初の暴露からの期間をモデルに含めて調整すると相対リスクは若干低下したが、それでも有意に高かった(それぞれ、RR 4.1 (1.8-9.0), 7.5 (1.0-56.1))。

労働者の最高濃度時の推定 TCDD レベルに基づき、低暴露群(530 人, 7.1 pg/g)、中暴露群(259 人, 7.7-124.1 pg/g)、高暴露群(242 人, 124.2 - 7,307.5 pg/g)に分け、中、高暴露群の低暴露群に対する相対リスクの解析を行ったところ、中暴露群、高暴露群では全がん、肺がんの相対リスクが有意に高く、年齢、死亡暦年、最初の暴露からの期間を調整しても有意であった。また一般に、

中暴露，高暴露群は低暴露群に比較してリスクが高く，暴露に関係して死亡率が上昇した．この研究では呼吸器がんの有意な増加が認められた．この研究では喫煙による交絡の調整を行っていないが，同じ職場内で対照群を取っているため，この交絡の影響はありそうにないと考えられる．著者らはこのコホート研究の結果は，フェノキシ除草剤，クロロフェノールおよびその夾雑物に暴露された労働者では発がんリスクが高まるということを支持するものであるとしている．

(4) ドイツ BASF 工場労働者

Ott & Zober (1996)は1953年11月にドイツで起きたBASFのTCP製造工場の事故に際してTCDDに暴露された労働者のがんによる死亡に関するコホート研究の結果を報告している．この事故では除去作業に関与した労働者に塩素痤瘡が発生し，その後，この原因物質がTCDDであることが明らかになった．事故の30年後に採取された血清において，塩素痤瘡の状況および労働者の除去作業への関与に関連してTCDD濃度の増大が認められた．その結果より，様々な労働状況における暴露と血清中のTCDD濃度とを関連づける回帰モデルが作成された．この集団では254人の暴露者のうち115人が塩素痤瘡を発生し，そのうちの56人は重度の塩素痤瘡であった．また，塩素痤瘡を発生した労働者では1988年までにがんによる死亡が2倍となった．また，甲状腺疾患，感染症，盲腸炎および慢性肝疾患が用量-依存的に観察された．

その後，事故後の清掃および修理，改修作業に関与した243人の男性を対象として1992年末までの追跡調査を行った．死亡例については死亡診断書より死因を調べた．暴露については塩素痤瘡の状況およびTCDD累積暴露量を指標とした．TCDD濃度はモデルにより暴露終了時の値を求めた．最も高濃度の人には8.3 $\mu\text{g}/\text{kg-bw}$ であった．243人中塩素痤瘡のあった者は113名でその内55名は重度と分類された．

暴露群をTCDD濃度により区分したところ，全がんによる死亡のSMRは， $<0.1 \mu\text{g}/\text{kg-bw}$ では0.8 (0.4-1.6)， $0.1-0.99 \mu\text{g}/\text{kg-bw}$ では1.2 (0.5-2.3)， $1 \mu\text{g}/\text{kg-bw}$ 以上では1.6 (0.9-2.6)と，明確な濃度依存性が見られた．また，最初の暴露からの期間が長くなるとがんによる死亡のリスクが高まる傾向が見られ，20年以上経過した高暴露群では全がんのSMRが1.97 (1.05-3.36)，肺がんのSMRは3.06 (1.12-6.66)であった．同様の傾向は塩素痤瘡を発症したグループ(113人)でも見られ，最初の暴露から20年以上が経過した群では，がんによる死亡が18例みられ，SMRは1.90 (1.13-3.0)であり，このうち6例は消化器がん(SMR 1.83 (0.67-3.98))，7例は呼吸器がん(SMR 2.42 (0.97-4.99))であった．また，TCDD濃度と喫煙の共同作用を調べたところ，喫煙者ではTCDD高暴露群で12のがんによる死亡があり，SMRは3.42 (1.77-5.97)であったが，TCDD低暴露群ではがんによる死亡は7例であり，SMRは1.29 (0.52-2.66)であった．コックスの比例ハザードモデルによる解析ではTCDD累積暴露と全がんおよび消化器がんの有意な連関を示した(条件付きリスク比はそれぞれ，1.22 (1.00-1.50)，1.46 (1.13-1.89))．非ホジキンリンパ腫と軟組織肉腫の発生例はなかった．

著者らは，ここでの全体的な結果は，他の毒性影響が見られるほど高濃度のTCDDに暴露された労働者ではTCDDによるがんのリスクが増加することを支持している，としている．喫煙者(98

人)では TCDD と発がんリスクに用量-依存性が認められたが、非喫煙者(過去喫煙者だった人も含む 112 人)では TCDD 濃度が増加してもがんの増加が認められなかった。著者らは、コホートサイズが小さいため、他の発がんリスクファクターとは独立に TCDD が発がん影響を及ぼしそうかどうか評価することはできないとしている。

(5) IARC 国際コホート

IARC はフェノキシ除草剤およびクロロフェノールに暴露された労働者の国際コホートを設け、その研究結果は 1991 年に Saracci *et al.* (1991)により報告された。この研究は、10 カ国の 20 のコホート、合計 17,372 人を含むものであった。その後、このコホートに Fingerhut *et al.* (1991)の NIOSH コホートおよび Becher *et al.* (1996)のドイツのコホートが加わった。この拡大された IARC 国際コホートは 12 カ国の 36 コホートの合計 26,615 人からなり、そのうち 21,863 人が暴露群、4,160 人が非暴露群、592 人が暴露不明とされた。このコホートに関する研究結果は Kogevinas *et al.* (1997)により、21,863 人(男性 20,851 人、女性 1,012 人)の暴露群について報告されている。暴露期間は各コホートにより異なるが、1939 年から 1992 年にわたっていた。暴露の情報はジョブ記録や質問票および血清や脂肪組織中の TCDD やフランの測定によった。その結果、13,831 人が TCDD および高次塩素化ダイオキシンに暴露された群、7,553 人がこれらに暴露されていない群、479 人がこれらへの暴露が不明の群とされた。血清中の TCDD レベルは 7 カ国、10 社の 573 人について測定されていた。血清のサンプリングの方針や時期はまちまちであった。測定時の TCDD 濃度はドイツのあるコホートの 3.2 pg/g (脂肪当たり)から別のドイツのコホートの 402 pg/g にまでわたっていたが、一般に、製造労働者は散布労働者に比較して濃度が高く、労働者は一般人より濃度が高かった。一般人との比較には、各国の死亡統計をもとに SMR を算出した。コホート労働者の死亡原因は死亡診断書に基づき調べた。コホート内での比較には、ポアソン多重回帰モデルを用い、得られた率比を国、年齢、性別、暴露が生じた暦年、暴露開始後の年数、暴露期間、雇用状況で調整した。

全コホートでは、全死亡の SMR はやや期待値より小さかった(男性:SMR 0.97, 女性:SMR 0.98)。これは循環器および呼吸器疾患による死亡が少ないためであった。全がんについては男性にのみ、わずかな過剰死亡が見られた(SMR 1.07)。軟組織肉腫では SMR が 2.0、非ホジキンリンパ腫では SMR が 1.27 であり、呼吸器がんでは、統計学的に有意な SMR の増加が見られた(SMR 1.13)。肺がんの SMR は 1.09、喫煙関連のがん(口腔、食道、喉頭、肺、膀胱、腎)の SMR は 1.08 (0.99-1.17)、「その他の内分泌器官」のがんの SMR は 3.60 であり、5 例すべてが副腎のがんであった。

TCDD/高次塩素化ダイオキシン暴露群(13,831 人)では、全がんで統計学的に有意な過剰死亡が見られた(SMR 1.12 (1.04-1.21))。また、暴露開始後の期間が長い群で SMR が大きかった(20 年以上の群で、SMR 1.20 (1.09-1.33))。また軟組織肉腫は暴露開始 10 年以後に発生し、SMR は 20 年以上の群で 2.27 となった。非ホジキンリンパ腫は 1964 年より前に最初の暴露を受けた群でリスクが高く(SMR 1.65 (0.75-3.12))、暴露期間 1 年未満の労働者でリスクが最も高かった(SMR 2.43

(1.21-4.35)). 肺がんのリスクはわずかに高く(SMR 1.12 (0.98-1.28)), 暴露期間, 暴露開始時期, 暴露開始後の期間のいずれにもあまり関係していなかった. その他の呼吸器がん, 腎がんで統計学的に有意な過剰死亡が見られた(それぞれ, SMR 3.20 (1.46-6.08), SMR 1.60 (1.05-2.35)).

36のコホートのうちの3つのコホートでは高次塩素化ダイオキシンの暴露されていたが, TCDDには暴露されていなかった. このコホートでは, 全がんの SMR がやや低く(SMR 1.02 (0.74-1.39)), 軟組織肉腫や非ホジキンリンパ腫は見られなかった. 肺がんは TCDD に暴露されているグループよりやや高かった(SMR 1.48 (0.89-2.31)).

TCDD/高次塩素化ダイオキシン非暴露群では, 全がん, 非ホジキンリンパ腫, 肺がんの SMR はそれぞれ, 0.96, 1.00, 1.03 であったが, 軟組織肉腫の SMR は 1.35 であった. これらのいずれについても, 暴露開始からの期間, 暴露期間, 暴露の起こった暦年との関係で一定の傾向は見られなかった.

コホート内での比較では, TCDD/高次塩素化ダイオキシン暴露群では他の群に比較して全がんでの死亡リスクが高かった(率比: 1.29 (0.94-1.76)).

著者らは, この研究の結果は, ここで対象とした除草剤中の夾雑物への暴露が全がんおよび特定のがんのリスクの小さな増加に関係していることを示しているとしている. その理由として, TCDD/高次塩素化ダイオキシンの暴露された労働者は一般の人より明確に高い暴露を受けていること, TCDD/高次塩素化ダイオキシンの汚染された除草剤に暴露された労働者では, 汚染されていない除草剤に暴露された労働者に比較して, 明らかに暴露に関係して死亡が増加していること, これらのがんによる死亡の増加が, 異なる国のいくつかのコホートで見られていることを挙げている. また, このコホートで行われた *nested case-control study* (同じコホート中での症例-対照研究)から, 軟組織肉腫や非ホジキンリンパ腫には労働環境における TCDD/高次塩素化ダイオキシン以外の物質への暴露は関係していなかった. さらに, 国際コホートではさまざまな幅の化学物質に暴露されているのにもかかわらず一貫した結果が得られていることから, これが交絡によることはありそうにないとされている. 殆どのがん物質は特異的な標的をもっており, 職業暴露ではここでみられるような一般的な発がんリスクの増加は通常見られないこと, TCDD が複数部位にがんを誘導することは動物試験結果とも一致していることも挙げられている. 喫煙は全体のリスクパターンにあまり影響を与えていなかった.

これらのことから, 著者らは, この 12 カ国の 36 コホートの参加の下に行われた国際的な研究は, ダイオキシンの汚染された除草剤暴露がわずかな発がんリスクの増加に関係しているであろうことを示唆しているとしている. また, これらのリスクが一般市民の典型的な暴露に比較してかなり高濃度の TCDD/高次塩素化ダイオキシン暴露に関係していることに留意しなければならないとしている.

IARC (1997)は, 上記(1)~(5)の結果について, 最も高暴露群で, 潜伏期間の十分長いサブコホートの結果を用いて表 E.2.5 のようにまとめた. IARC の作業グループは全がんによる死亡の SMR

を 1.4 (1.2-1.6)と算出した。また、肺がんの SMR を 1.4 (1.1-1.7)と算出した。作業グループは、これは喫煙による交絡ではないと考えている。作業グループは、SMR は低いが高暴露群、長期暴露群で連関が認められ、かつ用量-反応関係が認められること、しかし、交絡の可能性が完全には否定できないこと、また、特定部位のがんではなく全がんの増加であるために、ヒトに対する限定的な証拠であるとしている。ただし、全がんの増加は職業暴露ではあまり見られないことであるため、むしろ、高用量の TCDD が実際に複数サイトにがんを引き起こす物質である可能性もあるとしている。また、これらのコホートにおける血清脂肪中の TCDD 濃度は、一般市民の 2 桁から 3 桁高い濃度であるとした。

IARC は、これらの結果および、動物試験データ等の結果に基づき、TCDD をヒトに対する発がん物質であると評価した。

表 E. 2.5 暴露レベルの高い職業暴露集団を対象とした疫学的研究結果のまとめ (IARC, 1997)

出典	すべてのがん			肺がん			非ホジキンリンパ腫			軟組織肉腫			胃腸がん		
	観察数	SMR	95% 信頼区間	観察数	SMR	95% 信頼区間	観察数	SMR	95% 信頼区間	観察数	SMR	95% 信頼区間	観察数	SMR	95% 信頼区間
国際コホート															
Kogevinas <i>et al.</i> (1997) ^a	394	1.2	1.1-1.3	127	1.2	1.0-1.4	14	1.6	0.9-2.7	3	2.3	0.5-6.6	190	1.0	0.9-1.2
職業集団(高暴露サブコホート)															
Fingerhut <i>et al.</i> (1991) ^b (米国 NIOSH)	114	1.5	1.2-1.8	40	1.4	1.0-1.9	2	0.9	0.1-3.4	3	9.2	1.9-27.0	28	1.4	0.9-2.0
Becher <i>et al.</i> (1996) ^c (ドイツ工場)	105	[1.3]	[1.0-1.5]	33	[1.4]	[1.0-2.0]	6	[4.6]	[1.7-10.0]	0	0.0	—	27	[0.9]	[0.6-1.4]
Hooiveld <i>et al.</i> (1996) ^d (オランダ工場)	51	1.5	1.1-1.9	14	1.0	0.5-1.7	3	3.8	0.8-11.0	0	0.00	—	報告 なし		
Ott & Zober (1996) ^e (BASF,事故)	18	1.9	1.1-3.0	7	2.4	1.0-5.0	報告 なし			報告 なし			6	1.8	0.7-4.0
総計 <i>p</i> 値	[288]	[1.4]	[1.2-1.6] 0.001	[94]	[1.4]	[1.1-1.7] <0.01	[11]	[2.6]	[1.3-4.7] <0.01	[3]	[4.7]		[61]	[1.2]	[0.9-1.5] 0.23

^a Kogevinas *et al.* (1997): 最初に暴露されてから 20 年以上の男性および女性. 潜伏データがない消化器がんを除く. これらのデータは Fingerhut *et al.* (1991), Becher *et al.* (1996), Hooiveld *et al.* (1996), IARC コホート (Saracci *et al.* 1991) および他のコホートを含んでいる.

^b Fingerhut *et al.* (1991): 潜伏期間が 20 年以上, 暴露 1 年以上の男性.

^c Becher *et al.* (1996): 男性, コホート I および II の総計 (ベーリンガーインゲルハイムのハンブルク工場, バイエル社の Uerdingen 工場).

^d Hooiveld *et al.* (1996): 男性および女性, A 工場.

^e Ott & Zober (1996): 男性, 塩素痤瘡サブグループ, 20 年以上の潜伏期間. 肺がんとして示されたデータは, すべての呼吸器がんの合計. 軟組織肉腫および非ホジキンリンパ腫のデータはない.

2.2.2 IARCによる評価後に発表された主要な研究

IARCによる評価後、TCDDの発がん性に関する幾つかの疫学研究結果が発表されている。

(1) NIOSH コホート

Steenland *et al.* (1999)は NIOSH コホートの 1993 年までのフォローアップ研究の結果を発表した。IARC の評価書に含まれている NIOSH コホートの報告(Fingerhut *et al.* 1991)は 1987 年までのフォローアップであったため、今回の報告ではその後の 6 年間のデータが取り込まれている。この研究では、NIOSH の全コホート中約 69%にあたる 8 工場 3,538 人を対象とした。ここでの労働者は、就労履歴と工作中的 TCDD レベルに関する情報が十分に提供され、ペンタクロロフェノールへの暴露はない労働者であった。この研究では用量指標として、全員の累積暴露スコアを独自に設定し用いている。累積暴露スコアとは、労働者の就労履歴、化学物質中 TCDD 濃度、その物質と接触する程度や時間、接触に関する定性的な指標値に基づく値を生涯にわたって足し合わせたものである。暴露スコアは TCDD 測定に基づいた値ではない。この累積暴露スコアに従い、3,538 人を 7 等分した。

全がんの SMR は 1.13 (1.02-1.25)、喉頭がんの SMR は 2.22 (1.06-4.08)といずれも有意な増加を示した。コホートを 1 年以上の雇用、潜伏期 20 年以上の集団に限ると、全がんの SMR は 1.29 (1.10-1.51)となり、1987 年までの追跡調査での同じ集団の結果である 1.46 よりも小さくなった。

塩素痤瘡を発症していた 608 人の男性では、SMR は 1.25 (0.98-1.57)であった。このうち、詳細な暴露データのある 393 人では、全がんの SMR は 1.36 (0.98-1.84)であり、この中の暴露濃度の高い部分集団(累積暴露スコアが 5,740 超)では 1.68 (1.19-2.30)となった。

累積暴露スコアに従いグループ化した各暴露群について全がんの SMR を調べたところ、暴露の増加にともない有意なリスクの増加傾向が認められ($p = 0.02$)、高暴露群で高 SMR が見られた。全がんについて 15 年以上の潜伏期を持つグループについて暴露レベルに従った解析を行ったところ、やはり統計学的に暴露量について有意な増加傾向が認められ($p = 0.02$)、累積暴露量の対数でさらに有意性が高くなった($p = 0.002$)。有意な過剰発がんリスクが認められたのは累積暴露が高い(累積暴露スコアが 5,740 超)群に限られており、特定の部位に限られていなかった。このグループの全がんの SMR は 1.46 (1.15-1.82)であった。呼吸器がん、消化器がんも同様に増加していた(それぞれ、SMR 1.67 (1.16-2.34), 1.41 (0.85-2.20))。

最低暴露群を参照群としてコックスの回帰分析を行って傾向を調べたところ、全がんでは暴露の増加に従い率比の増加が認められ($p = 0.1$)、累積暴露スコアの高い群では有意に高くなった。全がんについて、潜伏期 15 年以上の群で同様に分析したところ、累積暴露スコアおよびその対数と、全がんおよび、喫煙に関係しない全がんに、有意な傾向が認められた。

この 6 年間の追加フォローアップでは新たな軟組織肉腫は見られず、非ホジキンリンパ腫も顕著な増加を示さなかった。SMR 分析では全がんによる死亡は暴露の増大に従って有意に増加する傾向がみられ、最高暴露群では 60%の過剰がん死亡が見られた。また、これらは特定の部位のがんではなく、他の研究結果とも一致していた。著者らはこれらの労働者で見られた全がんの増加

は一般市民の暴露よりも2-3桁高い TCDD 暴露で見られたものであることに留意が必要であると
している。

(2) セベソ市における研究

Bertazzi *et al.* (2001a)は事故後20年目(1996年)の死亡率研究の結果を報告している。ゾーンA(高暴露エリア)ではもとの住民(804人)の99.4%、ゾーンB(中暴露エリア)ではもとの住民(5,941人)の99.5%について追跡が可能であった。各ゾーン住民の1976-1977年における血清中濃度中央値は、ゾーンAで447.0 pg/g-lipid、ゾーンBで94.0 pg/g-lipidであった。ゾーンAとBを合わせた暴露後0~20年の結果では、全がん死亡は期待値に比較して増加していなかった(RR 1.0 (0.9-1.2))。がんでは直腸がん(RR 1.8 (1.0-3.3))およびリンパ・造血系のがん(ホジキン病)(RR 3.1 (1.1-8.6))で、がん以外では慢性閉塞性肺疾患(COPD : chronic obstructive pulmonary disease)(RR 1.5 (1.1-2.2))で、有意なリスクの増加が認められた。性別でみると、女性では慢性閉塞性肺疾患(RR 2.2 (1.2-4.0))、リンパ腺・造血系のがん(多発性骨髄腫)(RR 3.2 (1.2-8.8))で、男性では、全がん(RR 1.1 (1.0-1.3))、直腸がん(RR 2.4 (1.2-4.6))、呼吸器がん(肺がん)(RR 1.3 (1.0-1.7))、リンパ・造血系のがん(骨髄性白血病)(RR 3.4 (1.3-8.4))で増加が認められた。

暴露の期間を分けてみると、暴露15~20年では、女性では非ホジキンリンパ腫(RR 4.6 (1.6-12.9))と糖尿病(RR 2.4 (1.2-4.8))が、男性では全がん(RR 1.3 (1.0-1.7))、骨髄性白血病(RR 4.6 (1.0-20.0))が期待値に比較して有意に高かった。

著者はこれらの結果はダイオキシンがヒトに対する発がん物質であるという主張を支持するものであるとしている。

一方、Smith & Lopipero (2001)は、Bertazzi *et al.* (2001a)による結果を、IARCにおける評価の対象となった他の疫学コホートと比較し、セベソにおける血中脂肪当たりのTCDD濃度がその他の職業コホートで見られている濃度に比較して低いこと(セベソ:136 pg/g, 職業コホート:1,000 pg/g)、男性で増加が見られているがんが肺がんであること、また、有意ではないが、喫煙がリスクファクターとなっている心筋梗塞、および慢性閉塞性肺疾患でもリスク比が高くなっていることから、喫煙が交絡している可能性を指摘している(表 E.2.6, 表 E.2.7)。

Bertazzi *et al.* (2001b)はSmith & Lopipero (2001)の指摘に対し、セベソでのTCDD暴露は職業暴露に比較して低くはあがあるが、バックグラウンドレベルより2桁高いこと、暴露集団と対照集団における喫煙のパターンが同様であること、喫煙に関係するその他のがん(喉頭がん、食道がん、膵臓がん、膀胱がん)の増加が見られないことを挙げて、暴露集団の男性に見られた全がんおよび肺がんの増加はTCDD暴露に関係したものであると反論している。

なお、この研究は継続中である。

表 E. 2. 6 疫学コホートに報告されている全部位がんの SMR (Smith & Lopipero 2001)

試験	観察数	SMR	95% 信頼区間
総合米国コホート	114	1.5	1.2, 1.8
BASF 社コホート, ドイツ	18	1.9	1.1, 3.0
クロロフェノール工場, ドイツ	105	1.3	1.0, 1.5
クロロフェノール工場, オランダ	51	1.5	1.1, 1.9
上の4コホートの総合	288	1.4	1.2, 1.6
セベソ男性, ゾーン A+B, 暴露 15~20 年後	58	1.3	1.0, 1.7
セベソ女性, ゾーン A+B, 暴露 15~20 年後	25	0.8	0.6, 1.2

表 E. 2. 7 様々な疫学コホートにおける TCDD 血中濃度推定値 (Smith & Lopipero 2001)

試験	最終暴露の時間から 推定された濃度(pg-TCDD/g-lipid)
総合米国コホート	3, 600 (平均) [†]
BASF 社コホート, ドイツ	1, 000~2, 400 [†]
クロロフェノール工場, ドイツ	345~3, 890 [†]
クロロフェノール工場, オランダ	1, 842 (平均) [†]
セベソ男性および女性, ゾーン A+B 総合	136 (重み付き平均)
一般集団の背景 TCDD 濃度	2~3

† 最も高い暴露のコホート集団.

(3) ベトナム退役軍人に対する研究

Ketchum *et al.* (1999)は、ベトナムで枯葉剤作戦に従事したベトナム退役軍人に対する疫学研究において、血清中の TCDD レベルとがんの関連について調べた。対象は、枯れ葉剤作戦に従事し、血清中 TCDD 濃度が 10 pg/g 以下のバックグラウンド群(421 名), 94 pg/g 以下の低暴露群(276 名), 94 pg/g 以上の高暴露群(283 名)である。対照群は対象と年齢、人種および軍務をマッチさせた、同時期に東南アジアで兵役についていた空軍の退役軍人(1,275 名)である。これらの退役軍人について、1997 年 7 月 10 日までのがんの累積発生率および罹患率を調査した。

その結果、皮膚がんおよび TCDD レベルの間には相関は認められなかった。低暴露群では腎または膀胱がんが有意に増加していた(オッズ比(OR : odds ratio) 4.5 (1.0-20.4))。しかし、すべてのがん(すべての部位、すべての型)については、TCDD 暴露レベルとの間に、相関はみとめられなかった(バックグラウンド群 OR 0.9 (0.6-1.3), 低暴露群 OR 1.3 (0.9-1.9), 高暴露群 OR 0.8 (0.5-1.3))。

ベトナムでの軍務から 20 年以上後に診断されたがんに限って調べてみたところ、罹患率と TCDD 暴露レベルの間に相関は認められなかった。また、軍務後 20 年未満に診断された皮膚がんについても、TCDD レベルとの間に相関は認められなかった。軍務後 20 年未満に診断された皮膚がん以外のがんについては、高暴露群で増加(OR 2.7 (0.9-8.0))および低暴露群で有意な増加(OR 3.4 (1.5-8.0))が認められた。また、軍務後 20 年未満に診断されたすべてのがんについては、低暴露群で有意な増加(OR 1.5 (1.0-2.4))が認められた。

皮膚がんにも皮膚以外のがんについても、発生までの時間および TCDD レベルの間に相関は認められなかった。すべてのがんについて、低暴露群で対照群と比較して、有意に早い発生が認められた(ハザード比 1.4 (1.0-1.9))。

著者らは、軍務後 20 年未満に診断された皮膚以外のがんについては、TCDD レベルの増加にと
もなうリスクの増加が認められているものの、この傾向はその他の研究において認められてい
るわけではない。過剰リスクはダイオキシン暴露によるものではないことが示唆されるとしている。

2.2.3 ハンブルクの農薬工場に関する研究

ドイツ、ハンブルク市のベーリンガー・インゲルハイムの除草剤製造工場労働者に関する研究
は、職業暴露集団に対する疫学的研究の中では定量的な暴露情報がよく整備されているという特
徴がある。ここでは、特にこのコホートについての研究をまとめる。

Flesch-Janys *et al.* (1995)はベーリンガー・インゲルハイムの除草剤製造工場の 1,189 人の男性労
働者に関する死亡率研究の結果を報告している。これらの労働者は 1952 年から 1984 年までの間
に 3 ヶ月以上雇用された労働者である。このコホートについては 1989 年までのフォローアップの
結果がすでに報告されているが(Manz *et al.* 1991)、著者らは 1992 年までフォローアップを行い、
さらに定量的な暴露情報を整備した。具体的には、工場の 14 の製造部門を定義し、各労働者がこ
れらの部門で働いた時間(年)を雇用記録等から推定した。また、190 人の男性労働者について血液
(142 人)あるいは脂肪組織(48 人)中の PCDD・PCDF 濃度測定データより、ワンコンパートメント一
次反応モデルにより各人の暴露終了時の PCDD・PCDF 濃度を推定した。さらに、これらの労働者
が上記の 14 の製造部門で過ごした時間に基づき、上記各 14 部門での 1 年間暴露による PCDD・
PCDF 負荷量を求め、これらの情報に基づいて、すべての労働者のコンジェナー毎の PCDD・PCDF
負荷量を推定した。なお、半減期は 6.9 年とされている(著者の 1997 年のコメントの記述)。参照
群としては、TCDD 暴露のないガス会社労働者を用いた。

死亡者については、病院等における記録から死亡原因を調べ、国際疾病分類第 9 版(International
Classification of Diseases, Ninth Revision, ICD-9)に基づき分類した。PCDD・PCDF 暴露のない外部対
照群としてはドイツの同地域のガス会社労働者コホートを用いた。相対リスクは、誕生年(5 年ご
と)で層化し、7 つの暴露レベル(対照群、TCDD 推定値の最初の 4 つの 5 分位、および 9、10 番目
の 10 分位)に関するコックス回帰分析により求めた。相対リスクは共変量(雇用期間、年齢、雇用
開始年)で調整した。

コホートの平均 TCDD レベルは、各製造部門における 1 年間暴露による TCDD 負荷量推定値に
基づき、141.1 pg/g (中央値 38.2 pg/g)となった。ガス会社労働者を対照として、がんによる死亡の
相対リスク RR を血中脂肪当たりの TCDD 濃度区分ごとに求めたところ、0-2.8 pg/g, 2.8-14.4 pg/g,
14.5-49.2 pg/g, 49.3-156.7 pg/g, 156.8-344.6 pg/g, 344.7-3,890.2 pg/g で、それぞれ、1.59 (1.01-2.51),
1.29 (0.75-2.22), 1.86 (1.03-2.58), 1.60 (1.02-2.52), 1.70 (0.99-2.93), 3.30 (2.05-5.31)となり、増加傾
向は有意であった。PCDD・PCDF 暴露コホート内部で 0-14.4 pg/g の濃度区分を対照として相対リ
スクを調べたところ、最高暴露区分(344.7-3,890.2 pg/g)で相対リスクが 2.03 (1.10-3.78)と有意に高
かった。また、ジメチルサルフェートへの暴露による交絡を除くために、この製造部門での労働
経験のない 149 人のみについて解析したところ、相対リスクは 2.28 (1.14-4.59)と高くなり、増加

傾向も有意となった。なお、外部対照を用いたデータに関しては、その後訂正がだされているが、TCDD に基づく解析については訂正中に細かい数値は示されていない。いずれにしても定性的な結論に変更はなかった。内部対照を用いた解析についての訂正はなかった。

著者らはこれらの結果は、PCDD・PCDF 暴露がヒトに対して発がん性を持つ強い証拠を与えているとしている。

Flesch-Janys *et al.* (1998)は上記のコホートについて、さらに PCDD・PCDF の累積暴露量の推定法を改善し、発がんに関する用量-反応関係を調べている。著者らはリスク評価に用いるには、暴露の指標として暴露終了時における負荷量を表すのではなく、累積暴露量を表すことのできる濃度の時間積分値(AUC : area under the curve)を用いることとし、モデルを作成した。

著者らは、275 人(男性 236 人、女性 39 人)の労働者について得られた TCDD、その他の PCDD・PCDF の I-TEQ 値、 β -hexachlorocyclohexane (β -HCH)の測定値(血液又は脂肪組織 fat)、およびこれらの労働者の 22 の労働部門における作業歴、半減期(一次反応式)を用いて、労働部門毎の暴露量を求めた。また、この値を用いてすべてのコホートメンバー(1,189 人)につき、各時点における各コンジェナーの濃度を推定し、これを積分して PCDD・PCDF の累積暴露量($\text{pg/g-fat} \times \text{year}$)を算出した。ただし、この計算では、初めにバックグラウンドの中央値が差し引かれた。

このコホートのがんによる SMR は 1.41 (1.17-1.68)と、有意であった。また、肺がん、すべての呼吸器がん、直腸がん、造血器およびリンパ腫、非ホジキンリンパ腫も有意に増加していた。上記で求めた TCDD 累積暴露量を 4 段階に区分し、SMR を調べたところ、第 1 区分($<125.2 \text{ pg/g-fat} \times \text{year}$)では 1.24 (0.82-1.79)、第 2 区分($125.2 \text{ pg/g-fat} \times \text{year} \leq \text{TCDD} < 627.1 \text{ pg/g-fat} \times \text{year}$)では 1.34 (0.90-1.92)、第 3 区分($627.1 \text{ pg/g-fat} \times \text{year} \leq \text{TCDD} < 2,503.0 \text{ pg/g-fat} \times \text{year}$)では 1.34 (0.91-1.90)、第 4 区分($2,503.0 \text{ pg/g-fat} \times \text{year} \leq$)では 1.73 (1.21-2.40)となり、最高暴露群で有意となった。また、傾向検定も有意となった($p = 0.013$)。労働者の喫煙状況は血中の TCDD 濃度と相関しておらず、肺がん死亡例を除くとがんによる死亡率が高まったことから、喫煙による交絡の影響は強くなかった。

著者らはこれらの結果より、高濃度の PCDD・PCDF に暴露した労働者では全がんのリスクが高まり、推定 TCDD 暴露量と全がん死亡に用量-反応関係が見られるとしており、これらのデータは定量的リスク評価に使用できるとしている。

2.2.4 用量-反応関係

規模が大きく、用量-反応関係が見られ、実測体内濃度の情報があるコホートとして、米国 NIOSH コホート(Fingerhut *et al.* 1991; Aylward *et al.* 1996; Steenland *et al.* 1999, 2001a)、ドイツのベーリンガー・インゲルハイムのハンブルクコホート(Manz *et al.* 1991; Flesch-Janys *et al.* 1995, 1998; Becher *et al.* 1998)、ドイツ BASF コホート(Ott & Zober 1996)が、主に発がんの用量-反応の解析に用いられている。

NIOSH コホートと BASF コホートでは、TCDD 暴露が主であり、TCDD 以外のコンジェナーの

血液中濃度は対照群と差がないことが報告されている(Piacitelli *et al.* 1992; Ott *et al.* 1993). 一方, ハンブルクコホートでは, TCDD 以外のコンジェナーも含めた TEQ 濃度は, TCDD 濃度の約 2 倍程度であった(Flesch-Janys *et al.* 1998; Beck *et al.* 1989). ハンブルクコホートでは, TCDD 濃度および TEQ 濃度を用いた暴露解析が, NIOSH コホートと BASF コホートでは, TCDD のみの暴露による解析がなされている.

2.2.4.1 用量-反応曲線の推定とリスクの計算

Becher *et al.* (1998)はハンブルクコホートについて, Steenland *et al.* (2001a)は NIOSH コホートについて用量-反応関係を解析している. また, US EPA (2000), Starr (2001), Crump *et al.* (2003)は, 3つのコホートの用量-反応データを合わせたメタアナリシスによる解析を行っている. 用量-反応関係の解析に用いられている各コホートのグループ分類, 暴露量尺度, 反応変数について, 表 E.2.8 に示す.

表 E.2.8 発がんに関する疫学研究: グループ分類, 暴露量尺度, 反応変数

(a) NIOSH コホート(旧データ): TCDD			
グループ分類 暴露期間[years]	AUC [pg/g-lipid×years]	Cavg [ng/kg-bw]	全がん SMR (95%信頼区間)
<1	6,059	27.8	102 (75-133)
1-5	25,536	103.3	165 (119-198)
5-15	47,172	184.5	138 (97-186)
>15	148,200	554.5	115 (68-175)
Aylward <i>et al.</i> (1996)	半減期 7.5 年 Aylward <i>et al.</i> (1996)	Aylward <i>et al.</i> (1996) のデータから体脂肪 率 25%で計算(US EPA 2000)	Fingerhut <i>et al.</i> (1991); Aylward <i>et al.</i> (1996)
(b) NIOSH コホート (新データ): TCDD			
グループ分類 AUC [pg/g-lipid×years]	AUC [pg/g-lipid×years]	全がん SMR	全がん RR (95%信頼区間)
<335	260	98	1.00
335-520	402	90	1.26 (0.79-2.00)
520-1,212	853	114	1.02 (0.62-1.65)
1,212-2,896	1,895	118	1.43 (0.91-2.25)
2,896-7,568	4,420	133	1.46 (0.93-2.30)
7,568-20,455	12,125	169	1.82 (1.18-2.82)
>20,455	59,838	154	1.62 (1.03-2.56)
lag 15 年 ^a , 半減期 8.7 年 Steenland <i>et al.</i> (2001a)	lag 15 年 ^a , 半減期 8.7 年 log 変換時の中央値 Crump <i>et al.</i> (2003)	Steenland <i>et al.</i> (1999)	Steenland <i>et al.</i> (2001a)
(c-1) ハンブルクコホート(Becher <i>et al.</i> 1998): TCDD			
グループ分類 AUC [pg/g-lipid×years]	AUC [pg/g-lipid×years]	Cavg [ng/kg-bw]	全がん RR (95%信頼区間)
<1000		0-3.6	1.00
1,000-4,000	2,000	3.6-14	1.12 (0.07-1.80)
4,000-8,000	5,660	14-28.6	1.42 (0.07-2.85)
8,000-16,000	11,300	28.6-57	1.77 (0.81-3.86)
16,000-64,000	32,000	57-229	1.63 (0.73-3.64)
>64,000	98,000	229+	2.19 (0.76-6.29)
lag 0 年 ^a , 半減期 7.2 年 Becher <i>et al.</i> (1998)	図より読み取り Becher <i>et al.</i> (1998)	=AUC/70×0.25 生涯 70 年, 体脂肪率 25% US EPA (2000)	Becher <i>et al.</i> (1998)

(c-2) ハンブルクコホート(Becher *et al.* 1998) : I-TEQ

グループ分類	AUC	全がん
AUC [pg/g-lipid×year]	[pg/g-lipid×years]	RR (95%信頼区間)
<4,000		1.00
4,000-8,000	5,660	0.99 (0.59-1.68)
8,000-12,000	9,800	1.40 (0.70-2.77)
12,000-20,000	15,500	1.35 (0.63-2.84)
20,000-80,000	40,000	1.68 (0.81-3.48)
>80,000	120,000	2.08 (0.61-7.03)
lag 0 年 ^a	図より読み取り	Becher <i>et al.</i> (1998)
Becher <i>et al.</i> (1998)	Becher <i>et al.</i> (1998)	

I-TEQ : International TEF (Kutz *et al.* 1990)による TEQ.(d-1) ハンブルクコホート (Flesch-Janys *et al.* 1998) : TCDD

グループ分類	AUC	Cavg	全がん
AUC [pg/g-lipid×years]	[pg/g-lipid×years]	[ng/kg-bw]	SMR (95%信頼区間)
<125.2	37.8	1.4	124 (82-179)
125.2-627.1	315	2.5	134 (90-192)
627.1-2,503	1,323	6.5	134 (91-190)
>25,03	25,187	101.2	173 (121-240)
lag 0 年, 半減期 7.2 年 一般人のバックグラ ンドレベルを引いた AUC(平均バックグラ ンドレベルは 5 pg/g-lipid) Flesch-Janys <i>et al.</i> (1998)	分類の区分濃度と各 区分の人数から, 対数 正規分布にフィット させて各グループの 平均値を推定 US EPA (2000)	=AUC/63×0.25+1.25 調査時の対象者の平 均年齢 63 歳, 体脂肪 率 25%, バックグラ ンド 1.25 ng/kg-bw (5 pg/g-lipid × 0.25: Flesch-Janys <i>et al.</i> (1998)の値はバック グラントを引いてい るのでその分を加算) US EPA (2000)	Flesch-Janys <i>et al.</i> (1998)

(d-2) ハンブルクコホート (Flesch-Janys *et al.* 1998) : I-TEQ

グループ分類	AUC	全がん
AUC [pg/g-lipid×years]	[pg/g-lipid×years]	SMR (95%信頼区間)
<360.9	180	107 (69-158)
360.9-1614.4	988	164 (113-229)
1614.4-5217.7	3,416	133 (91-189)
>5217.7	10,425	164 (113-229)
lag 0 年 ^a	範囲の中間	Flesch-Janys <i>et al.</i>
Flesch-Janys <i>et al.</i> (1998)	Crump <i>et al.</i> (2003)	(1998)

I-TEQ : International TEF (Kutz *et al.* 1990)による TEQ.

e) BASF コホート : TCDD

グループ分類	AUC	AUC	Cavg	全がん
事故時濃度 [ng/kg-bw]	[pg/g-lipid×years]	[ng/kg-lipid×years]	[ng/kg-bw]	SMR (95%信頼区間)
<100 (平均 15)	605	1,306	4.6	80 (40-160)
100-990 (平均 485)	19,614	14,740	51.9	120 (50-230)
1,000-1990 (平均 1,380)	55,645	56,828	200.1	140 (60-270)
>2,000 (平均 3,720)	150,454	571,408	2012	200 (80-400)

lag 0 年 ^a , 半減期 7 年 Ott & Zober (1996); 平均値:Crump <i>et al.</i> (2003)	グループ分類の平均 値を使用して AUC を 計算 半減期 7 年, 体脂肪率 25% Crump <i>et al.</i> (2003)	分類の区分濃度と各 区分の人数から, 対数 正規分布にフィット させて各グループの 平均値を推定. 事故時の濃度から半 減期 7.1 年で調査時ま での 39 年間の AUC を計算. 体脂肪率 25% 参考 : US EPA (2000)	分類の区分濃度と各 区分の人数から, 対数 正規分布にフィット させて各グループの 平均値を推定. 事故時 の濃度から半減期 7.1 年で調査時までの 39 年間の AUC を計算. 求めた AUC を 71 年 (事故時の平均年齢 32 歳+39 年)で割る. US EPA (2000)	Ott & Zober (1996)
--	---	--	--	--------------------

^a 暴露に対し, 実際に影響が表れるまでに遅れ(lag)が生じることを考慮し, 近年の数年の暴露量(ここでは体内濃度)は積算にカウントせずに 0 とみなし, それより過去の暴露量(体内濃度)のみを考慮すること. 例えば, 40 年間の暴露で lag 15 年の AUC は, はじめの 25 年間の体内濃度の積分値.

(1) Becher *et al.* (1998)によるハンブルクコホートの用量-反応関係の解析

Becher *et al.* (1998)は、ドイツ・ハンブルクの化学工場において、除草剤・殺虫剤の製造で不純物として含まれていた PCDD・PCDF へ暴露したと考えられる男性労働者について、1952-1984 年の間少なくとも 3 ヶ月は働いていた 1,189 人を対象に解析を行っている。暴露量尺度は、TCDD またはその他 PCDD・PCDF を含めた TEQ 値の累積血液中濃度(AUC: area under the curve, 濃度曲線下面積)を、反応変数は全がんおよび肺がんの SMR を基にした非暴露コホート(ガス労働者)との相対リスク(RR)を用いた。ドイツ人のバックグラウンドの血液中濃度 3.4 pg-TCDD/g-lipid を考慮し、また、生涯は 70 年とした。

・結果

ポアソン回帰とコックス回帰により、TCDD および TEQ のそれぞれの解析で全がんとの関係は有意であった。 β -HCH を付加的な共変数とした解析を行ったが、結果は変わらなかった。肺がんを反応変数とした場合も、全がんとほぼ同様な回帰結果であったが、ケースが少ない為、信頼度は低かった。これ以下の結果は全がんを対象としたものである。

用量-反応曲線の解析では、3 タイプの用量-反応のモデルを適合させた(表 E.2.9)。

Multiplicative model: $RR = e^{\beta d}$,

Additive model: $RR = 1 + \beta d$,

Power model: $RR = (1 + \beta d)^k$

RR : 相対リスク Relative risk

β : 推定パラメータ

d : 暴露量尺度, ここでは AUC [(pg/g-lipid)-years]

k : 任意定数

これらの中で、Power model の適合がわずかに良かったが、モデル間の適合度の違いは小さく、TEQ に関してみれば、Power model と Additive model の適合度にほとんど差はなかった。ベストフィットさせた用量-反応曲線は、上に凸型であった。この研究からは、閾値ありという明確な傾向は見られなかった。Power model や Multiplicative model のような複雑な形のモデルが、Additive model より適していることを統計的に示すことはできなかった。

Additive model を用いた時の β [(pg/g-lipid)⁻¹]は、TCDD のみの場合と、TEQ を用いた場合でほぼ同等であった(図 E.2.1)。

モデルは lag^{注1} が 0, 5, 10, 15 年で計算された。回帰係数 β は lag の増加と共に増加したが、 p 値はほとんど変わらなかった。lag の設定は、生涯リスクの計算に大きな影響を与えなかった。

注1: 暴露に対し、実際に影響が表れるまでに遅れ(lag)が生じることを考慮し、近年の数年の暴露はカウントせずに 0 とみなし、過去の暴露量のみを考慮すること。Becher *et al.* (1998)の論文では latency と書かれている。

表 E.2.9 ハンブルグコホートの用量-反応関係の解析結果 (Becher *et al.* 1998)

モデル	lag		likelihood ratio statistic	p-value of β	
TCDD	Multiplicative model	0	RR= $\exp(0.00000869 \times \text{AUC})$	30.2	0.043
	Additive model	0	RR= $1+0.000016 \times \text{AUC}$	30.8	0.031
	Power model	0	RR= $(0.00017 \times \text{AUC} + 1)^{0.326}$	31.2	0.026
	Model without TCDD	0	-	26.9	-
	Multiplicative model	10	RR= $\exp(0.0098 \times \text{AUC})$	34.0	0.048
	Additive model	10	RR= $1+0.018 \times \text{AUC}$	34.4	0.038
	Power model	10	RR= $(0.11 \times \text{AUC} + 1)^{0.398}$	34.6	0.036
	Model without TCDD	10	-	30.9	-
TEQ	Multiplicative model	0	RR= $\exp(0.00853 \times \text{AUC})$	30.2	0.045
	Additive model	0	RR= $1+0.015 \times \text{AUC}$	30.5	0.04
	Power model	0	RR= $(0.023 \times \text{AUC} + 1)^{0.7847}$	30.5	0.04
	Model without TCDD	0	-	26.9	-
	Multiplicative model	10	RR= $\exp(0.00946 \times \text{AUC})$	34.0	0.049
	Additive model	10	RR= $1+0.0175 \times \text{AUC}$	34.2	0.045
	Power model	10	RR= $(0.022 \times \text{AUC} + 1)^{0.8754}$	34.2	0.045
	Model without TCDD	10	-	30.9	-

RR : 相対リスク, AUC : 累積血液中濃度[(pg/g-lipid)-years].

・リスクの算出

TCDD についての用量-反応曲線の結果を使って、生涯 70 年の TCDD 暴露によるがん死亡確率のバックグラウンドからの増加分(absolute additional cancer risk)を計算している。バックグラウンドのがん死亡確率は、ドイツ人の全がんによる死亡率と全死因による死亡率のデータから得た。生涯一日摂取量が 1 pg/kg-bw/day (AUC で 869 (pg/g-lipid)-years 相当)のときの男女平均のがん死亡確率増加分は、lag を 0 年としたとき 0.0013 (multiplicative model), 0.0023 (additive model), 0.0077 (power model), lag を 10 年としたとき 0.0012 (multiplicative model), 0.0022 (additive model), 0.00515 (power model)であった。

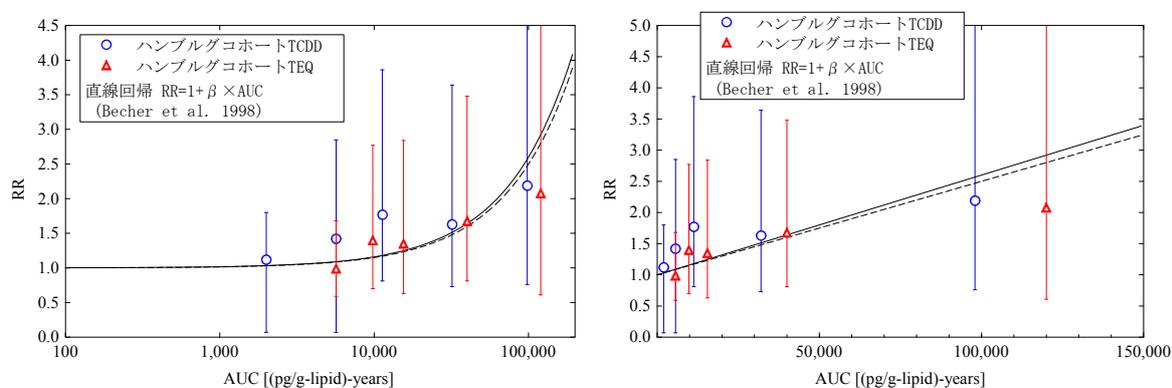


図 E.2.1 疫学発がん用量-反応関係 (Becher *et al.* 1998) (左 : 対数軸, 右 : 実数軸)

(2) Steenland *et al.* (2001a)による NIOSH コホートの用量-反応関係の解析

170 人の測定体内血液濃度から一次消失仮定(半減期 8.7 年)で体内濃度を推定し、それを時間積分して得られる AUC (lipid ベースの血清中 TCDD 濃度)を暴露量尺度として、用量-反応関係を解析している。測定集団(170 人)の AUC と暴露スコアの回帰により、AUC と暴露スコアの間関係を求め、ここでの対象労働者 3,538 人の AUC をそれぞれの暴露スコアから推定した。バックグラウンドとして、5 pg-TCDD/g-lipid の体内濃度を考慮した。暴露変数や誕生日カテゴリーを共変量としたコックス回帰を行った。反応変数は全がん死亡率の RR を用いた。

・結果

用量-反応関係は、高暴露領域で、反応率の飽和傾向が見られた(図 E.2.2)。その理由として、高暴露集団の推定誤差(短期の高暴露)、飽和効果(影響が増加しなくなる、高感受性のヒトが少なくなる)などが指摘されている。

データの回帰では、lag 15 年の AUC の対数値に対する線形モデル(log cumulative serum モデル)が最もデータに適合し(χ^2 統計量 11.3, 自由度 4), lag なしの同様なモデルよりも適合度は高かった。piecewise 線形モデル(低濃度領域と高濃度領域で別の傾きを仮定)では、40,000 (pg TCDD/g-lipid)-years でカットポイントを持つ lag なしの piecewise 線形モデルが、log cumulative serum モデルとほぼ同様に適合した(χ^2 統計量 12.5, 自由度 5)。40,000 (pg-TCDD/g-lipid)-years までの傾きは大きく、40,000 (pg-TCDD/g-lipid)-years 以上の傾きは小さかった。

log cumulative serum モデルは、低用量で最も高い傾きを持つため、piecewise 線形モデルを用いた場合より、がん死亡確率は 1 桁ほど高くなる。著者は、log cumulative serum モデルの低濃度域の高い傾きは非現実的であり、piecewise 線形モデルの方が、より現実的であるとしている。

閾値については、piecewise 線形モデルで閾値ありを仮定しても、閾値なしのものに比べて適合度は改善しなかった。

・リスクの算出

生涯一日 TCDD 摂取量が 1 pg/kg-bw/day のときの生涯過剰がん死亡確率(75 年間、全がん)は、piecewise 線形モデル(lag なし)を用いた場合、男性が 0.0005、女性が 0.0004、log 蓄積モデル(lag15 年)を用いた場合、男性が 0.0094、女性が 0.0080 であった。ただし、75 歳までのバックグラウンドの全がん死亡確率は、アメリカ人の 1995-1997 年の死亡率から、男性が 12.4%、女性が 10.8%とし、その中には既に 0.5 pg/kg-bw/day のバックグラウンド TCDD 暴露の寄与が含まれているとしている。

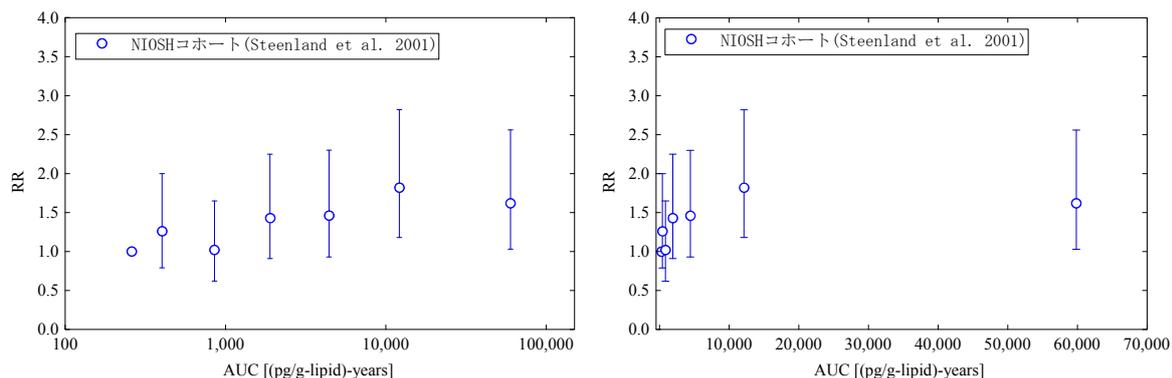


図 E.2.2 疫学発がん用量-反応関係 (Steenland *et al.* 2001a) (左: 対数軸, 右: 実数軸)

(3) US EPA (2000)のメタアナリシス

US EPA (2000)が、ダイオキシン評価書ドラフトの中で用量-反応関係を調べるために用いた疫学研究は、NIOSH コホート (Aylward *et al.* 1996), ハンブルクコホート (Flesch-Janys *et al.* 1998; Becher *et al.* 1998), BASF コホート (Ott & Zober 1996)であった。これらのコホートは、発がんリスクを推定する上で、規模や統計的な能力が十分備わっていると判断された。一方、オランダの工場労働者 (Hooiveld *et al.* 1998)については、用量に対する明確な増加傾向が見られないことおよび平均体内濃度を計算するための情報が不足していること、また 15 年間のセブソの研究 (Bertazzi *et al.* 1993)については、平均体内濃度を計算するための情報が不足していることを理由に、解析対象から省かれた。

各研究で用いられた異なる仮定や計算方法は統一され、暴露量尺度としては生涯平均体内濃度 (Cavg)が、反応変数としては全がん死亡率の RR, SMR が使われた。

分析に使える多くの暴露グループは、小さすぎて複雑なモデルを支持しないことから、用量-反応関係の形については評価せず、線形モデルを適用し、データの適合にはポアソン回帰が使われた (図 E.2.3)。

・リスクの算出

がん死亡率がバックグラウンドに対し 1%過剰となる暴露量(ここでは生涯平均体内濃度 Cavg)を ED₀₁ (effective dose 1%)その 95%下限値を LED₀₁ とする。ED₀₁ 相当の Cavg は、個々のコホートから 5.7~80.2 (95%下限値: 3.5~37.5) ng/kg-bw, 3つのコホートのメタアナリシスから、47.2 (95%下限値: 30.1) ng/kg-bw であった (表 E.2.10)。ただし、バックグラウンドの生涯がん死亡率は、アメリカ人の 18.5%を用いた。半減期 7.1 年、吸収率 80%として、95%下限値に対応する定常状態の摂取量を算出し、長期 1 日平均摂取量 1 pg/kg-bw/day 当たりの過剰がん死亡率は 0.001 と見積もられた。なお、US EPA(2000)は、疫学データから得た ED₀₁ 相当の Cavg は、対応する動物試験から得た体内負荷量(体重当たりの化学物質体内存在量)とほぼ同レベルであったとしている。

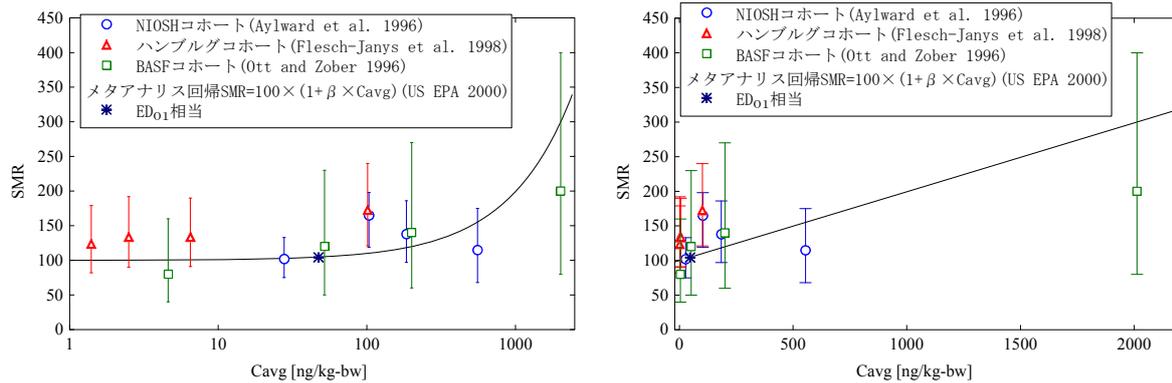


図 E.2.3 疫学発がん用量-反応関係 (US EPA 2000) (左：対数軸，右：実数軸)

(4) Starr (2001)によるメタアナリシス

Starr (2001)は、US EPA (2000)と同じ3コホートの疫学データ(NIOSH, ハンブルク, BASF)を用いて、US EPA (2000)の結果を再評価している(表 E.2.10)。 χ^2 検定の結果、US EPA の用いた暴露量0の時のSMRを100に固定した線形モデル($SMR = 100 + \beta_1 \times Cavg$)はデータとうまく適合していないことを示した($p = 0.0003$)。一方、暴露量0の時のSMRを100に固定しない floating intercept モデル($SMR = 100 \times \beta_0 \times (1 + \beta_1 \times Cavg)$)では、 $p = 0.31$ でデータに適合し、ED₀₁相当のCavgは145 (95%下限値：49) ng/kg-bw となった。Intercept-only モデル($SMR = \beta_0$)も floating intercept モデルと同じくらいよく適合していた($SMR = 132 : p = 0.31$)。よって、3コホート全体のSMR上昇は、他の交絡因子による集団全体のSMRの増加であり、TCDDの発がんに対する用量-反応はないという結論を出した。

(5) Crump *et al.* (2003)によるメタアナリシス

Crump *et al.* (2003)は、US EPA (2000)およびStarr (2001)が用いたのと同じ3コホートの疫学データ(NIOSH, ハンブルク, BASF)を用いてメタアナリシスを行っている。ただし、暴露量尺度にAUCを用い、ハンブルクコホートについてはTCDDではなくTEQの値を、NIOSHコホートについてはSteenland *et al.* (2001a)による新しいデータを用いている。Steenland *et al.* (2001a)は、Fingerhut *et al.* (1991)の結果からさらに6年、1993年までの追跡調査を行ない、また暴露量も、工場や労働の種類を考慮して推定している(US EPA (2000)では、12中2工場からの253人のTCDD体内濃度測定値(Aylward *et al.* 1996)を用いて、暴露期間に従い全コホートの体内濃度を推定していた)。また、BASFコホートについても、Crump *et al.* (2003)はAUCの算出を各グループの生データの平均値(Zoberとのpersonal communicationより)から求めており、US EPA(2000)による対数正規分布フィットから得た推定平均値と多少値が異なっている(表 E.2.8)。反応変数は全がんのSMRを、データの適合にはポアソン回帰が使われた。

・結果

Crump *et al.* (2003)は、 $SMR = 100 \times \beta_0 \times (1 + \beta_1 \times AUC)$ というモデルにデータを当てはめた。Starr (2001)の解析ではダイオキシン暴露による発がんへの影響は見られなかったが、Crump *et al.* (2003)の解析では、 $\beta_1 = 0$ という仮説は棄却され($\beta_0 = 1$ 固定のとき $p = 0.00007$, β_0 を固定しないとき $p = 0.02$)、用量-反応関係が認められた。US EPA の方法と同様に暴露量 0 の時の SMR を 100 に固定した($\beta_0 = 1$)モデルは、棄却された($p = 0.008$)。

非線形の可能性を試すために AUC^k としたところ、 $k = 1$ (線形)が最もよく適合した。非線形や閾値ありになる統計的な根拠はなく、線形モデル($SMR = 117 \times (1 + 6.3 \times 10^{-6} \times AUC)$) がデータに最も適合することを示した(図 E.2.4)。

傾向検定では、全データでの暴露量に対する増加傾向は有意であり($p = 0.02$)、AUC が 3,988 (pg/g-lipid)-years 以上の高暴露量のデータを、高暴露側からひとつずつ省いていくと、傾きの推定値 β_1 は徐々に上昇し、傾向は常に有意であった($p < 0.1$)。閾値があるとすれば AUC が 4,000 (pg/g-lipid)-years 以下であろうと推定している。

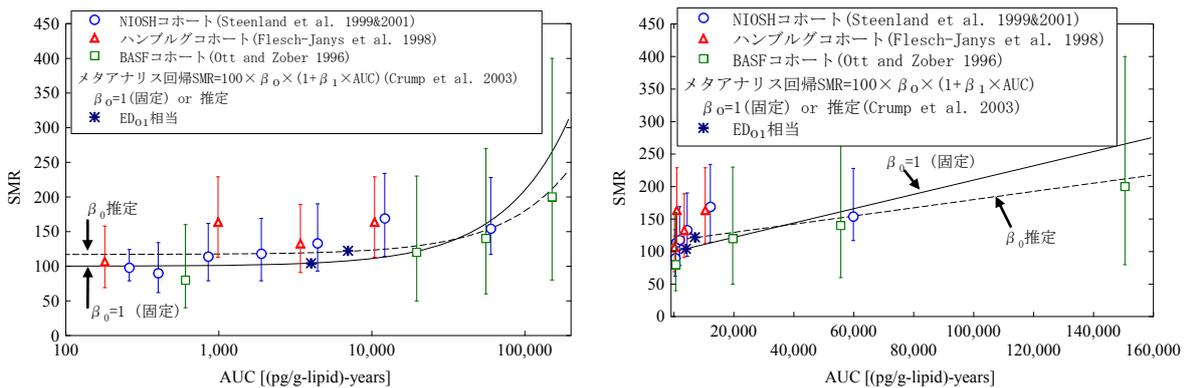


図 E. 2. 4 疫学発がん用量-反応関係 (Crump *et al.* 2003) (左 : 対数軸, 右 : 実数軸)

・リスクの算出

Crump *et al.* (2003)は、生涯 70 年、lag 15 年の AUC を基に、ED₀₁ 相当の定常状態体内濃度を算出しており、暴露量 0 の時の SMR を 100 に固定した場合、51 (95%下限値:33) ng/kg-bw で、US EPA (2000)や Starr (2001)の Cavg の値とほぼ同等であった(表 E.2.10)。また、暴露量 0 の時の SMR を 100 に固定しない場合は、91 (95%下限値:47) ng/kg-bw であり、対応する長期 1 日平均摂取量は、45 (95%下限値:23) pg/kg-bw/day であった(Crump *et al.* (2003)は、70 歳までの AUC 3,988 (pg/g-lipid)-years は、1 日平均摂取量は 7 pg/kg-bw/day に相当するとしている)。

用量-反応に線形を仮定すると 1 pg/kg-bw/day 当たりの過剰がん死亡確率は 0.0002 (0.0004)に相当することになる。ただし、摂取量と体内濃度の換算には、半減期 7.6 年、吸収率 50%、体脂肪率 25%を用い、また、バックグラウンドのがん死亡確率は、アメリカ人の男女、全人種を合わせた 1985-1990 年の全がん死亡率から計算している(原文に値の記載なし)。

なお、過剰がん死亡確率や ED_{01} は、用いるバックグラウンドのがん死亡確率に依存する値のため、異なるバックグラウンドのがん死亡確率を用いた結果を直接比較することはできない。そこで、Crump *et al.* (2003)の結果を US EPA や Starr の結果と比較するために、US EPA や Starr で使われているバックグラウンドのがん死亡確率 18.5%を Crump *et al.* (2003)の結果に用いて ED_{01} を算出した(表 E.2.10 の括弧内の数字)。その際、Crump *et al.* (2003)は、US EPA や Starr と異なり、生涯 70 年 lag15 年の AUC をベースで計算しているため、生涯 70 年、体脂肪率 25%として、AUC と SMR の関係を、Cavg (湿重量ベース)と SMR の関係に換算した式により ED_{01} の算出を行った(表 E.2.10)。Crump *et al.* (2003)の用いている NIOSH コホートおよび BASF コホートのデータが、US EPA や Starr の用いているデータより、全体に低濃度で反応が見られるデータとなっており、Crump *et al.* (2003)のメタアナリシスから得た ED_{01} は、US EPA や Starr の ED_{01} より小さく見積もられた。

Steenland *et al.* (2001a)の NIOSH データは、他に比べ特に長い半減期 8.7 年で過去の濃度を推定していること、さらに lag を 15 年としていることより、Steenland *et al.* (2001a)の結果を用いている Crump *et al.* (2003)のメタアナリシスの結果は、 ED_{01} を過小に、リスクを過大に評価している可能性が指摘されている(Starr 2003)。

(6) US EPA (2003b)

US EPA は、2000 年にリスク評価ドラフトを出した後、科学助言委員会(Science Advisory Board: SAB)のレビューを受けて、2003 年に改訂ドラフトが出している。前回のメタアナリシスの解析は取り下げられ、個別のコホートに基づき、 ED_{01} を算出している(表 E.2.10)。

表 E. 2. 10 ダイオキシン暴露によりがん死亡確率が1%過剰となる体内濃度の推定値

出典	疫学研究	モデル		Goodness -of-fit p-value	Cavg ^a (脂肪ベース)		Cavg (湿重量ベース)		備考
					[pg/g-lipid]		[ng/kg-bw]		
			数式 ^b		ED ₀₁	LED ₀₁	ED ₀₁	LED ₀₁	
US EPA (2000)	NIOSH (a)		SMR=100×(1+0.00110×Cavg)		160	92	39.9	23	US のバック グラウンドの がん死亡確率 18.5%を使用
	ハンブルク(c)		RR=1+0.000016×AUC (RR=1+0.00448×Cavg) ^c		39		9.83	-	
	ハンブルク(d)		SMR=100×(1+0.00772×Cavg)		23	14	5.7	3.5	
	BASF (e)		SMR=100×(1+0.000549×Cavg)		321	150	80.2	37.5	
	メタアナリシ ス (a)(d)(e)	切片固定 (=100)	SMR=100×(1+0.000932×Cavg)		189	120	47.2	30.1	
Starr (2001)	メタアナリシ ス (a)(d)(e)	切片固定 (=100)	SMR=100×(1+0.000934×Cavg)	0.003	188	112	47.1	28.1	US のバック グラウンドの がん死亡確率 18.5%を使用
		切片推定	SMR=100×β ₀ ×(1+0.000303×Cavg)	0.31	581	196	145.2	49.0	
		傾きなし	SMR=132	0.31					
Crump <i>et al.</i> (2003)	メタアナリシ ス (b)(d)(e)	切片固定 (=100)	SMR=100×(1+0.000011×AUC) (SMR=100×(1+0.00308×Cavg)) ^d	0.08	204 ^e (57.1 ^f)	132 ^e (33.1 ^f)	51 ^e (14.3 ^f)	33 ^e (8.27 ^f)	1985~1990年 のUSのバック グラウンドの がん死亡確 率を使用
		切片推定	SMR=117×(1+0.0000063×AUC) (SMR=117×(1+0.00176×Cavg)) ^d	0.29	364 ^e (100 ^f)	188 ^e (48.4 ^f)	91 ^e (24.9 ^f)	47 ^e (12.1 ^f)	
US EPA (2003b) ^g	NIOSH (b)		RR=exp(0.000015×AUC)		74.4	46	18.6	11.5	1995~1997年 のUSのバック グラウンド のがん死亡確 率を使用
			RR=(0.00017×AUC+1) ^{0.326}		23.9		5.97		
			RR=1+0.000016×AUC		72.9		18.2		
			RR=exp(0.00000869×AUC)		129		32.2		
	BASF (e)		RR=exp(0.0003522×Cavg (lipid))		204	100	50.9	25.0	

(a) NIOSH コホート: Aylward *et al.* (1996), (b) NIOSH コホート: Steenland *et al.* (2001a), (c)ハンブルクコホート: Becher *et al.*

(1998), (d) ハンブルクコホート: Flesch-Janys *et al.* (1998), (e) BASF コホート: Ott & Zober (1996).

SMR: 標準化死亡比, RR: 相対リスク, AUC: 累積体内濃度[pg/g-lipid-years], Cavg: 生涯平均体内濃度[pg/g-lipid] or [ng/kg-bw], ED₀₁: がん死亡確率が1%過剰となる暴露量(ここでは体内濃度), LED₀₁: ED₀₁の95%信頼下限値.

^a Cavg (脂肪ベース)は, 報告値の Cavg (湿重量ベース)から, 体脂肪率25%として計算した.

^b 数式の Cavg は, 質重量ベース. US EPA と Starr の数式パラメータは, ED₀₁ の報告値から逆算により求めた.

^c 生涯70年, 体脂肪率25%として, AUC を湿重量ベースの生涯平均濃度 Cavg に換算(US EPA 2000).

^d 生涯70年として生涯平均濃度 Cavg に換算. また, 体脂肪率25%として脂肪ベースから湿重量ベースに換算.

^e 定常状態濃度: 生涯70年, lag15年のAUCから対応する定常状態の体内濃度を計算(Crump *et al.* 2003).

^f US EPA (2000)や Starr (2001)とほぼ同じ方法(Cavg ベース(式^d), バックグラウンドのがん死亡確率18.5%で計算した ED₀₁).

^g 生涯75年, 体脂肪率25%として計算. 表の値は男性の値(US EPA 2003b).

2.2.4.2 用量-反応解析の問題点等

発がんの用量-反応解析について指摘されている問題点等について, 以下にまとめる.

(1)プロモーターであること

動物試験で報告されている TCDD の発がん性について, ダイオキシン類のプロモーション作用が認められている. また, TCDD には間接的な DNA 傷害は認められるが, 直接的な結合は認められず, 各種の遺伝毒性試験等においても陰性を示す結果が多く, 遺伝毒性はないものと総合的に判断され, 発がん性機構には閾値があることが示唆されている(環境庁ダイオキシンリスク評価研究会 1997). 疫学データの解析で閾値の有無が議論されてはいるが(Kirman *et al.* 2000; Mackie *et al.* 2003; Aylward *et al.* 2003), 不確実性の高い疫学データから閾値の有無を判断するのは限界があるといえる.

ダイオキシン類がプロモーターであるとする, ダイオキシン類暴露と同時またはそれ以前にどれだけ遺伝子傷害性発がん物質に暴露したかが重要であり, 単純にダイオキシン類の暴露量だ

けで用量-反応関係を考えることはできない。また、暴露に対し実際に影響が表れるまでに遅れ (lag)が生じることを考慮している研究があるが(Steenland *et al.* 2001a; Becher *et al.* 1998; Crump *et al.* 2003), Starr (2003)は、プロモーター作用の場合、特に後半の暴露が重要であり、遺伝子傷害性発がん物質の場合と同じように lag を考えるのはおかしいとしている。

(2)用量-反応関係の形：閾値の議論

US EPA (2000)は、分析に使える暴露グループの数が少ないこと、そして、低濃度域のばらつきが大きいことから、用量-反応曲線の形や閾値の決定はできないと判断し、用量-反応曲線の形については評価せず、最も簡易な直線外挿によるリスク評価を行っている。

Becher *et al.* (1998), Steenland *et al.* (2001a), Crump *et al.* (2003)も、線形モデルに対し、非線形や閾値ありのモデルの方が妥当であるという明確な結果は見られなかった。

しかし、プロモーターと考えられるダイオキシン類に、遺伝子傷害性の発がんメカニズムと同様な線形モデルを使用することは、発がんリスクを過大評価する可能性があり、その妥当性が多く議論されている(Kirman *et al.* 2000; Mackie *et al.* 2003; Starr 2003)。

(3)他の発がん物質による交絡の影響

多くのコホートは、化学工場での職業暴露または事故による暴露であり、他の化学物質への暴露、喫煙等の交絡因子を完全には除去できていない。例えば、NIOSH コホートは4-アミノピフェニルへの暴露が、また、NIOSH コホートとハンブルクコホートはタバコの煙への暴露があったとされる(Cole *et al.* 2003)。Starr (2001)や Crump *et al.* (2003)は、TCDD 暴露のない状態においても、対照群に対してがん死亡率は高いことを示している(SMR は 100 より高い)。Starr (2001)は、がんの増加分を全て TCDD 暴露の影響とする US EPA(2000)のリスク推定では、リスクを過大評価する可能性があることを指摘している。

IARC の評価では、交絡の可能性が完全には否定できないとしているが、その一方で、全がんの増加は職業暴露ではあまり見られないことであるため、むしろ、高用量の TCDD が実際に複数サイトにがんを引き起こす物質である可能性もあるとしている。

(4)暴露量推定の不確実性

対象者の一部しか血液中 TCDD 濃度が実測されていないため、対象者全体の暴露濃度の推定は、ジョブカテゴリーなどに頼っているという不確実性がある。また、高暴露時の血液中濃度は、過去にさかのぼって推定しなくてはならず、この計算にも不確実性がある。使われている半減期は、疫学研究によって異なり、NIOSH コホートで 7.5 年(Aylward *et al.* 1996)および 8.7 年(Steenland *et al.* 2001a)、ハンブルクコホートで 7.2 年(Flesch-Janys *et al.* 1996)、BASF コホートで 7.0 年(Ott *et al.* 1993)であったが、この中で Steenland *et al.* (2001a)が用いている 8.7 年の半減期は他より特に長く、結果として相対的に過去の濃度が過小評価であるという指摘もある(Starr 2003)。実際、Crump *et al.*

(2003)のメタアナリシスにおいて、Steenland *et al.* (2001a)による NIOSH の値は、ハンブルクコホートや BASF コホートに対して、暴露量は低い方にシフトしている。この場合、リスクを過大に評価している可能性がある。また、ほぼすべての疫学研究で、半減期一定の一次反応モデルにより過去の濃度が推定されているが、高濃度時ほど排泄速度が上昇するという知見もある(Carrier *et al.* 1995a, 1995b; Aylward *et al.* 2004)。Aylward *et al.* (2004)は、TCDD 濃度が 10,000 pg/g-lipid 以上で半減期は 3 年、50 pg/g-lipid 以下で半減期は 10 年以上と推定しており、NIOSH コホートのデータにそれを適用すると、従来の半減期 7~9 年を仮定した外挿は、最大濃度を数倍から一桁またはそれ以上過小評価であるとしている。この場合、リスクを過大評価していることになる。

2.3 塩素痤瘡

(1) 職業暴露

TCDD を夾雑物として含む除草剤製造工場等で TCDD に暴露された労働者に対する疫学的研究の対象となった主要なコホートでは、いずれも高濃度暴露を受けた労働者に塩素痤瘡が認められている(Becher *et al.* 1996; Hooiveld *et al.* 1998; Ott & Zober 1996; Steenland *et al.* 1999).

Becher *et al.* (1996)はドイツの4つの工場労働者のフェノキシ除草剤およびダイオキシン暴露によるがん死亡率研究において、これらの工場労働者の塩素痤瘡についても言及している。著者によると、一部の労働者の血液中の TCDD 濃度の測定が行われているコホート I (ベーリンガー・インゲルハイムのハンブルク工場労働者)およびコホート II (バイエル Uerdingen 工場労働者)では塩素痤瘡の発生が報告されている。コホート I では、1954 年に多数の塩素痤瘡が発生したとされている。また、コホート II では血液中の TCDD 濃度は 163-1,935 pg/g-fat と報告されているが、やはり塩素痤瘡が発生している。コホート III および IV では塩素痤瘡の報告はないという。

Hooiveld *et al.* (1998)はオランダの工場において、TCDD に暴露された労働者 47 人の血清中 TCDD 濃度を測定し、半減期 7.1 年として暴露終了時の血清中濃度を推定している。暴露当時の血清中 TCDD 濃度は、塩素痤瘡のない労働者では幾何平均値 805.8 pg/g (464.2-13,998.7)、塩素痤瘡のある労働者では幾何平均値 1,578.3 pg/g (934.2-2,666.4)と推定されている。

また、Ott *et al.* (1993)は BASF 工場の事故により TCDD に暴露された労働者の血清中 TCDD を測定し、その値および労働者の暴露状況から、暴露状況と TCDD 濃度を説明するモデルを構築した。このモデルおよび半減期を用いて、暴露時の 254 人のコホートの血清中 TCDD 濃度を逆算した。その結果、塩素痤瘡のない労働者(139 人)の平均 TCDD 濃度は 38.4 pg/g、中程度の塩素痤瘡を発症した労働者(59 人)の平均 TCDD 濃度は 420.8 pg/g、重度な塩素痤瘡を発症した労働者(56 人)の平均 TCDD 濃度は 1,008 pg/g となった。また、重度塩素痤瘡患者の 80%以上は TCDD 濃度が 250 pg/g 以上であった。

Steenland *et al.* (1999)は 12 の工場の 5,132 人の労働者よりなる NIOSH コホートの死亡率研究を行っている。著者によると、このコホート中 608 人には塩素痤瘡の発生が記録されているという。

(2) セベソにおける研究

セベソ市において 1976 年 7 月 10 日に起きた化学工場の事故では TCDD 暴露の急性影響として塩素痤瘡の発症が見られた。Assennato *et al.* (1989)によると、事故後 193 人(男性 107, 女性 86)に塩素痤瘡が認められている。もっとも暴露のひどかったゾーン A には 14 歳以下の児童が 214 人いたが、そのうち 42 人が塩素痤瘡になった(Caramaschi *et al.* 1981)。ゾーン A で塩素痤瘡を発症し

たのは、16歳の女性を除いてみな11歳以下であった。

Needham *et al.* (1998)はゾーン A の塩素痤瘡のない2-11歳の子供17人および塩素痤瘡のある2-11歳の子供12人について血清中の TCDD レベルを調べた。その結果、塩素痤瘡のない子供の血清中 TCDD レベルは 54-8,750 pg/g (平均値：1,156, 中央値：407)、塩素痤瘡のある子供の血清中 TCDD レベルは 1,688-56,000 pg/g (平均値：18,702, 中央値：12,300)であったと報告している。また、Bertazzi *et al.* (1998)は最初に TCDD レベルが測定されたゾーン A の塩素痤瘡のある10人の子供の血清中 TCDD 濃度は 828-56,000 pg/g であったと報告している。

(3) ベトナム退役軍人に対する研究

Burton *et al.* (1998)はベトナム戦争における枯葉剤作戦に従事したランチハンドにおける塩素痤瘡発生の有無について報告している。1987年、1992年の定期検診において、退役兵からの採血が行われ、血清中の TCDD 濃度が測定された。また、1992年の検診に際して、皮膚科の医師による問診により、塩素痤瘡の発症の有無について調査した。

血清中の TCDD 濃度より、半減期 8.7年として暴露終了時の濃度を求めた。血清中 TCDD の度は 10 pg/g 以下から 3,290 pg/g にまでわたっていた。しかし、皮膚科の医師の診断では、塩素痤瘡の発症事例は見いだされなかった。

以上の結果を表 E.2.11 にまとめて示す。

表 E. 2.11 TCDD 暴露と塩素痤瘡

著者	コホート	影響・エンドポイント等	暴露量
Becher et al.(1996)	ドイツのフェノキシ除草剤製造工場に暴露された労働者 2,479 人。 コホート I (ベーリンガーインゲルハイムのハンブルク工場)男性労働者 1,144 人。コホート II (バイエル Uerdingen 工場)男性労働者 135 人。コホート III (バイエル Dormagen 工場)男性労働者 520 人。コホート IV (BASF Ludwinghafen 工場)男性労働者 680 人。	コホート I では、1954 年に多数の塩素痤瘡が発生。 コホート II でも塩素痤瘡が発生。 コホート III および IV では塩素痤瘡の報告なし。	コホート I : 血清中 TCDD 濃度 : 3-2252 pg/g, 2733 pg/g TEQ. コホート II : 血清中 TCDD 濃度 : 163-1935 pg/g
Hooiveld et al. (1998)	オランダのフェノキシ除草剤, クロロフェノール製造工場の労働者 1,167 人。1991 年末まで。暴露群(562 人), 非暴露群(567 人)。	塩素痤瘡のない労働者の幾何平均値 : 805.8 pg/g (464.2-13998.7) 塩素痤瘡のある労働者の幾何平均値 : 1578.3 pg/g (934.2-2666.4) と推定	最高暴露時の TCDD 濃度 ; 低暴露群 : 7.1 pg/g, 中暴露群 : 7.7-124.1 pg/g 高暴露群 : 124.2-7307.5 pg/g
Ott et al. (1993)	1953 年 11 月にドイツで起きた BASF の TCP 製造工場の事故に際して TCDD に暴露された労働者 243 人	塩素痤瘡のない労働者(139 人)の平均 TCDD 濃度 : 38.4 pg/g, 中程度の塩素痤瘡を発症した労働者(59 人)の平均 TCDD 濃度 : 420.8 pg/g, 重度な塩素痤瘡を発症した労働者(56 人)の平均 TCDD 濃度 : 1,008 pg/g, 重度塩素痤瘡患者の 80%以上が 250 pg/g 以上	最高値 : 8.3 µg/kg-bw
Steenland et al. (1999)	NIOSH コホート(12 工場 5,172 人)の 1993 年までのフォローアップ	コホート中 608 人に塩素痤瘡発生の記録あり。	暴露指標値により暴露群を分類
Needham et al. (1998)	セベソのゾーン A の 2-11 歳の子供(19 人)	塩素痤瘡無し(17 人)の血清中 TCDD レベル : 54-8,750 pg/g (平均値 : 1,156, 中央値 : 407), 塩素痤瘡あり(12 人)の血清中 TCDD レベル : 1,688-56,000 pg/g (平均値 : 18,702, 中央値 : 12,300)	暴露 1 年以内の血清中 TCDD 濃度中央値 ; ゾーン A : 447.0 pg/g-lipid
Bertazzi et al. (1998)	セベソのゾーン A の塩素痤瘡のある子供(10 人)	血清中 TCDD レベル : 828-56,000 pg/g	同上
Burton et al. (1998)	ベトナムで枯葉剤作戦に従事したベトナム退役軍人(980 人), 対照群(1,275 人)	10 pg/g 以下~3,290 pg/g にまでわたっていたが, 皮膚科の医師の診断では, 塩素痤瘡の発症事例なし。	低暴露群 < 94 pg/g 高暴露群 ≥ 94 pg/g

2.4 循環器系への影響

(1) 職業暴露集団を対象とした研究

幾つかの職業コホートでダイオキシン暴露と循環器系疾患による死亡等との関係が調べられている。研究の方法としては、TCDD 暴露を受けた人の健康影響に関する症例報告、暴露コホートにおける死亡率研究、暴露コホートにおける横断的研究がある。症例報告においては、TCDD 暴露による様々な循環器症状(心筋炎、心筋梗塞、冠動脈拡張症など)が報告されている。一方、死亡率研究では、有意な増加を認めている研究と、認めていない研究とがある。横断的研究では、暴露と影響の連関を報告している研究は多いが、有意な連関を報告しているものは少ない。

Vena *et al.* (1998)は IARC 国際コホートにおけるがん以外の原因による死亡とダイオキシン暴露の関係を調べた。IARC 国際コホートはフェノキシ除草剤およびクロロフェノールの製造あるいは散布に関わった 12 カ国の 36 のコホートよりなる 26,976 人の労働者よりなっている。このうち、フェノキシ除草剤およびクロロフェノールに暴露されなかった者および暴露情報が不明の者を除く 21,863 人の労働者を研究対象とした。労働者の暴露をジョブ記録、企業への暴露に関する質問票および一部については血清あるいは脂肪組織中の TCDD 等の測定データに基づき推定し、TCDD または高次塩化ダイオキシン類(HCD : higher chlorinated dioxins)暴露あり(13,831 人)、TCDD/HCD 暴露なし(7,553 人)、暴露量不明の 3 群に分類した。

対象労働者のうち、1939 年から 1992 年までの間に 4,159 人が死亡していた。この死因を死亡診断書より調べ、国際疾病分類第 9 版(ICD-9)に従って分類した。これらの労働者における SMR と 95%CI を求めたところ、循環器系疾患(虚血性心疾患、脳血管疾患、その他の心疾患を含む)による SMR は暴露の有無によらず、1 より低かった。これは健康労働者効果によるとされている。一方、暴露労働者と非暴露労働者について率比(RR : rate ratio)を求めたところ、すべての循環器疾患および虚血性心疾患による死亡が暴露群で有意に高かった(それぞれ、1.51 (1.17-1.95)、1.67 (1.23-2.26))。脳血管疾患については、RR は 1.54 であったが、有意ではなかった(0.83-2.88)。

著者らはこの研究の限界として、死亡を指標としていること、死亡診断書の不正確さ、虚血性心疾患の他のリスクファクター(喫煙、高脂肪食、血圧、肥満、血液脂肪中濃度など)の交絡因子が存在することを挙げているが、同じリスクファクターに関係する肺疾患の過剰リスクが見られなかったこと、内部で解析を行っていることから、交絡の一部は制御されているとしている。また、アテローム血栓症には炎症反応が関係しているとされているが、TCDD/HCD が炎症に関与するサイトカイン(interleukin-1 β および plasminogen activator inhibitor-2)の遺伝子発現を変化させることから(Sutter *et al.* 1991)、TCDD/HCD 暴露は虚血性心疾患のリスクを高めるとしている。

Steenland *et al.* (1999)は米国において 1942 年から 1984 年までの間 TCDD を夾雑物として含む除草剤等を生産していた 12 の工場の 5,132 人の労働者(NIOSH コホート)を対象に、追跡期間を 6 年間延長して死亡率研究を行った。また、これらの労働者のうち、TCDD への暴露の程度や期間が

不確かであった 867 名およびペンタクロロフェノール(PCP : Pentachlorophenol)への同時暴露のあった 727 名を除外した 3,538 名については TCDD への暴露レベルとの連関を調べた。さらに、PCP への同時暴露がなく塩素痤瘡を発症した 608 人についても解析を行った。

TCDD への暴露レベルは、各労働者について、その工場の製品中の TCDD 含量、1 日の労働時間中の暴露時間の割合、ジョブカテゴリーから推察される接触の程度のスコー(0.01-1.5)を掛け合わせてスコアリングし、これを暴露期間にわたって加えて累積暴露スコアとして求めた。各労働者について、1993 年までの死亡原因データを調べ、これと米国における死亡統計との比較により各原因についての SMR を求めた。また、SMR の暴露量に対する増加傾向については、暴露スコアを 7 段階の階層にわけ、コックス回帰分析により調べた。

米国における死亡統計との比較では、虚血性心疾患の SMR は 1.09 (1.00-1.21)であり、顕著な傾向は認められなかった。塩素痤瘡発症者 608 人には虚血性心疾患による死亡例が 92 認められ、SMR は 1.17 (0.94-1.44)であった。SMR の暴露レベルによる傾向検定では、暴露レベル増加にともない虚血性心疾患の SMR も増加する傾向が認められたが統計学的に有意ではなかった($p = 0.14$)。一方、最低暴露カテゴリーを対照群としたコックス回帰分析では暴露レベルカテゴリーが上がるのに伴い心疾患の率比も統計学的に有意な上昇をみせ($p = 0.05$)、この傾向は、対数値を用いるとさらに高まった。また、暴露とのラグタイムはみとめられなかった。著者らは TCDD 暴露による心疾患発症メカニズムとされている機序(例えばリピドプロファイルの変化)は暴露と同時に起こるが、TCDD は長期にわたり体内に残留することから、影響も長期にわたり生じると推察している。

Calvert *et al.* (1998)は 15 年以上前にニュージャージー州ニューアーク市およびミズリー州のペロナ市の二つの工場で TCDD を夾雑物として含む製品の製造に携わっていた労働者を対象に、TCDD 暴露労働者における循環器系への影響について横断的罹患研究を行った。前者の工場では 1951-1969 年に勤務していた 490 人、後者の工場では 1968 年(4 ヶ月間)および 1970-1972 年に勤務していた 96 人の該当者がおり、その内の 281 人が研究に参加した。また対照群として、各労働者の近在から年齢(5 歳以内)、人種、性が同じ、TCDD 暴露のない人を選択し、最終的に 260 人を研究に含めた。

これらの被験者について、心筋梗塞、アンギナ、不整脈、高血圧(収縮期高血圧、拡張期高血圧)、末梢動脈流異常(APAF : abnormal peripheral arterial flow)の有無をこれまでの医師による診断および自己申告および/または身体検査により調べた。また、血清中の TCDD、コレステロール、トリグリセリドの濃度を測定した。

その結果、血清中 TCDD 濃度は暴露群(全体の 1/4)では平均 220 pg/g-lipid、対照群では平均 7 pg/g-lipid であったが、いずれの循環器系疾患の指標についても TCDD 暴露群に統計学的に有意なオッズ比 OR の増加は認められなかった。この結果は暴露群を高暴露群(上位 1/4)と低暴露群に分けても同様であった。

Flesch-Janys *et al.* (1995)はベーリンガー・インゲルハイムのハンブルク工場の1,189人の男性労働者に関する死亡率研究の1992年までフォローアップを行っている。著者らは190人の男性労働者の血液(142人)あるいは脂肪組織(48人)中のPCDD・PCDF濃度測定データ、労働者の労働状況に関する詳細な解析、半減期に基づき、すべての労働者の暴露終了時のコンジェナー毎のPCDD・PCDF負荷量を推定した。また、労働者の死因については、病院等における記録から死亡原因調べ、国際疾病分類第9版(ICD-9)に基づき分類した。PCDD・PCDF暴露のない外部対照群としてはドイツの同地域のガス会社労働者コホートをを用いた。相対リスクは、誕生日(5年ごと)で層化し、7つの暴露レベル(対照群, TCDD推定値の最初の4つの5分位, および9, 10番目の10分位)に関するコックス回帰分析により求めた。相対リスクは共変量(雇用期間, 年齢, 雇用開始年)で調整した。

コホートの平均TCDDレベルは、各製造部門における1年間暴露によるTCDD負荷量推定値に基づき、141.1 pg/g (中央値38.2 pg/g)となった。循環器系疾患による死亡および虚血性心疾患による死亡の相対リスクを、ガス会社労働者を対照として血中脂肪当たりのTCDD濃度区分ごとに求めたところ、前者では156.8-344.6 pg/g, 344.7-3,890.2 pg/gの区分で、それぞれ、1.53 (0.95-2.44), 1.96 (1.15-3.34), 後者ではそれぞれ、1.61 (0.85-3.04), 2.48 (1.32-4.66), となり、いずれも344.7-3,890.2 pg/gの区分で相対リスクが有意に高くなった。PCDD・PCDF暴露コホート内部で0-14.4 pg/gの濃度区分を対照として相対リスクを調べたところ、虚血性心疾患の相対リスクは濃度の上昇とともに高くなり、最高暴露区分(344.7-3,890.2 ng)で1.59 (0.71-3.58)と最も高くなったが、有意ではなかった。

著者らはこの結果はPCDD・PCDFが虚血性心疾患による死亡に対して用量-反応関係を持つという仮説を支持するものであるとしている。また、動物試験により、TCDDがアテローム性動脈硬化症を促進することを示唆する結果が得られているとしながら、他のコホートについての疫学的研究からの結果には必ずしも一貫性がみられないことから、さらに研究が必要であるとしている。

Hooiveld *et al.* (1998)もオランダの化学工場労働者におけるTCDD暴露と循環器系疾患による死亡の関連を調べている。暴露労働者(549人)の循環器系疾患のSMRは1.0 (0.8-1.4), 虚血性心疾患のSMRは1.2 (0.8-1.6), と有意に高くはなかった。

暴露を受けていない労働者との比較では、暴露労働者では循環器疾患による死亡および虚血性心疾患による死亡の相対リスクはそれぞれ、1.4 (0.8-2.5), 1.8 (0.9-3.6)であった。暴露労働者のTCDDレベルに基づき、低暴露群(530人, 7.1 pg/g), 中暴露群(259人, 7.7-124.1 pg/g), 高暴露群(242人, 124.2-7,307.5 pg/g)に分け、中, 高暴露群の低暴露群に対する相対リスクの解析を行ったところ、中暴露群, 高暴露群では循環器系疾患の相対リスクはいずれも有意に高くはなかったが、虚血性心疾患の相対リスクは、それぞれ、1.5 (0.7-3.6), 2.3 (1.0-5.0)と、高暴露群で有意に高くなった。著者らはこの結果は、フェノキシ除草剤, クロロフェノールおよびその夾雑物に暴露され

た労働者で循環器疾患，とくに虚血性心疾患のリスクが高まるという考えを支持するものであるとしている。

Ott & Zober (1996)は1953年11月にドイツで起きたBASFのTCP製造工場の事故に際してTCDDに暴露された労働者のがんによる死亡に関するコホート研究の結果を報告している。事故の30年後に採取された血清において，塩素痤瘡の状況および労働者の除去作業への関与に関連してTCDD濃度の増大が認められた。その結果より，様々な労働状況における暴露と血清中のTCDD濃度とを関連づける回帰モデルが作成された。

その後，事故後の清掃および修理，改修作業に関与した243人の男性を対象として1992年末までの追跡調査を行った。死亡例については死亡診断書より死因を調べた。暴露については塩素痤瘡の状況およびTCDD累積暴露量を指標とした。TCDD濃度はモデルにより暴露終了時の値を求めた。最も高濃度の人には8.3 µg/kg-bwであった。

循環器系疾患によるSMRも，虚血性心疾患によるSMRも増加していなかった(それぞれ，0.8 (0.6-1.2)，0.7 (0.4-1.1))。また，暴露群をTCDD濃度により<0.1 µg/kg-bw，0.1-0.99 µg/kg-bw，1 µg/kg-bw以上に区分しても有意なSMRの増加や濃度に依存した傾向は認められなかった。また，コックス回帰モデルによる解析でもTCDD累積暴露と循環器系疾患による死亡には連関が認められなかった。

(2) セベソにおける研究

イタリアのセベソ市に起きたダイオキシン暴露事故後，セベソ市では暴露を受けた住民に対する健康影響を明らかにするための研究が継続的に行われている(例えば，Bertazzi *et al.* 1989; Pesatori *et al.* 1998)。

Bertazzi *et al.* (2001a)は1976年にイタリアのセベソ市で起きたダイオキシン暴露事故後20年の追跡研究を報告している。最も暴露の高かったゾーンA(男性414人，女性390人)，その次に暴露の高かったゾーンB(男性2,924人，女性3,017人)，およびその周囲のゾーンR(男性19,424人，女性19,200人)において，20年後までの死亡数は，それぞれ，96人，649人，4,937人であった。この報告によると，循環器疾患での死亡数はゾーンA，ゾーンBでそれぞれ，37人，228人であったが，いずれも期待値に対する率比はそれぞれ，1.1 (0.8-1.5)，0.9 (0.8-1.1)と有意に高くなかった。また，ゾーンA，ゾーンBを合わせた集団について，暴露後の期間別(0-4年，5-9年，10-14年，15-20年)に率比を調べた結果も同様であった。これをさらに，女性と男性を分けて検討したところ，男性で暴露5-9年にのみ率比が1.9 (1.0-3.5)となった。しかし，ゾーンAのみについてみると，暴露5-9年に循環器系疾患による死亡が増加しており，また人数の多いゾーンRの解析では，慢性虚血性心疾患による死亡が期待値266.5に対して観察値328と増加しており，有意な増加が見られた(率比：1.2 (1.1-1.4))。

著者らは，動物試験でもTCDDが心機能および構造に影響を与えるという結果が得られている

ことから、これらの結果を TCDD 暴露の結果である可能性があるとして報告している。しかし、暴露初期に影響がみられていることから、それが TCDD 暴露によるストレスによる可能性も指摘している。

(3) ベトナム退役軍人の研究

Michalek *et al.* (1998c) はベトナム戦争で除草剤に暴露された空軍の退役軍人における除隊後の死亡を 15 年間にわたって追跡した。その結果、SMR は 1.0 であり、事故、がん、循環器系疾患による死亡率も期待値と異ならなかった。しかし、軍隊内での職務により分析したところ、循環器疾患による死亡の有意な増加(SMR 1.5 (1.0-2.2))が最も暴露レベルの高い亜集団で認められた。また、循環器疾患による死亡の半数以上は、アテローム硬化性心疾患であった。

以上の結果を表 E.2.12 にまとめて示す。

表 E. 2. 12 TCDD 暴露の循環器系への影響

著者	コホート	影響・エンドポイント	暴露量
Vena <i>et al.</i> (1998)	IARC 国際コホート(フェノキシ除草剤およびクロロフェノールの製造あるいは散布に関わった 12 カ国 36 コホート, 労働者 26,976 人)のうちフェノキシ除草剤およびクロロフェノールに暴露されなかった者および暴露情報が不明者を除く 21,863 人. 高次塩化ダイオキシン類(HCD: higher chlorinated dioxins)暴露あり(13,831 人), TCDD/HCD 暴露なし(7,553 人), 暴露量不明(479 人). 1939 年~1992 年.	暴露群ですべての循環器疾患および虚血性心疾患による死亡率比, 有意に高い(それぞれ, 1.51 (1.17-1.95), 1.67 (1.23-2.26)). 脳血管疾患有意差なし(率比: 1.54 (0.83-2.88)).	
Steenland <i>et al.</i> (1999)	米国において 1942 年から 1984 年までの間 TCDD を夾雑物として含む除草剤等を生産していた 12 の工場の労働者 5,132 人(NIOSH コホート). 塩素痤瘡を発症した者 608 人, およびジョブに基づき累積暴露量のスコアリングを行ったサブコホート 3,538 人. 1993 年までに死亡した者含む.	虚血性心疾患の SMR は 1.09 (1.00-1.21). 塩素痤瘡発症者 608 人に虚血性心疾患での死亡 92 例, SMR1.17 (0.94-1.44). 最低暴露カテゴリーを対照群としたコックス回帰分析で暴露レベルに伴い心疾患率比有意に上昇.	暴露指標値により暴露群を分類
Calvert <i>et al.</i> (1998)	15 年以上前に TCDD 混入製品の製造に携わっていた 2 工場の労働者(490 人と 96 人)のうち 281 人. 対照群は各労働者の近在から年齢(5 歳以内), 人種, 性が同じ, TCDD 暴露のない 260 人.	心筋梗塞, アンギナ, 不整脈, 高血圧(収縮期高血圧, 拡張期高血圧), 末梢動脈流異常(APAF)に有意なオッズ比の上昇なし. 高暴露群(上位 1/4), 低暴露群(下位 1/4)に比べても同様.	血清中: 暴露群平均 220 pg/g-lipid, 対照群平均 7 pg/g-lipid
Flesch-Janys <i>et al.</i> (1995)	ドイツ, ハンブルク市のベーリンガー・インゲルハイムの除草剤製造工場労働者 1,189 人	循環器系疾患による死亡の相対リスク: 344.7-3,890.2 pg/g の区分で, 1.96 (1.15-3.34). 虚血性心疾患による死亡の相対リスク: 344.7-3,890.2 pg/g の区分で 2.48 (1.32-4.66) PCDD・PCDF 暴露コホート内部で 0-14.4 pg/g の濃度区分を対照とした虚血性心疾患の相対リスク: 濃度の上昇とともに高くなり, 最高暴露区分(344.7-3,890.2 ng)で 1.59 (0.71-3.58)と最も高くなったが, 有意差なし.	平均 TCDD レベル: 141.1 pg/g (中央値 38.2 pg/g), 最高値: 3,890.2 pg/g
Hooiveld <i>et al.</i> (1998)	オランダのフェノキシ除草剤, クロロフェノール製造工場の労働者 1,167 人. 1991 年末まで.	暴露労働者の循環器系疾患の SMR は 1.0 (0.8-1.4), 虚血性心疾患の SMR は 1.2 (0.8-1.6), と有意差なし. 非暴露労働者に対する暴露労働者の相対リスクは, 循環器疾患による死亡 1.4 (0.8-2.5), 虚血性心疾患による死亡 1.8 (0.9-3.6). 高暴露群の低暴露群に対する相対リスク: 循環器系疾患では有意差なし, 虚血性心疾患では 2.3 (1.0-5.0)と, 有意に高い.	最高暴露時の TCDD 濃度; 低暴露群(参照群): 7.1 pg/g 中暴露群: 7.7-124.1 pg/g, 高暴露群: 124.2-7,307.5 pg/g
Ott & Zober (1996)	1953 年 11 月にドイツで起きた BASF の TCP 製造工場の事故に際して TCDD に暴露された労働者 243 人	循環器系疾患による SMR: 0.8 (0.6-1.2), 虚血性心疾患による SMR: 0.7 (0.4-1.1). TCDD 累積暴露と循環器系疾患による死亡には連関が認められず.	最高値: 8.3 µg/kg-bw
Bertazzi <i>et al.</i> (2001a)	暴露の高かったゾーン A (男性 414 人, 女性 390 人), その次に暴露の高かったゾーン B (男性 2,924 人, 女性 3,017 人), およびその周囲のゾーン R (男性 19,424 人, 女性 19,200 人). 事故後 20 年間.	ゾーン A, ゾーン B の循環器疾患での死亡の率比はそれぞれ, 1.1 (0.8-1.5), 0.9 (0.8-1.1)と有意に高くない. ゾーン A,B 合わせた集団の暴露 5-9 年の循環器疾患での死亡は男性で率比: 1.9 (1.0-3.5). ゾーン A 暴露 5-9 年に循環器系疾患での死亡増, ゾーン R で慢性虚血性心疾患での死亡増(率比: 1.2 (1.1-1.4)).	暴露 1 年以内の血清中 TCDD 濃度中央値; ゾーン A: 447.0 pg/g-lipid, ゾーン B: 94.0 pg/g-lipid
Michalek <i>et al.</i> (1998c)	ベトナム戦争で除草剤に暴露された空軍の退役軍人. 15 年間.	職務別の解析で, 最も暴露レベルの高い職務集団でのみ循環器疾患による死亡増(SMR:1.5 (1.0-2.2)). 循環器疾患による死亡の半数以上がアテローム硬化性心疾患.	94 pg/g 超

2.5 糖尿病との関係

(1) 職業暴露

TCDD を含む除草剤等の製造や散布に関わった労働者を対象とした疫学的研究が行われている。

Vena *et al.* (1998)は IARC における発がん性評価の対象となった 12 カ国の 36 コホート(IARC 国際コホート)について、非発がん死亡を 1939 年から 1992 年まで調査した。対象となったのは、IARC 国際コホートの 26,976 人のうち、暴露情報が不十分なものを除いた 21,863 名である。これらの労働者を暴露情報に基づいて TCDD/HCD (HCD は高次塩化ダイオキシン類(*higher chlorinated dioxins*))に暴露されていた群(13,831 人)、TCDD/HCD への暴露のない群(7,553 人)、TCDD/HCD への暴露が不明の群(479 人)にわけた。暴露無し群に対する暴露群の糖尿病による死亡の率比を求めたところ、率比は 2.25 (0.53-9.50)と高くなったが信頼区間は広く統計学的に有意とならなかった。暴露後の時間、暴露期間、暴露時期との関係では、暴露 10-19 年後(2.34 (0.56-9.83)), 暴露期間 10-19 年(2.52 (0.89-7.11)), 1965 年以降の暴露(1.76 (0.58-5.31))で高い率比がみられたが、いずれも統計学的に有意ではなかった。

著者らは、この研究には死亡率データおよび死亡診断書という粗い指標に頼っているという限界があるとしている。しかし、この結果は、TCDD 暴露が恐らく糖尿病のリスクを増大させるという仮説を強めるものであるとしている。

Steenland *et al.* (1999)は IARC 国際コホートのうち米国の NIOSH コホートについて 1993 年までに死亡した者を含めた発がん、心疾患および糖尿病についての追跡研究を行った。コホートは全体として 5,132 人、塩素痤瘡を発症した者 608 人、およびジョブに基づき累積暴露量のスコアリングを行ったサブコホート 3,538 人よりなる。

各労働者の死亡原因データと米国の死亡統計により、糖尿病による死亡の SMR を求めたところ、全コホート中糖尿病を原因とする死亡例が 26、糖尿病についての言及がある複数原因による死亡例が 89 あったが、SMR はそれぞれ、1.18 (0.77-1.73)、1.08 (0.87-1.33)と、有意な増加を示さなかった。また、労働者を累積暴露スコアにより 7 群にわけ、それぞれについて糖尿病を原因とする死亡の SMR を求めたところ、暴露スコアと SMR には有意な関係が認められなかった。累積暴露スコアによる 7 群のうち最もスコアの低い群を基準としてコックス回帰分析により暴露の増加による SMR の傾向を調べたところ、糖尿病について言及のある複数原因死亡例 55 では、暴露スコアの上昇にともなって統計学的に有意ではないが、SMR が減少する傾向が認められた。

著者らは TCDD 暴露を受けた人に関する他の疫学的研究、とくに、ベトナム退役軍人についての研究において、本研究対象者より TCDD 暴露レベルは低いが有意な傾向が見られていることから、死亡診断書を用いる研究では感度が低い可能性があるとして指摘している。しかし、一方、実際に、糖尿病が TCDD 暴露に関係していない可能性もあるとしている。

Calvert *et al.* (1999)はニュージャージー州ニューアーク市およびミズリー州のペロナ市の二つの

工場で TCDD を夾雑物として含む製品の製造に携わっていた労働者を対象に、TCDD 暴露労働者における血清中のグルコースおよび甲状腺機能への影響について横断的罹患研究を行った。前者の工場では 490 人、後者の工場では 96 人の該当者がおり、その内の 281 人が研究に参加した。また対照群として、各労働者の近在から年齢(5 歳以内)、人種、性が同じ、TCDD 暴露のない人を選択し、最終的に 260 人が参加した。

被験者より絶食 12 時間後、血液を採取し、TCDD、グルコース、甲状腺刺激ホルモン(TSH: thyroid stimulating hormone)、全サイロキシン(TT4: total thyroxine)および甲状腺ホルモン結合レジン(THBR[T₃]: thyroid hormone binding resin)を測定した。被験者は絶食 12 時間後の血清グルコースレベルが 2 日続けて 7.8 mmol/L の場合、あるいは医師から糖尿病と診断されたことがある場合、糖尿病と判定した。また、医師より甲状腺異常の診断を受けたことがある場合、甲状腺異常と判定した。

糖尿病患者は暴露群に 26 人、対照群に 18 人見いだされた。暴露群を測定時の血清中 TCDD レベル(脂肪当たり)に従って 20 pg/g 未満、20 pg/g 超-75 pg/g 未満、75 pg/g 超-238 pg/g 未満、238 pg/g 超-3,400 pg/g 未満に分けて糖尿病患者のオッズ比を調べたところ、それぞれ、1.49 (0.77-2.91), 2.11 (0.77-5.75), 1.51 (0.53-4.27), 0.67 (0.17-2.57), 1.97 (0.79-4.90)となり、用量-反応関係は認められなかった。しかし、TCDD レベルが 1,500 pg/g を超えていた 10 人のうちの 6 人が糖尿病であった。血清中の TCDD レベルとグルコースレベルの回帰分析では、暴露群と対照群に有意な違いは認められず、TCDD レベルとの間で用量-反応性の傾向も認められなかった。しかし、半減期(7 年)により外挿した最初の TCDD が最も高かった群(1,860 pg/g-30,000 pg/g)では対照群に比較してグルコースが有意に増加していた($p = 0.03$)。しかし、グルコース濃度が 10 mmol を超える 3 人(労働者 2 名、対照 1 名)を除外すると、この関係は有意ではなくなった。

著者らはこれらの結果より、TCDD 暴露と糖尿病の連関に関する強い証拠は示されなかったが、非常に高レベルの TCDD の体内負荷量を持つ労働者は糖尿病のリスクが高い可能性があるとしている。また、TCDD への高暴露はグルコース代謝に影響を与える可能性があるとしている。またこの結果は、血清中の TCDD レベルとグルコース濃度の関係を調べたこれまでも研究(Henriksen *et al.* 1997; Ott *et al.* 1994)と一致しているとしている。

(2) セベソにおける研究

セベソにおいては TCDD 暴露を受けた人々への健康影響の追跡調査が行われている。

Bertazzi *et al.* (1998)は暴露後 15 年までの死亡率調査の結果をまとめているが、この結果によると、最も暴露の高かったゾーン A においては、男性では糖尿病による死亡例はなく、女性では 2 例で率比は 1.8 (0.4-7.0)、ゾーン B では男性で死亡例が 6、率比が 1.2 (0.5-2.7)、女性で死亡例が 13、率比が 1.8 (1.0-3.0)、ゾーン R では男性で死亡例が 38、率比が 1.1 (0.8-1.5)、女性で死亡例が 75、率比が 1.2 (0.9-1.5)と報告している。

また、Pesatori *et al.* (1998)も同様の報告を行っている(この報告では算出法の違いか、数値が若

干高めにでている.)。著者らは、連関が女性にのみ認められた理由は不明であるとしながら、この影響は偶然や交絡のみでは説明できず、明確な結論は導けないが、TCDD 暴露とリスク増加の連関はあり得ることであり蓋然性があるとしている。

20 年後までの追跡調査(Bertazzi *et al.* 2001a)では、ゾーン A, ゾーン B の合計で、率比は 1.3 (0.9-2.0)と報告しているが、男性と女性を分け、さらに暴露の年限を 0-4 年, 5-9 年, 10-14 年, 15-20 年と分けると、女性では率比がそれぞれ、2.0 (0.8-5.5), 0.3 (0.04-2.5), 2.2 (1.0-4.6), 2.4 (1.2-4.8)と、暴露 10 年以降で統計学的に有意な増加を示していた。著者らはこの結果の解釈には注意が必要であるとし、その理由として、死亡診断書における記載の不正確さの問題を挙げている。また、TCDD 暴露と糖尿病との関係について、生物学的な蓋然性を示す限られたデータはあるものの、これまでの疫学的な研究では連関を示しているものも示していないものもあることを挙げている。

(3) ベトナム退役軍人に関する研究

Henriksen *et al.* (1997)はベトナムで枯葉剤作戦に従事したベトナム退役軍人に対する疫学的研究において、血清中の TCDD レベルと糖尿病の関連について調べた。対象となったのは、枯れ葉剤作戦に従事し、血清中の TCDD レベル測定データのある 989 人と、同時期に南アジアで兵役についていた空軍の退役軍人であり、年齢、人種および軍務をマッチされた対照群のうち、血清中の TCDD 濃度が 10 pg/g-lipid 未満の者 1,276 人である。医学的な診断に基づく糖尿病の病歴がある、あるいは食後 2 時間のグルコース値が 200 mg/dL 以上を糖尿病と判定した。また、枯れ葉剤作戦従事終了直後の TCDD レベルは半減期 8.7 年として算出した。枯れ葉剤作戦従事者で現在の TCDD レベルが 10 pg/g 以下をバックグラウンド、現在 TCDD レベルが 10 pg/g 超で最初の TCDD レベル 94 pg/g 以下を低レベル、現在 TCDD レベルが 10 pg/g 超で最初の TCDD レベル 94 pg/g 超を高レベルと分類した。

低レベル群、高レベル群の比較群に対する糖尿病の相対リスクはそれぞれ、1.3 (1.0-1.7), 1.5 (1.2-2.0)であった。バックグラウンド群では相対リスクは 0.7 (0.5-1.0)であった。糖尿病の退役軍人の病気の程度を療法(食餌療法, 経口投薬, インシュリン療法)に従ってわけ、血清中 TCDD レベルとの連関を調べたところ、食餌療法群の比較群に対するオッズ比は、低および高暴露群で、それぞれ 1.6 (0.9-2.7), 1.5 (0.9-2.7)であった。また、経口投薬群はそれぞれ 0.9 (0.4-1.7), 2.3 (1.3-3.9), インシュリン療法群はそれぞれ、2.7 (1.1-6.8), 2.4 (0.0-6.4)であり、TCDD レベルが高いと糖尿病の重篤度が高い傾向が見られた。また、低暴露群および高暴露群では比較群にくらべ、糖尿病になる期間が短かった。さらに、空腹時グルコースレベルが異常値(115 mg/dL 以上)を示す相対リスクは、低および高暴露群で、それぞれ 1.3 (0.9-1.7), 1.2 (0.9-1.7)であった。また、食事 2 時間後グルコースが高値(140 mg/dL 以上)を示す相対リスクは、低および高暴露群で、それぞれ 1.2 (0.9-1.6), 1.4 (1.1-1.8)であった。さらに、非糖尿病患者がインシュリンの異常値を示す相対リスクも、低暴露群、高暴露群で高かった。

著者らは動物で TCDD がグルコース輸送に影響を与えることが示されていることから(Enan &

Matsumura 1993, 1994; Enan *et al.* 1992a, 1992b; Brewster & Matsumura 1984), ダイオキシンが糖尿病やグルコースおよびインシュリンレベルに影響を与えることを示唆するこの研究結果には蓋然性があるとしている。

上記のように、TCDD 暴露と糖尿病の関連については、ベトナム退役軍人での研究結果 (Henriksen *et al.* 1997)と、米国における NIOSH による職業暴露の研究結果 (Calvert *et al.* 1999)には一貫性が見られていない。このことから、Steenland *et al.* (2001b)は両研究の結果を合わせて TCDD と糖尿病の関係について解析を行った。この研究では、職業暴露コホートについてはベトナムコホートと合わせるために、女性 31 人および非暴露群で TCDD レベルが 10 pg/g を超えていた 16 人を除外した。この結果、職業暴露コホートは暴露群 267 名、非暴露群 227 名となった。また、TCDD 濃度の分析については、暴露群のうち TCDD データがない 8 人を除外した。ベトナム退役軍人については、対照群のうち暴露されていたことが判明した 1 名のみを除外し、暴露群 990 人、非暴露群 1,275 人となった。

空腹時血清グルコースデータについては、1992 年以前に糖尿病と診断されていた者のデータを除外した結果、2,309 人となった。糖尿病の診断までの期間については、暴露群のみを対象とすることとし、1,254 人が対象となった。

血清の分析は同じ研究室で行った。暴露終了時の TCDD 濃度は、測定時の濃度から、半減期 8.7 年の一次排泄モデルにより推定した。なお、TCDD の用量-反応分析のための暴露終了時の TCDD の算出は、測定値の TCDD 濃度が 10 pg/g を超える暴露のみを対象とした。この結果、対象は 793 名(職業暴露コホート 226 名、ベトナムコホート 567 名)となった。モデルに含める共変動因子についても検討を行い、喫煙歴、飲酒歴、糖尿病の家族歴、肥満度指数(BMI : body mass index; BMI = 体重[kg]÷身長[m²]), 出生年、人種、現在の投薬の有無、教育を含めた。

暴露時の血清中の TCDD 濃度(脂肪当たり)推定値は職業暴露コホートでは中央値は 584 pg/g、ベトナムコホートでは中央値が 94 pg/g であった。暴露群での糖尿病のオッズ比は 1.17 (0.92-1.48) であり、ベトナムコホートでは 1.18 (0.91-1.52)、職業暴露コホートでは 1.22 (0.65-2.29)であった。用量-反応関係は両コホートで異なっており、ベトナムコホートでは TCDD 濃度は一般に低かったが、反応は強く、測定時の TCDD 濃度が 78 pg/g 以上の群ではベトナムコホートではオッズ比が 3.21 (1.81-5.72)と有意になったが、職業暴露コホートでは 0.84 (0.40-1.77)と影響は認められなかった。また、暴露終了時の TCDD 推定値を用いた解析でも用量-反応の傾向はベトナムコホートでは認められたが職業暴露コホートでは認められなかった。血清中グルコース濃度は、両群とも、TCDD 濃度の増加に伴い増加しているようであったが、カテゴリーに分けて解析したところ、一貫性のある傾向は認められなかった。TCDD 暴露は血清中グルコースの異常値(>115 mg/dL)発生のリスクにも影響はなかった。TCDD 濃度と糖尿病発生までの期間については、ベトナムコホートでは濃度の上昇にともない期間が短縮する傾向が見られたが、職業暴露コホートではそのような傾向は弱かった。

著者らはベトナムコホートでは TCDD 暴露と糖尿病の間に有意な関係が認められるが、より暴露の高い職業暴露コホートでこのような影響が認められなかった理由は不明であるとしている。

以上の結果を表 E.2.13 に示す。

表 E. 2. 13 TCDD 暴露と糖尿病との関係

著者	コホート	影響・エンドポイント	暴露量
Vena <i>et al.</i> (1998)	IARC 国際コホート(フェノキシ除草剤およびクロロフェノールの製造あるいは散布に関わった 12 カ国 36 コホート, 労働者 26,976 人)のうちフェノキシ除草剤およびクロロフェノールに暴露されなかった者および暴露情報が不明者を除く 21,863 人. 高次塩化ダイオキシン類(HCD)暴露あり(13,831 人), TCDD/HCD 暴露なし(7,553 人), 暴露量不明(479 人). 1939 年~1992 年.	暴露無し群に対する暴露群の糖尿病による死亡の率比: 2.25 (0.53-9.50) 暴露後の時間, 暴露期間, 暴露時期別での糖尿病による死亡の率比: 高いが統計的に有意でない.	
Steenland <i>et al.</i> (1999)	米国において 1942 年から 1984 年までの間 TCDD を夾雑物として含む除草剤等を生産していた 12 の工場の労働者 5,132 人(NIOSH コホート). 塩素痤瘡を発症した者 608 人, およびジョブに基づき累積暴露量のスコアリングを行ったサブコホート 3,538 人. 1993 年までに死亡した者を含む.	糖尿病を原因とする死亡例が 26, 糖尿病についての言及がある複数原因による死亡例が 89 あったが, SMR はそれぞれ, 1.18 (0.77-1.73), 1.08 (0.87-1.33)と, 有意な増加なし. 暴露群別でも有意な増加なし. コックス回帰分析でも暴露の増加による SMR の増加傾向なし.	暴露指標値により暴露群を分類
Calvert <i>et al.</i> (1999)	TCDD 混入製品の製造に携わっていた 2 工場の労働者(490 人と 96 人)のうち 281 人. 対照群は各労働者の近在から年齢(5 歳以内), 人種, 性の同じ, TCDD 暴露のない 260 人.	糖尿病患者は暴露群 26 人, 対照群 18 人. 血清中レベルによるオッズ比に用量-反応関係はなし. 外挿初期濃度 1,860 pg/g - 30,000 pg/g の群で血清グルコースレベル増. グルコース濃度が 10 mmol を超える 3 人(労働者 2 名, 対照 1 名)を除外すると, この関係は有意ではなくなった.	半減期 7 年で外挿した暴露終了時の濃度: 検出限界以下から超-30,000pg/g
Bertazzi <i>et al.</i> (2001a)	暴露の高かったゾーン A(男性 414 人, 女性 390 人), その次に暴露の高かったゾーン B(男性 2,924 人, 女性 3,017 人), およびその周囲のゾーン R(男性 19,424 人, 女性 19,200 人). 事故後 20 年間.	暴露 15 年で, ゾーン B 女性の糖尿病による死亡の率比増(1.8 (1.0-3.0)). 暴露の年限 10-14 年, 15-20 年で女性 A・B 合計の糖尿病による死亡の率比増(それぞれ, 2.2 (1.0-4.6), 2.4 (1.2-4.8)).	暴露 1 年以内の血清中 TCDD 濃度中央値; ゾーン A : 447.0 pg/g-lipid, ゾーン B : 94.0 pg/g-lipid
Henriksen <i>et al.</i> (1997)	ベトナムで枯葉剤作戦に従事した退役軍人. 血清中 TCDD レベル既知 989 人(暴露群)と同時期に南アジアで兵役についていた空軍の退役軍人で年齢, 人種および軍務をマッチされた対照群のうち, 血清中の TCDD 濃度が 10 pg/g-lipid 未満 1,276 人(比較群).	低・高暴露群の比較群に対する糖尿病の相対リスク増(それぞれ, 1.3 (1.0-1.7), 1.5 (1.2-2.0)). 暴露レベル高で糖尿病の重篤度高. 低・高暴露群で糖尿病になる期間が短. 食事 2 時間後グルコースが高値(140 mg/dL 以上)を示す相対リスクは高暴露群で大(1.4 (1.1-1.8)). 非糖尿病患者がインシュリン異常値を示す相対リスクは低・高暴露群で高.	バックグラウンド: 10 pg/g 以下, 低レベル: 現在 10 pg/g 超・最初 94 pg/g 以下 高レベル: 現在 10 pg/g 超・最初 94 pg/g 超:(半減期 8.7 年として算出)
Steenland <i>et al.</i> (2001b)	ベトナム退役軍人(Henriksen <i>et al.</i> 1997)と職業暴露コホートに属する職業暴露(Calvert <i>et al.</i> 1999)の比較. ベトナム退役軍人: 暴露群 990 人, 非暴露群 1,275 人(対照群のうち暴露されていたことが判明した 1 名を除外した) 職業暴露コホート: 暴露群 267 名, 非暴露群 227 名(女性 31 人および非暴露群で TCDD レベルが 10 pg/g 超の 16 人を除外). 濃度の分析では暴露群のうちデータがない 8 人を除外. 空腹時血清グルコースデータ 2,309 人, 糖尿病の診断までの期間 1,254 人, 用量-反応分析 793 名(職業暴露コホート 226 名, ベトナムコホート 567 名)	同一研究室で TCDD 濃度測定. 同じ方法で統計解析. ベトナムは TCDD 濃度は低い反応強(測定時 TCDD 濃度 78 pg/g 以上の群でオッズ比が 3.21, 1.81-5.72 と大). 職業暴露はオッズ比に有意差なし. 暴露終了時 TCDD 推定値による解析でも同様. TCDD 濃度と糖尿病発生までの期間, ベトナムで短縮, 職業暴露傾向弱. ベトナムは TCDD 暴露と糖尿病の間に有意な関係有. 血清中グルコース濃度および異常値発生のリスク, 両コホートとも有意な関係なし.	暴露時血清中濃度(脂肪当たり)推定中央値, 職業暴露 584 pg/g, ベトナム 94 pg/g.

2.6 生殖・発生影響

2.6.1 性比に対する影響

(1) セベソにおける研究

Mocarelli *et al.* (2000)はセベソで TCDD 暴露を受けた父親の暴露レベルと生まれた子供の性比の関係を調べている。彼らはゾーン A, ゾーン B (セベソ市のみ), ゾーン R (Meda Polo のみ)の居住者, およびゾーン B のうちの Cesano Moderno 地域で血清サンプルのある人々のうち, 1976 年当時 3-45 歳であり, 1977 年 1 月から 1996 年 12 月 31 日までの間に出産を経験したカップルの家族記録を調べた。家族記録と 1976 年に採取された血清中 TCDD データを基に, 父親の血清中の TCDD レベルと生まれた子供(674 人)の性比の関係を解析した。

その結果, 性比(男児/女児)は, 両親とも暴露されていない群で 0.608 (0.47-0.74), 父親と母親の血清中の TCDD 濃度(脂肪当たり)が 15 pg/g を超える群で 0.442 (0.38-0.51), 父親のみの血清中の TCDD 濃度が 15 pg/g を超える群で 0.436 (0.36-0.51), 母親のみの血清中の TCDD 濃度が 15 pg/g を超える群で 0.545 (0.48-0.61)と, 父親の血清中の TCDD 濃度が 15 pg/g を超える群でのみ, 期待値(0.514)より有意に低くなり, 男児の出生が減少していた。これらの父親の血清中 TCDD 濃度を区分して性比との関係を調べたところ, TCDD 濃度が高くなるに従って性比が低くなる傾向が認められ, 父親の TCDD 濃度が 281-26,400 pg/g の群では性比は 0.383 (0.28-0.49)と有意に低くなった。暴露のない父親から男児が生まれる確率を 1 として父親の暴露 15 pg/g 未満, 15-80 pg/g, 80 pg/g 以上にわけてオッズ比(OR)を調べたところ, 父親の暴露が 15 pg/g 以上の群で, OR が有意に小さくなった(OR 0.555 (0.35-0.88))。

また, 父親の暴露時の年齢の影響をみるために, 1976 年時点における父親の年齢を 19 歳未満と 19 歳以上に区分して生まれた子供の性比を調べたところ, 非暴露群ではいずれでも 0.557 (0.50-0.62)と違いは認められなかったが, 暴露群(血清中 TCDD > 15 pg/g)では 19 歳以上群では 0.469 (0.41-0.53)と非暴露群より有意に性比が低く, 19 歳未満群では 0.382 (0.30-0.47)と期待値 0.514 より有意に性比が低かった。これらの父親 92 人について, 受胎時の TCDD 濃度をモデルにより算出したところ, 受胎時には TCDD 濃度がかかなり低くなっていても性比は低いことが明らかになった。

著者らはこれらのことから, 思春期前/中の男児は TCDD 暴露に対して感受性が高く, その時点で永続的な影響を受けた結果, 子供の性比が低くなるのではないかと推測している。また, そのメカニズムとして, 卵細胞質内精子注入法により受精して生まれる子供の性比が, 精巣精子を使用した場合は 0.4, 副睾丸の精子を使用した場合は 0.6 であることから, TCDD が副睾丸に影響を与えるのではないかと推論している。

なお, ゾーン A における性比を 1966 年から調べてみると, 事故前の 1973 年から 1976 年にも性比が有意に低かった。著者らが 1974 年から 1976 年始めにかけてゾーン A に居住し事故時には暴露を受けていない 5 人の男性について, 1976 年(事故前)に採取された血清を調べたところ, TCDD レベルが 138-352 pg/g であったことから, 著者らは事故前にも TCDD 暴露があり, そのた

めに性比が低かったのではないかと推測している。

(2) 職業暴露集団に関する研究

Schnorr *et al.* (2001)はミズリー州およびニュージャージー州の2つの化学工場でTCDDを夾雑物として含む化学物質に暴露された281人の労働者の妻の妊娠の結果について横断的研究を行った。対照としては、年齢、性別、人種の対応する、近隣居住の325人の労働者を選んだ。父親が工場で暴露された後に受胎した子供は暴露されたとした。父親が工場で暴露される前に受胎した子供は非暴露とした。労働歴と血清中のTCDDレベルにより、父親のTCDD暴露レベルを分類した。血清中TCDDレベルは薬物動態モデルを用いて受胎時に外挿した(3-16,340 pg/g)。非暴露の子供については父親のTCDDレベルは対照における中央値である6 pg/gと仮定した。血清中TCDD測定時のTCDDレベルが10 pg/g未満であった場合は、受胎時TCDDレベルは測定時のレベルと同じであると仮定とした。父親は血清中のTCDDレベルにより4つの暴露群に分類した(<20 pg/g, 20-<255 pg/g, 255-<1,120 pg/g, \geq 1,120 pg/g)(最高暴露群の中央値：2,167 pg/g)。

妊娠とその結果に関する情報は被験者の妻より得た。性比の分析は15組の双生児を含む出生児について行った。労働者の子供の性比と対照の子供の性比を比較した。また、最初の暴露時の父親の年齢の性比への影響も調べた。交絡因子としては、両親の年齢、教育、人種の影響を調べた。

労働者には544、対照には647、合わせて1,191人の出産があった。TCDD暴露の有無により性比は異ならなかった(労働者と対照で、それぞれ、0.53と0.54)。また、父親の血清中TCDDレベルによっても違いは見られなかった(<20 pg/g, 20-<255 pg/g, 255-<1,120 pg/g, \geq 1,120 pg/gでそれぞれ、0.51 (0.48-0.54), 0.57 (0.52-0.62), 0.57 (0.52-0.62), 0.55 (0.49-0.61))。また、20歳以下で最初に暴露された17%の労働者についても、20以上で暴露された労働者と結果は異ならなかった(それぞれ、0.59 (0.53-0.66), 0.56 (0.53-0.59))。受胎時のTCDD濃度と年齢を同じモデルにいれても、変化は見られなかった。

著者らはこれらの結果より、労働者は一般人より何百倍もの高濃度のTCDD暴露を受けていたが、父親のTCDD暴露は子供の性比に明らかな影響を与えていなかったとしている。

(3) ベトナム退役軍人に対する研究

Michalek *et al.* (1998b)はベトナムにおいて枯れ葉剤作戦に従事した退役軍人の血清中TCDDレベルと生まれた子供の性比を調べている。これによると、退役1ヶ月以内に受胎した子供のうち女子の割合は、バックグラウンド(受胎時のTCDDレベル<10 pg/g)で51.9%、低暴露群(受胎時のTCDDレベル<79 pg/g)で50.0%、高暴露群(受胎時のTCDDレベル \geq 79 pg/g)で38.9%と、女子が多い傾向は認められなかった。また、退役1年以内、5年以内に受胎した子供についても同様であった。

なお、Rogan *et al.* (1999)は台湾油症事件後に油症の母親から生まれた137人の子供については

女兒 69 人, 男児 68 人と, 性比の有意な偏りがないことを報告している. また, Yoshimura *et al.* (2001) も我が国の油症事件後 10 年間に生まれた 85 人の子供について, 女兒 36 人, 男児 49 人と, 性比の有意な偏りがないことを報告している.

以上の結果を表 E.2.14 にまとめて示す.

表 E. 2. 14 父親の TCDD 暴露と子供の性比

著者	コホート	影響・エンドポイント	暴露量
Mocarelli <i>et al.</i> (2000)	ゾーン A, ゾーン B (セベソ市), ゾーン R (Meda Polo 地区)の居住者およびゾーン B の Cesano Moderno 地域で血清サンプルのある人のうち 1976 年当時 3-45 歳で, 1977.1~1996.12 に出産を経験したカップルおよび生まれた子供 674 人.	父親の血清中濃度 15 pg/g 超群で有意に男児の出生率が減. TCDD 濃度高いほど男児出生率減. 父親の TCDD 濃度が 281-26,400 pg/g の群では性比(男児/女児) : 0.383 (0.28-0.49) 暴露群(血清中 TCDD > 15 pg/g)で父が暴露時 19 歳以下群では 19 歳以上群よりさらに男児出生率が有意に減.	父母の血清中濃度(脂肪当たり)が 15 pg/g 超群, 父のみ血清中濃度 15 pg/g 超群, 母のみ血清中濃度 15 pg/g 超群, および父親のみ血清中濃度 15 pg/g 超群
Schnorr <i>et al.</i> (2001)	ミズリー州およびニュージャージー州の 2 つの化学工場で TCDD を夾雑物として含む化学物質に暴露された 281 人の労働者の子供. 対照は年齢, 性別, 人種の対応する, 近隣居住の 325 人の労働者.	父親の TCDD 暴露は子供の性比に影響なし	父親の受胎時血清中レベルをモデルで外挿. 3-16,340 pg/g. 父血清中レベルで 4 分類. < 20 pg/g, 20- < 255 pg/g, 255- < 1,120 pg/g, ≥ 1,120 pg/g. (最高暴露群中央値 : 2,167 pg/g).
Michalek <i>et al.</i> (1998b)	ベトナム戦争で除草剤に暴露された空軍の退役軍人.	いずれの暴露群でも退役 1 ヶ月以内, 1 年以内, 5 年以内に受胎した子供の性比に影響なし	受胎時の TCDD レベル < 10 pg/g, < 79 pg/g, ≥ 79 pg/g の 3 群
Rogan <i>et al.</i> (1999)	台湾油症事件後に油症の母親から生まれた 137 人の子供	性比に影響なし	暴露データ記載なし
Yoshimura <i>et al.</i> (2001)	日本の油症事件後 10 年間に生まれた 85 人の子供	性比に影響なし	暴露データ記載なし

2.6.2 女性の健康への影響

(1) セベソにおける研究

セベソではダイオキシン暴露が女性の健康に与える影響を調べる疫学的研究(SWHS : Seveso Woman's Health Study)が行われている。また、そのほかにもダイオキシン暴露と子宮内膜症の関係に関する研究が行われている。

Warner *et al.* (2002)は血清中の TCDD レベルと乳がんに関する研究結果を報告している。この研究は、事故が発生した 1976 年当時、幼児～40 歳であった女性 981 人からなる SWHS コホートを対象にしている。このコホートはゾーン A、ゾーン B に居住しており血清サンプルも保存されている。これらの対象に対し、インタビューを行いがんの診断の有無を尋ね、がんと診断された者に対しては、カルテを得て病理学的な記録の審査を行った。また、保存されていた血清サンプルの TCDD レベルの分析を行った。血清サンプルが 1977 年以降に採取されていたものについては、TCDD レベルが ≤ 10 pg/g-lipid 以下のものについてはそのままの数値を用いた。TCDD レベル > 10 pg/g-lipid で暴露当時 16 歳を超えていた者については半減期を 9 年として 1976 年のレベルを逆算した。また、TCDD レベル > 10 pg/g-lipid で暴露当時 16 歳以下であった者については Filser のトキシコキネティクスモデルを用いて 1976 年のレベルを逆算した。TCDD レベルが検出限界以下であったものについては検出限界の 1/2 の数値を用いた。TCDD 濃度の中央値は 71.8 pg/g-lipid、四分位は 47.3-200.0 pg/g-lipid であった。TCDD と乳がんに関する統計学的解析の際の交絡因子としては、出産経歴、最初の妊娠年齢、最後の妊娠年齢、授乳、乳がんの家族歴、初経年齢、経口避妊薬の使用、診断時と閉経の関係、喫煙等についても情報を集めた。

このコホートでは 15 人の乳がん患者が確認され、これらの患者の血清中 TCDD 濃度は 13.1-1,960.0 pg/g-lipid であった。これらの患者の暴露濃度と乳がんリスクの解析から、統計学的に有意な用量-反応関係が見いだされ、血清中 TCDD 濃度が 10 倍上昇すると、乳がんのリスクが 2.1 倍高くなることが明らかになった。

著者らは、ラットの知見では、胎仔あるいは新生仔が TCDD に対する感受性が高いこと、インタビュー時のコホートの平均年齢が 40.8 歳であったことから、セベソにおいてはまだ最も感受性の高い人への影響が現れていない可能性があるとし、さらに継続的に調査することが必要であるとしている。

Eskenazi *et al.* (2002a)は TCDD 濃度と月経サイクルの特性に関する調査結果も報告している。この調査では、ゾーン A、ゾーン B に居住していた女性 1,271 人のうち、調査に協力できるとした 981 人の中から、44 歳以下で、経口避妊薬の使用等、明らかにホルモンレベルの変動を生じる要因のない女性、合計 301 人を対象とした。これらの人の事故後の血清中 TCDD 濃度の中央値は 67.5 pg/g-lipid (四分位 : 30-194)であった。これらの対象について、インタビューにより、月経周期や期間等に関する情報を収集し、保存されていた血清の TCDD レベルとの関係を調べた。その結果、

著者らは、暴露時に初経を迎えていなかった女性では血清中の TCDD レベルが 10 倍増加すると、月経周期が 0.93 日延びる(-0.01 - 1.86)が、暴露時にすでに初経を迎えていた女性では TCDD レベルと月経周期の長さには関連が認められなかったとしている。しかし、いずれの群でも TCDD レベルと月経の長さには関連は認められなかった。一方、いずれの群でも TCDD レベルの上昇と月経周期不順の減少に連関が認められた(OR 0.46 (95%CI:0.23-0.95))。

著者らは以上の結果から、TCDD は卵巣機能に影響を与え、特に発達中には感受性が高いとしている。

Eskenazi *et al.* (2002b)は事故当時 30 歳以下で、ゾーン A、ゾーン B に居住し、血清が保存されている女性 601 人よりなるコホートについて、子宮内膜症と TCDD レベルの関係を調べた。これらの人々の血清中 TCDD 濃度は 2-17,300 pg/g-lipid であり、中央値は 54.9 pg/g-lipid であった。対象者に対してインタビューを行い、骨盤痛、性交疼痛症、月経困難症の有無と程度および不妊の状態であるかどうかを尋ねた。また、超音波による診断を行った。最終的な子宮内膜症の診断は、外科的な確認があること、および超音波で確認されていることとした。一方、外科手術の経験があるが子宮内膜症と診断されていない人、および超音波でネガティブであり症状歴がネガティブである人は「病気でない」人と診断した。それ以外の人は「不確かな」人とした。その結果、このコホートには 19 人の患者、277 人の「病気でない」人、305 人の「不確かな」人が見いだされた。不確かとされた人のうち、273 人には徴候あるいは症状が見られた。

19 人の患者の TCDD 濃度との関係から、相対リスク比は、血清中 TCDD レベルが 20.1-100 pg/g-lipid では 1.2 (0.3-4.5) 100 pg/g-lipid 超では 2.1 (0.5-8.0)(かつこ内は 95%信頼限界)になることが示された。しかし、信頼限界から明らかなように、これは有意ではなかった。Eskenazi *et al.* (2002b) は、コホートのサイズが小さいこと、および厳しい診断基準を採用していることから、実際には、「不確か」と分類された人にも子宮内膜症の患者がいる可能性があるとしている。

(2) その他の症例－対象研究

ダイオキシンと子宮内膜症の関係については、セブソ以外に 3 つの症例－対照研究が行われている(Rier & Foster 2002)。Rier & Foster が総説中で取り上げている 3 つの研究のうち、Boyd *et al.* (1995)は患者と対照の TCDD レベルが同等であったと報告しているが、Rier & Foster は、この研究には対照群における疾患の有無を外科的に確認できていないという欠点があるとしている。以下に残りの 2 つの研究の概要を記す。

Mayani *et al.* (1997)はイスラエルにおいて、1991 年から 1995 年の間に不妊で来院し腹腔鏡検査を受けた、44 人の不妊の子宮内膜症患者および年齢がマッチした 35 人の卵管を原因とする不妊症(対照)を対照に、症例－対照研究を行った。血清中の TCDD レベルを測定したところ、8 人の子宮内膜症患者(18%)および 1 人の対照(3%)で TCDD (0.4-1.2 pg/g)が検出され、両群における検出率

は $p = 0.04$ の水準で統計学的に異なっていた。一方、オッズ比は 7.6 (0.87-169.7)であった。両群における血液中の脂質含量には有意な違いはなく、BMI も同様であった。また、両群の社会経済学的状況も同等であった。民族性については対照群で Sefardi (スペイン・ポルトガル系のユダヤ人) が有意に多かったが、症例群において TCDD レベルが高かったのも Sefardi であったため、この違いは結果に影響してないと考えられた。血清中の TCDD レベルと子宮内膜症の関係を調べたところ、これらには関連は認められなかった。

著者らは、サンプル数が少ないことから、さらに規模を拡大(症例と患者、各 286 人)して調べる必要があるとしている。

Pauwels *et al.* (2001)はダイオキシンおよび PCB 暴露と子宮内膜症のリスクに関する症例-対照研究を行っている。腹腔鏡検査により確認されている 42 人の子宮内膜症による不妊患者と、27 人の子宮以外の原因での不妊患者(対照)について、ダイオキシン類への暴露を CALUX (chemical-activated luciferase gene expression)により測定した。また、コプラナーPCB である PCB-118 (TEF = 0.001)および非コプラナーPCB (PCB-138, 153, 180)濃度を化学分析により調べた。また、被験者の診断記録、年齢および BMI, 飲酒量, カフェイン摂取量, 喫煙量を調べた。

ダイオキシン類の濃度が検出限界以上であった子宮内膜症患者 34 名および対照 24 名の TEQ の中央値はそれぞれ、29 (0-160), 27 (0-135) pg-TEQ/g-lipid であり、統計学的に有意な違いが認められなかった。被験者の TEQ 分布を調べたところ山が二つ見られたため、高暴露群(100 pg-TEQ/g-lipid 以上)と低暴露群に分けて高暴露群における子宮内膜症のオッズ比を調べたところ、4.33 (0.49-38.19)となったが、信頼限界から明らかなように、有意ではなかった。BMI, 飲酒をモデルに含めるとやや上昇したが(4.56 (0.48-43.62)), やはり有意ではなかった。また、PCB 分析でも、子宮内膜症患者と対照で統計学的に有意な違いは認められなかった。

著者らは今回の研究はこれまでのダイオキシン類と子宮内膜症を調べた研究と比較して、TCDD のみでなく TEQ を測定していること、変動因子を勘案していることから、研究設計上優れているとしている。しかし、今回の結果がダイオキシン類と子宮内膜症に真に連関がないことを示しているのか、あるいはサンプル数が少なくて検出できなかったのかを明らかにするためには、さらに規模を拡大(患者と対照を各 100 人以上)して調べる必要があるとしている。

以上の結果を表 E.2.15 にまとめて示す。

表 E. 2. 15 TCDD 暴露と女性の健康

Warner <i>et al.</i> (2002)	1976年のセベソの事故発生当時, 幼児~40歳であった女性 981人のコホート(ゾーン A, ゾーン B)	暴露濃度と乳がんリスクに有意な用量-反応関係. 乳がん患者血清中濃度 13.1-1,960.0 pg/g-lipid	血清中 TCDD 濃度の中央値 : 71.8 pg/g-lipid, 四分位 : 47.3-200.0 pg/g-lipid
Eskenazi <i>et al.</i> (2002a)	セベソのゾーン A・B 居住女性 1,271人のうち, 調査に協力でき, かつ 44歳以下, 経口避妊薬の使用等明らかなホルモンレベル変動を生じる要因のない女性 301人.	暴露時に初経を迎えていなかった群で月経周期延長. TCDD レベルと月経周期不順の減少に相関有り. 月経の長さには影響なし.	血清中 TCDD 濃度の中央値 : 67.5 pg/g-lipid (四分位 : 30-194)
Eskenazi <i>et al.</i> (2002b)	セベソ事故当時 30歳以下で, 血清が保存されている女性 601人.	子宮内膜症患者は 19人. 血清中 TCDD 濃度で層化しても子宮内膜症の相対リスク比に有意な増大なし. 20.1-100 pg/g-lipid (1.2 (0.3-4.5)), 100 pg/g-lipid 超(2.1 (0.5-8.0))	血清中 TCDD 濃度 : 2-17,300 pg/g-lipid, 中央値 : 54.9 pg/g-lipid
Mayani <i>et al.</i> (1997)	イスラエルにおいて, 1991-1995年の間に不妊で来院し腹腔鏡検査を受けた 44人の不妊の子宮内膜症患者, および年齢がマッチした 35人の卵管を原因とする不妊症(対照). 症例-対照研究.	8人の子宮内膜症患者(18%)および 1人の対照(3%)で TCDD (0.4-1.2 pg/g)を検出. 両群における検出率は $p = 0.04$ の水準で統計学的に異なる. オッズ比は 7.6 (0.87-169.7). 血清中の TCDD レベルと子宮内膜症に相関なし	血清中 TCDD 濃度 : 0.4-1.2 pg/g
Pauwels <i>et al.</i> (2001)	腹腔鏡検査により確認されている 42人の子宮内膜症による不妊患者と, 27人の子宮以外の原因での不妊患者(対照). 症例-対照研究.	CALUX により測定した TCDD の TEQ と子宮内膜症に相関なし. 子宮内膜症患者 34名および対照 24名の TEQ の中央値はそれぞれ, 29 (0-160), 27 (0-135) pg-TEQ/g-lipid. 統計学的に有意差なし.	中央値(pg-TEQ/g-lipid) は子宮内膜症患者群 : 29 (0-160), 対照群 : 27 (0-135)

2.6.3 男性のホルモンレベル

Egeland *et al.* (1994)は NIOSH コホートのうち、ニュージャージー州ニューアークおよびミズリー州ベロナの工場でダイオキシンに暴露された 248 人の労働者および近在の非暴露者 231 人の血清中 TCDD レベルとテストステロン、黄体形成ホルモン(LH : luteinizing hormone)、卵巣刺激ホルモン(FSH : follicle stimulating hormone)の関係を調べた。直線回帰分析では、TCDD レベルは LH、FSH レベルと有意な正の相関を示し、テストステロンレベルと負の相関を示した($p = 0.05$)。しかし、ホルモンレベルの変化自体は小さかった。血清中の TCDD レベル(測定時のレベル)を 20 pg/g 未満、20-75 pg/g、75-240 pg/g、240-3100 pg/g に階層化し、LH、FSH が高値(それぞれ、 >28 IU/L、 >31 IU/L)、テストステロンが低値(<10.4 nmol/L)を示すオッズ比を調べたところ、LH 高値のオッズ比は 2-4 の各階層で、1.9 (0.7-5.5)、2.5 (0.9-7.3)、1.9 (0.7-5.0)、FSH 高値のオッズ比は第 4 階層で 2.0 (0.7-5.6)、テストステロン低値のオッズ比は 2-4 の各階層で 3.9 (1.3-11.3)、2.7 (0.9-8.2)、2.1 (0.8-5.8) となった。また、傾向検定では、血清中 TCDD レベルの増加に伴う LH の高値の増加傾向は有意となった($p = 0.03$)。血清中 TCDD レベルを半減期 7.1 年で暴露終了時に外挿し、TCDD レベルを 140 pg/g 未満、140-495 pg/g、496-1,860 pg/g、1,861-30,000 pg/g に層化した場合も、LH の高値の増加傾向は有意となった($p = 0.04$)。また、テストステロンレベル低値のオッズ比は 496-1,860 pg/g で有意となった(OR 3.5 (1.2-10.0))。

著者らは、この結果は、ダイオキシン暴露によりヒトで雄性の生殖関連のホルモンレベルがわずかに変化することを示すものであるとしている。

Henriksen *et al.* (1996)はベトナム戦争で枯れ葉剤作戦に従事した退役兵について、血清中の TCDD レベルと、現時点でのテストステロン、FSH、LH、精子数、異常精子の割合、および精巣重量との関係を調べた。ホルモンレベルの調査は 1982 年、1987 年、1992 年に行われた。これらの研究では、半減期が 7.1 年と仮定して暴露終了時の血清中の TCDD レベルを求め、10 pg/g 以下をバックグラウンド、10-130 pg/g を低レベル、130 pg/g 以上を高レベルとした。被験者の数は調査時により若干異なるが、比較群 1,011 - 1,154 人、バックグラウンド群 366-391 人、低レベル群 234-262 人、高レベル群 249 - 168 人であった。

精子数および異常精子の割合は 1982 年、精巣重量は 1992 年に測定した。精子数および異常精子の割合については、精液採取時点の血清中の TCDD レベル(低レベル : 10-42 pg/g、高レベル : 42 pg/g 以上)に基づいて検討した。精子数に影響を及ぼしそうな要因を勘案して被験者数を絞り、最終的な被験者数は、比較群 532 人、バックグラウンド群 186 人、低レベル群 144 人、高レベル群 144 人となった。

血清中のテストステロンレベルの異常(1982 年 : <400 ng/mL、1987 年および 1992 年 : <260 ng/mL)、FSH レベルの異常(1982 年 : >25 IU、1987 年 : >17.2 IU、1992 年 : >15 IU)、LH レベルの異常(1982 年 : >30 IU、1987 年 : >25.1 IU、1992 年 : >9.8 IU)の相対リスクを階層毎に調べたところ、いずれの数値にも TCDD 濃度に関係する一貫性のある傾向は見られなかった。また、

精子数の異常(<6,000 万/mL), 異常精子数の増加(30%超)も暴露群のレベルによらず, 観察されなかった。さらに, 精巣重量にも TCDD 濃度に関する一貫性のある変化が認められなかった。

著者らは, これらの結果が Egeland *et al.* (1994)の結果と異なる理由として, 暴露濃度および期間(NIOSH は高濃度で長期), および人口統計学的な違い(年齢, 喫煙歴)が関係している可能性を挙げている。

以上の結果を表 E.2.16 に示す。

表 E. 2. 16 TCDD 暴露と男性の生殖関連のホルモンレベル

Egeland <i>et al.</i> (1994)	NIOSH コホートのうち、ニュージャージー州およびミズリー州の工場でダイオキシンに暴露されたの 248 人の労働者および近在の非暴露者 231 人.	1987 年時点での TCDD レベルは LH, FSH と正の相関, テストステロンレベルと負の相関有 ($p = 0.05$). 傾向検定では, 血清中 TCDD レベルの増加に伴う LH の高値の増加傾向は有意 ($p = 0.03$). 暴露終了時の TCDD レベル 140 pg/g 未満, 140-495 pg/g, 496-1,860 pg/g, 1,861-30,000 pg/g に層化した場合も, LH の高値の増加傾向は有意 ($p = 0.04$)	暴露終了時の TCDD レベルでは, 140 pg/g 未満, 140-495 pg/g, 496-1,860 pg/g, 1,861-30,000 pg/g に層化
Henriksen <i>et al.</i> (1996)	ベトナムで枯葉剤作戦に従事した退役軍人に対しホルモンレベル調査. 1982, 1987, 1992 年. 比較群 1,011-1,154 人, バックグラウンド群 366-391 人, 低レベル群 234-262 人, 高レベル群 249-168 人. 対照群は, 血清中 TCDD レベル既知 989 人と同時期に南アジアで兵役についていた空軍の退役軍人で年齢, 人種および軍務をマッチさせた対照群のうち, 血清中の TCDD 濃度が 10 pg/g-lipid 未満 1276 人.	TCDD 濃度とテストステロン, FSH, LH レベル異常の相対リスクに相関なし. TCDD 濃度と精子数の異常, 異常精子数の増加, 精巣重量にも有意な関係なし.	10 pg/g 以下: バックグラウンド, 10-130 pg/g : 低レベル, 130 pg/g 以上: 高レベル (半減期 7.1 年とし暴露終了時の血清中レベル推算.)

2.6.4 出生異常

ダイオキシン類に暴露された親から生まれる子供に出生異常が生じるかどうかは、様々な角度から研究されている。

(1) 父親の暴露

父親の TCDD 暴露と子供の出生異常に連関があるかどうかについては、ベトナム退役軍人および職業暴露労働者を対象として研究が行われている。

職業暴露労働者に関する研究

Schnorr *et al.* (2001)はミズリー州およびニュージャージー州の2つの化学工場で TCDD を夾雑物として含む化学物質に暴露された 281 人の労働者の妻の妊娠の結果について横断的研究を行った。対照としては、年齢、性別、人種の対応する、近在の 325 人の労働者を選んだ。父親が工場で暴露された後に受胎した子供は暴露されたと分類した。父親が工場で暴露される前に受胎した子供は非暴露とした。労働歴と血清中の TCDD レベルにより、父親の TCDD 暴露レベルを分類した。血清中 TCDD レベルは薬物動態モデルを用いて受胎時に外挿した(3-16,340 pg/g)。非暴露の子供については父親の TCDD レベルは対照における中央値である 6 pg/g と仮定した。血清中 TCDD 測定時の TCDD レベルが 10 pg/g 未満であった場合は、受胎時 TCDD レベルは測定時のレベルと同じであると仮定とした。父親は血清中の TCDD レベルにより 4 つの暴露群に分類した(<20 pg/g, 20-<255 pg/g, 255-<1,120 pg/g, \geq 1,120 pg/g)(最高暴露群の中央値：2,167 pg/g)。妊娠とその結果に関する情報は被験者の妻より得た。双子や避妊の失敗による妊娠を除く、自然流産(妊娠 20 週間以内の自発的流産)、死産(妊娠 20 週以降の非生存出産)について調べた。

流産の率は労働者の妻では 8.4%であり、対照群(12.7%)よりも低かった。暴露後の受胎に限っても 10.7%であった。しかし、これらの違いを説明する要因は明らかにならなかった。受胎時の父親の TCDD レベル(連続変量としての)と自然流産には関連は認められなかった(OR:0.97, 0.88-1.09)。また、父親の TCDD レベルをカテゴリーにわけて調べた場合も影響は認められなかった(<20 pg/g, 20-<255 pg/g, 255-<1,120 pg/g, \geq 1,120 pg/g でそれぞれ、オッズ比は、0.77 (0.48-1.22), 0.81 (0.40-1.63), 0.69 (0.30-1.58), 0.95 (0.42-2.17))。暴露中および後の受胎に限ると、最高暴露群における自然流産のオッズ比は 1.36 (0.39-4.81)に上がったが、統計学的に有意ではなかった。

著者らはこれらの結果より、労働者は一般人より数百倍高濃度の TCDD 暴露を受けていたが、父親の TCDD 暴露と自然流産との連関は認められなかったとしている。著者らはこの暴露集団について、出生体重、早産、受精率の低下について調査中である。

ベトナム退役軍人に関する研究

Erickson *et al.* (1984)はアトランタ地域で 1968 年から 1980 年の間にアトランタ市出生異常プログラムに登録された出生異常児に関する症例-対照研究を行った。登録されている症例の

うち、国際疾病分類第 8 版(ICD-8)にコード化されている症例 7,133 例、および症例と人種、誕生年、出生病院の頻度が同様になるようにして選んだ対照 4,246 を対象とした。父親については退役軍人か、ベトナム退役軍人か、また、ベトナム退役軍人については枯れ葉剤暴露に関する自己申告を求め、さらに従軍歴と職務に基づき、枯れ葉剤暴露機会の指標(EOI : exposure opportunity index, 5 段階)を設定した。出生異常(96 種)について、退役軍人、ベトナム退役軍人、枯れ葉剤暴露機会指標(EOI)の別にオッズ比を求めたところ、全異常についてのオッズ比は、退役軍人では 0.94 (0.87-1.04)、ベトナム退役軍人では 0.97 (0.83-1.14)となり、ベトナム退役軍人が出生異常の子供を持つリスクは特に高くなかった。また、枯れ葉剤暴露に関しても、EOI スコアに関連してリスクが高くなる傾向は認められなかった。しかし、脊椎披裂については、枯れ葉剤暴露機会が最も高かった EOI-5 のオッズ比は 2.7 (1.2-6.2)となり、EOI スコアが上がるに従ってオッズ比が高くなる傾向を示した。また、小児がんではベトナム退役軍人のオッズ比が 1.80 (0.99-3.29)となり、EOI-5 のオッズ比は 3.7 となった。また、父親が枯れ葉剤に暴露したと証言している 7 つの家庭では出生異常が 2 例みられ、このオッズ比は 2.57 となった。

著者らはこれらの結果について、ベトナム退役軍人が出生異常の子供を持つリスクは特に高くないことは言えるとしている。しかし、例数の少ない異常については検出力が低く、また枯れ葉剤への暴露の指標にも不確実性があるとしている。また、脊椎披裂については、通常同時に見られることの多い無脳症と暴露との連関がみられないことから、脊椎披裂に関する連関が偶然である可能性もあるとしている。

Wolfe *et al.* (1995)は枯れ葉剤作戦従事者(ランチハンド)を対象に、血清中の TCDD レベルと従軍後に生まれた子供の出生異常との関係を調べた。419 人の枯れ葉剤作戦従事者を父親とする 792 の妊娠事例、531 人の比較群を父親とする 981 の妊娠事例が対象となった。ランチハンドは血清中の TCDD 濃度が 10 pg/g 以下のバックグラウンド群、TCDD レベルが 10 pg/g 超であり半減期を 7.1 年として算出した当初の TCDD レベルが 110 pg/g 以下の低暴露群、当初の TCDD レベルが 110 pg/g 超の高暴露群に分けた。

ランチハンドと比較群で流産および死産を比較したところ、流産のリスクは低暴露群で高かった(1.3 (1.0-1.7))。また、死産のリスクはバックグラウンドで 1.8 (0.7-4.5)、低暴露群で 1.8 (0.7-4.7)と高かったがいずれも有意ではなかった。著者らはいくつかの器官系の出生異常について相対リスクの増大を認めたが、統計学的に有意に高かったのは、低暴露群での循環器系の異常(2.3 (1.0-5.1))のみであった。また、暴露レベルの増加にともない相対リスクが増加する傾向が見られたものはなかった。神経系の異常が比較群の 3 に対し低暴露群で 2、高暴露群で 3 認められたが、例数が少なく統計学的な解析はできなかった。著者らはこれらの結果について、ベトナムでの父親のダイオキシン暴露が出生異常に関係しているという考えを支持していないとしている。

Michalek *et al.* (1998a)は父親の血清中の TCDD レベルと早産、子宮内成長遅延(IUGR : intrauterine growth retardation), および1歳未満の死亡との関連を調べた。枯れ葉剤作戦に関与したベトナム退役軍人の子供 859 人および比較群の子供 1,223 人が研究の対象となった。枯れ葉剤作戦従事者については、血清中の TCDD レベルが 10 pg/g 以下をバックグラウンド、当初の TCDD レベル(半減期 8.7年として逆算)が 79 pg/g 以下を低暴露, 79 pg/g レベルか 79 pg/g 超を高暴露と分類した。これによりバックグラウンド群は 323 人, 低暴露群は 267 人, 高暴露群は 269 人となった。著者らは、早産を妊娠期間 37 週未満, IUGR を各妊娠週の標準体重の 90%未満, 乳児死亡を1歳以下の死亡, 新生児死亡を 28 日未満の死亡と定義した。

分析に際しては、父親の人種、母親の妊娠中の喫煙、母親の妊娠中の飲酒、子供の誕生時の母親の年齢、子供の誕生時の父親の年齢、父親のベトナムでの任務(事務官、担当航空官、担当地上業務官)を含め必要に応じて層化した。

早産の相対リスクはバックグラウンド群で 1.4 (0.9-2.3), 低暴露群で 0.5 (0.2-1.2), 高暴露群で 1.3 (0.8-2.3)であった。また、乳児死亡の相対リスクはバックグラウンド群で 3.2 (1.0-10.3), 低暴露群で 1.5 (0.3-7.5), 高暴露群で 4.5 (1.5-14.0)であった。これらのリスクはバックグラウンド群と高暴露群で高かったため、TCDD 濃度データのない子供も含めて父親の職務により層化して調べたところ、乳児死亡のリスクは、事務官(一般に TCDD レベルが低い)で 2.4, 担当地上業務官(一般に TCDD レベルが高い)で 1.8 となった。乳児死亡の原因の殆どは早産であった。早産の相対リスクを父親の職務により層化して調べたところ、事務官で 3.3, 担当地上業務官で 2.6 となった。IUGR のリスクはいずれの群でも違いが見られなかった。

著者らは結論として、TCDD レベルと IUGR には連関がないとしている。また、乳児死亡の相対リスクがバックグラウンドと高暴露群で高かったことについては、TCDD レベルの暴露当初の値への逆算には不確実性があることは認めつつ、TCDD 暴露によるのではない可能性があるとしている。

(2) 母親の暴露

Eskenazi *et al.* (2003)は、セベソの事故後の妊娠における出生状況について、母親の血清中の TCDD 濃度との関係について報告している。この研究では、事故当時 40 歳以下で、1976 年から 1980 年の間に採取した血清のある、ゾーン A, ゾーン B に居住していた女性 1,271 人のうち、調査に協力できるとした 981 人(80%)を対象とした。745 人に妊娠経験があり、合計 1,822 の妊娠があった。このうち 510 人の女性による 888 の妊娠は事件後に出産を迎え、33 は事件前に受胎したものであった。事件後に受胎した 510 人の調査時点での平均年齢は 39.7 ± 8.0 であり、全コホートの平均年齢 40.8 ± 11.7 よりも若かったが、妊娠経験のない 236 人の平均年齢 29.2 ± 8.1 よりも年長であった。事故後に妊娠のあった女性の血清中の TCDD 濃度の中央値は 46.2 pg/g (四分位(IQR : intraquartile range): 24.3-104.0)であり、妊娠しなかった女性の値(中央値 142.5 pg/g, IQR : 52.3-304.5)

よりも低かった。

自然流産(SAB : spontaneous abortion)については、人工流産(108)、子宮外妊娠(10)、胎状奇胎(1)を除く、476人の女性の769の妊娠(13の多胎妊娠を含む)について調べた。また、出生異常については、流産にならなかった443人の女性の672の妊娠について調べた。胎児の成長と受胎後日齢との関係は事故後の多胎でない608人の出生児(414人の女性)について解析した。

インタビューにより社会人口学的特性、習慣、労働歴、婦人科的情報および医療歴について情報を収集した。また、各妊娠について経過(単生児出産、多子出産、流産、子宮外妊娠、胎状奇胎、人工流産、現在の妊娠)を尋ねた。また、出産児についての出生時体重、性別、出生異常や先天性疾患や発達障害の有無を尋ねた。流産については医療記録を確認した。また、帝王切開および主要な病院での出産については医療記録を調べた。

血清中 TCDD レベルは1977年以後の測定で10 pg/g以下であった場合はその値を使用した。それ以外は1977年以後の測定値は、1976年の時点の値に逆算した。算出は、1976年時点で16歳以下だった人についてはFilserのトキシコキネティックモデルにより、17歳以上だった人については一次キネティクスにより行った。解析は1976-1984年、1976-1998年の2つに分けて行った。交絡因子としては、母親の妊娠年齢、教育、喫煙、飲酒、それまでの出産経験、低体重出産の経歴、自然流産の経歴、BMI、身長、母親の体重増加、妊娠期間、子供の性別、妊娠からインタビューまでの時間を考慮した。

自然流産は97件あり、平均で、妊娠9.6週で終了していた。妊娠時に高齢、未経産、義務教育を受けていない人でリスクが高かった。母親の血清中 TCDD レベルに対して累積頻度をプロットすると、出産した母親の中央値に対応する TCDD 濃度は48.6 pg/g、流産した母親の中央値に対応する TCDD 濃度は37.5 pg/g となり、流産した母親の方が TCDD 濃度は低かった。また、TCDD レベルが10倍上がったときの流産のオッズ比は、0.8 (0.6-1.2)となり、TCDD レベルと流産には連関が認められなかった。

888の妊娠に対して、先天性異常および疾患が46例認められた。母親の血清中 TCDD レベルに対して累積頻度をプロットすると、異常なしの中央値に対応する TCDD 濃度は49.5 pg/g、異常ありの中央値に対応する TCDD 濃度は40.6 pg/g となり、児に異常のあった母親の方が TCDD 濃度は低かった。トキソプラズマ症のある子供に1例の無脳症と1例の口唇裂があった。これらの母親の TCDD 濃度はそれぞれ、19.5 pg/g、29.9 pg/g であった。また、2例の尿道下裂または恥骨部尿道上裂が見られた。これらの母親の TCDD 濃度は61.2および74.7 pg/g と、中央値より高かった。隣接地域の先天性異常登録データに基づくと、無脳症の期待値は0.02、口唇裂の期待値は0.33、尿道下裂の期待値は0.26であった。また母親の TCDD レベルが100 pg/g を超える子供の先天異常として、睡眠時無呼吸、幽門狭窄、レックリングハウゼン病、合指症、組織球増殖症、心室頻脈、発育不全、軽症性地中海貧血が見られた。

出生体重と母親の血清中 TCDD 濃度の解析の結果、すべての妊娠を対象とした場合、交絡因子を調整すると、TCDD 濃度の10倍上昇に伴い出生体重が-4g 減少(-68-60)することが示された。1976

年から 1984 年までの妊娠に限ると、この値は-92g 減少(-204-19)となった。また、最初の妊娠に限ると、1976-1998 年の妊娠で-34g 減少(-99-31)、1976-1984 年の妊娠では-89g 減少(-203-25)となった。有意ではなかったが、TCDD 濃度の上昇は出生体重の減少に関連していた。

未熟児(SGA : small for gestational age)について同様な解析を行った結果、すべての妊娠を対象とした場合、交絡因子を調整すると、TCDD 濃度の 10 倍上昇に伴い SGA のオッズ比が 1.2 (0.8-1.8) となり、1976 年から 1984 年までの妊娠に限ると、この値は 1.4 (0.6-2.9)となった。また、最初の妊娠に限ると、1976-1998 年の妊娠で 1.5 (0.9-2.6)、1976-1984 年の妊娠では 1.8 (0.7-4.3)となった。

妊娠期間に関する同様な解析では、すべての妊娠を対象とした場合、交絡因子を調整すると、TCDD 濃度の 10 倍上昇に伴い妊娠期間が 1.2 日(-2.9-0.5)短縮し、1976 年から 1984 年までの妊娠に限ると、この値は 1.0 日(-3.1-1.2)の短縮となった。また、最初の妊娠に限ると、1976-1998 年の妊娠で 1.0 日(-2.7-0.8)短縮し、1976-1984 年の妊娠では 1.3 日(-4.0-1.3)の短縮となった。

早期産に関する同様な解析では、すべての妊娠を対象とした場合、交絡因子を調整すると、TCDD 濃度の 10 倍上昇に伴い早期産のオッズ比が 1.3 (0.7-2.3)となり、1976 年から 1984 年までの妊娠に限ると、この値は 1.5 (0.7-3.2)となった。また、最初の妊娠に限ると、1976-1998 年の妊娠で 1.2 (0.6-2.5)、1976-1984 年の妊娠では 1.5 (0.5-4.8)となった。

著者らはこれらの結果から、セブソ市において TCDD に暴露された女性については、妊娠の結果として、自然流産、先天性異常および疾患、出生時体重および妊娠期間等に重大な影響が見られなかったとしている。また、油症等では重大な結果が報告されているが、これらの集団についてはダイオキシン類に関する測定が行われていないことから、暴露が異なる可能性があるとしている。

著者は本研究の欠陥として、母親の証言に頼っていること、事故後 1 年は人工流産が多かったこと、また、臨床的に認められている自然流産しか調べていないことを挙げている。また、TCDD が出生異常を引き起こすと考える生物学的蓋然性はあるとしている。著者らは TCDD 暴露による重大な出生異常を認めていないが、セブソにおける事故後 8 年間については、統計学的有意性はないものの、出生体重の減少および SGA と TCDD レベルの間に強い関連が見られたことを指摘し、最も高濃度暴露を受けた子供達が妊娠するようになったときに、TCDD の出生に関する影響が明らかになる可能性もあるとしている。

以上の結果を表 E.2.17 にまとめて示す。

表 E. 2. 17 TCDD 暴露と出生異常

Schnorr <i>et al.</i> (2001)	ミズリー州およびニュージャージー州の2つの化学工場で TCDD を夾雑物として含む化学物質に暴露された 281 人の労働者。対照は年齢、性別、人種の対応する、近隣居住の 325 人の労働者	受胎時の父親の TCDD レベル(連続変量としての)と自然流産には関連なし(OR : 0.97 (0.88-1.09)). 父親の TCDD レベルを層化しても関連なし. 暴露中および暴露後の受胎に限っても有意な関係なし.	3-16,340 pg/g. 父血清中レベルで 4 分類. < 20 pg/g, 20-<255 pg/g, 255-<1,120 pg/g, ≥ 1,120 pg/g. (最高暴露群中央値 : 2,167 pg/g). (モデルで受胎時血清中レベルを外挿.)
Erickson <i>et al.</i> (1984)	アトランタ地域で 1968 年から 1980 年の間にアトランタ市出生異常プログラムに登録された出生異常児. 国際疾病分類第 8 版(ICD-8)にコード化されている症例 7,133 例, および症例と人種, 誕生年, 出生病院の頻度が同様の対照 4,246. 症例-対照研究.	枯れ葉剤暴露機会が最高の EOI-5 の子供の脊椎披裂オッズ比有意(2.7, 1.2-6.2). EOI スコアが上がるに従ってオッズ比高. ベトナム退役軍人 EOI-5 の子供の小児がんオッズ比 3.7. 著者はベトナム退役軍人が出生異常の子供を持つリスクは特に高くないことは言えると記述.	
Wolfe <i>et al.</i> (1995)	枯れ葉剤作戦従事者(ランチハンド)と従軍後に生まれた子供. 419 人の枯れ葉剤作戦従事者の 792 人の出生, 531 人の比較群の 981 人の出生.	流産のリスク低暴露群で高(1.3 (1.0-1.7)). 循環器系異常の相対リスク低暴露群で高(2.3 (1.0-5.1)). 著者らはこれらの結果について, ベトナムでの父親のダイオキシン暴露が出生異常に関係しているという考えを支持していないと記述.	ランチハンド血清中 10 pg/g 以下: バックグラウンド群, 10 pg/g 超で当初レベルが 110 pg/g 以下: 低暴露群, 当初レベル 110 pg/g 超: 高暴露群(半減期 7.1 年として算出)
Michalek <i>et al.</i> (1998a)	枯れ葉剤作戦に関与したベトナム退役軍人の子供 859 人および比較群の子供 1,223 人	乳児死亡の相対リスクはバックグラウンド群および高暴露群で高(それぞれ, 3.2 (1.0-10.3), 4.5 (1.5-14.0)). 早産の相対リスクは事務官(一般に TCDD 暴露が低い)で 3.3, 地上業務官(一般に TCDD 暴露が高い)で 2.6. IUGR のリスクはいずれの群でも違いなし.	血清中 10 pg/g 以下: バックグラウンド, 当初レベル 79 pg/g 以下: 低暴露, 79 pg/g 超: 高暴露(半減期 8.7 年として推算)
Eskenazi <i>et al.</i> (2003)	セベソ事故当時 40 歳以下で, 1976-1980 年の間に採取した血清のあるゾーン A・B に居住していた女性 1,271 人のうち調査に協力できる 981 人 (80%). このうち 745 人に妊娠経験があり合計 1,822 の妊娠が有. このうち 510 人による 888 の妊娠は事件後出産, 33 は事件前受胎.	自然流産, 早期産, 先天性異常および疾患, 出生時体重および妊娠期間等に明らかな影響なし. 出生体重の減少および低体重と TCDD レベルの間に関連見られるが統計学的有意性無し.	事故後妊娠: 血清中央値 46.2 pg/g (IQR : 24.3-104.0), 妊娠しなかった群: 中央値 142.5 pg/g (IQR : 52.3-304.5)

2.7 子供の発達および歯への影響

胎内および母乳を通じて PCB および PCDD・PCDF に暴露された子供の発達への影響については、オランダ ダイオキシン/PCB 研究コホートにおいて、調べられている。また、歯への影響についてはフィンランドのコホートで調べられている。

(1) 神経学的影響

Huisman *et al.* (1995a)はオランダ ダイオキシン/PCB 研究において、ロッテルダムおよび Groningen の母子 418 組を対象に、胎内および母乳を通じた PCB および PCDD・PCDF 暴露の新生児(出生後 10-21 日)神経発達に対する影響を調べた。418 人の新生児のうち、207 人は母乳保育、207 人は人工栄養保育であった。

神経発達は、神経学的指標(反射に関係する 10 の指標および体位の維持や変更に関する 11 の指標)に対するスコア(0, 1, 2 の 3 段階, 2 が最適)およびこれを含む 60 の指標に関する神経学的最適評点(NOS : neurological optimal score)(最適 : 0, 非最適 : 1 の 2 段階)を用いて評価した。母親の血液中の PCB 濃度(PCB-118, 138, 153, 180 の和, Σ PCB-maternal と記す)の中央値は 2.04 (1.00-3.81) $\mu\text{g/L}$, 臍帯血中の濃度(Σ PCB-cord と記す)の中央値は 0.38 (0.18-0.86) $\mu\text{g/L}$ であった。また、母乳中の PCDD・PCDF の I-TEQ 濃度(17 種の合計)の中央値は 30.19 (pg/g-fat), プラナー PCB (PCB-77, 126, 169)に基づく WHO-1993-TEQ の中央値は 16.05 (pg/g-fat)であった。 Σ PCB-cord と母乳中の PCB 濃度(Σ PCB-milk と記す)の相関(Spearman correlation)は 0.68 であった。調整乳中の PCB および PCDD・PCDF 濃度は検出限界以下であった。

NOS スコアを母親血液および臍帯血中の各 PCB コンジゲナー濃度に対してロジスティック回帰分析を行った。母親の年齢, 研究センター(ロッテルダムと Groningen), 飲酒量, 年齢と飲酒量の関係について補正したところ, NOS と出生前暴露の指標としての母親血液および臍帯血中の PCB コンジゲナーとの間には有意な関係は認められなかった。また, 血清中の PCB 濃度は神経学的指標(反射に関係する 10 の指標および体位の維持や変更に関する 11 の指標)のスコアにも影響を与えていなかった。一方, NOS と出生前および後の暴露の指標としての母乳中 PCB(3 つのプラナー PCB, および 23 の非プラナー PCB)および PCDD・PCDF(合計 17 種)の間では, 5 つの PCDD, 2 つの PCDF および 1 つのプラナー PCB, 2 つのモノオルト PCB および 1 つのジオルト PCB, 7 つの非プラナー PCB との間に有意な関係が認められ, PCDD・PCDF の I-TEQ との間にも有意な関係が認められた(NOS 値の増大)。また, 研究センターについての補正後, 筋緊張低下(hypotonia)を示す指標と母乳中のプラナー PCB の WHO-1993-TEQ との間に有意な関係が認められた(指標値の低下, オッズ比 1.64 (1.03-2.63))。一方, 反射に関する指標との間には関係は認められなかった。また, Σ PCB-cord で補正後, Σ PCB-milk が 540 ng/g-fat を超えるグループでは, NOS のオッズ比が 3.4 (1.6-7.1)となり, 筋緊張低下も増加した。

Huisman *et al.* (1995b)は上記の集団の 18 ヶ月までの結果について報告している。18 ヶ月目の検

査では、月齢特異的な神経学的評点を用いて神経発達を評価した。この評価では運動機能の観察に重点をおき、正常、やや異常、異常に分類した。また、57の神経学的観察項目について評点法により最適性(optimality)の有無を評価した(最高値57)。また、捕捉、お座り、はいはい、起立、歩行における動きの滑らかさをスコアリングした。

418人の幼児のうち408人が正常、9人がやや異常、1人が緊張過度症状を示し異常と判断された。正常群ではNOSの中央値は48(34-55)、やや異常群では42(38-45)であった。NOSと母乳中のPCBあるいはPCDD・PCDFとの関連は認められなかった。モデルに父親の教育、出生順位、研究センター、喫煙および臍帯血中PCB濃度を含めると、父親の教育が高い方が、また、最初の子供の方がNOSは高かった。臍帯血中のPCB値が低い場合は、父親が非喫煙者の方がNOSは高かった。しかし、臍帯血中のPCB値が高い場合は喫煙の影響は認められなかった。臍帯血中PCB濃度を母親血液中PCB濃度に置き換えても結果はほぼ同様であった。また出生前のPCBの影響はわずかであった(グロニンゲンの教育程度が高く非喫煙者である父親から生まれた第1子のNOS推定値は、臍帯血中PCB濃度が5パーセントイルの場合は49.9、95パーセントイルの場合は47.5)。動きの滑らかさのスコアは、臍帯血中PCB、母親血液中PCB、母乳中PCBおよびPCDD・PCDFレベルのいずれにも関係していなかった。母乳保育の子供では人工栄養の子供より運動の滑らかさスコアが高かった。

著者らはこれらの結果より、胎盤を通してのPCB暴露は18ヶ月の幼児の神経発達状態に負の相関を示すと結論している。一方、新生児に認められた母乳中のPCBおよびPCDD・PCDFの影響はこの時点では認められなかったことから、母乳はPCBおよびPCDD・PCDFに汚染されているが、母乳の良い影響の方が上回っており、運動の滑らかさにも良い影響を与えている。

Lanting *et al.* (1998)は上記の集団の42ヶ月後における結果を報告している。42ヶ月目の検査では、Touwen/Hempelの方法に従って神経学的な検査を行った。この検査では運動機能の観察(捕捉、お座り、はいはい、起立、歩行)に重点をおき、正常、やや異常、異常に分類した。また、56の神経学的観察項目(捕捉、お座り、起立、歩行、視線や目の動き等やおしゃべり、手足の操作)について評点法により最適性(optimality)の有無(有り:1、無し:0)を評価した(最高値56)。また、特に動きのなめらかさ(脳機能の強さの指標として)に注目し、なめらかさをスコアリングした。

42ヶ月の時点で394人について神経学的評価を行った。12人がやや異常、1人が異常(両麻痺による)と分類された。残りの381人は正常であった。これらの分類群において母親の血液および臍帯血中PCB濃度(Σ PCB-maternal, Σ PCB-cord)および42ヶ月児の血清中PCB濃度(Σ PCB-42 month)、母乳のPCB-TEQおよびPCDD・PCDFのTEQは有意に異なっていなかった。42ヶ月児のNOS中央値は52(30-56)であった。直線回帰分析を行ったところ、 Σ PCB-maternal、 Σ PCB-cordおよび Σ PCB-42 monthはNOS値に有意な影響を与えていなかった。また、個々の異性体(PCB-118, 138, 153, 180)についても同様であった。モデルに研究センターおよび産科学的最適スコア(妊娠から出産までの経過の順調さの指標)を導入してこれらで調整しても、母乳中のPCDD・PCDF、プラ

ナーPCB, モノールト PCB, ジーオルト PCB, および全 PCB/PCDD・PCDF の TEQ は NOS に影響を与えていなかった. また, Σ PCB-maternal, Σ PCB-cord や, 母乳中の PCDD・PCDF, プラナー PCB, モノールト PCB, ジーオルト PCB, および全 PCB/PCDD・PCDF の TEQ はいずれも動きのなめらかさのスコアに有意な影響を与えていなかった.

著者らは出生前の PCB 暴露が出生後 2 週間および 18 ヶ月の子供の神経発達に影響を与えることを報告していたが(Huisman *et al.* 1995a, 1995b), 本結果より, 42 ヶ月の時点で, そのような結果は認められなかったと結論している. また, 出生後の母乳を通じた PCB および PCDD・PCDF 暴露も生後 42 ヶ月における神経学的状態に影響を与えていないと結論している.

(2) 精神, 精神運動性および認識能力への影響

Koopman-Esseboom *et al.* (1996)はオランダ ダイオキシン/PCB 研究において, 胎内および母乳を通じて PCB および PCDD・PCDF に暴露された子供の精神, 精神運動性への影響を調べている. 彼女らは, ロッテルダムの 207 組の母親-子供について, 生後 3 ヶ月, 7 ヶ月, 18 ヶ月の時点における子供の精神運動性発達指標(PDI : psychomotor developmental index)および精神発達指標(MDI : mental developmental index)をオランダに標準化したベイラー幼児発達尺度(Bayler Scales of Infant Development)を用いて調べた. これらのうち 105 組は母乳保育, 102 組は人工栄養保育であった. PCB への胎内暴露は Σ PCB-maternal, Σ PCB-cord で表した. それぞれの値の平均値は 2.2 ± 1.0 ng/g および 0.5 ± 0.3 ng/g-plasma であった. 母乳を通じての暴露は, 母乳中 PCB(Σ PCB-milk) および母乳中 PCDD・PCDF・PCB の TEQ のそれぞれに母乳授乳期間を乗じて表した. 多重回帰分析は, これらの値を低, 中, 高の 3 つのカテゴリーに分けて行った. なお, 母乳中 PCDD・PCDF・PCB の TEQ の平均値は 66.6 ± 24.3 pg/g fat であった(PCDD・PCDF は I-TEQ, PCB は WHO-1993-TEQ). 母乳保育自体は子供の発達に良い影響があると考えられたため, 母乳保育の影響を調べる指標として, 授乳期間を, なし(すなわち, 人工栄養), 短い(6-16 週), 長い(17-30 週)に分けて多重回帰分析を行った. 多重回帰分析モデルには変量として, 妊娠期間, 家庭環境スコア, 出生順位, 母親の教育程度, Σ PCB-maternal, 母乳中 PCDD・PCDF・PCB の TEQ を含めた.

MDI についてみると, 生後 3 ヶ月, 7 ヶ月, 18 ヶ月のいずれでも, 出生前, 出生後の PCB, PCDD・PCDF 暴露は影響を与えていなかった. 生後 3 ヶ月目には母乳と調整乳の違いは認められなかったが, 7 ヶ月, 18 ヶ月では母乳栄養児のスコアが人工栄養児に比べて有意に高く, 母乳保育は有意に正の影響を与えていた. 生後 18 ヶ月目では, 母乳保育の影響は認められなかったが, 家庭環境は強い正の影響を示し, 母親の教育も正の影響を与えていた.

PDI については, 生後 7 ヶ月でのみ, 母乳栄養児のスコアが人工栄養児に比べて有意に高かった. PDI について母親の血液中 PCB を通じた出生前 PCB 暴露の影響を多重回帰分析で調べたところ, Σ PCB-maternal は生後 3 ヶ月の PDI 値(PDI-3)に有意の負の影響を示した. 母乳栄養児において, 生前 PCDD・PCDF およびダイオキシン様 PCB 暴露の指標として, Σ PCB-maternal のかわりに母乳中 PCDD・PCDF・PCB の TEQ をモデルに入れて解析したところ, やはり PDI-3 に対する負の

影響が認められ、胎盤を通じたダイオキシン様 PCB に負の影響があることが示唆された。しかし、 Σ PCB-maternal と母乳中 PCDD・PCDF・PCB の TEQ の両方をモデルに含めて解析したところ、母乳中 PCDD・PCDF・PCB の TEQ は PDI-3 に影響を与えなかった。授乳期間も PDI-3 に有意な影響を与えなかった。妊娠期間(39 週～40 週)は有意に正の影響を示した。

生後 7 ヶ月の解析では、 Σ PCB-maternal は PDI に有意な影響を示さなかった。一方、母乳からの全 PCDD・PCDF・PCB の TEQ 暴露は PDI に負の影響を与え、中レベルではこの影響は有意であった。一方、授乳期間は PDI に正の有意な影響を与えており、全 PCDD・PCDF・PCB の TEQ 暴露の負の影響を母乳保育の正の影響がうち消している関係が認められた。全 PCDD・PCDF・PCB の TEQ 暴露が低いグループでは母乳保育による正の影響が勝っており PDI は人工栄養児に比べて有意に高かった。

生後 18 ヶ月では出生前、出生後の暴露とも PDI スコアに有意な影響を与えていなかった。また、授乳期間の影響も認められなかった。

また、甲状腺ホルモンレベル(母親、臍帯および子供の生後 2 週、3 ヶ月、4 ヶ月後の血清中の全トリヨードチロニン(TT3 : total triiodothyronine), TT4, FT4, TSH)と PDI あるいは MDI との関係も認められなかった。

Patandin *et al.* (1999)はオランダ ダイオキシン/PCB 研究において、ロッテルダムおよびグロニンゲンの子供 395 人を対象に生後 42 ヶ月後の認識能力に与える PCB と PCDD・PCDF の影響を調べた。子供の認識能力は子供のカウフマン評価試験(K-ABC : Kaufman Assessment Battery for Children)のオランダ版を用いて調べた。結果は、連続処理スコア、同時処理スコア、およびこれを加えたものである認識スコアの 3 つのスコアで表した。またロッテルダムの子供に対してはオランダ版のレイネル言語発達尺度(RDLS : Reynell Developmental Language Scales)の測定も行った。出生前、母乳および現在の PCB および PCDD・PCDF 暴露の認識能力への影響は多重直線回帰分析により調べた。モデルには共変量として、出生時の母親の年齢、出生順序(1 番目か 2 番目か)、性別、母乳か調整乳か、授乳期間、家庭環境、両親の教育程度(低、中、高)、親の言語 IQ スコア、妊娠中の喫煙と飲酒(はい、いいえ)、研究センター(ロッテルダムかグロニンゲンか)を含めた。母親および臍帯血清中 PCB から示される出生前の PCB 暴露の結果への影響は、全グループ、母乳グループ、調整乳グループで調べた。また、母乳中の濃度から測定した出生前の PCDD・PCDF の WHO-1998-TEQ、ダイオキシン様 PCB(PCB-77, 105, 118, 126, 156, 169 の 6 種)の WHO-1998-TEQ、非ダイオキシン様 PCB(PCB-28, 52, 66, 70, 99, 101, 128, 137, 138, 141, 151, 153, 170, 177, 180, 183, 187, 194, 195, 202 の 20 種)の暴露の影響を、母乳グループで調べた。母乳グループでは母乳を通じてのこれらの暴露の影響も調べた。生後 42 ヶ月における PCB 体内負荷量の認識能力への影響は全グループおよび母乳グループ、調整乳グループで調べた。

K-ABC の 3 つのスコアおよび RDLS のスコアはいずれも人口集団平均値である 100 ± 15 の範囲内あるいはこれを超えていた。母乳栄養児はいずれのスコアも人工栄養児よりも有意に高かった

が、共変量で調整するとこれらの違いは有意でなくなった。

多重直線回帰分析では、共変量を調整後、出生前の PCB 暴露(Σ PCB-maternal)は K-ABC のいずれのスコアについても有意な負の相関を示した。人工栄養児と母乳栄養児を別に解析したところ、人工栄養児では Σ PCB-maternal と K-ABC スコアおよび RDLS は有意な負の相関を示したが、母乳栄養児では負の相関は有意ではなかった。 Σ PCB-maternal を 5 段階に分けて K-ABC スコアを比較したところ、PCB 濃度が高くなるに従いスコアは低くなる量-反応関係が認められた。一方、母乳栄養児について、出生前の PCDD・PCDF の WHO-1998-TEQ、ダイオキシン様 PCB の WHO-1998-TEQ、非ダイオキシン様 PCB 暴露の K-ABC スコアおよび RDLS への影響を共変量の調整後調べたところ、負の影響は認められなかった。また、母乳を通しての暴露についても同様であった。生後 42 ヶ月における体内 PCB 負荷量は母乳グループでは人工栄養グループの 5 倍ほど高かったが、全グループおよび各グループでも認識能力と関係していなかった。

著者らはこれらの結果から、バックグラウンドの PCB 暴露は生後 42 ヶ月のオランダの子供の認識能力に負の影響を与えている。また、42 ヶ月目の体内負荷量や母乳は影響を与えていないことから、発達中の胎児の脳が特に PCB に対して感受性が高いとしている。一方、母乳には PCB や PCDD・PCDF が含まれているにもかかわらず、母乳栄養児では暴露に関係した認識能力のスコアの低下が小さく、人工栄養児に比較して認識能力のスコアが高かった。なお、母乳栄養児の家庭は人工栄養児の家庭より社会経済的な環境が良好であった。以上のことから、著者らは母乳をやめるのではなく、母親の体内負荷量を低くする努力が必要であるとしている。

Vreugdenhil *et al.* (2002a)は学童期(6.7 歳 (6.1-7.3))の上記の集団の認識能力および運動能力への PCB および PCDD・PCDF の影響を調べた。検査にはマッカーティの子供の能力尺度(McCarthy Scales of Children's Abilities)のオランダ版を用いた。18 の試験から言語、知覚-遂行、定量、記憶、運動能力に関する評点を導き、前 3 者を加えて一般認識指標(GCI : General cognitive Index)を導いた。PCB と PCDD・PCDF の影響を GCI、記憶力、運動能力について調べた。多重回帰分析モデルには、研究センター(ロッテルダムか Groningen か)、性別、出生順序(1 番目か 2 番目か)、母乳か調整乳か、授乳期間、出生時の母親の年齢、両親の教育レベル(低、中、高)、親の言語 IQ、家庭環境スコア、および検査時の年齢を含めた。また、母乳および人工栄養での出生前 PCB 暴露の影響を独立に評価するために、栄養タイプ \times Ln Σ PCB をモデルに含めた。

学童期の調査にはロッテルダム 189 人、Groningen 187 人の子供が参加した。これらの子供の GCI および記憶力、運動能力スコアは普通の子供と同じであった。母乳栄養の子供では、出生時の母親の年齢、母親の教育程度および言語 IQ および家庭環境スコア、出生前 PCB 暴露が人工栄養の子供より有意に高く、また、平均 GCI と記憶力スコアも有意に高かった。

共変量をモデルに加えて解析したところ、 Σ PCB-maternal は GCI、記憶力、運動能力スコアに影響を与えていなかった。また、出生前 PCB 暴露の GCI、記憶力、運動能力スコアに対する影響は人工栄養児と母乳栄養児で有意に異ならなかった。ただし、人工栄養児では Σ PCB-maternal

が高いと運動能力スコアが低くなる傾向が見られた。ΣPCB-maternal と母親の年齢、母親の教育、母親の言語 IQ、家庭環境スコアとの相互作用を含めたモデルを用いた解析により、GCI および記憶力への ΣPCB-maternal の影響は母親の年齢、親の言語 IQ により有意な影響を受け、年齢、言語 IQ が高いと PCB の負の影響は見られなく、あるいは小さくなった。母親の教育程度でも同様であった。ΣPCB-maternal の運動能力への負の影響は、親の言語 IQ、家庭環境スコアにより有意な影響を受け、言語 IQ と家庭環境スコアが高いと小さくなった。

母乳栄養児では、交絡変量を調整すると、母乳中の全 TEQ レベル、ΣPCB-milk および全非ダイオキシン様 PCB レベルは、GCI、記憶力、運動能力スコアに有意な影響を示さなかった。出生前の全 TEQ レベルの運動能力への影響は、親の言語 IQ レベルにより有意に低くなった。出生後の授乳を通じての PCB および PCDD・PCDF 暴露は、GCI、記憶力、運動能力スコアと有意に関係しておらず、出生後の暴露の影響は、親および家庭環境により有意に変化した。

この結果は、出生前の PCB 暴露による有害な影響が親や家庭環境により大きく影響を受け、好適な場合には見られなくなることを示している。また、学童期には母乳栄養児と人工栄養児の間に見られた親の PCB 暴露による影響の違いが統計学的に有意ではないことを示しており、むしろ、親や家庭の特性の微妙な違いに影響を受けることを示している。このことから著者らは、生後 42 ヶ月にみられた母乳栄養児と人工栄養児における影響の受けやすさの違いが母乳栄養の有益な影響自体ではなく、親や家庭の特性に関係している可能性を指摘している。また、PCB や PCDD・PCDF には出生前の発達途上の中枢神経系がより感受性が高く、その影響は学童期にまで残り、わずかな認識および運動能力発達の遅れを生じる可能性があるとしている。

(3) 子供の遊び行動への影響

Vreugdenhil *et al.* (2002b)はロッテルダム・コホートについて、出生前後の PCB および PCDD・PCDF 暴露の子供の遊び行動への影響を調べた。子供が学童期に入った時点で、子供の親にオランダ版の就学前活動目録(PSAI : Pre-School Activities Inventory)を送り、それに記入してもらうことにより、子供の遊び行動を把握した。PSAI は遊び行動の 3 つの側面、すなわち、おもちゃ、活動の種類および子供の特性についての 24 の質問よりなっており、「決してない」から「非常に度々」まで 5 段階で答えるものである。答えから女性的遊び行動尺度と男性的遊び行動尺度のスコアを導き、さらに、前者から後者を引いた値として総合尺度スコアを求めた。多重回帰分析モデルには、性別、親の教育程度、親の言語 IQ、母乳栄養と人工栄養の別、授乳期間、家庭環境スコア、評価時の年齢、出生の順序を含めた。

調査には最初のコホート 207 人のうち 158 人のデータが用いられた。評価時点での平均年齢は 7.5 歳(±0.4)であった。女兒と男児では PSAI のスコアが有意に異なっており、例えば総合尺度スコアは、男児では-14.6 (5.8)、女兒では 14.0 (5.3)であった。また、女性的遊び行動尺度、男性的遊び行動尺度のそれぞれについても男児と女兒ではスコアが有意に異なっていた。

出生前 PCB 暴露(ΣPCB-maternal または ΣPCB-cord)の遊び行動への影響を他の変量を調整して

調べたところ、影響は男児と女児では有意に異なっており、男児では出生前 PCB 暴露の増大により総合尺度スコアは増大し、男性的遊び行動尺度スコアは低下した。一方女児では、出生前 PCB 暴露の増大により総合尺度スコアは減少し、男性的遊び尺度スコアは増大した。女性的遊び行動尺度については男児、女児で出生前 PCB 暴露の影響の違いは認められなかった。母乳栄養グループについては、 Σ PCB-milk および WHO-1998-TEQ(PCDD・PCDF およびダイオキシン様 PCB の TEQ の和)を出生前暴露の指標とした解析も行った。その結果、PCB 暴露の総合尺度スコアへの影響は、やはり男児と女児で有意に異なっており、男性的遊び行動尺度への反応も上記と同様、男児と女児で異なっていた。一方、出生前 PCDD・PCDF レベル、プラナーおよびモノーオルト PCB-TEQ、全-TEQ レベル、非ダイオキシン様 PCB レベルの遊び行動への影響は男児と女児で有意に異なっていなかった。出生前 PCDD・PCDF の TEQ は、全グループ、男児、女児で、女性的遊び行動尺度スコアを有意に増加させた。出生後の母乳を通じた PCB、PCDD・PCDF、プラナーおよびモノーオルト PCB-TEQ、全-TEQ、非ダイオキシン様 PCB への暴露は、全グループでも、男児でも女児でも、遊び行動に関係していなかった。

著者らは、これらの結果は、出生前 PCB 暴露は健康なオランダの子供の遊び行動に性別に依存した影響を与えること、また、出生前 PCDD・PCDF 暴露は女性的遊び行動の増加を引き起こすことを示しているとしている。著者らはこれらの結果が、出生前の PCB および PCDD・PCDF 暴露に関係した発達初期におけるステロイドホルモンバランスの乱れを示唆しているとしており、この仮説を裏付ける研究および追跡研究が必要であるとしている。

(4) 歯への影響

Alaluusua *et al.* (1996)は母乳を通じた PCDD・PCDF 暴露の、子供の歯のエナメル質石灰化に対する影響を調べている。彼らは 1987 年 1 月から 5 月にフィンランドの二つの産院で出産した母親 168 名から母乳を採取し、これらのサンプル中の PCDD・PCDF 濃度を測定した。また、6-7 年後に、母乳の分析を行った女性のうち 102 名の子供の生歯を調べ、第 1 永久大臼歯の石灰化異常を 4 段階(すべての歯のエナメル質について正常、1 つの歯について軽度の石灰化異常、2 つ以上の歯で軽度から中等度の石灰化異常、重度の異常)で評価した。子供の母乳を通じた全暴露量 ((pg/g-fat)-years)は、母乳中の濃度(授乳中、25%/年での減少を考慮)と授乳期間から下記の式により算出した。

$$AUC = \frac{C \times (1 - \exp(-k_e t))}{k_e}$$

ここで、C : I-TEQ で表した PCDD・PCDF 濃度測定値

k_e : ダイオキシンの母乳からの除去定数($k_e = -0.2877/\text{年}$)

t : 授乳期間(年)

母乳中の I-TEQ は 3.8-99.4 pg/g milk fat であった(平均±標準偏差(SD : standard deviation), 19.8±

10.9 pg/g). また, 授乳期間は 1-36 ヶ月であった(10.5±5.5 ヶ月). 石灰化不良と PCDD・PCDF 暴露の関係を調べたところ, 母乳を通じた PCDD・PCDF 暴露の高い子供では暴露を受けていない小児と比較して, 石灰化不良がより高頻度で(Mann-Whitney の U 検定, $p = 0.017$), また, より重度に(回帰分析, $r = 0.3$, $p = 0.003$, Mantel Hänszel χ^2 検定, $p = 0.010$)生じた. 授乳期間のみでは石灰化不良との相関を示さなかった(Mann-Whitney の U 検定, $p = 0.44$). また, 母乳の 4 週齢時点での I-TEQ のみでは石灰化不良の発生との有意な相関を示さなかった(Mann-Whitney の U 検定, $p = 0.17$).

第 1 永久大臼歯の石灰化は誕生後から生後 2 年までに起こるため, 著者らは永久歯に認められた石灰化の不良が生後 2 年までの期間に生じ, 母乳中の PCDD・PCDF が既知あるいは未知の因子の一つとしてエナメル質の低石灰化の原因となった可能性があるとしている.

以上の結果を表 E.2.18 にまとめて示す.

表 E. 2. 18 TCDD 暴露と子供の発達および歯への影響

著者	コホート	影響・エンドポイント	暴露量
Huisman <i>et al.</i> (1995a)	オランダにおけるダイオキシン/PCB 研究コホート (母子 418 組; ロッテルダム: 母乳保育 105 人, 人工栄養 102 人; グロニンゲン: 母乳 104 人, 人工栄養 107 人)	出生後 10-21 日の神経学的影響を神経学的最適評点(NOS)および神経学的指標により評価. 母親血液および臍帯血中 PCB に神経学的影響なし. 母乳中 PCDD・PCDF の I-TEQ は NOS に対して有意に負の影響. ブラナーPCB (PCB-77, 126, 169)の WHO-1993-TEQ は筋緊張低下と有意に関係. 母乳中 PCB (PCB-118, 138, 153, 180)が 540 ng/g-fat を超えるグループで, NOS および筋緊張に有意な負の影響.	母親血液中 PCB (118, 138, 153, 180)の中央値 2.04 µg/L. 臍帯血中の濃度 (Σ PCB-cord と記す)の中央値 0.38 µg/L. 母乳中の PCDD・PCDF の I-TEQ 濃度(17 種の合計)の中央値 30.19 (pg/g-fat), ブラナー PCB (PCB-77, 126, 169)に基づく WHO-1993-TEQ の中央値 16.05 (pg/g-fat)
Huisman <i>et al.</i> (1995b)	オランダにおけるダイオキシン/PCB 研究コホート (母子 418 組; ロッテルダム: 母乳保育 105 人, 人工栄養 102 人; グロニンゲン: 母乳 104 人, 人工栄養 107 人)	出生後 18 ヶ月での神経学的影響を NOS および動きの滑らかさのスコアにより評価. NOS と母乳中の PCB あるいはダイオキシンとの関連なし. 出生前の PCB 高いと NOS にわずかに負の影響. 動きの滑らかさスコアには, 臍帯血中 PCB, 母親血液中 PCB, 母乳中 PCB およびダイオキシンレベルは関係せず. 母乳保育の子供では人工栄養の子供より運動の滑らかさスコアが高い.	同上
Lanting <i>et al.</i> (1998)	オランダにおけるダイオキシン/PCB 研究コホート (母子 418 組; ロッテルダム: 母乳保育 105 人, 人工栄養 102 人; グロニンゲン: 母乳 104 人, 人工栄養 107 人)のうち 394 人	出生後 42 ヶ月での神経学的影響を NOS スコアおよび動きの滑らかさのスコアにより評価. 出生前 PCB 暴露および出生後の母乳を通じた PCB およびダイオキシン暴露は NOS および動きの滑らかさに影響なし.	同上
Koopman-Esseboom <i>et al.</i> (1996)	オランダにおけるダイオキシン/PCB 研究コホート (母子 418 組; ロッテルダム: 母乳保育 105 人, 人工栄養 102 人; グロニンゲン: 母乳 104 人, 人工栄養 107 人)のうちロッテルダムの 207 人	生後 3, 7, 18 ヶ月後の精神発達指標(MDI), 精神運動性発達指標(PDI)をベイヤ一幼児発達尺度を用いて検査. MDI: 出生前, 出生後の PCB, ダイオキシン暴露は影響なし. 生後 3 ヶ月には母乳と調整乳の違いなし. 7 ヶ月, 18 ヶ月では母乳栄養児のスコアが人工栄養児に比べて有意に高い. 7 ヶ月では母乳保育は有意に正の影響. 18 ヶ月では母乳保育の影響もなし. 家庭環境は強い正の影響, 母親の教育も正の影響. PDI: 生後 7 ヶ月でのみ, 母乳栄養児のスコアが人工栄養児に比べて有意に高い. 3 ヶ月では Σ PCB-maternal, 母乳中 PCDD・PCDF・PCB の TEQ は負の影響. 7 ヶ月では Σ PCB-maternal は影響なし. 母乳からの全 PCDD・PCDF・PCB の TEQ(>756 pg/g)暴露は PDI に負の影響. 授乳期間は PDI に正の有意な影響. 生後 18 ヶ月では出生前, 出生後の暴露とも PDI スコアに有意な影響なし. また, 授乳期間の影響なし. 甲状腺ホルモンレベル(母親, 臍帯および子供の生後 2 週, 3 ヶ月, 4 ヶ月後の血清中の TT3, TT4, FT, TSH)と PDI あるいは MDI との関係なし.	Σ PCB-maternal, Σ PCB-cord の平均値: それぞれ, 2.2±1.0 ng/g および 0.5±0.3 ng/g-plasma. 母乳中 PCDD・PCDF・PCB の TEQ (PCDDD/PCDF は I-TEQ, PCB は WHO-1993-TEQ) の平均値: 66.6±24.3 pg/g-fat

表 E. 2. 18 TCDD 暴露と子供の発達および歯への影響(つづき)

<p>Patandin <i>et al.</i> (1999)</p>	<p>オランダにおけるダイオキシン/PCB 研究コホート (母子 418 組; ロッテルダム: 母乳保育 105 人, 人工栄養 102 人; グロニンゲン: 母乳 104 人, 人工栄養 107 人)のうち 395 人</p>	<p>生後 42 ヶ月後の認識能力への影響. カウフマン評価試験(K-ABC)およびレイネル言語発達尺度(RDLS)を用いて評価. K-ABC の 3 つのスコアおよび RDLS のスコアはいずれも人口集団平均値である 100 ± 15 の範囲内あるいはこれ以上. 人工栄養児では Σ PCB-maternal は K-ABC のスコアに有意な負の相関. 用量依存性あり. 母乳栄養児では出生前の PCDD・PCDF の WHO-1998-TEQ, ダイオキシン様-PCB の WHO-1998-TEQ, 非ダイオキシン様-PCB 暴露の K-ABC スコアおよび RDLS に負の影響なし. 母乳を通しての暴露についても影響認められず. 体内 PCB 負荷量も影響なし.</p>	<p>Σ PCB-maternal , Σ PCB-cord の中央値: それぞれ, $2.04 \mu\text{g/L}$ および $0.38 \mu\text{g/L}$ 母乳中 PCDD・PCDF の WHO-1998-TEQ の中央値: 33.4 pg/g-fat 母乳中ダイオキシン様 PCB(6 種) の WHO-1998-TEQ の中央値: 28.7 pg/g-fat</p>
<p>Vreugdenhil <i>et al.</i> (2002a)</p>	<p>オランダにおけるダイオキシン/PCB 研究コホート (母子 418 組; ロッテルダム: 母乳保育 105 人, 人工栄養 102 人; グロニンゲン: 母乳 104 人, 人工栄養 107 人)のうちロッテルダム 189 人, グロニンゲン 187 人</p>	<p>学童期の認識能力および運動能力への影響をマッカーティ-子供能力尺度を用いて検査. 一般認識指標(GCI)および記憶力, 運動能力スコアは普通の子供と同じ. 人工栄養児, 母乳栄養児とも, Σ PCB-maternal は GCI, 記憶力, 運動能力スコアに有意な影響を示さず. ただし, 人工栄養児では Σ PCB-maternal が高いと運動能力スコアが低くなる傾向. GCI および記憶力への Σ PCB-maternal の負の影響は母親の年齢, 言語 IQ が高いと減少. Σ PCB-maternal の運動能力への負の影響は, 親の言語 IQ, 家庭環境スコアが高いと減少. 母乳栄養児では, 母乳中の全 TEQ レベル, Σ PCB-milk および全非ダイオキシン様 PCB レベルは, GCI, 記憶力, 運動能力スコアに有意な影響を示さず. 親の全 TEQ レベルの運動能力への影響は, 親の言語 IQ レベルにより有意に減少. 出生後の授乳を通しての暴露は, GCI, 記憶力, 運動能力スコアに関連せず. 出生後の影響は親および家庭環境により有意に変化.</p>	<p>Σ PCB-maternal , Σ PCB-cord の平均値: それぞれ, $2.2 \pm 1.0 \text{ ng/g}$ および $0.5 \pm 0.3 \text{ ng/g-plasma}$. 母乳中 PCDD・PCDF・PCB の WHO-1998-TEQ の平均値: $66.6 \pm 24.3 \text{ pg/g-fat}$</p>
<p>Vreugdenhil <i>et al.</i> (2002b)</p>	<p>オランダにおけるダイオキシン/PCB 研究コホート (母子 418 組; ロッテルダム: 母乳保育 105 人, 人工栄養 102 人; グロニンゲン: 母乳 104 人, 人工栄養 107 人)のうちロッテルダムの 158 人</p>	<p>学童期の子供の遊びへの影響をオランダ版就学前活動目録(PSAI)により調査. 出生前 PCB 暴露の増大により, 男児では男性的遊び行動尺度スコア低下, 女児では, 男性的遊び尺度スコア増大. 出生前 PCDD・PCDF TEQ 暴露の増大により, 男児, 女児とも, 女性的遊び行動尺度スコア有意に増大. 出生後の母乳を通じた PCB, PCDD・PCDF, プラナーおよびモノ-オルト PCB-TEQ, 全-TEQ, 非ダイオキシン様 PCB への暴露は遊び行動尺度に関係せず.</p>	<p>Σ PCB-maternal , Σ PCB-cord の平均値: それぞれ, $2.06 \mu\text{g/L}$ および $0.42 \mu\text{g/L}$. 母乳中 PCDD・PCDF の WHO-1998-TEQ : 36.3 pg/g-fat. PCDD・PCDF・PCB の WHO-1998-TEQ : 68.1 pg/g-fat</p>
<p>Alaluusua <i>et al.</i> (1996)</p>	<p>1987 年 1 月から 5 月にフィンランドの二つの産院で出産した母親の子供 102 人</p>	<p>6-7 歳時点における第一永久大臼歯の石灰化異常 母乳を通じた PCDD・PCDF 暴露の高い子供は暴露を受けていない小児に比べ, 石灰化不良がより高頻度, より重度で発生. 母乳の I-TEQ レベルのみ, 授乳期間のみでは有意な相関なし.</p>	<p>母乳中の I-TEQ は $3.8-99.4 \text{ pg/g-fat}$ (平均 \pm SD, $19.8 \pm 10.9 \text{ pg/g}$)</p>

2.8 甲状腺への影響

(1) 職業暴露集団に関する研究

Calvert *et al.* (1999)はニュージャージー州ニューアーク市およびミズリー州のベロナ市の二つの工場で TCDD を夾雑物として含む製品の製造に携わっていた労働者を対象に、TCDD 暴露労働者における血清中のグルコースおよび甲状腺機能への影響について横断的罹患研究を行った。両工場労働者のうち、281 人が研究に参加した。また対照群として、各労働者の近在から年齢(5 歳以内)、人種、性が同じ、TCDD 暴露のない人を選択し、最終的に 260 人の参加を得た。

被験者より絶食 12 時間後、血液を採取し、TCDD、グルコース、TSH、TT4 および甲状腺ホルモン結合レジン(THBR[T3])を測定した。TSH > 6.5 mU/L のとき、増加していると判断した。また、サイロキシン(T4 : Thyroxine) > 154.4 nmol/L のとき増加、T4 < 57.9 nmol/L のとき減少していると判断した。遊離サイロキシン(FT4 : free thyroxin)は参照グループの 5-95%値(20.07-34.25 nmol/L)を逸脱しているとき、逸脱と判断した。

労働者では血清中 TCDD 濃度が有意に高く、測定時の濃度範囲は検出限界以下から 3,400 pg/g にまでわたっていた(中央値 68 pg/g)。一方、対照群では測定時点の血清中 TCDD 濃度は検出限界以下から 20 pg/g (中央値 : 7 pg/g)であった($p < 0.001$)。半減期を 7 年として暴露終了時の労働者の血清中 TCDD レベルを求めたところ、平均濃度は 1,900 pg/g、中央値は 476 pg/g となった。血清中の TCDD レベルと甲状腺機能の尺度との回帰分析では、暴露群では遊離サイロキシン指数(FTI : free thyroxin)レベルが対照群に比較して有意に高かった($p = 0.02$)。また、明確な用量-反応関係は認められなかったが、暴露群を血清中 TCDD 濃度により 4 段階にわけると、最高暴露群(暴露終了時濃度 : 1,860 pg/g 超-30,000 pg/g)では対照群に比較して、最も高い FTI 濃度を示した($p = 0.004$)。しかし、FTI 濃度が参照濃度よりも高い割合および低い割合は、暴露群より対照群で高かった。労働者では T4 濃度も対照群より高かったが、統計学的な有意差はなかった($p = 0.07$)。また、用量-反応の傾向も認められなかった。TSH 濃度については、暴露群と参照群の間には殆ど違いが認められなかった。

著者らは、これらの結果は、TCDD がわずかな非臨床的な影響を甲状腺に及ぼしている可能性を示唆するものであるとしている。

Ott *et al.* (1994)は 1953 年に BASF の工場の事故により TCDD 暴露された労働者の血清中の TCDD 濃度および幾つかのパラメーターの測定結果を報告している。彼らは 1988 年から 1992 年の間に該当者の 79%(138 人)より、血液サンプルを得た。参照群としては、1989-1991 年に同工場に勤務していた 50-69 歳の労働者を選んだ。現時点における暴露群血清中の TCDD 濃度は < 1 pg/g から 553 pg/g にわたっていた。半減期を 7 年として算出した暴露終了時の TCDD 濃度は、3-12,000 pg/g にわたっていた。暴露終了時の TCDD 濃度が 1000 pg/g 以上と推定された人は、36 人(26%)であった。甲状腺機能のパラメータとしては、サイロキシン(T4)、サイロキシン結合グロブリン(TBG : thyroxine-binding globulin)、T4/TBG、TSH を測定した。いずれのパラメータも平均値に有

意な違いは認められなかった。しかし、T4、TBG 値は現在、および暴露終了時の TCDD 濃度、および塩素痤瘡の有無と有意な正の相関を示した。

(2) ベトナム退役軍人に関する研究

Pavuk *et al.* (2003)はベトナムで枯れ葉剤作戦に従事したベトナム退役軍人に対する疫学研究において、血清中のダイオキシンレベルと甲状腺機能の関連について調べた。枯れ葉剤作戦に従事し、血清中 TCDD 濃度が 10 pg/g 以下のバックグラウンド群(409 名)、94 pg/g 以下の低暴露群(273 名)、94 pg/g 以上の高暴露群(275 名)、および同時期に東南アジアで兵役についていた空軍の退役軍人で年齢、人種および軍務をマッチさせた対照群(1,247 名)について、甲状腺疾患の有無、血清中の TSH、TT4、T3 の取り込み(%), FTI、抗甲状腺抗体、マイクロソーム抗体を、1982、1985、1987、1992 および 1997 年の定期的な健康診断の結果から検討した。

1985 年および 1987 年に、対照群と高暴露群の間に TSH 平均濃度の統計学的有意差が認められた($p = 0.01, 0.04$)。1997 年を除くすべての年において、TSH に統計学的に有意な増加傾向が認められた($p = 0.003 \sim 0.05$)。T4、T3 取り込み%、FTI については、すべての年で、対照群および暴露群の間で統計学的有意差が認められなかった。

TSH の長期変化解析において、高暴露群の TSH 平均濃度の有意な増加($p = 0.02$)および TCDD 暴露濃度に伴い TSH 平均濃度の有意な増加傾向($p = 0.002$)が認められた。すべての年で、TCDD の高暴露群において、異常な高濃度の TSH についてオッズ比の上昇が認められたが、統計学的には有意ではなかった。甲状腺およびマイクロソーム抗体と TCDD 暴露濃度との間には、有意な相関は認められなかった。また、いずれの TCDD 群においても、甲状腺疾患について統計学的に有意なオッズ比の増加は認められなかった。

著者らは、TCDD の高暴露群において TSH 平均濃度が有意に高く、TCDD 暴露濃度の増加にともない TSH 濃度が統計学的に有意な増加傾向を示すとしている。しかし、TCDD が甲状腺疾患と関連があるかを結論づけるためには、このコホート研究の期間では十分でないとしている。

(2) 子供における研究

Koopman-Esseboom *et al.* (1994)は、オランダ ダイオキシン/PCB 研究の中で、妊婦およびその乳児を対象として甲状腺ホルモン濃度を調べている。この研究に参加した母乳保育を予定しているロッテルダムの 78 名の妊婦より、妊娠 37-42 週目および出産 2 週目の血液サンプルを得た。また、臍帯血、出産 2 週間後の母乳の 24 時間サンプル、生後 2 週間、3 ヶ月の乳児の血液サンプルを得た。血液サンプルについては、4 つの PCB コンジゲナー(PCB-118, 138, 153, 180)、および TT4、TT3、FT4、TSH を測定した。また、母乳については、17 種の PCDD・PCDF、3 種のプラナー PCB (PCB-77, 126, 169)および 20 種の非プラナー PCB を測定した。

母親および乳児の TT3、TT4、FT4、TSH レベルは、平均値および範囲とも、年齢の相応した対照における正常範囲内にあった。母乳中の PCDD・PCDF の I-TEQ は 32.06 pg/g-fat (SD:11.26 (範囲:

12.44-76.43)), 3種のプラナーPCBのWHO-1993-TEQは19.95 pg/g-fat (SD 8.54 (範囲: 6.39-51.11)), 非プラナーPCBのWHO-1993-TEQは22.75 pg/g-fat (SD 8.96 (範囲: 8.52-58.19)), PCDD・PCDF・PCBの総TEQは74.86 pg/g-fat (SD:26.19, 範囲: 30.85-154.21)であった。母乳中のPCDD・PCDF・PCBのTEQ, PCDD・PCDFのTEQ, プラナーPCBのTEQ濃度の高さに相関して, 産前の母体の血漿中のTT3および産後の血漿中のTT3, TT4濃度の有意な低下が認められた。母体の血漿中のFT4およびTSHレベルとの有意な相関は認められなかった。また, 母乳中のPCDD・PCDF・PCBのTEQ, PCDD・PCDFのTEQ, プラナーPCBのTEQ濃度のいずれも, 臍帯血漿中のTT3, TT4, FT4, TSHレベルとの相関を示さなかった。しかし, 高TEQレベルでは乳児の2週齢および3ヶ月齢における血漿中のTSH濃度の有意な増加が認められた。乳児をPCDD・PCDFのTEQレベルに従って2群にわけて調べたところ, 高レベルTEQ暴露群(>30.75 TEQ pg/g)の乳児では, 2週齢における血漿中のFT4, およびTT4レベルが低レベル暴露群より低く(それぞれ, 24.3±3.4に対して23.1±3.4 pmol/L, 177.5±39.2に対して159.90±31.6 pmol/L), TT4では統計学的に有意であった($p = 0.04$)。また, TSHレベルは統計学的に有意に高かった(1.9±0.8に対して2.6±1.5 μ IU/mL, $p = 0.004$)。3ヶ月齢では, TSHレベルのみが有意に高かった(8.5±6.0に対して11.6±8.0 μ IU/mL, $p = 0.05$)。また, PCDD・PCDF・PCBのTEQ暴露量に従って2群に分けたところ, 高暴露群(>72.43 pg-TEQ/g)では, 2週齢におけるFT4も有意に低かった(24.6±3.5に対して23.0±3.3 pmol/L, $p = 0.05$)。著者らは, オランダにおけるPCDD・PCDFおよびPCBの濃度において, 甲状腺ホルモンの状態の変化が起こりうるとしている。ここで見られた甲状腺ホルモンレベルは正常の範囲内であったが, 小さな変化でも胎児や幼児の発達に影響を与えるのではないかとしている。

なお, 同じくオランダの38人の母乳栄養乳児の甲状腺ホルモンレベルとPCDD・PCDF暴露(PCDD7種, PCDF10種)の関係を調べたPluim *et al.* (1993)は, 高暴露群(平均37.5 pg-TEQ/g milk fat, 29.2-62.7 pg-TEQ/g milk fat)では1週齢ではTT4レベル(178.7±5.5), 11週齢ではTT4レベル(122.2±3.0)とTSHレベル(2.50±0.26 μ IU/mL)が低暴露群と比較して, 有意に高かったと報告している(それぞれ, $p = 0.006$, $p = 0.033$, $p = 0.044$)。

Matsuura *et al.* (2001)は, 20の県の415名の日本の女性から分娩30日後の母乳を採取し, TEFが与えられているPCDD, PCDF, Co-PCBを測定した。20の県における母乳中PCDD・PCDF・Co-PCBのWHO-1998-TEQ平均濃度は13.1-29.5 pg-TEQ/g-fatであった。1年後, 415名の女性から授乳された乳児のうち337名の血液を採取し, また人工栄養の乳児53名の血液を対照群として採取し, 血清中のT4, T3, FT4, TSHレベルおよび血液中のTSH, FT4, 抗甲状腺抗体を測定した。授乳群および対照群の血清中のT4, T3, FT4, TSHレベルはすべて正常範囲内にあり, 両群に有意差は認められなかった。また, 授乳群の血清中TSHと母乳中TEQの間に相関は認められなかった($r = 0.02$)。両群の乳児とも, 抗サイログロブリン抗体および抗マイクロソーム抗体は陰性であった。

著者らは, 乳児は授乳によりかなり大量のダイオキシン類およびPCBに暴露されているものの, 1年齢時点の甲状腺機能は深刻な障害を受けていないが, 長期的な影響は評価されていないとし

ている.

以上の結果を表 E.2.19 にまとめて示す.

表 E. 2. 19 甲状腺への影響

著者	コホート	影響・エンドポイント	暴露量
Calvert <i>et al.</i> (1999)	ニュージャージー州ニューアーク市およびミズリー州のペロナ市の二つの工場で TCDD を夾雑物として含む製品の製造に携わっていた労働者 281 人および対照として各労働者の近在から年齢(5 歳以内), 人種, 性が同じ TCDD 暴露の 260 人	甲状腺刺激ホルモン(TSH), 全サイロキシン(TT4)および甲状腺ホルモン結合レジン(THBR[T3])を測定 暴露群では遊離サイロキシン指数(FTI)レベルが有意に高. サイロキシン(T4)濃度も高いが有意差なく, 用量-反応の傾向なし. TSH 濃度殆ど差なし.	暴露終了時: 平均濃度 1,900 pg/g, 中央値 476 pg/g (半減期 7 年として逆算)
Ott <i>et al.</i> (1994)	1953年にBASFの工場の事故によりTCDD暴露された労働者138人. 参照群として, 通常健康診断対象者のうち50-69歳の労働者を選択	T4, サイロキシン結合グロブリン(TBG), T4/TBG, TSH のいずれも平均値レベル. ただし, T4, TBG 値は現在, および暴露終了時の TCDD 濃度, および塩素痤瘡の有無と有意な正の相関を示す.	暴露終了時の TCDD 濃度: 3-12,000 pg/g, 1,000 pg/g 以上の人: 36 人 (26%)(半減期 7 年として逆算)
Pavuk <i>et al.</i> (2003)	枯れ葉剤作戦に従事したベトナム退役軍人. 血清中 TCDD 濃度が 10 pg/g 以下のバックグラウンド群(409 名), 94 pg/g 以下の低暴露群(273 名), 94 pg/g 以上の高暴露群(275 名), および同時期に東南アジアで兵役についていた空軍の退役軍人で年齢, 人種および軍務をマッチさせた対照群(1,247 名)	対照群と高暴露群の間に TSH 平均濃度の統計学的有意差あり. 高暴露群で TSH 平均濃度有意に増加($p = 0.02$) 暴露濃度増加に伴い TSH 平均濃度の有意な増加傾向. 高暴露群で TSH 高値のオッズ比上昇(有意でない) 甲状腺およびマイクロソーム抗体と暴露濃度に有意な相関なし. 甲状腺疾患について統計学的に有意なオッズ比の増加なし.	血清中 TCDD 濃度; バックグラウンド群: 10 pg/g 以下, 低暴露群: 94 pg/g 以下, 高暴露群: 94 pg/g 以上
Koopman-Esseboom <i>et al.</i> (1994)	オランダ ダイオキシン/PCB 研究の対象である母子のうち, ロッテルダムの母乳保育の 78 名	母親および乳児(2 週齢, 3 ヶ月齢)の TT3, TT4, FT4, TSH レベルは, 平均値および範囲とも, 正常範囲内. PCDD・PCDF・PCB の TEQ, PCDD・PCDF の TEQ, 3 種のコプラナー PCB の TEQ 濃度の高さに相関して, 産前母体血漿中 TT3 (全トリヨードチロニン), 産後血漿中 TT3, TT4 濃度の有意な低下. 母体血漿中 FT4 および TSH レベルとの有意な相関なし. 高 PCDD・PCDF・PCB の TEQ, PCDD・PCDF の TEQ で 2 週齢および 3 ヶ月齢乳児血漿中 TSH 濃度有意に増加. 高レベル TEQ 暴露群(>30.75 pg-TEQ/g)の 2 週齢乳児で TT4 レベル有意に低下, TSH 有意に増加. 3 ヶ月齢で TSH レベル有意に増加 高レベル PCDD・PCDF・PCB の TEQ 暴露群で FT4 有意に低下.	母乳中 PCDD・PCDF の I-TEQ: 32.06 pg/g-fat (SD:11.26, 範囲: 12.44-76.43), 3 種のプラナー PCB の WHO-1993-TEQ は 19.95 pg/g-fat (SD:8.54, 範囲: 6.39-51.11), 非プラナー PCB の WHO-1993-TEQ は 22.75 pg/g-fat (SD:8.96, 範囲: 8.52-58.19), PCDD・PCDF・PCB の 総 TEQ: 74.86 pg/g-fat (SD:26.19, 範囲: 30.85-154.21)
Pluim <i>et al.</i> (1993)	オランダの 38 名の母乳栄養児	高 TEQ 暴露群では 1 週齢では TT4 レベル有意に高い. 11 週齢では TT4 レベルと TSH レベル有意に高い.	高暴露群 (平均 37.5 pg-TEQ/g-fat, 29.2-62.7 pg-TEQ/g-fat)
Matsuura <i>N et al.</i> (2001)	日本の母乳栄養児 337 名とその母親. 対照は 53 名の人工栄養児	生後 1 年の授乳群および対照群の血清中 T4, T3, FT4, TSH レベルはすべて正常範囲内, 有意差なし. 授乳群の血清中 TSH および母乳中 TEQ の間に相関なし. 抗サイログロブリン抗体および抗マイクロソーム抗体は陰性.	20 の県における母乳中 PCDD・PCDF・Co-PCB の WHO-1998-TEQ 平均濃度は 13.1-29.5 pg-TEQ/g-fat

2.9 免疫系への影響

TCDD 暴露の免疫系への影響については、職業暴露コホート、セベソコホート、ベトナムコホートで研究が行われている。また、子供の免疫系に対する影響に関する研究も行われている。

(1) 職業暴露コホート

職業暴露コホートにおける TCDD 暴露の免疫学的影響については、各リンパ球の減少がなかったという報告(Neubert *et al.* 1993)、IgA、IgG、T 細胞が増加したという報告(Ott *et al.* 1994)、TCDD 暴露を受けた人に感染性疾患が増加したという報告(Zober *et al.* 1994)、各リンパ球の数には有意な変化はないが混合リンパ球反応の低下が見られたという報告(Tonn *et al.* 1996)がある。

Jung *et al.* (1998)はドイツにおける農薬工場で PCDD・PCDF に暴露された労働者 192 人について、免疫系への影響を調べた。血清中の TCDD 濃度は 1.2-893.2 (中央値 36.1) pg/g-fat, TEQ 濃度は 11.1-1153.1 (中央値 103.7) pg/g-fat であった。このうちで最も高暴露の 29 人について、暴露を受けていない対照 28 人と比較した。高暴露群の TCDD 濃度中央値は 217 pg/g-lipid, TEQ 濃度中央値は 425.9 pg/g-lipid であり、対照群の TCDD 濃度中央値は 3.9 pg/g-lipid, TEQ 濃度中央値は 15.4 pg/g-lipid であった。

免疫系への影響の指標として、血球数(全および各リンパ球)、免疫グロブリン、自己抗体、マイトゲンに対する反応、破傷風菌ワクチン投与に対する抗体産生能、およびクロム酸塩抵抗性試験を実施した。その結果、TCDD 濃度と感染頻度の回帰分析では、肺炎でごくわずかに連関が認められた他は、有意な連関は認められなかった。また、全血球数、免疫グロブリン、ワクチン投与に対する抗体産生能、自己抗体レベルにも TCDD 濃度との有意な連関は認められなかった。リンパ球サブグループについては、CD3+/CD8+(サプレッサー T 細胞)と log TEQ の間に統計学的に有意な負の相関が認められた。また、CD3+ CD25+(活性 T 細胞)と log TCDD, CD3+/主要組織遺伝子適合複合体(MHC : major histocompatibility complex)クラス II+(活性 T 細胞)と log TEQ の間に負の連関の傾向が認められた。しかし、CD19+ (B 細胞), CD19+/CD23+ (活性 B 細胞), CD3+/CD4+ (ヘルパー T 細胞), CD3+/CD16(56)+ (CD3+キラー細胞), CD3-/CD16(56)+ (NK 細胞)と TCDD または TEQ レベルの間には連関は認められなかった。マイトゲン(フィトヘムアグルチニン(PHA : phytohemagglutinin), ポークウィドマイトゲン(PWM : pokeweed mitogen), 破傷風菌毒素(TT : tetanus-toxoid))によるリンパ球の増殖には PCDD・PCDF との連関は認められなかった。TCDD 濃度の高いサブグループでは、TET に対する増殖が対照群よりやや高かったが、これは破傷風菌のワクチン投与を 10 年以内に受けた一部の人でのみ有意であった。一方、PHA により刺激されたリンパ球のクロム酸塩に対する抵抗性は対照に比較して有意に低かった。

著者らは、他の研究者らの結果とも考え合わせて、本研究結果は TCDD が被験者の免疫系に重大な障害を与えている証拠を示していない、としている。しかし、暴露群で PHA 刺激リンパ球のクロム酸塩に対する抵抗性低下が見られたことから、高濃度の PCDD・PCDF 暴露によりリンパ球

機能がストレスを受け、損傷を受けた可能性があるとしている。

Ernst *et al.* (1998)はハンブルクの化学工場で高濃度 TCDD 暴露を受けた労働者 19 人と年齢をマッチさせた対照コホート 28 人で、末梢血白血球の表現型と機能を比較した。現在の血清中 TCDD レベルの中央値は、前者では 116 pg/g-fat, 後者では 4 pg/g-fat, この値から半減期 7.1 年として算出した当初の TCDD 負荷量は前者では 219 pg/g-fat, 後者では 12 pg/g-fat であった。

リンパ球および単球のサイトカイン放出能を調べるために、末梢血から採取した単核細胞 (PBMC : peripheral blood mononuclear cell)あるいは希釈した血液を、T 細胞マイトゲン、抗原(TT) 又はツベルクリン由来タンパク質(PPD : purified protein derivative of tuberculin)), あるいはインターフェロン α (INF- α)刺激因子(ニューカッスル病ウイルス(NDV : Newcastle disease virus), ポリオウイルス I, II)で刺激した。マイトゲン刺激によるインターフェロン(IFN : interferon)- γ および腫瘍壊死因子(TNF : tumor necrosis factor)- α の放出には TCDD 暴露の影響は認められなかった。一方、抗原刺激に対しては、希釈血液培養系で、TCDD 暴露群で TT に対する IFN- γ の放出、PPD に対する IFN- α の放出が対照群に比べて有意に低かった。また、ウイルス刺激に対しては、ポリオウイルス刺激では PBMC 培養系で、NDV 刺激では両培養系で TCDD 暴露群の IFN- α 放出が対照群に比較して低かったがこの違いは有意ではなかった。

食作用に由来する化学発光の計測では、TCDD 暴露群でラテックス粒子および FMLP (*N*-formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine)に対する化学発光が前者では多形核顆粒球(PMN : polymorphonuclear granulocyte)の培養で、後者では希釈血液の培養で対照群に比較して有意に高かった。

リンパ球のサブタイプの分析では、CD3-, CD4-, CD8+(以上 T 細胞), CD19+(B 細胞), NK 細胞の割合および CD4/CD8 比は両コホートで同様であった。しかし、TCDD 暴露群では、CD8+CD45RO+ (サイトトキシクメモリーT 細胞), 活性化 CD8^{dim}CD57+の有意な増加および、CD45RA+ (ナイーブリンパ球)の有意な減少が認められた。また、HLA-DR++モノサイトのわずかな低下も認められた。

これらのパラメータと TCDD 負荷量との連関を調べたところ、NDV 刺激による IFN- α の放出およびナイーブリンパ球数に TCDD 負荷量との負の相関が示された。一方、活性化 T 細胞および FMPL に誘導される活性酸素の放出は TCDD 負荷と正の相関を示した。

著者らは TCDD 暴露群の PBMC の培養では抗原(TT)刺激によるサイトカイン放出に影響が見られず、同じ血液提供者の希釈全血の培養では有意な低下が認められたことから、高濃度の TCDD 暴露が抗原特異的な T 細胞の反応に重要な、血液環境中での T 細胞/単球相互作用に部分的な損傷を与えうるとしている。

Halperin *et al.* (1998)はニュージャージー州およびミズリー州の除草剤製造工場で TCDD 暴露を受けた 259 人の労働者および 243 人の近隣在住の非暴露対照群の免疫機能を横断的に調べた。年

年齢分布、飲酒歴は両群で同様であった。調査項目は循環血中の白血球およびリンパ球の数、マイトゲンおよび抗原に対する増殖反応、および免疫グロブリンおよび補体 C3 の濃度であった。

TCDD 暴露群では対照群と比較して、CD26、CD4/CD29、IgG、バックグラウンドの増殖反応が有意に低下しており、補体濃度と NK 細胞活性が有意に増加していた。また、TCDD 濃度(過去の高濃度時の推定値ではなく実測値)に基づき、暴露群を 0-19 pg/g, 20-51 pg/g, 52-125 pg/g, 126-297 pg/g, 298-3,389 pg/g の 5 段階に分け、年齢、喫煙、飲酒を調整して連関を調べたところ、TCDD 濃度は桿状好中球の割合、リンパ球の割合、CD26 の数と割合、CD45RA+ の数と割合、CD8/CD11b の数と割合、血清 IgG および抗原アッセイでのバックグラウンドの増殖と有意に負の連関を示した。一方、分葉好中球の割合、CD8/CD11B- の数、マイトゲンアッセイでのバックグラウンドの増殖、コンカナバリン、ファイトヘマグルチニン、ポークウィードに対する増殖は有意に正の連関を示した。しかし、TCDD はこれらの値の 1-2%しか説明しなかった。年齢、喫煙が免疫学的な指標に影響を与え、飲酒もやや影響を与えていた。CD26 (活性化 T 細胞)の数および割合のみが、上位 3 段階の TCDD 濃度カテゴリーで一貫して有意な連関を示した。また、マイトゲンアッセイで、TCDD 暴露に依存して一貫したバックグラウンドの増殖の減少が見られた。桿状好中球の数、CD8/CD11B+ の数、コンカナバリンおよびポークウィードに反応した増殖は、最高濃度レベルの TCDD 暴露群でのみ増加していた。その他の指標では、濃度群にわけると一貫した変化が見られなかった。

著者らは、これらの結果のうち、最高濃度の TCDD 暴露群でしか見られなかった桿状好中球の数、CD8/CD11B+ の数、コンカナバリンおよびポークウィードに反応した増殖は、偶然的な変化であることもあり、いずれにしても臨床的には意味を持たない可能性が高いとしている。一方、活性化 T 細胞の減少には一貫性があり、また、抗原による増殖試験系でのバックグラウンドの増殖の低下は、活性化 T 細胞の減少とともに、TCDD 暴露労働者の末梢血から得られたリンパ球に活性化 T 細胞が少ないことを示唆しているとしている。著者らはこれまでの TCDD 暴露の免疫系に対する影響の報告に一貫性が見られないこと、TCDD により免疫系に明確に影響が見られている齧歯類での観察結果とは大きく異なることを指摘し、この結果は TCDD がこの暴露コホートに意味のある免疫学的変化を引き起こしていることを示していないとしている。

Neubert *et al.* (2000)は職業暴露コホートで、TCDD 暴露が免疫グロブリン(IgA, IgD, IgG, IgM) およびサイトカインの濃度に与える影響を調べている。著者らはこれまでの研究で、主として TCDD に中程度に暴露された労働者の白血球表面受容体の発現、様々な刺激によるリンパ球の *in vitro* での増殖を、ドイツの通常の PCDD・PCDF レベルの人と比較し、あったとしてもごく軽微な変化しかないと報告している(Neubert *et al.* 1993, 1995)。

著者らは 2000 年の論文では TCDD に主として暴露された除染作業労働者 88 人(トライアル I)の他に、ペンタクロロジベンゾフラン(P₅CDF : Pentachlorodibenzofuran)/ヘキサクロロジベンゾフラン(H₆CDF : Hexachlorodibenzofuran)の体内濃度が高い金属回収労働者 70 人(トライアル II)につ

いて免疫学的影響を調べた。被験者を低レベル参照群(LL:血液脂肪中濃度が I-TEQ で 9-28 pg/g-fat, TCDD で 1-3 pg/g-fat, P₅CDF で 2-12 pg/g-fat) 52 人, 中レベル参照群(ML:血液脂肪中濃度が I-TEQ で 16-48 pg/g-fat, TCDD で 4-9 pg/g-fat, P₅CDF で 4-23 pg/g-fat) 47 人, 高レベル参照群(HL:血液脂肪中濃度が I-TEQ で 32-96 pg/g-fat, TCDD で 10-22 pg/g-fat, P₅CDF で 6-50 pg/g-fat)36 人, 暴露群(EX:血液脂肪中濃度が I-TEQ で >100 pg/g-fat, TCDD で 23-140 pg/g-fat, P₅CDF で 7-168 pg/g-fat) 23 人に分けた。

トライアル I では, EX で LL に比較して IgG1 が有意に低かったが, 臨床的に意味のある低下ではなかった。その他の免疫グロブリンレベルには一貫性のある変化が認められなかった。トライアル II ではいずれの免疫グロブリンレベルにも一貫性のある変化は認められなかった。トライアル I, II を合わせ, 年齢, 喫煙, 血沈, リンパ球数を含む複数回帰分析により調べた結果, ダイオキシン暴露の影響は認められなかった。また, サイトカイン(IL-1 α , IL-1 β , IL-6, TNF α) 濃度にも参照域をはずれた数値は見られなかった。

著者らはヒトのダイオキシン負荷と免疫グロブリンやリンパ球サブセット数等の免疫学的パラメータの関係を調べたこれまでの研究結果をまとめ, 変動に関する一貫性のある明快な結果が得られていないこと, 被験者の体内負荷量が試験動物では明快な影響が観察されたレベルであることから, ヒトが動物に比較して TCDD に対して感受性が低い可能性を指摘している。

(2) セベソコホート

セベソでは TCDD 暴露が健康に及ぼす影響の追跡調査が行われている。Bertazzi *et al.* (2001a)の 20 年後における死亡率研究の結果では, TCDD 暴露が最も高かったゾーン A, ゾーン B においてリスク比が有意に高かった死亡原因の中に, 免疫系に関係するものとしては, リンパ系および造血系のがんが含まれている。彼らの結果によると, 男性の白血病のリスク比は 2.1 (1.1-4.1)と有意であった。

Baccarelli *et al.* (2002)はセベソにおいて TCDD に高暴露を受けた住民 62 名と暴露を受けなかった 59 名について, 血清中の TCDD 濃度および免疫グロブリン IgA, IgG, IgM および補体成分の C3, C4 を定量し, TCDD 暴露のこれらの免疫指標に対する影響を調べた。年齢, 性別, 喫煙の有無, 肥満度指数(BMI), 地元の家畜や鶏肉の消費, 飲酒, 投薬状況等の変量を含むモデルにより, TCDD 暴露との関係を調べたところ, TCDD 暴露は有意に IgG レベルを減少させる(2,252 から 809 mg/dL まで)ことが明らかになった($r = -0.35, p = 0.0002$)。しかし, IgA, IgM および C3 では有意な関係は認められなかった。一方, TCDD 暴露が高いと C4 レベルも高い傾向が認められたが, この関連は有意ではなかった。

著者らは 1966 年から 2001 年 12 月までの文献の中から, TCDD の免疫系への影響を扱っている文献を検索し, その中から, TCDD と IgA, IgG, IgM レベルおよび C3, C4 レベルとの関係を調べている文献 13 件をピックアップして整理している。これらの文献には, これらの指標への影響

を認めていないもの(例えば, Michalek *et al.* 1999), 著者らの報告と同様 IgG レベルの低下を認めているもの(例えば, Halperin *et al.* 1998; Neubert *et al.* 2000), 著者らの報告とは逆に, IgG の上昇を認めているもの(例えば, Ott *et al.* 1994)がある. 著者らはこれらの結果の違いの説明が現時点ではつかないこと, また, 著者らの報告している IgG レベルの減少も臨床的な意味が不明(臨床的意味があるとされているレベル<878 mg/dL よりも低かったのは一人のみ)であることから, 著者らの結果はより感受性の高いマーカーによって認めることができた免疫学的変化を反映したものであろうとしている. また, セベソでは TCDD 暴露群でリンパ系の腫瘍の率比が有意に高いこと (Bertazzi *et al.* 2001a), 現時点では TCDD の免疫系への影響を調べた文献に一貫性が見られないことから, さらに研究が必要であるとしている.

(3) ベトナム退役軍人

Michalek *et al.* (1999)はベトナム退役軍人コホートについて TCDD 暴露と免疫学的反応について報告している. 枯葉剤作戦に参加した退役軍人 914 人および対照群 1,186 人を対象にして, 血清中の TCDD レベルと細胞性免疫反応(皮膚試験), 免疫グロブリン(IgA, IgG, IgM)レベル, 白血球数(全数および T 細胞(CD3, CD4, CD5, CD8), B 細胞(CD20), NK 細胞(CD16, CD56), 活性型 T 細胞(CD3+ T 細胞における CD25 発現)), 自己免疫反応への影響を調べた. 結果の統計学的解析には, 体脂肪率, 年齢, 人種, 軍における職務, 飲酒(現在の飲酒量と飲酒歴), 喫煙(現在の喫煙量と喫煙歴)の調整を行った. 枯葉剤作戦従事者を血清中 TCDD レベルにより, 当初の TCDD レベルが 10 pg/g 以下のバックグラウンド群, 94 pg/g 以下の低レベル群, 94 pg/g 超の高レベル群に分けて比較した. その結果, 皮膚試験では用量-反応関係は認められなかった. また, 全リンパ球およびリンパ球中の亜集団の数は, 低レベル群, 高レベル群では対照群に比べてやや低い傾向があり, CD16+CD56+CD3+細胞数は高レベル群で比較群に比べて有意に低かった. また, 免疫グロブリンレベルには違いは認められなかった. 自己抗体の測定では, 胸腺マイクロゾーム自己抗体のみ, 低暴露群でわずかに有意なオッズ比の増加が見られた. 全体として一貫性のある意味のあるパターンは認められなかったとしている.

(4) 子供に対する影響

Weisglas-Kuperus *et al.* (1995)はオランダ ダイオキシン/PCB 研究の中で, 出生前の PCB および PCDD・PCDF 暴露の乳児の免疫系への影響を調べている. ロッテルダムの母乳保育児(102 人)および人工栄養保育児(105 人)について, 出生以前の PCB および PCDD・PCDF 暴露を母親の血液の Σ PCB レベル(PCB-118, 138, 153, 180 の合計)および母乳の TEQ レベル(17 種の PCDD・PCDF, 8 種のダイオキシン様 PCB)により推定した. また, 出生後の PCB および PCDD・PCDF 暴露は, 母乳の TEQ レベルに授乳期間(週)を乗じて求めた. 幼児への影響の指標としては, 出生後 18 ヶ月の間の鼻炎, 気管支炎, 扁桃腺炎, 耳炎の期間を用いた. また, おたふく, はしか, 風疹に対する抗体レベルを検出することにより体液性免疫を測定した. 55 人の幼児サブグループについては, 臍帯

血、および生後 3, 18 ヶ月における静脈血の白血球数(単球, 顆粒球, リンパ球)とリンパ球のサブグループのマーカーを評価した。出生以前の PCDD・PCDF・PCB 暴露は、気道疾患および液性抗体産生には影響を与えていなかった。しかし、出生以前の PCDD・PCDF・PCB 暴露が高いと、T 細胞のサブグループに変動が見られた。また、出生前および出生後の PCDD・PCDF・PCB 暴露は出生後 3 ヶ月の単球および顆粒球の減少に関係していた。これらのことから、著者らは低レベルの PCDD・PCDF・PCB 暴露は新生児の免疫系に影響を与えるとしている。

Weisglas-Kuperus *et al.* (2000)はさらに、このコホートを学童期前まで追跡調査している。生後 42 ヶ月の段階で、幼児より採血し、 Σ PCB レベル(PCB-118, 138, 153, 180 の合計)を調べた。また、親に対する質問票を通じて、子供の感染症の罹患を調べ、さらに、ワクチン投与後に、おたふく風邪、はしか、風疹に対する抗体レベルを調べた。また、リンパ球のサブグループのマーカー分析も行った。出生前 Σ PCB 暴露が高いと、喘鳴を伴う呼吸や息切れが有意に減少した。現在の PCB 負荷量は、中耳炎および水痘の再発の頻発およびアレルギー反応の低下に関係していた。PCDD・PCDF の TEQ はせき込みや胸の痛みと有意に関係していた(OR 1.06 (1.00-1.11) $p = 0.04$)。母乳保育と人工栄養保育では、中耳炎および水痘の再発の頻発およびアレルギー反応の低下とに違いは見られず、PCB 負荷の増大による負の影響が母乳保育により相殺されている傾向が認められた。リンパ球のサブグループ数は正常の範囲内にあったが、出生前 PCB 暴露が増大すると、リンパ球数、T 細胞のマーカー、細胞障害性 T 細胞(cytotoxic T cell)のマーカー、記憶 T 細胞(memory T cell)のマーカー、活性化 T 細胞(activated T cell)のマーカーが有意に増加した。

著者らは、出生前のバックグラウンドレベルの PCB および PCDD・PCDF 暴露の影響は幼児期にまで残り、感染症に対する感受性の増大を引き起こす可能性がある一方、幼児期の感染がその後のアレルギーの発生を抑制するのと同じように、幼児期の PCB 暴露はアレルギー疾患の低下に関係する可能性があるとしている。

Van den Heuvel *et al.* (2002)はベルギーのフランダースの 200 人の 17-18 歳の若者を対象に、血液中の PCB およびダイオキシン様化合物レベルと液性および細胞性免疫機能、および呼吸器症状の変化との関連を調べた。200 人の若者から血液サンプルを得て、血球数、リンパ球サブグループ、血清免疫グロブリンを測定した。また、暴露のマーカーとして、PCB 濃度(PCB-138, 153, 180)、およびダイオキシン様化合物を CALUX バイオアッセイにより測定した。若者の既往や呼吸器疾患については医者が記録を行った。

若者の血清中の PCB レベルは女子で 172.19-208.45 pmol/g-fat、男子で 326.59-397.19 pmol/g-fat であった。また、CALUX-TEQ レベルは女子で 24.93-32.80 pg/g-fat、男子で 28.66-42.46 pg/g-fat であった。好酸球および NK 細胞数は CALUX-TEQ と有意な負の相関を示した(それぞれ、 $p = 0.009$, $p = 0.05$)。ネコの毛、ハウスダスト、花粉に対する特異的な IgE レベルも、CALUX-TEQ と有意な負の相関を示し、それぞれオッズ比は、0.63 (0.42-0.96), 0.68 (0.5-0.93), 0.70 (0.520-0.95)であった。

また、上部気道のアレルギーの既往や過去の抗アレルギー薬の使用も負の相関を示した。血清中の PCB レベルは IgG と負の相関を示した。著者らはこれらの結果より、バックグラウンドレベルのポリハロゲン化芳香族炭化水素への暴露が若者の免疫機能に影響を与えている可能性があるとしている。

Nagayama *et al.* (1998)は日本の母乳保育児で、出生後のダイオキシン類暴露とリンパ球サブセットとの関連を調べている。著者らは 36 人の乳児について、出生 3 ヶ月後、母親から母乳を採取して PCDD, PCDF, Co-PCB 濃度を調べた。また、出生約 1 年後の子供から血液を採取し、リンパ球サブセット(成熟 T 細胞, CD4+T 細胞(ヘルパー/インデューサーT 細胞), CD8+T 細胞サプレッサー/サイトトキニック T 細胞, NK T 細胞, B 細胞, 活性化 T 細胞)を調べた。母乳中の TEQ レベルは脂肪当たりで平均 27.1 (15.2-48.5) pg/g であった。また、36 人の母乳保育児が母乳から摂取すると推定されるダイオキシン類濃度は、平均 34 ng TEQ/kg-bw (6-84 ng TEQ/kg-bw)であった。

出生 1 年後の乳児の血清中リンパ球の分析では、CD4+T 細胞の平均値は 34.7 (15.7-51.4)%, CD8+T 細胞の平均値は 19.9 (10.6-38.4)%であり、CD4+/CD8+は 1.85 (0.8-3.3)であった。ヘルパーT 細胞とサプレッサーT 細胞の比である CD4+/CD8+の変化は、リンパ球亜群(subpopulation)の比の変化を表わし、ダイオキシンによる免疫影響の高感度な初期バイオマーカーとされている(Hooper & Clark 1995)。母乳中の TEQ レベルは CD4+T 細胞と正の相関を、CD8+T 細胞とは負の相関を示した。その結果、TEQ レベルの増加に伴って CD4+/CD8+は有意に増大した。著者らは、バックグラウンドレベルのダイオキシン類の母乳を通じた摂取が乳児の免疫機能に影響を与える可能性があるとしている。

以上の結果を表 E.2.20 にまとめて示す。

表 E. 2. 20 TCDD 暴露の免疫系への影響

著者	コホート	影響・エンドポイント	暴露量
Jung <i>et al.</i> (1998)	ドイツにおける農薬工場に PCDD・PCDF に暴露された労働者 192 人。高暴露の 29 人と暴露をうけていない対照 28 人とを比較。	CD3+/CD8+ (サブレッサー T 細胞) と log TEQ に相関。 CD3+ CD25+ (活性 T 細胞) および log TCDD, CD3+/MHC クラス II + (活性 T 細胞) と log TEQ の間に負の連関の傾向。 CD19+ (B 細胞), CD19+/CD23+ (活性 B 細胞), CD3+/CD4+ (ヘルパー T 細胞), CD3+/CD16(56)+ (CD3+キラー細胞), CD3-/CD16(56)+ (NK 細胞), マイトゲン(PHA, PWM, TET)によるリンパ球の増殖, 全血球数, 免疫グロブリン, ワクチン投与に対する抗体産生能, 自己抗体レベルに相関なし。	TCDD 血清中 1.2-893.2 pg/g-fat (中央値 36.1 pg/g-fat)。高暴露群中央値 217 pg/g-fat。 TEQ 血清中 11.1-1153.1 pg/g-fat (中央値 103.7 pg/g-fat)。高暴露群中央値 425.9 pg/g-fat。
Ernst <i>et al.</i> (1998)	ハンブルクの化学工場に高濃度の TCDD 暴露を受けた労働者 19 人および年齢をマッチさせた対照コホート 28 人。	TT に対する IFN- γ の放出, PPD に対する IFN- α の放出に有意差あり。 食作用に由来する化学発光に有意差あり。 CD8+CD45RO+ (サイトトキシクメモリー T 細胞), 活性化 CD8 ^{dim} CD57+, CD45RA+ (ナイーブリンパ球) に有意差あり。 NDV 刺激による IFN- α の放出およびナイーブリンパ球数, 活性化 T 細胞および FMLP に誘導される活性酸素の放出に有意差あり。	血清中 116 pg/g。暴露当初レベル 219 pg/g。 (半減期 7.1 年で推算。)
Halperin <i>et al.</i> (1998)	ニュージャージー州およびミズリー州の除草剤製造工場に TCDD 暴露を受けた 259 人の労働者および 243 人の年齢分布, 飲酒歴が同等の近隣在住の非暴露対照群。	CD26, CD4/CD29, IgG, 桿状好中球の割合, リンパ球の割合, CD26 の数と割合, CD45RA+ の数と割合, CD8/CD11b の数と割合, 血清 IgG および抗原アッセイなどに有意差あり。	実測濃度(過去の高濃度時の推定濃度ではない) 0-19 pg/g, 20-51 pg/g, 52-125 pg/g, 126-297 pg/g, 298-3,389 pg/g。
Neubert <i>et al.</i> (2000)	TCDD に主として暴露された労働者 88 人(トライアル I)の他に, P ₅ CDF/H ₆ CDF の体内濃度が高い金属回収労働者 70 人(トライアル II)。	免疫グロブリンやリンパ球のサブセットの数等の免疫学的パラメータに臨床的に意味のある有意な変化なし。	低レベル参照群 LL: 血液脂肪中濃度 9-28 pg/g-fat I-TEQ, 1-3 pg/g-fat TCDD, 2-12 pg/g-fat PCDF, 中レベル参照群 ML: 血液脂肪中濃度 16-48 pg/g-fat I-TEQ, 4-9 pg/g-fat TCDD, 4-23 pg/g-fat PCDF, 高レベル参照群 HL: 血液脂肪中濃度 32-96 pg/g-fat I-TEQ/ 10-22 pg/g-fat TCDD, 6-50 pg/g-fat PCDF, 暴露群 EX: 血液脂肪中濃度 23-140 pg/g-fat TCDD/ > 100 pg/g-fat I-TEQ, 7-168 pg/g-fat PCDF。
Baccarelli <i>et al.</i> (2002)	セベソで TCDD 高暴露を受けた住民 62 名と暴露を受けなかった 59 名。	IgG レベル減。IgA, IgM, C3 有意差なし。	20.1-89.9 pg/g (過去の高濃度時の推定濃度ではなく 20 年後の実測濃度)
Michalek <i>et al.</i> (1999)	ベトナム戦争で枯葉剤作戦に参加した退役軍人 914 人および対照群 1,186 人。	CD16+CD56+CD3+細胞数は高レベル群で有意に低下。 胸腺マイクロゾーム自己抗体, 低暴露群でオッズ比有意に増。	10 pg/g 以下: バックグラウンド, 94 pg/g 以下: 低レベル, 94 pg/g 超: 高レベル。

表 E. 2. 20 TCDD 暴露の免疫系への影響(つづき)

Weisglas-Kuperus <i>et al.</i> (1995)	オランダ ダイオキシン/PCB 研究の対照である子供のうち、ロッテルダムの母乳保育の乳児(102 人)および人工栄養の乳児(105 人)	出生以前の PCB/ダイオキシン暴露は、生後 18 ヶ月までの気道疾患および液性抗体産生には影響を与えず。 出生以前の PCB/ダイオキシン暴露が高いと、T 細胞のサブグループ変動。出生後 3 ヶ月の単球および顆粒球減少。	
Weisglas-Kuperus <i>et al.</i> (2000)	オランダ ダイオキシン/PCB 研究の対照である子供のうち、ロッテルダムの母乳保育の乳児(102 人)および人工栄養の乳児(105 人)	出生以前の PCB/ダイオキシン暴露で、生後 42 ヶ月の時点で、喘鳴を伴う呼吸や息切れが有意に減少。リンパ球サブグループが正常範囲内で変動。 PCDD・PCDF の TEQ はせき込みや胸の痛みと有意に関係 現在の PCB 負荷量は、中耳炎および水痘の再発の頻発およびアレルギー反応の低下に関係。	
Van den Heuvel <i>et al.</i> (2002)	ベルギーのフランダースの 200 人の 17-18 歳の若者	好酸球および NK 細胞数は CALUX-TEQ と有意な負の相関(それぞれ、 $p = 0.009$, $p = 0.05$)。ネコの毛、ハウスダスト、花粉に対する特異的な IgE レベルも、CALUX-TEQ と有意な負の相関。上部気道のアレルギーの既往や過去の抗アレルギー薬の使用も負の相関。 血清中の PCB レベルは IgG と負の相関	血清中の PCB レベル: 女子で 172.19-208.45 pmol/g-fat, 男子で 326.59-397.19 pmol/g-fat. CALUX-TEQ レベル: 女子で 24.93-32.80 pg/g-fat, 男子で 28.66-42.46 pg/g-fat.
Nagayama <i>et al.</i> (1998)	日本の母乳保育児 36 人	母乳中の TEQ レベルは CD4+T 細胞と正の相関を、CD8+T 細胞とは負の相関、TEQ レベルの増加に伴って CD4+/CD8+は有意に増大	母乳中の TEQ レベルは平均 27.1 (15.2-48.5) pg/g-fat 母乳保育児が母乳から摂取する推定ダイオキシン類濃度は、平均 34 ng-TEQ/kg-bw (6-84 ng-TEQ/kg-bw)

2.10 体内動態

ヒトに関する体内動態については、評価書本文の第 V 章に示した。

2.11 まとめ

ダイオキシン類暴露がヒトの健康に及ぼす影響に関する文献を、疫学的研究を中心にまとめた。疫学的研究からヒトに対する健康影響を評価する場合、3つの点に留意することが重要であると考えられる。第一点は、各研究が暴露と影響の間に統計学的に有意な関係を認めているかどうか、第二点は、有意な影響が認められるようになる暴露レベルがどの程度であるか、第三点は、有意な影響が認められている影響が臨床上どの程度の重大性のあるものであるかである。表 E.2.21 に、第一、第二の観点を中心に本調査でレビューした文献をまとめた。なお、可能な限り、有意な影響が報告されている暴露群における血中脂肪当たりの TCDD 濃度を示したが、多くの疫学的研究では、暴露濃度の把握をジョブカテゴリーに頼るなどの不確実性があり、さらに、血中 TCDD 濃度が測定されている場合においても、最高暴露が生じた時点への逆算が行われているケースが多いため、示されている濃度にはかなりの不確実性があることに留意する必要がある。

表 E.2.21 から明らかなように、疫学的研究で取り上げられている多くの影響/エンドポイントのうち、全体として、一貫性のある影響が認められているものはわずかである。有意な影響の報告がある主要なエンドポイントについて、代表的な事例を、疫学コホートにおける暴露範囲(暴露時の体内濃度の範囲)と共に図 E.2.5 に示す。ただし、発がんについては、US EPA(2003)および Crump *et al.* (2003)によるがん死亡確率 1%過剰相当の生涯平均体内濃度(Cavg)の計算値を示した。

図に示したエンドポイントについての証拠の確からしさの程度はさまざまであることに留意する必要がある。また、図には、そのエンドポイントについて、有意な影響が報告されている最も体内濃度が低い暴露群の血中脂肪当たりの TCDD 濃度範囲が示してある。しかし、疫学的研究では、感受性の異なる人々が、大きく幅のある濃度に暴露されており、有意な影響の有無の把握には、かなり幅のある濃度に暴露された集団での反応を、別の、やはりかなり幅のある濃度に暴露された集団での反応と統計学的手法を用いて比較する手法が用いられる。従って、たとえ、ある高暴露濃度範囲の集団での反応が、それよりも低い暴露濃度範囲の集団での反応と有意に異なっていたとしても、そのときの高暴露濃度範囲の下限値は、いわゆる動物試験における最小毒性量(LOAEL: lowest observed adverse effect level)とは全く性質が異なるものであり、この濃度で影響が生じることを意味するものではないことに十分注意する必要がある。

なお、図には示していないが、バックグラウンドレベルの PCB およびダイオキシンに胎盤あるいは母乳を通じて暴露された子供に対する一連の研究がある。子供の遊び行動、歯の石灰化、甲状腺ホルモン系、免疫系への影響が報告されているが、報告数は少なく、更

なる研究が必要である。

1. 発がん性

多くの職業暴露労働者に対する疫学研究で、暴露とがんによる死亡の増加の関連が認められている(Fingerhut *et al.* 1991; Becher *et al.* 1996; Hooiveld *et al.* 1998; Ott & Zober 1996; Kogevinas *et al.* 1997). IARC (1997)もこれらの研究に基づいて、TCDD をヒトに対する発がん物質であると判定している。ただし、個別のがん(例えば、非ホジキンリンパ腫、軟組織肉腫等)との関連性に関する結論は得られていない。また、発がん影響が認められているのは一般人の 100~1,000 倍の高暴露を受けた集団であること、発がんの強度は高くないこと(1.4 倍程度)、がんによる死亡の増加は暴露 20 年程度経過後に生じていることが報告されている。

発がんの用量-反応の解析には、規模が大きく、用量-反応関係が見られ、実測体内濃度の情報があることから、NIOSH コホート(Aylward *et al.* 1996; Steenland *et al.* 2001a)、ベーリンガー・インゲルハイムのハンブルクコホート(Flesch-Janys *et al.* 1998; Becher *et al.* 1998)、BASF コホート(Ott & Zober 1996)のデータが主に用いられている。暴露量尺度は、高暴露時の体内濃度よりむしろ、累積体内濃度(AUC)や生涯平均体内濃度(Cavg)が解析に使用されている。がん死亡確率が 1%過剰となる生涯平均体内濃度は、US EPA (2003b)による計算において 24~204 pg/g-lipid, Crump *et al.* (2003)による複数のコホートデータの統合解析(メタアナリシス)において、100~364 pg/g-lipid と見積もられている(切片を固定しない線形モデルを使用した場合)。用量-反応関係の解析には、下記のような様々な問題点が指摘され、概してリスクの過大評価の可能性が指摘されている(Kirmann *et al.* 2000; Mackie *et al.* 2003; Starr 2003; Cole *et al.* 2003; Aylward *et al.* 2004)。

- ①プロモーター作用を考えた場合、線形モデルは発がんリスクを過大評価する可能性がある。
- ②プロモーター作用を考えた場合、単純にダイオキシン類の暴露量だけで用量-反応関係を考えることはできない。
- ③タバコや他の化学物質などの交絡因子を完全に排除できていない。
- ④暴露量推定に大きな不確実性が伴う(半減期や lag の設定、カテゴリーによる推定、過去への外挿、半減期の濃度依存性)。
- ⑤用量-反応関係が見られない疫学研究がある。

その他のコホートとして、セブソコホートについては、期間、性別によって結果が異なり、判断が難しい。また、ベトナム退役兵については一貫性のある結果が得られていない。ただし、この集団の暴露レベルは比較的低い。

2. 塩素痤瘡

塩素痤瘡は、ベトナム退役兵(Burton *et al.* 1998)を除き、ダイオキシン類に対する高暴露集団を対象とした疫学的研究で一貫して報告されている(Becher *et al.* 1996; Hooiveld *et al.* 1998; Ott & Zober 1996; Steenland *et al.* 1999; Needham *et al.* 1998; Bertazzi *et al.* 1998). 塩素痤瘡を生じた人と生じなかった人の血中 TCDD 濃度は重なっているが、中程度の塩素痤瘡を生じた人の血中脂肪当たり TCDD 濃度平均値が 421 pg/g-lipid, 重度塩素痤瘡患者の 80% 以上は血中 TCDD 濃度が 250 pg/g-lipid 以上という報告(Ott *et al.* 1993)から、塩素痤瘡を生じるのは血中 TCDD 濃度でおおむね 250 pg/g-lipid 以上と考えられる。

3. 循環器系への影響

循環器系への影響(特に、虚血性疾患)についてはダイオキシン類暴露との関連ありとする報告(例えば, Hooiveld *et al.* 1998)となしとする報告(例えば, Calvert *et al.* 1998)がある。特に, Calvert らが研究したコホートは体内濃度が高かったが関連性は認められておらず, 全体として TCDD 暴露の循環器系への影響についての証拠には一貫性がないようである。ただし, また, 影響が認められているのは, 血中 TCDD 濃度が 124 pg/g-lipid 以上の暴露集団であり, 一般人が暴露される濃度において影響が生じる懸念は低いと考えられる。

4. 糖尿病との関係

TCDD 暴露と糖尿病との関係についても, 疫学的研究の結果には一貫性が見られていない(Steenland *et al.* 1999; Vena *et al.* 1998; Calvert *et al.* 1999; Bertazzi *et al.* 2001a; Henriksen *et al.* 1997; Steenland *et al.* 2001b). NIOSH コホートでは, 除草剤製造工場等で高暴露を受けた労働者に, 糖尿病による死亡の有意な増加が見られていない(Steenland *et al.* 1999). 一方, ベトナム退役兵に関するコホート研究では, 除草剤製造工場労働者に比較して体内濃度は低い, TCDD 暴露と血中グルコース濃度の増加に有意な関連を認めている(Henriksen *et al.* 1997). TCDD 暴露が糖尿病の真のリスクファクターであるかどうかは, 疫学的研究に一貫性が認められていないため, 結論することができない。しかし, ベトナム退役兵において, 血中グルコース濃度の有意な増大を示したのは血中 TCDD 濃度が 94 pg/g-lipid を超える暴露群であり, もし TCDD 暴露が糖尿病のリスクを高めるとしても, 一般人が暴露される濃度よりもかなり高濃度であると考えられる。

5. 生殖発生影響

(1) 性比

セベソでは, TCDD 暴露後に生まれた子供は有意に女兒が多いことが報告されており, これは父親の暴露に関係しているとされている(Mocarelli *et al.* 2000). 一方, 職業暴露集団やベトナム退役兵ではこのような傾向は認められていない(Schnorr *et al.* 2001; Michalek *et*

al. 1998b). このように結果には一貫性がなく、職業暴露集団では TCDD 暴露濃度が高いことを考えると、セベソで報告されていることが、TCDD 暴露の真の影響ではない可能性が考えられる。しかしセベソにおける報告では感受性の高いと考えられる思春期の暴露で女兒が生まれる傾向が高いことを示しており、暴露集団の性質が異なっている。また、このようなことが生じる生物学的蓋然性の説明は不十分であるが、蓋然性がまったくないともいえないため、セベソにおける結果は TCDD によるものではないと完全に否定することもできない。Mocarelli *et al.* (2000)は、母数を多くして統計学的検出力を高めるために、血中 TCDD 濃度のかなり低い人も含めており、15 pg/g-lipid 以上の集団で女兒比が増加したと報告しているが、血中濃度により層化した場合、281-26,400 pg/g-lipid 群で有意となったとしている。従って、もし実際に影響が生じるとしても、影響が生じる濃度は一般人が暴露される濃度よりかなり高いと考えられる。

(2) 女性の健康への影響

暴露と子宮内膜症(Eskenazi *et al.* 2002b; Mayani *et al.* 1997; Pauwels *et al.* 2001)、月経周期への影響(Eskenazi *et al.* 2002a)、乳がん(Warner *et al.* 2002)との関連性に関する疫学的研究が行われている。疫学的研究では子宮内膜症との関連性を示す証拠はいまのところない。月経周期への影響については、暴露時に初経を迎えていなかった人で、暴露に関係してわずかに月経周期が延びる可能性があることが示されているが、その臨床的意義については不明である(暴露群の中央値 67.5 pg/g-lipid, 四分位: 30-194 pg/g-lipid)。乳がんについては、セベソにおいて暴露された集団(暴露時乳児~40歳)中の乳がん患者 15人の TCDD 濃度(中央値 71.8 pg/g-lipid, 四分位: 47.3-200 pg/g-lipid)をもとに、統計学的に有意な用量-反応関係が導かれており、暴露が 10 倍上昇すると乳がんのリスクが 2.1 倍になると報告されている。この結果は TCDD 暴露と乳がんとの関連性を示唆するものではあるが、どの程度の暴露であれば乳がんが増加するかを示すものではない。

(3) 男性の生殖関連ホルモンのレベル

TCDD による男性の生殖関連ホルモンレベルへの影響が米国の除草剤製造工場労働者で報告されている(Egeland *et al.* 1994)。血中 TCDD 濃度は LH および FSH と正の、テストステロンと負の有意な相関を示した。また、血中脂肪当たりの TCDD 濃度が 490-1,860 pg/g-lipid ではテストステロン濃度が低値を示すオッズ比が有意に高くなった。しかし、ホルモンレベルの変動そのものは大きくないとされている。一方、ベトナム退役兵については関連が見出されていない(Henriksen *et al.* 1996)。この理由として、Henriksen *et al.* (1996)は、暴露レベルおよび暴露期間の違いが関係している可能性を指摘している。

(4) 出生異常

母親の TCDD 暴露による出生異常について、セベソでは影響が見られていない(Eskenazi *et al.* 2003). 一方、父親の TCDD 暴露と出生異常については、職業暴露群およびベトナム退役兵を対象とした研究が行われている。極めて高暴露を生じた職業暴露群では影響が認められておらず(Schnorr *et al.* 2001), ベトナム退役兵でも明確な陽性の結果は得られていない(Michalek *et al.* 1998a; Wolfe *et al.* 1995). Erickson *et al.* (1984)は症例-対照研究において、ベトナム退役兵の中で枯れ葉剤への暴露機会が特に高かったと考えられるグループにおいて、脊椎抜裂、小児がんの有意な増加を報告しているが、用量-反応関係は明らかではない。

6. 子供の発達および歯への影響

オランダ ダイオキシン/PCB 研究において、バックグラウンドレベルの PCB や PCDD・PCDF への暴露が子供の神経発達や精神/精神運動性/認識能力に及ぼす影響についての研究が行われている(Huisman *et al.* 1995a, 1995b; Lanting *et al.* 1998; Koopman-Esseboom *et al.* 1996; Vreugdenhil *et al.* 2002a, 2002b). 神経発達に関しては、生後 10-21 日の時点では経胎盤および経授乳の PCDD・PCDF 暴露が有意な影響を与えているという結果が報告されているが(Huisman *et al.* 1995a), 18 ヶ月後, 42 ヶ月後には影響は見られていない(Huisman *et al.* 1995b; Lanting *et al.* 1998).

精神/精神運動性/認識能力に関しては、生後 7 ヶ月までの間は出生前あるいは出生後の全 PCDD・PCDF・PCB の TEQ と影響の関連が報告されているが、生後 18 ヶ月の時点では影響は認められていない(Koopman-Esseboom *et al.* 1996). 学童期では、出生前の PCB 暴露が運動能力スコアに負の影響を与えるとされているが、良好な家庭環境はこれらの負の影響を打ち消すことが報告されている(Vreugdenhil *et al.* 2002a).

Vreugdenhil *et al.* (2002b)は、出生前の PCB および PCDD・PCDF 暴露が子供の遊び行動に有意な影響を与えることを報告している。このような研究は他にはない。

上記のオランダのダイオキシン/PCB 研究の集団の母乳中 PCDD・PCDF・Co-PCB 濃度は WHO-1998-TEQ で表すと、およそ 60~70 pg/g-fat 程度である。

以上の他に、フィンランドにおいて母乳を経由したダイオキシン暴露が第一永久大白歯の石灰化異常を引き起こすという報告がある(Alaluusua *et al.* 1996).

7. 甲状腺への影響

TCDD 暴露により、甲状腺ホルモン系に何らかの影響が生じることを多くの研究が報告している(Calvert *et al.* 1999; Ott *et al.* 1994; Pavuk *et al.* 2003; Koopman-Esseboom *et al.* 1994; Pluim *et al.* 1993). TCDD の作用機序からも甲状腺ホルモン系に変動が生じる蓋然性はあるといえる。しかし、影響の中身は必ずしも一致していない。ベトナム退役兵では、血中 TCDD 濃度が 94 pg/g-lipid 以上の高濃度群で、TSH の上昇が報告されている(Pavuk *et al.* 2003). ただし、甲状腺疾患との関連は認められていない。さらに、高濃度に暴露されている職業

暴露群では TSH の上昇は報告されておらず、甲状腺ホルモンの上昇が報告されている (Calvert *et al.* 1999; Ott *et al.* 1994).

母乳を経由した PCDD・PCDF・PCB の暴露による子供の甲状腺ホルモン系への影響を調べた研究では、一貫して TSH の上昇が報告されている。そのような影響を生じるのは、母乳中 PCDD・PCDF・PCB の TEQ (PCDD・PCDF は I-TEQ, PCB は WHO-1993-TEQ)の濃度範囲が 31~154 pg-TEQ/g-fat の暴露群であった(Koopman-Esseboom *et al.* 1994; Pluim *et al.* 1993)。しかし、Koopman-Esseboom *et al.* (1994)は、見られている TSH レベルは正常範囲にあることを報告している。Pluim *et al.* (1993)で見られた TSH レベルも、Koopman-Esseboom *et al.* (1994)の TSH レベルと変わらない。これらの TSH レベルの変化は、臨床的に意味のある変化とはいえないであろう。

8. 免疫系への影響

多くの研究が TCDD 暴露により免疫系に何らかの影響が生じることを報告している (Jung *et al.* 1998; Ernst *et al.* 1998; Halperin *et al.* 1998; Neubert *et al.* 2000; Baccarelli *et al.* 2002; Michalek *et al.* 1999)。例えば、Halperin *et al.* (1998)は米国の2つの化学工場労働者 (NIOSH コホートの一部)において、血中 TCDD 濃度(過去の高濃度時の推定値ではなく実測値)が 52-125 pg/g-lipid 以上の群で活性化 T 細胞(CD26)減少のオッズ比が有意に高いことを報告している。しかし、様々な論文に報告されている影響の中身には全体として一貫性が見られていない。このことは、Neubert *et al.* (2000), Baccarelli *et al.* (2002)も言及している。また、報告されている影響の臨床的な意味についても吟味が必要である。例えば、Baccarelli *et al.* (2002)は彼らが報告している IgG レベルの低下自体は臨床的な意味のあるレベルではないと報告している。

PCDD・PCDF や PCB の子供の免疫系への影響についてもいくつか報告はあるが、まだ報告数が少なく、全体として評価ができる段階にない。

以上のように、ダイオキシンのヒトの健康への有害性に関する疫学的研究のレビューでは、塩素痤瘡には暴露と影響の明確な関連性が見られ、発がん性についても関連性はかなり確かであると考えられるが、それ以外のエンドポイントについては、関連性は必ずしも明確ではなかった。甲状腺ホルモン系や生殖関連のホルモン系への影響や、免疫系への影響等、試験動物での結果からみて生物学的蓋然性があると考えられる影響についても、確かな関連を示すことのできるエンドポイントはない。

表 E. 2. 21 TCDD に関する疫学的研究のまとめ

a) 発がん性

著者	コホート	有意な影響/連関の有無 ○あり, ×なし	血清中 TCDD 濃度* (脂肪当たり)
Fingerhut <i>et al.</i> (1991)	NIOSH コホート	○(全がん, 呼吸器系がん(肺がんと呼吸器がん), 軟組織肉腫) ×(胃がん, 肝がん, 鼻のがん, ホジキン病, 非ホジキンリンパ腫)	2-3,400 pg/g 平均値: 233 pg/g (1年以上勤務者の平均値: 418 pg/g)
Becher <i>et al.</i> (1996)	ドイツの4工場 ヘーリンカー-インゲルハイムのハンブルク工場 ハイル Uerdingen, ハイル Dormagen, BASF 工場	○(全がん, 肺がん, 非ホジキンリンパ腫, 口腔および咽頭がん)	ヘーリンカー-インゲルハイムのハンブルク工場: 3-2,252 pg/g ハイル Uerdingen: 163-1,935 pg/g
Hooiveld <i>et al.</i> (1998)	オランダの工場労働者	○(全がん, 呼吸器がん) ×(非ホジキンリンパ腫) 濃度依存性あり	低暴露群(参照群): 7.1 pg/g 中暴露群: 7.7-124.1 pg/g 高暴露群: 124.2-7,307.5 pg/g
Ott & Zober (1996)	BASF 事故コホート	20年以上経過した高暴露群 ○(全がん, 肺がん, 消化器がん) ×(非ホジキンリンパ腫, 軟組織肉腫) 濃度依存性あり	最高値: 8.3 µg/kg-bw 1 µg/kg-bw 以上でリスク増大
Kogevinas <i>et al.</i> (1997)	IARC コホート	○(全がん, 軟組織肉腫, 非ホジキンリンパ腫, 呼吸器がん, 腎がん)	
Flesch-Janys <i>et al.</i> (1995)	ヘーリンカー-インゲルハイムハンブルクコホート	○(全がん) 濃度依存性有り	344.7-3,890.2 pg/g で増大
Flesch-Janys <i>et al.</i> (1998)	ヘーリンカー-インゲルハイムハンブルクコホート	○(全がん, 肺がん, 呼吸器がん, 直腸がん, 造血器およびリンパ腫, 非ホジキンリンパ腫) 濃度依存性有り	AUC により累積暴露量を定義
Steenland <i>et al.</i> (1999)	NIOSH コホート	○(全がん, 喉頭がん, 消化器がん) ×(軟組織肉腫なし, 非ホジキンリンパ腫)	暴露指標値により暴露群を分類
Bertazzi <i>et al.</i> (2001a)	セベソ(ゾーン A, B), 20年後	△(期間, 性別により異なり判断困難)	ゾーン A: 447.0 pg/g ゾーン B: 94.0 pg/g (中央値)
Ketchum <i>et al.</i> (1999)	ベトナム退役兵	×(低暴露群で有意な増加)	低暴露群 < 94 pg/g 高暴露群 ≥ 94 pg/g

*特記ない場合.

b) 塩素痤瘡

著者	コホート	影響の有無 ○あり, ×なし	血清中 TCDD 濃度* (脂肪当たり)
Becher <i>et al.</i> (1996)	ドイツの4工場 ヘーリンカーインケルハイムの ハンブルク工場, ハイエル Uerdingen, ハ イエル Dormagen, B ASF 工場	○: ヘーリンカーインケルハイムのハンブルク工 場, ハイエル Uerdingen	ヘーリンカーインケルハイムのハンブルク工場: 3-2,252 pg/g ハイエル Uerdingen: 163-1,935 pg/g
Hooiveld <i>et al.</i> (1998)	オランダの工場労働者	○	なし: 805.8 pg/g (464.2-13,998.7) (幾何平均, 95%信頼区間) あり: 1,578.3 pg/g (934.2-2,666.4) (幾何平均, 95%信頼区間)
Ott <i>et al.</i> (1993)	BASF 事故コホート	○	なし: 平均値 38.4 pg/g 中程度: 平均値 420.8 pg/g 重度: 平均値 1,008 pg/g 重度塩素痤瘡患者の 80%以上が 250 pg/g 以上
Steenland <i>et al.</i> (1999)	NIOSH コホート	○	
Needham <i>et al.</i> (1998)	セベソ(ゾーン A の 2-11 歳の子供)	○	なし: 54-8,750 pg/g (平均値: 1156, 中央値: 407), あり: 1,688-56,000 pg/g (平均値: 18,702, 中央値: 12,300)
Bertazzi <i>et al.</i> (1998)	セベソ(ゾーン A の 子供)	○	828-56,000 pg/g
Burton <i>et al.</i> (1998)	ベトナム退役兵	×	10 pg/g 以下から 3,290 pg/g

*特記ない場合.

c) 循環器系

著者	コホート	有意な影響/関連の有無 ○あり, ×なし	血清中 TCDD 濃度* (脂肪当たり)
Vena <i>et al.</i> (1998)	IARC 国際コホート	○	
Steenland <i>et al.</i> (1999)	NIOSH コホート	○	暴露指標値により暴露群を分類
Calvert <i>et al.</i> (1998)	米国 2 工場労働者	×	暴露群平均 220 pg/g 対照群平均 7 pg/g
Flesch-Janys <i>et al.</i> (1995)	ヘーリンカーインケルハイム のハンブルクコホート	○	平均値: 141.1 pg/g 中央値: 38.2 pg/g 最高値: 3,890.2 pg/g
Hooiveld <i>et al.</i> (1998)	オランダの工場労働者	○(高暴露群)	低暴露群(参照群): 7.1 pg/g 中暴露群: 7.7-124.1 pg/g 高暴露群: 124.2-7,307.5 pg/g
Ott & Zober (1996)	BASF の事故労働者	×	最高値: 8.3 µg/kg-bw
Bertazzi <i>et al.</i> (2001a)	ゾーン A, ゾーン B, ゾーン R	○(ゾーン A 暴露 5-9 年, ゾーン R)	中央値; ゾーン A: 447.0 pg/g ゾーン B: 94.0 pg/g
Michalek <i>et al.</i> (1998c)	ベトナム退役兵	○(高暴露職務集団)	職種による分類, 暴露群全体の中央値 は約 100 pg/g

*特記ない場合.

d) 糖尿病

著者	コホート	有意な影響/連関の有無 ○あり, ×なし	血清中 TCDD 濃度 (脂肪当たり)
Steenland <i>et al.</i> (1999)	NIOSH コホート	×	暴露指標値により暴露群を分類
Vena <i>et al.</i> (1998)	IARC 国際コホート	×	
Calvert <i>et al.</i> (1999)	米国の 2 工場労働者	×	検出限界以下-30,000 pg/g
Bertazzi <i>et al.</i> (2001a)	セベソコホート	○(暴露 10-14 年の A, B 女性)	中央値; ゾーン A : 447.0 pg/g ゾーン B : 94.0 pg/g
Henriksen <i>et al.</i> (1997)	ベトナム退役軍人	○(糖尿病リスク, 重篤度, 食後 2 時間グルコース高値)	94 pg/g 超
Steenland <i>et al.</i> (2001b)	ベトナム退役軍人と 米国 2 工場労働者	○(ベトナム退役軍人) ×(米国 2 工場労働者)	職業暴露群 : 584 pg/g (推定中央値) ベトナム退役兵 : 94 pg/g

e) 性比

著者	コホート	有意な影響/連関の有無 ○あり, ×なし	血清中 TCDD 濃度 (脂肪当たり)
Mocarelli <i>et al.</i> (2000)	セベソコホート	○ 濃度依存性有り 父が暴露時 19 歳以下群で顕著	父親の血清中濃度 : 15 pg/g 超群. 層化した場合 : 281-26,400 pg/g で有意差(女兒比値)
Schnorr <i>et al.</i> (2001)	米国の 2 つの工場労働者	×	受胎時父親の血清濃度 最高暴露群中央値 : 2,167 pg/g
Michalek <i>et al.</i> (1998b)	ベトナム退役兵	×	受胎時父親の血清濃度 < 10 pg/g < 79 pg/g ≥ 79 pg/g の 3 群
Rogan <i>et al.</i> (1999)	台湾油症暴露母親からの子供	×	
Yoshimura <i>et al.</i> (2001)	日本油症暴露母親からの子供	×	

f) 女性の健康

著者	コホート	有意な影響/連関の有無 ○あり, ×なし	血清中 TCDD 濃度 (脂肪当たり)*
Warner <i>et al.</i> (2002)	セベソコホート	○(暴露濃度と乳がんリスクに有意な用量-反応関係の増加傾向)	中央値 : 71.8 pg/g-lipid 四分位 : 47.3-200.0 pg/g-lipid 乳がん患者血清中濃度 13.1-1,960.0 pg/g-lipid
Eskenazi <i>et al.</i> (2002a)	セベソコホート	×(月経周期延長 : 暴露時に初経を迎えていなかった群) ×(月経の長さ)	中央値 : 67.5 pg/g-lipid 四分位 : 30-194 pg/g-lipid
Eskenazi <i>et al.</i> (2002b)	セベソコホート	×(子宮内膜症)	2-17,300 pg/g-lipid, 中央値 : 54.9 pg/g-lipid
Mayani <i>et al.</i> (1997)	イスラエル 症例-対照研究	×(子宮内膜症)	0.4-1.2 pg/g
Pauwels <i>et al.</i> (2001)	症例-対照研究	×(子宮内膜症)	中央値(pg TEQ/g-lipid): 子宮内膜症患者群 : 29 (0-160) 対照群 : 27 (0-135)

*特記ない場合.

g) 男性の生殖関連ホルモン等

著者	コホート	有意な影響/連関の有無 ○あり, ×なし	血清中 TCDD 濃度 (脂肪当たり)
Egeland <i>et al.</i> (1994)	米国の 2 つの工場労働者	○(LH, FSH ↑, テストステロン ↓)	140 pg/g 未満, 140-495 pg/g 496-1,860 pg/g, 1,861-30,000 pg/g に層化. 490-1,860 pg/g 群でテストステロン低値のオッズ比増加が有意
Henriksen <i>et al.</i> (1996)	ベトナム退役兵	×(テストステロン, FSH, LH) ×(精子数, 異常精子数, 精巣重量)	10 pg/g 以下 : 'バックグラウンド' 10-130 pg/g : 低レベル 130 pg/g 以上 : 高レベル

h) 出生異常等

著者	コホート	有意な影響／連関の有無 ○あり, ×なし	血清中 TCDD 濃度 (脂肪当たり)
Schnorr <i>et al.</i> (2001)	米国の 2 つの化学工場	×(自然流産)	3-16,340 pg/g
Erickson <i>et al.</i> (1984)	ベトナム退役兵 症例-対照研究.	○(脊椎破裂) ○(小児がん)	暴露機会(EOI)に基づく分類, EOI-5 で有意
Wolfe <i>et al.</i> (1995)	ベトナム退役兵	×(流産低暴露群でのみ増加)	10 pg/g 以下: ハックゲラウト ^o , 110 pg/g 以下: 低暴露群, 110 pg/g 超: 高暴露群
Michalek <i>et al.</i> (1998a)	ベトナム退役兵	×(乳児死亡) ×(早産) ×(低体重)	10 pg/g 以下: ハックゲラウト ^o , 79 pg/g 以下: 低暴露 79 pg/g 超: 高暴露
Eskenazi <i>et al.</i> (2003)	セブソコホート	×(自然流産, 早期産, 先天性異常 および疾患, 出生時体重および 妊娠期間)	事後妊娠群: 血清中央値 46.2 pg/g (IQR: 24.3-104.0), 非妊娠群: 中央値 142.5 pg/g (IQR: 52.3-304.5)

i) 子供の神経発達

著者	コホート	有意な影響／連関の有無 ○あり, ×なし	血清中脂肪当たり*
Huisman <i>et al.</i> (1995a)	オランダにおけるダイオキシン/PCB 研究コホート (生後 10-21 日)	○(母乳中 PCDD・PCDF の I-TEQ と NOS 値悪化) ○(母乳中プラナー PCB (PCB-77, 126, 169)の WHO-1993-TEQ と 筋緊張低下)	Σ PCB-maternal 中央値: 2.04 µg/L. Σ PCB-cord 中央値: 0.38 µg/L 母乳中 PCDD・PCDF の I-TEQ 濃度中 央値: 30.19 pg/g-fat プラナー PCB (PCB-77, 126, 169)由来 WHO-1993-TEQ 濃度中央値: 16.05 pg/g-fat
Huisman <i>et al.</i> (1995b)	オランダにおけるダイオキシン/PCB 研究コホート (生後 18 ヶ月)	×(NOS, 動きの滑らかさ)	同上
Lanting <i>et al.</i> (1998)	オランダにおけるダイオキシン/PCB 研究コホート (生後 42 ヶ月)	×(NOS, 動きの滑らかさ)	同上

NOS: neurological optimality score.

*特記ない場合.

j) 子供の精神, 精神運動性, 認識能力

著者	コホート	有意な影響/連関の有無 ○あり, ×なし	暴露量 血清中脂肪当たり*
Koopman- Esseboom <i>et al.</i> (1996)	オランダにおけるダイオキシン/PCB 研究のロッテルダムコホート (生後 3, 7, 18 ヶ月後)	×(MDI) ○(出生前 PCB または全 PCDD・PCDF・PCB の暴露と PDI : 生後 3 ヶ月↓) ○(出生後 PCB または全 PCDD・PCDF・PCB の暴露と PDI : 生後 7 ヶ月↓) ×(PDI : 生後 18 ヶ月)	Σ PCB-cord の平均値 : 0.5±0.3 µg/L Σ PCB-maternal の平均値 : 2.2±1.0 µg/L 母乳中 PCDD・PCDF・PCB の TEQ(PCDD・PCDF は I-TEQ, PCB は WHO-1993-TEQ)平均値 : 66.6±24.2 pg/g-fat
Patandin <i>et al.</i> (1999)	オランダにおけるダイオキシン/PCB 研究コホート (生後 42 ヶ月後)	K-ABC スコア, RDLS スコアは人口集団平均値の範囲以上 ○(人工栄養児のみ, 出生前 PCB 暴露と K-ABC スコア↓) ×(母乳栄養児, 出生前暴露, 出生後暴露と K-ABC スコア) 用量依存性あり.	Σ PCB-maternal の中央値 : 2.04 µg/L Σ PCB-cord の中央値 : 0.38 µg/L 母乳中の PCDD・PCDF の WHO-1998-TEQ 濃度中央値 : 33.4 pg/g-fat ダイオキシン様 PCB の WHO-1998-TEQ 中央値 : 28.7 pg/g-fat
Vreugdenhil <i>et al.</i> (2002a)	オランダにおけるダイオキシン/PCB 研究コホート (学童期)	GCI, 記憶力, 運動能力スコアは正常範囲 ○(人工栄養児, 出生前 PCB 暴露と運動能力スコア↓) ×(母乳栄養児, 母乳中の全 TEQ レベル, Σ PCB-milk および全非ダイオキシン様 PCB レベルと GCI, 記憶力, 運動能力スコア) ×(出生後の授乳を通しての暴露と GCI, 記憶力, 運動能力スコア)	Σ PCB-maternal : 2.04 (0.59-7.35) ng/g Σ PCB-cord : 0.38 (0.08-2.08) ng/g 母乳中 PCDD・PCDF・PCB の WHO-1998-TEQ : 63.30 (24.16-136.54) pg/g-fat (中央値, 範囲)
Vreugdenhil <i>et al.</i> (2002b)	オランダにおけるダイオキシン/PCB 研究のロッテルダムコホート	○(出生前 PCB, 出生前 PCDD・PCDF と学童期の子供の遊び行動)	Σ PCB-maternal : 2.06 µg/L Σ PCB-cord : 0.42 µg/L . 母乳中 PCDD・PCDF の WHO-1998-TEQ : 36.3 pg/g-fat PCDD・PCDF・PCB の WHO-1998-TEQ : 68.1 pg/g-fat (中央値)
Alaluusua <i>et al.</i> (1996)	フィンランドの母乳保育児	○(母乳からの PCDD・PCDF 暴露と 6-7 歳時点における第一永久大臼歯の石灰化異常)	母乳中の I-TEQ : 3.8-99.4 pg/g milk(平均±S.D., 19.8±10.9 pg/g)

MDI : mental developmental index, PDI : psychomotor developmental index.

K-ABC : Kaufman assessment battery for children, RDLS : Reynell developmental language scale.

GCI : general cognitive index.

*特記ない場合.

k) 甲状腺への影響

著者	コホート	有意な影響/連関の有無 ○あり, ×なし	暴露量 血清中 TCDD 濃度 (脂肪当たり)
Calvert <i>et al.</i> (1999)	米国の 2 つの工場労働者	○(FTI ↑) ×(TSH 濃度)	1,861-30,000 pg/g 以上で有意な増加
Ott <i>et al.</i> (1994)	BASF 事故コホート	○(T4 ↑, TBG ↑)	3-12,000 pg/g
Pavuk <i>et al.</i> (2003)	ベトナム退役兵	○(高暴露群で TSH ↑) ×(甲状腺およびミクロソーム抗体) ×(甲状腺疾患)	高暴露群 : 94 pg/g 以上

l) 甲状腺への影響(子供)

著者	コホート	有意な影響/連関の有無 ○あり, ×なし	暴露量 母乳中脂肪当たり
Koopman- Esseboom <i>et al.</i> (1994)	オランダ ダイオキシン/PCB 研究のうち、ロッテルダムコホートの母乳保育児ペア 母親、乳児(2週齢, 3ヶ月齢)	TT3, TT4, FT4, TSH レベルは正常範囲内。 ○(PCDD・PCDF・PCB の TEQ, PCDD・PCDF の TEQ, 3種のプラナーPCB の TEQ と産前母体中 TT3, 産後血漿中 TT3, TT4 濃度↓) ×(母体血漿中 FT4 および TSH レベル) ○(高 PCDD・PCDF の I-TEQ(>30.75 pg TEQ/g)と 2週齢 TT4↓, TSH↑, 3ヶ月齢 TSH↑) ○(高 PCDD・PCDF・PCB の TEQ (PCDD・PCDF は I-TEQ, PCB は WHO-1993-TEQ) > 72.43 pg-TEQ/g)と 2週齢 FTT4↓)	PCDD・PCDF の I-TEQ : 32.06 pg/g-fat (12.44-76.43), 3種のプラナーPCB(PCB-77, 126, 169)の WHO-1993-TEQ : 19.95 pg/g-fat (6.39-51.11), その他の PCB の WHO-1993-TEQ : 22.75 pg/g-fat (8.52-58.19), PCDD・PCDF・PCB の 総 TEQ : 74.86 pg/g-fat (30.85-154.21)
Pluim <i>et al.</i> (1993)	オランダの 38名の母乳栄養児 (1週齢, 11週齢)	○(1週齢 : TT4↑, 11週齢 : TT4, TSH↑)	高暴露群平均値 37.5 pg TEQ/g milk-fat, (29.2-62.7)
Matsuura N <i>et al.</i> (2001)	日本の母乳栄養児 (生後1年) (人工栄養児との比較)	T4, T3, FT4, TSH レベルはすべて正常範囲内 ×(TSH) ×(抗サイログロブリン抗体, 抗ミクロソーム抗体)	20の県での母乳中 PCDD・PCDF・Co-PCB の WHO-1998-TEQ 平均濃度 : 13.1-29.5 pg TEQ/g-fat

m) 免疫系への影響(成人男子)

著者	コホート	有意な影響/連関の有無 ○あり, ×なし	暴露量 血清中 TCDD 濃度 (脂肪当たり)
Jung <i>et al.</i> (1998)	ドイツにおける 農薬工場労働者	○(Log TEQ と CD3+/CD8+↑, Log TCDD と CD3+CD25+↓, Log TEQ と CD3+/MHC クラス II+↓) × (CD19+ , CD19+/CD23+ , CD3+/CD4+, CD3+/CD16(56)+, CD3-/CD16(56)+, マイトゲンによるリンパ球の増殖, 全血球数, 免疫グロブリン, ワクチン投与に対する抗体産生能, 自己抗体レベル)	高暴露群 TCDD 中央値 : 217 pg/g (範囲 33.6-2252 pg/g) TEQ 中央値 : 425.9 pg/g (範囲 73.9-2732.9 pg/g)
Ernst <i>et al.</i> (1998)	ハンブルクの化学工場労働者 (対照との比較)	○(TT に対する IFN- γ 放出, PPD に対する INF- α 放出↓) ○(食作用↑) ○(CD8+CD45R0+ ↑, 活性化 CD8 ^{dim} CD57+↑, CD45RA+↓) ○(NDV 刺激による IFN- α 放出およびナイーブリンパ球数↓, 活性化 T細胞および FMPL に誘導される活性酸素の放出↑)	中央値 : 219 pg/g 平均値 : 385.6 pg/g (範囲 : 60.8-2,714.6)
Halperin <i>et al.</i> (1998)	米国の 2つの化学工場労働者	○(CD26, CD4/CD29, IgG, 桿状好中球の割合, リンパ球の割合, CD26 の数と割合, CD45RA+ の数と割合, CD8/CD11b の数と割合, 血清 IgG および抗原アッセイ↓)	CD26 減少 : 52 pg/g 以上 桿状好中球の数, CD8/CD11B+, マイトゲンに対する反応 : 298 pg/g 以上 (過去の高濃度時の推定濃度ではなく実測濃度)
Neubert <i>et al.</i> (2000)	TCDD 暴露労働者 , P5CDF/H6CDF 体内濃度が高い金属回収労働者	×(免疫グロブリン, リンパ球サブセット数等)	低レベル参照群 : 1-3 pg/g 中レベル参照群 : 4-9 pg/g 高レベル参照群 : 10-22 pg/g 暴露群 : 23-140 pg/g
Baccarelli <i>et al.</i> (2002)	セバソコホート	○(IgG レベル↓) ×(IgA, IgM, C3)	20.1-89.9 pg/g (過去の高濃度時の推定濃度ではなく 20年後の実測濃度)
Michalek <i>et al.</i> (1999)	ベトナム退役兵	○(高暴露群で CD16+CD56+CD3+↓) ○(低暴露群で胸腺ミクログローム自己抗体↑)	10 pg/g 以下: バックグラウンド 暴露終了時中央値と範囲 低レベル : 52.8 pg/g (28-94) 高レベル : 194.7 pg/g (94-3290)

n) 免疫系への影響(子供)

著者	コホート	有意な影響/連関の有無 ○あり, ×なし	暴露量 血清中脂肪当たり*
Weisglas-Kuperus <i>et al.</i> (1995)	オランダ ダイオキシン/PCB 研究(ロッテルダムコホート: 生後 18 ヶ月まで)	×(生後 18 ヶ月までの気道疾患および液性抗体産生) ○(出生前全 TEQ と出生後 3 ヶ月の単球および顆粒球↓) ○(出生前ダイオキシン TEQ, 全 TEQ と生後 18 ヶ月の T 細胞のサブセット変動)	Σ PCB-maternal : 2.10 µg/L 母乳中全 TEQ : 64.20 pg/g-fat (平均値))
Weisglas-Kuperus <i>et al.</i> (2000)	オランダ ダイオキシン/PCB 研究(ロッテルダムコホート: 42 ヶ月)	○(出生前 PCB と喘鳴呼吸, 息切れ↓) ○(出生前 PCB とリンパ球サブセット変動) ○(PCDD・PCDF の TEQ とせき込みや胸の痛み↑) ○(現在の PCB 負荷と中耳炎再発↑, アレルギー反応↓)	Σ PCB-maternal : 2.07 µg/L (0.59-7.35) Σ PCB-42 month : 0.39 µg/L (0.08-5.90) 母乳中 PCDD・PCDF の WHO-1998-TEQ : 35.8 pg/g-fat (10.2-87.2) ブレンダー PCB の WHO-1998-TEQ : 14.9 pg/g-fat (4.4-45.7) モノオルソ PCB の WHO-1998-TEQ : 14.0 pg/g-fat (3.2-44.4) (中央値, 範囲)
Van den Heuvel <i>et al.</i> (2002)	ベルギーのフランダースの 17-18 歳の若者	○(好酸球, NK 細胞数↓) ○(抗原に対する特異的 IgE ↓) ○(上部気道のアレルギー↓)	CALUX-TEQ レベル 24.93-42.46 pg/g
Nagayama <i>et al.</i> (1998)	日本の母乳保育児 (生後約 1 年)	○(全 TEQ 摂取量と CD4+/CD8+ ↑)	母乳中の TEQ レベル : 平均 27.1 (15.2-48.5) pg/g 母乳保育児の推定摂取量 : 平均 34 ng-TEQ/kg-bw (6-84 ng-TEQ/kg-bw)

*特記ない場合.

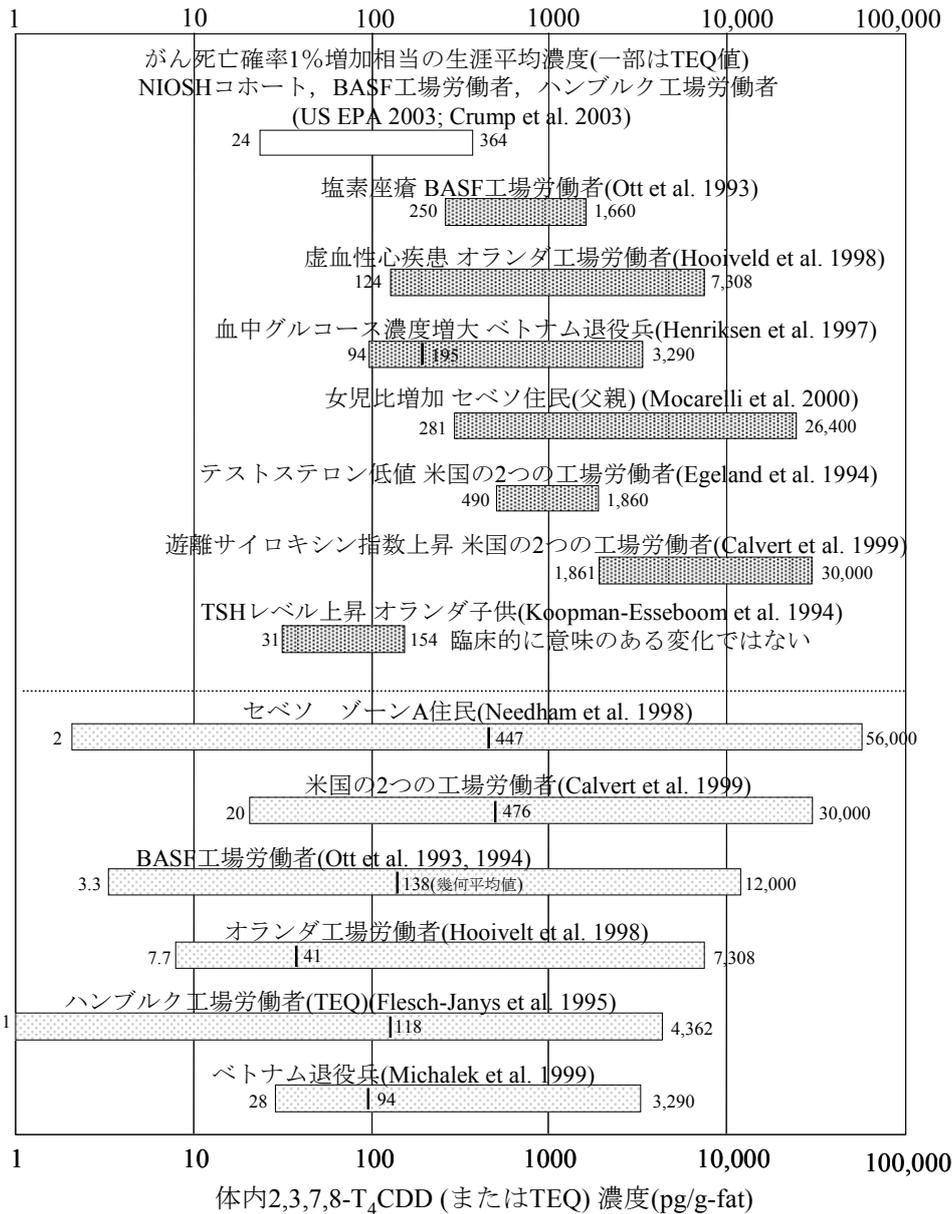


図 E.2.5 ヒトで有意な影響が報告されている各エンドポイントについて最も低濃度群の血中 2,3,7,8- T_4 CDD (または TEQ)濃度の範囲(上部)と主要なコホートの血中濃度の範囲(下部)

注: 図の上部には、有意な影響が報告されている代表的なエンドポイントについて、最も低濃度の群の血中 TCDD (または TEQ)濃度範囲(バー中の線は中央値)を示す。ただし、発がんについては、がん死亡確率 1%過剰相当の生涯平均体内濃度を示した。また、図の下部には、主要なコホートの血中 TCDD (または TEQ)濃度の範囲を示した。化学工場の事故や職業暴露による多くのコホートでは、TCDD への暴露が主であり(除草剤等の不純物として TCDD が主に含有していた)、他のダイオキシン類の暴露量に対する寄与は一般に小さい。塩素座瘡については、重篤な塩素座瘡患者の 80%以上は血中 TCDD 濃度が 250 pg/g-fat 以上であった。虚血性心疾患、血中グルコース濃度増大(あるいは糖尿病との関係)については、研究により一致した結果は得られていないが、これを示唆する複数の報告がある。暴露者を父親にもつ子供の女兒比の増加については、関連ありとする報告は思春期前暴露者を含む 1つのコホートについてのみである。男性の生殖関連ホルモンの変動(LH, FSH の高値、テストステロンの低値)と TCDD レベルとの相関については、単一のコホートで報告があるが、数値の変動幅自体はあまり大きくない。図には、このコホートでテストステロン低値のオッズ比が有意に高くなった群における血中 TCDD 濃度を示す。甲状腺に対する影響については多数の報告があるが、結果は必ずしも一貫していない。成人を対象とした研究では影響は高暴露群で見られている。

3. 動物試験のデータ

ダイオキシン類(主に2,3,7,8-TCDD, 以下2,3,7,8-TCDDはTCDDと略記)の暴露により試験動物に認められている影響は、ヒトで明らかに認められている影響である塩素痤瘡の他に、生殖発生への影響(受胎率低下, 胎仔死亡率増加, 催奇形性, 仔の精子数減少など), 免疫機能への影響(抗体産生能低下, 遅延型過敏反応の抑制など), 甲状腺への影響, 発がん性などである。

ダイオキシン類の試験動物に対して認められている影響のうち, 主に本資料で取り上げた試験での影響と, その変化の方向を一覧にしたものを表E.3.1に示す。

表 E.3.1 TCDD 暴露により認められる影響と変化の方向

	影響〔変化の方向〕
生殖発生毒性	精子および精子産生への影響〔数量減少, 異常増加〕: 全精巣精子数, 射精精子数, 一日精子産生量, 精巣上体(全体, 頭部/体部, 尾部)精子数, 精子通過率, 精子形態異常 等 雄性生殖器, 副生殖器重量〔減少〕: 精巣重量, 精巣上体重量, 精囊重量, 亀頭陰茎重量, 凝固腺重量, 背部/腹側前立腺重量 等 雄性性ホルモン濃度〔減少〕: 血清テストステロン, アンドロゲン 催奇形性〔異常増加〕: 雌性生殖器形態異常, 水腎症, 口蓋裂 等 歯の異常〔異常増加〕: 歯数の不足, 萌出方向の異常, 円錐歯, 石灰化異常 等 性成熟〔遅延〕: 精巣下降, 包皮分離, 膣開口 等 雄の性行動〔異常増加〕: 雄の性行動の非雄化または雌化 等 生殖・繁殖指標〔異常増加〕: 肛門生殖突起間距離(AGD)縮小, 妊娠までの期間遅延, 性周期異常, 受胎率低下, 胎仔死亡率, 同腹仔数(出生仔数), 出生率, F1雌妊娠動物死亡率 等 成長・その他〔異常増加〕 開眼促進, 離乳遅延 等
免疫毒性	免疫に係わる器官〔萎縮, 細胞数減少〕: 脾臓萎縮, 脾臓細胞数減少, 胸腺萎縮, 総胸腺細胞数減少 免疫細胞(B細胞, T細胞)表現型, サイトカイン〔比率, 量の変化〕: CD3・CD4・CD8, マイトジェン誘導IL-1, IL-2産生抑制 <i>in vitro</i> 免疫反応〔低下〕: 抗体産生能(ヒツジ赤血球(SRBC)への脾臓細胞のプラーク形成(PFC)反応), 遅延型過敏(DTH)反応
甲状腺機能	甲状腺細胞〔異常増加〕: 甲状腺濾胞細胞過形成 甲状腺ホルモン濃度〔減少/異常〕: 血清甲状腺刺激ホルモン(TSH)濃度, チロキシン(T4), トリヨードチロニン(T3)
がん/腫瘍	がん/腫瘍/前腫瘍病変の発生〔発生率増加〕: 肝, 舌, 甲状腺, 鼻甲介/硬口蓋, 肺, 胸腺, 副腎皮質, 皮膚, 乳腺 等
行動への影響	学習能〔遅延〕
その他	塩素痤瘡(動物では面皰発生まで)
各器官における生化学的影響(バイオマーカー)	薬物代謝酵素活性〔増加〕: CYP1A1(タンパク/mRNA), CYP1A1 EROD(肝・肺・皮膚), CYP1A2(タンパク/mRNA), CYP1A2 MROD, CYP1B1 mRNA UGT-1 mRNA(甲状腺ホルモン濃度減少との相関もあり) レチノール(ビタミンA)濃度〔減少〕

3.1 生殖・発生毒性

ダイオキシン類(TCDD)の生殖・発生毒性試験結果を表 E.3.2 および表 E.3.3 に示す。表中の無毒性量または無作用量(NO(A)EL : no observed (adverse) effect level)あるいは最小毒性量または最小作用量(LO(A)EL : lowest observed (adverse) effect level)の判断は、基本的には統計学的有意差を元にしたが、世界保健機関(WHO : World Health Organization)等の信頼のおける機関が耐容一日摂取量(TDI : tolerable daily intake)設定時に判断している NO(A)EL や LO(A)EL がある場合は、それを採用した。

TCDD については、近年、妊娠 15 日前後の母体へ単回投与した場合の仔の生殖器官への影響が感受性の高い試験系として多く検討されている。

表E.3.2 生殖・発生毒性試験結果(妊娠期間中単回投与)

ID	動物種系統	投与方法 溶媒	投与期間	投与量 ng/kg	NO(A)EL: (N) LO(A)EL: (L) ng/kg	影響	出典	TDI 算出に利用した機関
3	Holtzmanラット	経口 ナフ+コーン油	GD15 単回	0, 12.5, 50, 200, 800	12.5 (N) 50 (L)	雄仔AGD縮小(50-) 腹側前立腺含む生殖器重量減少(200-)	Ohsako <i>et al.</i> (2001)	SCF JECFA
5	Holtzmanラット	経口 コーン油/アセトン19/1	GD15 単回	0, 64, 160, 400, 1,000	160 (L)	出生仔率減少, 開眼促進(1,000) 1,4日齢雄仔のAGD縮小, 精囊・腹側前立腺重量減少(160-) 精巣下降遅延(1-2日)(160-)	Mably <i>et al.</i> (1992a)	
6	Holtzmanラット	経口 コーン油/アセトン19/1	GD15 単回	0, 64, 160, 400, 1,000	64 (L)	精巣上体尾部の精子数減少(64-) 精巣一日精子産生量減少(64-)	Mably <i>et al.</i> (1992c)	WHO SCF
7	Holtzmanラット	経口 コーン油/アセトン19/1	GD15 単回	0, 64, 160, 400, 1,000	64 (L)	雄仔性行動非雄化(挿入までの時間増)(64-) 雄仔性行動非雄化(マウント・射精までの時間増)または性行動雌化(160-)	Mably <i>et al.</i> (1992b)	
8	Long Evansラット雄仔	経口 コーン油	GD15 単回	0, 50, 200, 800	50 (L)	開眼促進(50-) 射精精子数減少(50-,ただし有意差ありは800), 性成熟(包皮分離)遅延(200-), 精巣上体の精子数減少(800),	Gray <i>et al.</i> (1997a)	日本 WHO SCF
9	Long Evansラット雌仔	経口 コーン油	GD15 単回 試験1	0, 200, 800, 1,000	200 (L)	vaginal thread(200-)尿道下裂(200-) 陰核裂(800-)	Gray <i>et al.</i> (1997b)	日本 WHO
9-2			GD15 単回 試験2: クロスフォスタリング	0, 1,000 [経胎盤暴露, 経授乳暴露] ①[+,+] ②[+,-] ③[-,+] ④[-,-]		①② : vaginal thread, 尿道下裂, 陰核裂(1,000) ③④ : 上記雌性生殖器形態異常なし 上記エンドポイントの臨界期は経胎盤暴露時にあることが示唆された。		
28	Holtzmanラット	経口 コーン油	GD15 単回	0, 200, 800	200 (L)	血清中T4減少(21日齢仔)(200-), 血清中T4増加(49日齢仔)(800) 21日齢仔UGT1 mRNA増加(200-), CYP1A1 mRNA増加(200-), 雄仔甲状腺(濾胞細胞)過形成(800), 血清TSH増加(800)	Nishimura <i>et al.</i> (2003)	
11	Holtzmanラット	経口 コーン油/アセトン19/1	GD15 単回	0, 250	250 (L)	精巣上体尾部の精子数減少 前立腺相対重量低下	Loeffler & Peterson (1999)	
10	ラット	経口	GD15 単回	0, 200, 800	200 (N)	雄仔の性行動変化(800)	掛山ら (2000)	

13	Holtzmanラット	経口	GD15 単回	0, 12.5, 50, 200, 800	800 (L)	雄仔AGD縮小(800)	Ohsako <i>et al.</i> (1999a)
12	Long Evans ラット	経口	GD15 単回	0, 100, 300, 1,000	300 (N) 1,000 (L)	F1雄の前立腺重量低下, テストステロン濃度低下(1,000) F1雌の子宮および卵巣重量低下(1,000) (F1のAGD, 精子指標, 雌性成熟, 繁殖指標に影響なし, F2以降に影響なし)	米元ら (2001)
29	Long Evans ラット	経口	GD15 単回	0, 12.5, 50, 200, 800	12.5 (N) 50 (L)	出生性比(12.5, 50), 雄性成熟(包皮分離)の遅延(200-), 雌性成熟(膈開口時期)の遅延(800), 腹側前立腺重量の減少(800) (AGD, 精子指標, 精巣重量, 性周期に影響なし)	Yonemoto <i>et al.</i> (2005)
14	Sprague-Dawley ラット	経口 コーン油	GD15 単回	0, 200, 1,000	1,000 (L)	出生仔数の減少(1,000) 30日齢: 雄仔ステロイド合成酵素活性低下, 精巣上体重量低下(1,000) 45日齢: 精巣酵素活性上昇, 血清アンドロゲン濃度低下(1,000)	Cooke <i>et al.</i> (1998)
15	Holtzmanラット	経口 コーン油/アセトン19/1	GD15 単回	0, 1,000	1,000 (L)	GD19雌胎仔生殖器官異常(ミュー管尾部の間充織の肥厚, ミュー管癒合の阻害, ヲルメ管退行の阻害: 永久的な vaginal threadの原因)	Dienhart <i>et al.</i> (2000)
18	Long Evans ラット	経口 コーン油	GD15 単回	0, 1,000	1,000 (L)	精囊重量低下(精囊上皮発生の障害)	Hamm <i>et al.</i> (2000)
16	Long Evans ラット	経口 コーン油	GD8 単回	0, 1,000	1,000 (L)	性成熟(包皮分離)の遅延(約3日), 射精精子数減少, 精巣上体の貯留精子減少, 精巣精子産生減少	Gray <i>et al.</i> (1995)
17			GD15 単回	0, 1,000	1,000 (L)	性成熟(包皮分離)の遅延(約3日), 射精精子数減少, 精巣上体の貯留精子減少, 精巣精子産生減少, 副生殖器縮小, AGDの縮小, 雄仔の性行動の変化	
30	Holtzmanラット雌仔	経口 オリーブ油	GD18 単回	0, 20, 60, 180	60(N) 180(L)	回転かごの行動変化(180) (性周期に影響なし)	Markowski <i>et al.</i> (2001)
19	Syrian ハムスター	経口 コーン油	GD11 単回 (ラットGD15相当)	0, 2,000	2,000 (L)	性成熟(包皮分離)の遅延(約3日), 射精精子数減少, 精巣上体の貯留精子減少	Gray <i>et al.</i> (1995)
20	Syrian ハムスター	経口 コーン油	GD11.5 単回 (ラットGD15相当)	0, 2,000	2,000 (L)	母親生存率減少 F1仔: 膈開口遅延, 性周期の変化, 生殖器形態異常 F1雌: 妊娠動物死亡率増加, 受胎率低下, 出生仔数減少, 離乳率低下	Wolf <i>et al.</i> (1999)
27	C57BL/6N マウス	経口 コーン油	GD6-14のうち単回	0, 3,000, (6,000, 9,000) 12,000, 24,000	3,000 (L)	口蓋裂(3,000-), 水腎症(3,000-)	Couture <i>et al.</i> (1990)
21	ICR(CD-1) マウス	経口 コーン油/アセトン19/1	GD14 単回	0, 15,000, 30,000, 60,000	15,000 (L)	腹側前立腺縮小, 雄仔開眼促進, 雄仔胸腺縮小(15,000-) 精巣上体の精子数減少(30,000-) 凝固腺縮小(60,000)	Theobald & Peterson (1997)

GD : gestational day(妊娠日数).

表E. 3. 3 生殖・発生毒性試験結果(器官形成期投与, 反復投与)

ID	動物種 系統	投与 方法 溶媒	投与 期間	投与量 ng/kg/day	NO(A)EL: (N) LO(A)EL: (L) ng/kg/day	影響	出典	TDI 算 出に利 用した 機関
4	Wistar ラット	皮下 トルエン /DMSO 1/2	交配2週 前(初回 投与)+7 日ごと (維持投 与)	0, 25, 60, 300 ng/kg (初回 投与)+ 0, 5, 12, 60 ng/kg (維持 投与)	25 (L)	雄仔の精子産生影響(血清テストステロン 濃度低下, 精巣上体の精子数低下, 精巣の一日精子産生および精子通 過率の低下, 異常精子割合の増加) と性行動の変化(25-) 母ラット受胎率低下(300)	Faqi <i>et al.</i> (1998)	SCF JECFA UK COT
22	アカゲ ザル	混餌	亜慢性投 与 16.2ヶ月 目と36.3 ヶ月目に 出産, 4ヶ 月間授乳	0, 0.151*, 0.76*	0.151* (L)	学習能(Object learning)低下 (0.151-) 胎仔死亡率増加(0.76)	Schantz & Bowman (1989)	WHO
23	Sprague -Dawley ラット	混餌	慢性投与	0, 1, 10, 100	1 (N) 10 (L)	F1・F2受胎率低下, 一腹仔数減少, 出生率減少, 生存率減少 (10)(100ではF1数が少なかったた めF2以降なし) F0受胎率低下, F0胎仔死亡率増加 (100)	Murray <i>et al.</i> (1979)	
24	CD-1 マ ウス	皮下 DMSO	GD6-15 (10回)	0, 1000, 3,000	1,000 (L)	口蓋裂, 腎形成異常(1,000-) 〔統計未処理〕	Courtney & Moore (1971)	
25	C57B1/6 J DBA/2J マウス			0, 3,000	3,000 (L)	口蓋裂, 腎形成異常(3,000) 〔統計未処理〕		
26	CDラッ ト			0, 500	500 (L)	腎形成異常(500) 〔統計未処理〕		
31	アカゲ ザル	皮下 トルエン /DMSO 1/2	GD20 (初 回投与) +30日ご と出産90 日まで (維持投 与)	0, 30, 300 ng/kg (初回 投与)+ 0, 1.5, 15 ng/kg (維持 投与)	30 (N) 300 (L)	歯数の不足, 萌出方向の異常, 円 錐歯, 石灰化異常(300)	Yasuda <i>et al.</i> (2005)	

*De Vito *et al.* (1995)による計算値.

1) 雄性生殖器, 精子, 性ホルモン, 生殖能への影響

- ・ 「TCDD の経胎盤および経授乳暴露によるラット雄仔への影響 1.アンドロゲン作用への影響」 (Mably *et al.* 1992a)

Holtzman ラットの妊娠 15 日(GD15)に, 64, 160, 400, 1,000 ng/kg のコーン油/アセトン 19/1 (v/v)溶解 TCDD を単回強制経口投与した. 160 ng/kg 以上で雄仔の精巣下降の遅延, 400 ng/kg 以上で雄仔出生後の体重増加抑制, さらに 1,000 ng/kg で雄仔の生存率(%)の減少および開眼促進が認められた. 64 ng/kg では以上の所見は認められなかった. (詳細): 暴露により GD18 から GD21 までの雌仔の血漿テストステロン濃度は明らかに減少した(二元配置分散分析: two-way ANOVA (analysis of variance); $p < 0.05$). 出生後まもなくみられる血漿テストステロン濃度の急増は抑制され(Student の t 検定; $p < 0.05$), またアンドロゲン依存パラメータである肛門-生殖突起間距離(AGD)および頭臀長(CRL: crown-rump length)との比 AGD/CRL も減少した(two-way ANOVA; $p < 0.05$).

生殖機能への影響を検証するため, 雄仔の性成熟を観察した. ここでは雄仔の成長, 身体的発達, アンドロゲン作用(アンドロゲン濃度, アンドロゲン依存の構造および機能など); すなわち精子形成, 精巣組織, 性行動, 授胎率をそれぞれ検査した. 暴露による母体への毒性影響はほとんどなかった. 出生仔への明らかな影響は, 出生率の 8%減少(1,000 ng/kg)(χ^2 検定; $p < 0.05$), 体重の増加抑制, 体重増加量および摂餌量の減少(400, 1,000 ng/kg: 成熟初期には消失)であった.

TCDD による雄出生仔のアンドロゲン作用への影響としては, 母ラットへの 160 ng/kg 以上の投与で, 1 および 4 日齢の雄仔に明らかな AGD 縮小, 精囊および腹側前立腺重量の減少が認められた. これらの臓器重量の減少は幼若期, 性成熟前, 性成熟期, 性成熟後の各時期に認められた. この間, 血漿黄体形成ホルモン濃度は概して影響を受けなかったが, 血漿テストステロンおよび 5α -ジヒドロテストステロン濃度は顕著ではないが減少傾向にあった.

[使用統計解析: 一元配置分散分析(one-way ANOVA)および Fisher の最小有意差(LSD)検定, $p < 0.05$ で有意差あり]

- ・ 「TCDD の経胎盤および経授乳暴露によるラット雄仔への影響 3.精子形成および生殖能への影響」 (Mably *et al.* 1992c)

Holtzman ラットの妊娠 15 日に, 64, 160, 400, 1,000 ng/kg のコーン油/アセトン 19/1 (v/v)溶解 TCDD を単回強制経口投与した. 64 ng/kg 以上で仔ラットの精巣中の精子細胞数の減少, 精巣上体尾部の精子数の減少, 精巣上体重量低下, 精巣上体尾部重量低下等が認められた.

幼若期(32 日齢), 性成熟前(49 日齢), 成熟期(63 日齢), 成熟後(120 日齢)の精巣, 精巣上体, および精巣上体尾部重量が用量相関性のある減少を示した.

1,000 ng/kg では各齢の一日精子産生量は対照群の 57%~74%に減少した。63, 120 日齢の精巣上部尾部の精子数はそれぞれ対照の 25%, 44%に減少したが、精子の運動性、および形状への影響は認められなかった。上記影響の度合いは経時的に減少する傾向にあったが、64 ng/kg 群の 120 日齢においても精巣上部、精巣上部尾部重量および一日精子産生量、精巣上部尾部の精子数には対照に比べ統計学的に明らかな減少が認められた。

経胎盤および経授乳暴露が雄仔の生殖能力に与える影響を検討するために、約 70 および 120 日齢で無処置の雌動物と交配した。授胎率や出生仔の生存率、成長には影響がみられなかったが、これは TCDD 暴露により一日精子産生量や精巣上部尾部の精子数が減少してもなお正常な受精の必要量をはるかに上回る精子が射精されていたためである。

TCDD に起因する精子形成の減少は同時に発生する血漿卵巣刺激ホルモンあるいはアンドロゲン濃度への影響や低栄養によって説明されるものではない。

精子形成抑制の原因を明らかにするためレプトテン期精母細胞/セルトリ細胞比を検査した。経胎盤および経授乳 TCDD 暴露が 49, 63, 120 日齢の細胞比に影響しなかったことから、精子形成抑制はレプトテン期精母細胞から精子への転換における分裂異常や抑制、セルトリ細胞の減少によるものではないことが示唆された。

結論として、TCDD 暴露による精子形成への影響は、授乳期以降よりも出生前後の暴露に対して感受性が高く、最低用量の暴露においても毒性を生じることが明らかになった。

〔使用統計解析：一元配置分散分析および Fisher の LSD 検定, $p < 0.05$ で有意差あり〕

- ・「妊娠中の TCDD 暴露による雄の Long Evans ラットおよびハムスターの生殖機能低下：アンドロゲン活性が正常な出生仔における射精精子数、精巣上部の精子数、副生殖器重量の減少」(Gray *et al.* 1995)

試験 1) Long Evans ラットの妊娠 8 日(主な器官形成期間中)または 15 日(Mably *et al.* (1997c)の用いた日)に、1,000 ng/kg のコーン油溶解 TCDD を単回強制経口投与した。

試験 2) TCDD に対し比較的感受性が低いシリアンハムスターの妊娠 11 日(ラットの GD15 に相当)に、2,000 ng/kg のコーン油溶解 TCDD を単回強制経口投与した。

ラットおよびハムスターの TCDD 投与群に、性成熟(包皮分離)の遅延(約 3 日)、射精精子数減少(58%以上)、精巣上部の貯留精子減少(38%以上)が見られ、精巣精子産生量はあまり影響を受けなかった。さらに GD15 投与ラットには、副生殖器縮小(血清テストステロン、精巣でのテストステロン産生、アンドロゲン受容体レベルに変化なし)が見られた。肛門-生殖突起間距離(AGD)縮小や性行動の変化などの生殖機能に対する阻害はラット雄仔で認められたがハムスターでは認められなかった。

妊娠期の TCDD 暴露によって、副生殖器および精巣上部のテストステロンおよびアン

ドロゲンレセプターレベルは正常であったことから、これらの組織への影響は雄仔のアンドロゲン作用によるものでないことが明らかになった。

試験 1 では、母ラットへの影響は認められなかった。出生仔の生後 22 日 (PND22 post-natal day 22)での生存率が対照群の生存を 100%として GD15 投与の仔で約 22% ($p<0.06$)減少、GD8 投与の仔で約 17%減少した。

試験 1 の仔ラットには体重の有意な減少が認められており、AGD の体重による補正等はなされていない。

[使用統計解析：一元または二元配置分散分析, US EPA メインフレームの統計パッケージ SAS 使用. $p<0.05$ で有意差あり]

- ・「TCDD の妊娠期単回投与による Long Evans ラット雄仔への生殖影響の用量-反応解析」(Gray *et al.* 1997a)

50 ng/kg 以上で雄仔の射精精子数の減少、800 ng/kg ではさらに雄仔の精巣上体尾部の精子数減少、陰茎亀頭重量低下、包皮分離遅延が認められた。

Long Evans ラットの妊娠 15 日(交配日を妊娠 0 日として)に、0, 50, 200, 800 ng/kg のコーン油溶解 TCDD を単回経口投与した。出生仔の授乳中あるいは性成熟直後(49 日齢, 63 日齢)および 15 ヶ月齢での雄仔の検査では、800 ng/kg で成長および生育力(出生仔生存率および体重増加量)が減少し、50 ng/kg 以上で開眼促進、200 ng/kg 以上で性成熟の遅延(包皮分離遅延)が認められた。投与群で腹側前立腺重量および精囊重量の一時的な減少が認められ、精巣上体の貯留精子、陰茎亀頭重量の永続的減少が認められた。射精精子数は、精巣上体尾部または頭部/全体、あるいは影響を受けていない精巣と比べ、800 ng/kg で 45%、200 および 50 ng/kg で 25%減少した(註：有意差が認められたのは 800 ng/kg 群であるが、SCF (2000, 2001)は 50 ng/kg を LO(A)EL として TDI 算出根拠に採用している)。

結論として、妊娠 15 日の 50 ng/kg 投与は、雄仔に開眼促進、射精精子数減少を引き起こし、それ以上の用量では、性成熟(包皮分離)遅延および永続的な精巣上体尾部の精子数の減少を引き起こした。

[使用統計解析：一元配置分散分析, US EPA メインフレームの統計パッケージ SAS ver.6.08 使用. $p<0.05$ で有意差あり]

- ・「妊娠期および授乳期の TCDD 低用量暴露によるラット雄仔への生殖毒性と組織濃度」(Faqi *et al.* 1998)

雌の Wistar ラットを用いて、交配 2 週間前に初回負荷用量を皮下投与し、以降は週 1 回妊娠・授乳期間にわたり、トルエン/DMSO 1:2 (v/v)混液に溶解した TCDD の維持用量を皮下投与した。初回負荷用量は 25, 60, 300 ng/kg, 維持用量は 5, 12, 60 ng/kg とし

た。

GD21 に 1 群につき 3 匹の母ラットの胎仔を検査した。母ラットの肝臓および脂肪中 TCDD 濃度を測定した。出生後、雄仔の成長を観察し、離乳時に肝臓中および精巣中 TCDD 濃度を測定した。生後(PND)70, 170 日に雄仔の生殖への影響を検査した。

(離乳時の雄仔肝臓内 TCDD 濃度はそれぞれ 240, 390, 1,780 ng/kg-tissue, 精巣内濃度は 250, 250, 280 ng/kg-tissue であった。)

投与群において、性成熟前、成熟期の精巣上体尾部の精子数が減少した。一日精子産生量は精子の輸送速度と共に永続的な減少が認められ、これにより精巣上体尾部の精子通過所要時間が増大した。また、投与群雄仔の成熟期に異常精子数増加が認められた。

TCDD25/5, 300/60 ng/kg 群において、マウンティング・挿入までの時間の明らかな増大が認められた。最高用量群の成熟期では血清テストステロン濃度が減少した。同様に最高用量群では核濃縮の増加やルーメン中の細胞残骸の出現を含む永続的な変化が認められた。精子パラメータは他の検証したエンドポイントより感受性が高かった。

母ラットの死亡や体重減少はなく、交尾(mating index)や受胎(fertility index)にも影響はなかったが、最高濃度暴露群の妊娠率(pregnancy index)は明らかに低下した(84%)。胎仔数、性比、出産、仔の体重に変化はなかった。

仔ラットの妊娠(pregnancy index), 交尾(mating index), 授胎(fertility index)への影響は、すべての投与群において見られなかった。

[使用統計解析: 統計プログラム MINITAB: 妊娠(pregnancy index), 交尾(mating index), 受胎・授胎(fertility index), 性比には χ^2 検定, AGD および体長の解析は共変動解析, その他全てのデータには一元配置分散分析(両側 t 検定または Mann-Whitney 検定含む), $p < 0.05$ で有意差あり]

- ・ 「経胎盤および経授乳暴露による TCDD のマウスの雌雄生殖機能発達への影響」(Theobald & Peterson 1997)

ICR(CD-1)マウスの妊娠 14 日に、15,000, 30,000, 60,000 ng/kg のコーン油 : アセトン 19/1(v/v)に溶解した TCDD を単回強制経口投与した。15,000 ng/kg 以上の雄仔について、腹側前立腺重量減少、開眼促進、胸腺重量減少が有意に認められ、さらに 60,000 ng/kg では凝固腺重量減少が有意に認められた。

[使用統計解析: 統計ソフトウェア Statistica 5 使用(手計算の χ^2 検定以外全てに使用)二元配置分散分析, Fisher の最小有意差検定, Kruskal-Wallis 検定および Wilcoxon-Mann-Whitney 検定を含む). $p < 0.05$ で有意差あり]

- ・ 「TCDD の経胎盤および経授乳暴露によるラット雄仔生殖器官の血清アンドロゲンとステロイド合成酵素活性への影響」(Cooke *et al.* 1998)

Sprague-Dawley ラットの妊娠 15 日に、0, 200, 1,000 ng/kg のコーン油溶解 TCDD を単回強制経口投与した。いずれの暴露群でも母ラットに体重の増加抑制が認められ、1,000 ng/kg で明らかな出生仔数の減少が認められた。雄仔の成長は対照群と同じであった。雄仔について、出生後 15, 30, 45, 60, 90, 120 日に、精巣ミクロソーム内およびアンドロゲン作用組織のステロイド合成酵素活性、血清アンドロゲンを測定した。雄仔の酵素活性(3 β -hydroxylase (HSD), 17 β -HSD, 5 α -reductase)低下、精巣上体重量低下、精巣酵素活性上昇、血清アンドロゲン濃度低下が認められた。

(詳細): 1,000 ng/kg群において、30 日齢仔に 17-hydroxylase¹活性低下($p<0.05$)と精巣上体重量低下($p<0.05$)が認められた。45 日齢仔には精巣の 3 β -HSD², 17 β -HSD²および 5 α -reductase³活性の明らかな増大が認められた($p<0.05$)が、反対に血清アンドロゲンは対照群の 1/4 であった($p<0.05$)。その他、90 日齢仔で 17 β -HSD活性が低かった($p<0.05$)が血清アンドロゲンに変化はなく、精巣のステロイド合成酵素にも変化はみられなかった。アンドロゲン作用組織における 5 α -reductase活性も変化がなかった。精巣の組織学的検査では、精子形成について変化は認められなかった。

[使用統計解析:一元配置分散分析および Dunn の多重比較検定(SigmaStat ver.1.0)使用。 $p<0.05$ で有意差あり]

- ・ 「TCDD の母体暴露によるラット雄仔の生殖器官の変化」 (Ohsako *et al.*1999a)

Holtzman ラットの妊娠 15 日に、0, 12.5, 50, 200, 800 ng/kg (溶媒不明)の TCDD を単回強制経口投与し、2, 49, 63 日齢の雄仔を検査した。全ての暴露群で出生仔数、出生時体重、性比への影響はみられなかった。800 ng/kg 群の 2, 49, 63 日齢の雄仔に肛門生殖突起間距離(AGD)の明らかな減少が認められた。前立腺重量はわずかに減少したが、800 ng/kg 暴露の 49 日齢、63 日齢においても精巣、精巣上体重量には変化がなく、さらに 63 日齢の一日精子産生量および貯留精子蔵量にも変化は認められなかった。仔の腹部脂肪中 TCDD 濃度には明らかな増加が認められた。

比較的低用量の TCDD 暴露でも外部生殖器には影響があるが、精巣を含む内部生殖器は感受性が低いことが示唆された。

[使用統計解析:一元配置分散分析, $p<0.05$ で有意差あり]

- ・ 「TCDD の母体への低用量暴露による雄ラットの生殖器官形成の抑制:性成熟前の腹側前立腺中のアンドロゲンレセプターの減少と対照的な II 型 5 α -リダクターゼの mRNA 量の用量依存的増加」 (Ohsako *et al.* 2001)(Mably *et al.* 1992a, 1992b, 1992c)と同様手法での検証)

¹ コルチゾール (糖質コルチコイド)合成酵素

² ステロイド合成酵素

³ 神経ステロイド産生に関与する酵素

Holtzman ラットの妊娠 15 日に、0, 12.5, 50, 200, 800 ng/kg のノナンおよびコーン油溶解 TCDD を単回強制経口投与し、2, 49, 63, 120 日齢の雄仔を検査した。雄仔の 49 日齢および 120 日齢での剖検では、腹部脂肪および精巣中の TCDD 量が明らかに増加したが、仔の体重、精巣または精巣上体の重量に変化は認められなかった。精巣上体尾部の精子数減少については、統計的に有意ではないが、800 ng/kg の投与群でわずかな減少が見られた。120 日齢雄仔の腹側前立腺を含む生殖器重量は、200 および 800 ng/kg で顕著に減少した。さらに、同じく 120 日齢雄仔の肛門-生殖突起間距離(AGD)の減少が 50 ng/kg 以上の群で顕著に認められたが、血清中テストステロン、黄体形成ホルモン(LH : luteinizing hormone)濃度には用量依存性が認められなかった。

RT-PCR 法により、生後 49 日の腹側前立腺において 5α -リダクターゼ II 型(5α R-II) の mRNA レベルの増加およびアンドロゲン受容体(AR : androgen receptor)の mRNA レベルの減少が用量依存的に認められた。精子指標および精巣の病理組織学的所見には 800 ng/kg までの TCDD 投与の影響は認められなかった。これらのことから、TCDD は、精巣や他の内部生殖器よりも外部生殖器および腹側前立腺の発生に大きく影響することが示唆された。さらにまた、TCDD 暴露による腹側前立腺サイズの縮小は、性成熟前においてアンドロゲン受容体の発現が不十分なことによって生じた腹側前立腺のアンドロゲンへの反応が減少することによる可能性がより強く示された。

[使用統計解析 : Stat View ver.5.0 (一元配置分散分析 : 後智恵検定として Dunnett 検定, AGD データに使用). $p < 0.05$ で有意差あり]

- ・ 「経胎盤および経授乳暴露によるラット雄仔生殖器発生への TCDD および p,p' -DDE の相乗影響」(Loeffler & Peterson 1999)

Holtzman ラットの母体にコーン油:アセトン 19:1(v/v)に溶解した各試料の経口投与後、PND 21(離乳期)、PND 32(性成熟前)、PND 49(成熟期)、PND 63(成熟後)の雄仔を検査した。

①GD14-18 に溶媒のみ、②GD15 に 250 ng/kg の TCDD、③GD14-18 に 1×10^8 ng/kg(100 mg/kg)の DDE、④GD15 に 250 ng/kg の TCDD および GD14-18 に 1×10^8 ng/kg(100 mg/kg)の DDE(②+③)

TCDD、DDE の同時暴露において前立腺アンドロゲン受容体の免疫染色により、両物質による影響の特性パターンが個別に示され、PND21 の前立腺重量に対して同時暴露は両物質の個別の作用を増強することが示された。

精巣上体尾部の精子数は TCDD と DDE の個別暴露により減少したが、同時暴露による減少の方がより大きかった(肛門-生殖突起間距離、成熟齢、一日精子産生量、精巣および副生殖器重量、前立腺アンドロゲン制御遺伝子転写量はそれぞれの化合物の高用量暴露では影響を受けるが、本試験の用量では影響を受けることはない)。DDE 暴露群

および TCDD+DDE 暴露雄仔の PND13 に乳頭形成が認められた。血清アンドロゲン濃度はすべての暴露群で違いがなかった。

結論として、ラットの前立腺発生は TCDD, DDE それぞれの物質に対し感受性が高く、また、これらの物質は互いの影響を増大させる可能性があることが示された。

〔使用統計解析：統計ソフトウェア StatSoft 使用(正規分布データには多変数分散分析 MANOVA: multivariate analysis of variance, 多重比較には Fisher の LSD で後智恵解析, ノンパラメトリックデータ解析には Kruskal-Wallis 検定を使用). $p < 0.05$ で有意差あり〕

・「Long Evans 母ラットの TCDD 暴露による仔ラットの体内負荷量」(Yonemoto *et al.* 2005)

Long Evans ラットの妊娠 15 日に、0, 12.5, 50, 200, 800 ng/kg のコーン油溶解 TCDD を単回経口投与した。12.5 ng/kg および 50 ng/kg の投与群で有意な出生性比の変化が見られたが、高用量群においては出生性比に異常は見られなかった。雄性成熟(包皮分離)の遅延が 200 ng/kg 以上の群で、雌性成熟(陰開口時期)の遅延が 800 ng/kg の群で有意に認められた。また、49 日齢において、用量依存性のある精囊および腹側前立腺の重量の減少が見られ、800 ng/kg の群で腹側前立腺重量の減少は有意であった。この用量における、妊娠 16 日の母ラットおよび胎仔ラットの体内負荷量は、それぞれ 290 および 52 ng/kg であった。

AGD, 精子指標, 精巣重量, 性周期への影響は、全群で認められなかった。

〔使用統計解析：生殖に関する指標には χ^2 検定, 性成熟に関しては Wilcoxon の順位和検定, 生殖器官重量に関しては Dunnett の多重比較検定. $p < 0.05$ で有意差あり〕

2) 性行動への影響

・「TCDD の経胎盤および経授乳暴露によるラット雄仔への影響 1.成熟後の性行動および黄体形成ホルモン分泌への影響」(Mably *et al.* 1992b)

Holtzman ラットの妊娠 15 日に、64, 160, 400, 1,000 ng/kg のコーン油/アセトン 19/1 (v/v)溶解 TCDD を単回強制経口投与し、雄仔の性行動の二型化(中性化)作用を 60, 75, 115 日齢に検査した。

暴露雄仔を対照群の雌と同ケージに入れたところ、マウント, 挿入, 射精までの時間は用量に応じて著しく増大し、それぞれ用量が 160 ng/kg, 64 ng/kg, 160 ng/kg 以上で統計的な有意差が認められた。

暴露によりマウント, 挿入の回数はわずかに増加し、高用量側の 3 群では交尾速度[(マウント+挿入)/min] は明らかに減少した。射精後のインターバルは最高暴露用量群でわずかに増加したがほとんど影響がなかった。

性行動の検査では暴露母体の雄仔を去勢し、6 週間後に雌型の性行動(ロードーシス)を検査した。最初にエストラジオールベンゾエートを与え、プロゲステロンを投与した

後、雄は他の正常な雄のマウントに対し、用量相関性のロードーシス率およびロードーシス強度の増加を示した。これらの影響はそれぞれ用量が 160 ng/kg および 400 ng/kg 以上で統計的有意差が認められた。

出生前後の TCDD 暴露が黄体形成ホルモン(LH)分泌制御および性的中性化への影響を検証するため、卵巣ステロイドに対する視床下部/下垂体軸の LH ホルモン分泌応答性を検査した。エストラジオールベンゾエートを与えた性腺摘出後の非暴露の雌は、プロゲステロン注射によって血漿 LH 濃度の急増が認められた。同様に処理された雄では血漿 LH 濃度はプロゲステロンの影響を受けなかった。出生前後に TCDD 暴露を受けた後去勢した雄にエストラジオールベンゾエートを与え、プロゲステロンを投与したところ、TCDD の高用量側の 2 暴露群で統計的に有意な用量相関性の血漿 LH 濃度の上昇が認められた。

したがって、経胎盤および経授乳による TCDD の低用量暴露により雄仔は非雄化し、雌化することが明らかになった。

これらの影響は TCDD の摂餌量減少や成熟後の若干の血漿アンドロゲン濃度低下、非特異的な自発運動量の変動していた可能性、ペニスの性刺激への感受性が低下していた可能性により生じたのではなく、性行動の異常および LH 分泌は全ての TCDD 排泄後(肝臓の ethoxyresorufin-O-deethylase: EROD 活性の抑制により明らか)に発生した。

経胎盤および経授乳による TCDD 暴露は性分化に影響することが明らかになった。

[使用統計解析：一元配置分散分析(Fisher の LSD 検定), $p < 0.05$ で有意差あり]

- ・ 「雄ラットの性行動に対する 2,3,7,8-四塩化ダイオキシンの経胎盤および経母乳暴露による影響」(掛山ら 2000)

妊娠 15 日のラットに 200 または 800 ng/kg の TCDD を経口投与し、出生雄仔の性行動について生後 87 日と 97 日に観察を行った。暴露群でマウント数、挿入数が有意に減少したがマウント、挿入および射精までの時間には影響が認められなかった。

[統計解析手法の記載なし]

3) 雌性生殖器への影響

- ・ 「低用量 TCDD の経胎盤暴露による Long Evans ラット雌仔の生殖発生への影響」(Gray *et al.* 1997b)

200, 800, 1,000 ng/kg での TCDD の GD15 の母体投与(胎盤経由)により雌仔の生殖器形態に変異が引き起こされる。

試験 1)用量-反応試験：Long Evans ラットの妊娠 15 日に、0, 50, 200, 800 ng/kg のコーン油溶解 TCDD を単回強制経口投与した。雌仔において 800 ng/kg で膣開口の遅延、200 ng/kg で 27%, 800 ng/kg で 92%の永続性の vaginal thread が認められた。(これらは、

性成熟前の発達での卵巣機能の異常，すなわち，血清中エストラジオール濃度の異常や，1,000 ng/kg 群の生後 21 日または 28 日の仔にみられた卵巣でのエストラジオール産生の減少によるものではないと考えられる．さらに，部分的または全部分の陰核裂が 200 ng/kg 群で 10%，800 ng/kg 群で 60%に認められた．200 ng/kg 以上ではさらに尿道裂 (urethral slit)の長さの増加，尿道開口-陰核距離の増加，尿道開口-膣開口部距離の縮小が認められた．妊娠率は正常で，800 ng/kg では妊娠までの時間の遅延が認められた．20 ヶ月齢での剖検時に，TCDD 投与群では生殖器系の病理組織学的変化も認められた．

試験 2)暴露群 2 群に 1,000 ng/kg を投与し，溶媒投与群 2 群の出生仔とのクロスフォスタリング(里子)により，経胎盤暴露と経授乳暴露の影響を分けて雌仔への影響を検討したところ，以下の結果が得られた(－：暴露なし，＋：暴露あり，＋/－：暴露ありまたはなし)．

〔経胎盤暴露＋，経授乳暴露＋/－〕の場合，vaginal thread (頻度 90～100%)および陰核裂または尿道下裂(頻度 35%)の雌仔生殖器形態異常が認められた．

〔経胎盤暴露－，経授乳暴露＋/－〕の場合，異常は認められなかった(0%)．

このように，経授乳暴露による影響は認められず，経胎盤暴露により雌仔の生殖器形態異常が引き起こされた．

〔使用統計解析：GLM PROC (GLM procedure)の一元配置分散分析(クロスフォスタリング試験では二元配置分散分析)，US EPA の統計パッケージ SAS ver.6.08 使用． $p<0.05$ で有意差あり〕

- ・ 「TCDD の妊娠期暴露によるラット膣部の発生異常」 (Dienhart *et al.* 2000)

Holtzman ラットの妊娠 15 日に，1,000 ng/kg のコーン油/アセトン 19/1(v/v)溶解 TCDD を単回強制経口投与した．妊娠 18，19，20，21 日に雌仔の組織学的検査を行ったところ，暴露後 4 日である妊娠 19 日には膣部形態に影響が認められた．胎仔のミューラー管尾部の間充織細胞が肥厚し，その結果，通常出生前に完結するはずのミューラー管癒合の阻害につながった．さらに暴露による間充織の増大とミューラー管癒合阻害によってウォルフ管退行阻害が生じた．TCDD の経胎盤および経授乳期暴露は永続的な vaginal thread をもたらしことが示唆された．

〔使用統計解析：二元配置分散分析， $p<0.05$ で有意差あり〕

- ・ 「TCDD の妊娠期暴露によるハムスター雌仔生殖機能への重大な影響」 (Wolf *et al.* 1999)

Syrian ハムスターの妊娠(GD)11.5 日に，2,000 ng/kg のコーン油溶解 TCDD を単回経口投与した．母ハムスター(F0)の生存率，体重，受胎率，出生仔数に影響は認められなかった．F1 では体重の約 30%の永続的減少，膣開口の遅延($p<0.0001$)，性周期に変化が認められた．

F1 の雌を無処置の雄と交配して得られた妊娠 F1 動物において、暴露群の 38%が近々の時期に死亡し、着床数(暴露群 5.1: 対照群 11.3)および出生仔数(暴露群 2.7: 対照群 8.7)が減少した。F2 では離乳期までの生存率が大きく減少した(暴露群 15%: 対照群 78%)。F1 ではほとんどの雌に外部生殖器の異常(陰核の完全分裂)が認められたが、GD15 または GD8 に 200~1,000 ng/kg で暴露されたラットで認められているような vaginal thread は観察されなかった。

F0 (母ハムスター)に影響が認められなかった F1 の経胎盤および経授乳暴露により、雌仔の成長、繁殖機能、生殖器形態に悪影響を及ぼすことが明らかになった。また、その影響は F1, F2 の 2 世代にわたって生じることが示された。

[使用統計解析: GLM PROC の二元配置分散分析, US EPA ネットワーク内統計パッケージ SAS 使用. カテゴリーデータには χ^2 検定または Fisher の正確検定を使用. $p < 0.05$ で有意差あり.]

4) 次世代以降への影響

- ・ 「TCDD の混餌投与によるラット三世代繁殖試験」(Murray *et al.* 1979)

Sprague-Dawley ラットに TCDD を 0, 1, 10, 100 ng/kg/day の用量で混餌投与した。交配前 90 日間投与した F0 世代の動物(雌雄)には毒性徴候は認められなかった。100 ng/kg/day 群の F0 世代ラットの受胎率および新生仔の生存率が明らかに低下した。この影響により 100 ng/kg/day 群では、次世代以降の試験継続が妨げられた。10 ng/kg/day 群では、F1 および F2 世代の受胎率が明らかに低下したが、F0 世代では認められなかった。その他に、10 ng/kg/day 群で同腹仔数、出生率(出生仔数/着床数)、出生後の生存率の低下、成長の遅延が認められた。1 ng/kg/day 群のどの世代にも、受胎率、同腹仔数、出生後の体重に影響は認められなかった。1 ng/kg/day 群では出生仔の生存率にも影響は認められなかった。

TCDD の投与による、ラットへの三世代での生殖影響は、10 ng/kg/day および 100 ng/kg/day で明らかに起こり、1 ng/kg/day では引き起こされないことが示された。

[使用統計解析: 繁殖に関する指標(受胎率, 生存率等)には Fisher の正確確率検定, 離乳率には Haseman & Hoel の変法による Wilcoxon 検定, 体重, 摂餌量には一元配置分散分析および Dunnett 検定使用. $p < 0.05$ で有意差あり]

- ・ 「妊娠期 TCDD 投与ラットの多世代影響」(米元ら 2001)

Long Evans ラットの妊娠 15 日に、0, 100, 300, 1,000 ng/kg の TCDD を単回経口投与した。F1 仔を離乳時に剖検し、残りの F1 仔(雌雄各 2 匹/腹)の生殖影響を検査し、生殖能検査により得られた F1 妊娠動物から F2 得、同様に F2, F3 を得て、F4 の離乳まで観察した。

F1 の 1,000 ng/kg 群に雄仔前立腺重量の低下，テストステロン濃度の低下，雌仔の子宮および卵巣重量の低下が認められた。

F1 の AGD，精子指標(精子検査結果)，雌性成熟(膻開口時期，性周期)，繁殖指標(交尾率，交尾成立までの日数，F1 母ラットの妊娠日数，出産率および着床数)に影響は認められなかった。F2 以降の影響は認められなかった。

[統計解析手法の記載なし]

- ・ 「TCDD の経胎盤および経授乳暴露による生後の精囊上皮発生への影響」(Hamm *et al.* 2000)

Long Evans ラットの妊娠 15 日に，1,000 ng/kg のコーン油溶解 TCDD を単回強制経口投与し，PND15，25，32，49，63，120 の雄仔を検査した。

PND32 まで精囊重量に明らかな減少はみられず，PND25 の精囊のアンドロゲン受容体の m-RNA 発現は対照群と変わりなかった。TCDD 暴露により精囊上皮の分枝および分化が抑制された。対照群の上皮細胞は細長い円柱形で比較的豊富な細胞質をもつが，暴露群の細胞は丸い核を持ち，細胞質も少なかった。増殖核抗原を免疫学的局在決定すると，対照群では未分化の基底上皮細胞内に局限していたが，暴露群では基底細胞および管腔上皮細胞内のいずれにも存在していた。

TCDD 暴露による Long Evans ラットの精囊の発生異常は上皮発生の著しい阻害に関連していることが示唆された。

[使用統計解析：Stat View ver.4.5 (一元配置分散分析：後智恵検定として Fisher の PLSD 検定)， $p < 0.05$ で有意差あり]

5) 催奇形性

- ・ 「2,4,5-T (2,4,5-トリクロロフェノキシ酢酸)および TCDD の催奇形性試験」(Courtney & Moore 1971)

CD-1，C57B1/6J，および DBA/2J マウスの妊娠(GD) 6 日から 15 日に，DMSO に溶解した 0，(1,000，) 3,000 ng/kg の TCDD を 1 日 1 回皮下投与した。同様に，ラット(CD) には 500 ng/kg を投与した。出生前の胎仔検査(CD-1 マウス：GD17，C57B1/6J・DBA/2J マウス：GD18，CD ラット：GD20 に剖検)の結果，マウスの投与群胎仔に口蓋裂および腎形成異常，ラットの投与群胎仔に腎形成異常が認められた。

[使用統計解析：同腹仔を試験単位として，5 腹仔より少ない場合はサンプルサイズ不十分とした。平均は同腹仔ごとに行い次に同腹仔間で行った。Mann Whitney の U 検定および χ^2 検定を使用した。]

- ・ 「TCDD の暴露による C57BL/6N マウスの水腎症誘導における感受性のピーク期間の特

定」(Couture *et al.* 1990)

C57BL/6N マウスの口蓋裂に関する臨界期(critical window)が特定されている。

腎臓における奇形発生期間の特定のため、C57BL/6N マウスの妊娠(GD) 6, 8, 10, 12, 14 日に、0, 3,000, (6,000, 9,000,)12,000, 24,000 ng/kg のコーン油溶解 TCDD を単回強制経口投与した。GD18 に全ての母マウスの胎仔について、水腎症と口蓋裂の有無を検査した。母マウスの肝臓重量(対体重比)は全ての日において対照群に比べ有意に高かったが、体重増加率には影響がなかった。胎仔死亡率は、GD6 の 24,000 ng/kg 投与群のみ対照群に比べ増加した。胎仔体重には対照群と投与群で明らかな差が認められなかった。口蓋裂の発生率は GD6~12 の何れかの投与により用量相関的に増大し、硬口蓋分離が誘導される critical window は GD12 と同定された。全ての用量で水腎症が認められ、3,000 ng/kg 以上の用量での GD12 以前の暴露における発生率は 100%に近かった。GD14 の投与では、全ての用量で水腎症の発生率と程度が減少した。それぞれの暴露日において腎臓の傷害の程度に用量相関性があったが、GD6 から GD12 での程度は同じであった。TCDD への口蓋の感受性が GD6 から GD12 の期間で徐々に増大するのに対して、水腎の発生については違いがなかったことになる。また、GD14 の投与では、TCDD に対する泌尿器系の感受性があまり高くないことが示唆された。

[使用統計解析:分散解析には Kruskal-Wallis 検定, 用量-反応の傾向検定には Jonckheere の検定(これにより有意差が認められた場合の 2 群間の比較は Mann-Whitney の U 検定)]

6) 甲状腺への影響

- ・ 「TCDD の妊娠期および経授乳期暴露により誘導されたラットの甲状腺過形成」(Nishimura *et al.* 2003)

TCDD に感受性の高い Holtzman ラットの妊娠(GD)15 日に、0, 200, 800 ng/kg のコーン油溶解 TCDD を単回経口投与した。21 日齢および 49 日齢仔について甲状腺機能に関するパラメータを検査した。血清中チロキシン(T4)レベルは、21 日齢の両暴露群で減少したが、49 日齢の 800 ng/kg 群では増加した。血清中甲状腺刺激ホルモン(TSH)レベルは 21 日および 49 日の 800 ng/kg 群で明らかに増加し、特に雄仔では対照群および 200 ng/kg 群の 2 倍以上に増加した。病理組織学的検査および免疫染色により、49 日齢の 800 ng/kg 群で甲状腺過形成が観察され、増殖細胞核抗原(PCNA: proliferating cell nuclear antigen)陽性の甲状腺濾胞細胞の著しい増加(特に雄仔において)が認められた。

UDP-glucuronosyltransferase (UGT-1) mRNA レベルは 21 日齢の両暴露群で明らかに増加したが、49 日齢では対照群と同レベルであった。一方、肝 CYP1A1 mRNA レベルは 21, 49 日齢の両暴露群で明らかに増加した。

低用量 TCDD の周産期投与により仔の甲状腺の形態および機能に影響を及ぼし、視床下部-下垂体-甲状腺軸の負のフィードバック作用を伴う甲状腺の過形成を誘導すること

が示された。

[使用統計解析: Stat View ver.5.0 (一元配置分散分析: 後智恵検定として Scheffe の検定, 雌雄間の比較は Student の t 検定使用), $p < 0.05$ で有意差あり]

7) 神経発生毒性

- ・ 「低レベル TCDD への周産期暴露による運動促進のオペラント反応の変化とベンチマーク用量の決定」(Markowski *et al.* 2001)

Holtzman ラットの妊娠 18 日に, 0, 20, 60, 180 ng/kg の TCDD を単回経口投与したところ, 雌仔における回転かごの行動変化(走る機会の獲得数の減少, レバーへの反応速度の減少, 総回転数の減少)に用量-反応関係が見られ, 180 ng/kg の群で統計的に有意であった。用量-反応関係からベンチマークドーズを計算すると, 走る機会の獲得数の減少についての ED₁₀ (10%effect dose)は 10.13 ng/kg (95%信頼下限は 5.77 ng/kg), ED₀₁ (1%effect dose)は 0.98 ng/kg (95%信頼下限は 0.83 ng/kg)であり, 総回転数の減少についての ED₁₀ は 7.32 ng/kg (95%信頼下限は 5.41 ng/kg), ED₀₁ は 0.71 ng/kg (95%信頼下限は 0.60 ng/kg)であった。性周期への影響は全群で認められなかった。

[使用統計解析: 一元配置分散分析, Newman-Keuls の多重範囲検定, $p < 0.05$ で有意差あり]

8) アカゲザルにおける影響

- ・ 「周産期の TCDD 暴露によるサルの学習」(Schantz & Bowman 1989)

TCDD は母体の脂肪組織に蓄積し, 妊娠期および授乳期に発達する仔の臓器へ移行する。構造的および毒性学的に TCDD と同様である PCB 類の周産期暴露による, 長期の認識傷害の報告がある。近年の研究では, 周産期に TCDD 暴露されたサルは 2 つの認識系列, すなわち逆転学習(RL: reversal learning)弁別および遅延空間交換(DSA: delayed spatial alternations)の試験が行われる (RL は解析(数値)的に影響が検出されるのに対し, DSA はそうでない)。RL は単純な空間逆転テストのシリーズからなる試験で, 関連性のない信号としての色および形状の空間的逆転の予備訓練をした後, 色の逆転, 形状の逆転についてテストする。TCDD 暴露されたサルは, 形状逆転の学習遅延を示した。この障害は過度訓練(overtraining)を行った後の最初の逆転テストにおいて顕著であった。空間または色の逆転テストについては群間に差がなかった。しかしながら, TCDD 暴露されたサルが個々に空間逆転の学習に要した試行回数は, TCDD の体脂肪中濃度と明確な正の関連性(positively correlated)が認められた。逆に, 色の逆転の学習に要した試行回数は TCDD の体脂肪中濃度とは関連性がなかった。

[使用統計解析: RL テスト結果には三元配置反復測定分散分析(three-way repeated measures ANOVA), DSA テスト結果の正解率および応答潜時には四元配置反復測定分散

分析, さらに RL テスト DSA テストの両方に後智恵検定で相互関係の解析を行った.
[$p < 0.05$ で有意差あり]

- Rier *et al.* (1993)によるアカゲザルを用いた試験

アカゲザルを用いた子宮内膜症の発生率を観察した試験データについては, WHO-IPCS (1998)の TDI 設定に参照されているが, 飼育条件を含めた技術面の不備が指摘されていることから, 日本の TDI 設定時(環境庁&厚生省 1999)には試験の信頼性が不十分であるとされ, TDI 設定には用いられていない. したがって, 本資料ではデータの記載を行わなかった.

- 「TCDD の妊娠期および経授乳期暴露によるアカゲザルの歯の発達への影響」(Yasuda *et al.* 2005)

アカゲザル母体に, トルエン/DMSO 1:2 (v/v)混液に溶解した 0, 30, 300 ng/kg の TCDD を妊娠 20 日に皮下投与し, 以降は, 体内負荷量を維持するために, 初回の 5%の TCDD 皮下投与を 30 日ごと, 出産 90 日まで繰り返した. 胎盤および授乳を介して TCDD に暴露した仔の歯の発達影響を調べた.

0 および 30 ng/kg の群では, 歯の異常は見られなかったが(それぞれ $n=17, 15$), 300 ng/kg の群では, 歯数の不足, 萌出方向の異常, 円錐歯, 石灰化異常などが見られた(17 中 10 例).

[使用統計解析: 分散分析, Fisher の正確確率検定, $p < 0.05$ で有意差あり]

3.2 免疫毒性

TCDD の免疫毒性試験結果概要を表 E.3.4 に示す。NO(A)EL または LO(A)EL の表記基準は 3.1 と同様である。

表 E.3.4 免疫毒性試験結果

ID	動物種 系統	投与方法 (溶媒)	投与 期間	投与量 ng/kg	NO(A)E L: (N), LO(A)EL : (L) ng/kg	影響	出典	TDI 算 出に利 用した 機関
101	Holtzman ラット	経口 (コーン油+ ナ)	GD15 単回	0, 12.5, 50, 200, 800	12.5 (N) 50 (L)	雄仔生後 5 日の胸腺中 CYP1A1 mRNA 誘導 (以降徐々に減 少)(50-)	Nohara <i>et al.</i> (2000)	WHO 日本 SCF
102	F344 ラ ット	経口 (コーン油)	GD14 単回	試験 1) 0, 3,000	3,000	仔の遅延型過敏(DTH)反応の抑 制(17 週齢雌雄)	Gehrs <i>et al.</i> (1997)	
102 -2	試験 2) 0, 1,000			1,000	雄仔の遅延型過敏(DTH)反応の 抑制: 「経胎盤+経授乳」暴露(5 ヶ月齢)で明らか。「経胎盤」 「経授乳」のみの影響は同程度 胸腺 CD3 ⁺ /CD4 ⁺ CD8 ⁺ , 胸腺 CD3 ⁺ /CD4 ⁺ CD8 ⁺ 比率の変化(1-3 週齢), 変化の程度: 「経胎盤+経 授乳」> 「経授乳」> 「経胎盤」 暴露の順			
103	F344 ラ ット	経口 (コーン油)	GD14 単回	0, 100, 300, 1,000	100 (L)	仔の遅延型過敏(DTH)反応の抑 制 雌: 14 ヶ月齢(300-) 雄: 14 ヶ月齢(100-), 4 ヶ月齢 (1,000)	Gehrs & Smialo wicz (1999)	
105	Wistar ラット	混餌 (仔へは 授乳経 由暴露)	分娩後 1 日から 18 日間	用量: 11, 55, 280 ng/kg-bw/day (混餌濃度 100, 500, 2,500 ng/kg, 総摂餌 量約 1.5 kg から算 出。トータル 200, 1,000, 5,000 ng/kg-bw)	11 ng/kg/day (L)	130 日齢雄仔の抗体産生能の抑 制 (<i>in vitro</i> での T 細胞依存・非依存 反応, マイトジェン誘導 IL-1, IL-2 産生抑制)	Badesh a <i>et al.</i> (1995)	
104	B6C3F1 マウス	腹腔内 (コーン油) ³ H-TCD D	単回 投与 24 時間後 に臓器 抽出	0, 5, 10, 25, 50, 100, 500, 1,000, 5,000	10 (N) 25 (L)	抗体産生能(ヒツジ赤血球 SRBC へ の脾プラーク形成細胞 PFC 反 応)低下(100-) CYP1A1 mRNA 増加(25-) CYP1A2 mRNA 増加(1,000-) EROD 活性上昇(100-)	Narasi mhan <i>et al.</i> (1994)	
106	B6C3F1 マウス	経口 (コーン油)	単回	0, 1, 5, 10, 50, 100	5 (N) 10 (L)	Hong Kong influenza virus 感染に よる致死率の増加(10-)	Burleso n <i>et al.</i> (199 6)	

- ・ 「TCDD の周産期低用量暴露によるラットの免疫器官への影響」 (Nohara *et al.* 2000)

Holtzman ラットの妊娠 15 日に, 0, 12.5, 50, 200, 800 ng/kg の TCDD を単回経口投与し, 出生雄仔の主要免疫器官(胸腺, 脾臓)への影響を離乳期(PND21), 性成熟前(PND49), 成熟後(PND120)について CYP1A1 mRNA 誘導量(AhR 活性のマーカー)を測定し検証した.

PND21 の 800 ng/kg 群の雄仔の胸腺および脾臓中 TCDD 濃度はそれぞれ 0.102, 0.0627 ng/kg-tissue で, それ以降は減少した. PND5 での 50~800 ng/kg 群の胸腺中 CYP1A1 mRNA の誘導が用量依存的に認められた. PND21 および 49 で誘導量は徐々に減少した. 脾臓中の CYP1A1 mRNA 誘導は非常に弱かった. 胸腺では CD4 および CD8 分子で定義された細胞の数や細胞密度の reproducible change は認められなかった. 脾臓では PND49 の 12.5~800 ng/kg 群で脾細胞数が用量依存的に減少したが, PND21 および 120 では細胞に異常は認められなかった.

従って, 出生前後の TCDD 低用量暴露は思春期前後の脾臓にみられるように免疫器官に明らかに影響するが, AhR 依存の遺伝子発現とは無関係である可能性が高いことが示された.

[使用統計解析: Scheffe の検定による分散分析, $p < 0.05$ で有意差あり]

- ・ 「TCDD の F344 ラット免疫系への影響 II. 仔および成獣への影響」 (Gehrs *et al.* 1997)

筆者らの研究により胎盤経由で TCDD 暴露された胎仔および新生仔の胸腺細胞に変異を引き起こすことが示された. 変異の持続性や機能的意義を決定するために本試験が行われた.

[試験 1] F344 ラットの妊娠 14 日に, 3,000 ng/kg のコーン油溶解 TCDD を単回経口投与した. 周産期暴露した動物の胎仔および同齢の無処置対照動物の免疫機能を, 14~17 週齢で検査した. 臓器重量および脾の表現型の検査により, TCDD 暴露による脾臓相対重量(体重比)の増加, 胸腺相対重量(体重比)の減少, 脾臓における CD3⁺/CD4⁻CD8⁻細胞比率の減少が雌雄で認められた. ウシ血清アルブミン(BSA: bovine serum albumin)への遅延型過敏反応(DTH)の抑制が, 暴露群の雌雄仔に認められた. T 細胞および B 細胞マイトジェンへのリンパ増殖反応(LP), およびヒツジ赤血球(SRB)細胞への抗体反応については, 雌仔での PWM (pokeweed mitogen)への LP の抑制以外は影響がなかった.

[試験 2] 妊娠 14 日の F344 ラットに, 0, 1,000 ng/kg のコーン油溶解 TCDD を単回強制経口投与した. 出生後 1 日に, TCDD 暴露経路について「経胎盤のみ」「経授乳のみ」「経胎盤および経授乳」暴露および「対照」の群を作成するため, 出生仔をクロスフォスターリング(里子保育)した. 1, 2, 3 週齢で, 仔の臓器重量, 胸腺および脾細胞の表現型の検査, 5 ヶ月齢の雄仔の DTH 反応を検査したところ, 検査期間全ての雌雄の仔に肝臓の相対重量(体重比)の増加, 胸腺 CD3⁺/CD4⁻CD8⁻細胞比率の減少, 胸腺 CD3⁺/CD4⁻CD8⁺細胞比率の増加が認められた. 影響の大きさは暴露経路に関連し, すなわち,

「経胎盤+経授乳」>「経授乳」>「経胎盤」暴露の順であった。雄仔におけるBSAへのDTH反応の明らかな抑制は、「経胎盤+経授乳」暴露群で認められた。

これらの結果より、TCDDのラット周産期暴露による仔への免疫影響は、成熟期まで継続することが示唆され、DTH反応の抑制はラットのTCDD-誘導免疫毒性における感受性の高いバイオマーカーと考えられる。

〔使用統計解析：Scheffeの検定による分散分析， $p<0.05$ で有意差あり〕

- ・ 「TCDDの周産期暴露によるF344ラットの遅延型過敏症反応の永続的抑制」(Gehrs & Smialowicz 1999)

F344ラットの妊娠14日に、0、100、300、1,000 ng/kgのコーン油溶解TCDDを単回強制経口投与した。仔の生後4ヶ月および14ヶ月における遅延型過敏反応を検査し、100 ng/kg以上で遅延型過敏症(DTH)反応の抑制(雌は300 ng/kg以上の14ヶ月齢、雄は14ヶ月齢の100 ng/kg以上および4ヶ月齢の1,000 ng/kg投与群でみられ、用量依存的反応)が認められた。

〔使用統計解析：一元配置分散分析，後智恵解析としてDunnettの多重比較 t 検定， $p<0.05$ で有意差あり〕

- ・ 「TCDDの授乳経路暴露によるラットの異物に対する免疫毒性影響」(Badesha *et al.* 1995)

分娩したWistarラットに、分娩後1日から18日間、0、100、500、2,500 ng/kgの混餌によるTCDD投与を行った。授乳経路暴露された雄仔の130日齢時に、抗体産生能の抑制(*in vitro*でのT細胞依存・非依存反応，サイトカイン(IL-1, IL-2: interleukin)産生の抑制)が認められた(130日齢の雌仔には、雄仔の体重が対照群と同じ回復をした一方、体重増加抑制が認められた)。

〔使用統計解析：統計プログラムMINITAB：ノンパラメトリック検定としてMann-Whitney検定〕

- ・ 「TCDD誘導CYP1A1およびCYP1A2遺伝子発現および免疫毒性でのB6C3F1マウスの相対的感受性」(Narasimhan *et al.* 1994)

B6C3F1マウスに、5、10、25、50、100、500、1,000、5,000 ng/kgのコーン油溶解³H-TCDDを単回腹腔内投与した。投与後24時間に臓器を採取し、誘導されるCYP1A1群についてmRNAレベルおよびエトキシレゾルフィンO-脱エチル化(EROD)活性レベルを解析し、さらに抗体産生能をヒツジ赤血球(SRBC)への脾臓細胞のプラーク形成(PFC)反応で解析した。これらは明確な用量依存性を示し、PFC反応およびEROD活性は投与量100 ng/kg以上、mRNAレベルについてはCYP1A1が25 ng/kg以上、CYP1A2が1,000 ng/kg以上でそれぞれ有意差($p<0.05$)が認められた。

[使用統計解析：CYP1A 群 mRNA レベル，免疫毒性，Ah 受容体レベルには一元配置分散分析，同一動物についての EROD 活性，CYP1A 群 mRNA レベル，TCDD の組織中残留レベルには多変数分散分析(multivariate analysis of variance: MANOVA)]

- ・ 「インフルエンザウイルス感染マウスに対するTCDDの影響」 (Burleson *et al.* 1996)

B6C3F1マウスに，0, 1, 5, 10, 50, 100 ng/kgのコーン油溶解TCDDを単回経口投与し，その1週間後にHong Kong influenza virusに感染させたところ，10 ng/kg以上の群で有意な致死率の増加が認められた．しかし，そのメカニズムについては，解明できなかった．死亡率の増加と肺中のウイルスの力価との間に相関は見られなかった．いずれの群においても，TCDDによる胸腺重量への影響は見られなかった．また，ウイルスによる肺：体の重量比の増加や胸腺重量の減少は見られなかった．

3.3 発がん性

試験動物で報告されている TCDD の発がん性については、ラットおよびマウスの肝臓、肺、皮膚の二段階発がんモデルにおいて、ダイオキシン類のプロモーション作用が認められている(環境庁ダイオキシンリスク評価研究会 1997).

TCDD には間接的な DNA 傷害は認められるが、直接的な結合は認められず、各種の遺伝毒性試験等においても陰性を示す結果が多く、遺伝毒性はないものと総合的に判断されている。ダイオキシン類のプロモーター作用と併せて考慮すると、TCDD の発がん性機構には閾値があることが示唆されている(環境庁ダイオキシンリスク評価研究会 1997).

発がん性について、環境庁&厚生省(1999)報告書や Huff *et al.* (1991) (米国国立環境衛生研究所 US NIEHS: National Institute of Environmental Health Sciences)によるレビュー、米国環境保護庁(US EPA: Environmental Protection Agency)(2000)によるレビューに引用されている代表的な試験結果のデータの概要を表 E.3.5 に示す。

表中の NTP (National Toxicology Program)(1982)および Kociba *et al.* (1978)における NO(A)EL および LO(A)EL の判断については、各用量において認められたがんまたは腫瘍の発生頻度について、米国 NIEHS の Huff *et al.* (1991)のレビューに記載されている対照群との間での統計学的有意差の有無を判断基準とした。すなわち、Fisher 検定の p 値が 0.05 未満で有意差ありとした。Della Porta *et al.* (1987)については著者らの方法(同じく Fisher 検定の p 値が 0.05 未満で有意差あり)とした。Rao *et al.* (1988)については特に統計的処理はなされていないが、低用量群または対照群での腫瘍発生がなく、さらに背景データにおいてほとんど認められていないがんであると説明されている。2006 年の一連の NTP の報告については、Poly-3 検定の p 値が 0.05 未満で有意差ありとした。

表 E. 3. 5 発がん性試験結果

ID	動物種 系統 性	投与 方法 (溶媒)	投与期間	投与量 ng-TEQ/kg/day NO(A)EL: N LO(A)EL: L	結果	出典	リスク 評価 対象
201	Sprague-Dawley ラット雄	混餌	2年間 (105週)	100	舌癌, 鼻甲介/硬口蓋癌, 副腎皮質腺腫	Kociba <i>et al.</i> (1978)	US EPA
				10	—		
				1	—(腫瘍抑制)		
201	Sprague-Dawley ラット雌	混餌	2年間 (105週)	100	肺癌, 舌癌, 鼻甲介/硬口蓋癌, 肝癌, 肝細胞腺腫	Kociba <i>et al.</i> (1978)	US EPA
				10 (L)	肝細胞腺腫		
				1 (N)	—(腫瘍抑制)		
202	Osborne-Mendel ラット雄	経口 (コーン油:アセトン9:1)	2年間 (週2回投与)	71	甲状腺濾胞細胞腺腫	NTP (1982)	US EPA
				7.1	甲状腺濾胞細胞腺腫, 副腎皮質腫瘍		
				1.4 (L)	甲状腺濾胞細胞腺腫		
202	Osborne-Mendel ラット雌	経口 (コーン油:アセトン9:1)	2年間 (週2回投与)	71	肝癌/腫瘍, 皮下線維肉腫	NTP (1982)	US EPA
				7.1	(有意差なし)		
				1.4	(有意差なし)		
203	B6C3F1 マウス雄	経口 (コーン油:アセトン9:1)	2年間 (週2回投与)	71 (L)	肝癌/腫瘍	NTP (1982)	US EPA
				7.1	(有意差なし)		
				1.4	(有意差なし)		
203	B6C3F1 マウス雌	経口 (コーン油:アセトン9:1)	2年間 (週2回投与)	286	肝癌/腫瘍, 甲状腺腫, 皮下線維肉腫, リンパ腫	NTP (1982)	US EPA
				28.6 (N)	(有意差なし)		
				5.7	(有意差なし)		
204	B6C3 マウス雄	腹腔内 (コーン油, 1.2%アセトン)	5週間 (10日齢から 開始, 週1回 投与, 78週齢 まで観察)	8,571	胸腺リンパ腫	Della Porta <i>et al.</i> (1987)	US EPA
				4,286 (L)	胸腺リンパ腫, 肝腫瘍		
				143 (N)	—		
204	B6C3 マウス雌	腹腔内 (コーン油, 1.2%アセトン)	5週間 (10日齢から 開始, 週1回 投与, 78週齢 まで観察)	8,571	胸腺リンパ腫, 肝腫瘍	Della Porta <i>et al.</i> (1987)	US EPA
				4,286	—		
				143 (N)	—		
204	B6C3 マウス雄	経口 (コーン油, 1.2%アセトン)	52週間 (6週齢から 開始, 週1回 投与, 110週 間観察)	714	肝腫瘍	Della Porta <i>et al.</i> (1987)	US EPA
				357 (L)	肝腫瘍		
				714	肝腫瘍		
204	B6C3 マウス雌	経口 (コーン油, 1.2%アセトン)	52週間 (6週齢から 開始, 週1回 投与, 110週 間観察)	714	肝腫瘍	Della Porta <i>et al.</i> (1987)	US EPA
				357 (L)	肝腫瘍		
				714	肝腫瘍		
205	Syrian ハムスター雄	腹腔内 (ジ'オキサン)	24週間 (12-13ヶ月間 観察)	3,571 (L) (100,000 ng/kg/4week 計6 回投与)	扁平上皮癌(顔面)	Rao <i>et al.</i> (1988)	US EPA
				3,571 (100,000 ng/kg/4week 計2回 投与)	—		
				3,571 (L) (100,000 ng/kg/4week 計6回 投与)	扁平上皮癌(顔面)		
206	Syrian ハムスター雄	腹腔内 (ジ'オキサン)	8週間 (12-13ヶ月間 観察)	3,571 (100,000 ng/kg/4week 計2回 投与)	—	Rao <i>et al.</i> (1988)	US EPA
				3,571 (L) (100,000 ng/kg/4week 計6回 投与)	扁平上皮癌(顔面)		
207	Syrian ハムスター雄	皮下 (ジ'オキサン)	24週間 (12-13ヶ月間 観察)	3,571 (L) (100,000 ng/kg/4week 計6回 投与)	扁平上皮癌(顔面)	Rao <i>et al.</i> (1988)	US EPA
				1,786 (N) (50,000 ng/kg/4week 計6回 投与)	—		
208	Sprague-Dawley ラット雌	経口 (コーン油:アセトン99:1)	2年間 (週5回投与, 105週)	71	肝細胞腺腫, 胆管癌, 肺の囊 胞性角化上皮腫, 歯肉の扁平 上皮癌	NTP (2006b)	US EPA
				33 (L)	子宮扁平上皮癌		
				16 (N)	(有意差なし)		
				7.1	(有意差なし)		
				2.1	(有意差なし)		
209	Sprague-Dawley ラット雌	経口 (コーン油:アセトン99:1)	2年間 (週5回投与, 105週)	43* (2,3,4,7,8-P ₅ CDF)	(有意差なし)	NTP (2006c)	US EPA
				20* (2,3,4,7,8-P ₅ CDF)	(有意差なし)		
				9.4* (2,3,4,7,8-P ₅ CDF)	下垂体の腺腫(用量依存性なし)		
				4.3* (2,3,4,7,8-P ₅ CDF)	乳腺の癌(用量依存性なし), 下垂体の腺腫(用量依存性なし)		

210	Sprague-Dawley ラット雌	経口 (コーン油:アセトン 99:1)	2年間 (週 5 回投与, 104 週)	1.3* (2,3,4,7,8-P ₅ CDF)	乳腺の癌(用量依存性なし)	NTP (2006a)
				71* (PCB-126)	肝細胞腺腫, 胆管癌, 肺の嚢胞性角化上皮腫, 歯肉の扁平上皮癌	
				39* (PCB-126)	胆管癌, 肺の嚢胞性角化上皮腫	
				21* (PCB-126) (L)	胆管癌	
				13* (PCB-126) (N)	(有意差なし)	
				7.1* (PCB-126)	(有意差なし)	
211	Sprague-Dawley ラット雌	経口 (コーン油:アセトン 99:1)	2年間 (週 5 回投与, 105 週)	62* (2,3,7,8-T ₄ CDD, 2,3,4,7,8-P ₅ CDF, PCB-126)	肝細胞腺腫, 胆管癌, 肺の嚢胞性角化上皮腫	NTP (2006d)
				28* (2,3,7,8-T ₄ CDD, 2,3,4,7,8-P ₅ CDF, PCB-126) (L)	胆管癌	
				14* (2,3,7,8-T ₄ CDD, 2,3,4,7,8-P ₅ CDF, PCB-126) (N)		
				6.2* (2,3,7,8-T ₄ CDD, 2,3,4,7,8-P ₅ CDF, PCB-126)		
212	Sprague-Dawley ラット雌	経口 (コーン油:アセトン 99:1)	2年間 (週 5 回投与, 104 週)	167* (PCB-126, PCB-118)	肝細胞腺腫, 胆管癌, 肺の嚢胞性角化上皮腫	NTP (2006e)
				100* (PCB-126, PCB-118)	肝細胞腺腫, 胆管癌, 肺の嚢胞性角化上皮腫	
				33* (PCB-126, PCB-118)	胆管癌, 肺の嚢胞性角化上皮腫	
				10* (PCB-126, PCB-118) (L)	胆管癌	
				3.3* (PCB-126, PCB-118) (N)		

*2,3,4,7,8-P₅CDF, PCB-126, PCB-118 の値は, WHO-2005-TEF (2,3,4,7,8-P₅CDF は 0.3, PCB-126 は 0.1, PCB-118 は 0.00003)を掛け, 値を TEQ で表した.

1) Kociba *et al.* (1978)

Sprague-Dawley ラットに 0, 1, 10, 100 ng/kg/day の TCDD を混餌により 105 週間投与した.

雌ラットに明らかな肝結節性過形成および肝細胞癌の増加が認められた. 結節性過形成の増加は 10 ng/kg/day 以上で, 肝細胞癌は 100 ng/kg/day 以上で認められた.

Kociba *et al.* (1978)の試験の組織標本について, 病理学の再評価が 2 回行われている (Squire 1980; Sauer 1990; Goodman & Sauer 1992). US EPA の要請により, Squire は Kociba *et al.* (1978)の結果を病理学的に再評価した. Sauer (1990)および Goodman & Saure (1992)による再評価では, 肝細胞における増殖性病変の診断基準を Maronpot *et al.* (1986, 1989)による方法で精密化して行い, 10 ng/kg/day 群の 9 例(9/50)に肝細胞腺腫が認められたが, 肝細胞癌の発生は認められなかった.

雌ラットの 100 ng/kg/day 群では肝結節性過形成および肝細胞癌に加え, 舌および鼻甲介/硬口蓋の重層扁平上皮癌, 肺の角化扁平上皮癌が認められた.

雄ラットの肝にはいずれの用量でも腫瘍の増加は認められなかったが, 100 ng/kg/day 群では鼻甲介/硬口蓋の重層扁平上皮癌, 舌の重層扁平上皮癌および副腎皮質腺腫の増加が認められた.

Kociba *et al.* (1978)の試験では, 化学的に相関のある前腫瘍性病変または腫瘍性病変の

増加は 1 ng/kg/day 群には認められなかった。しかし、Squire は 1 ng/kg/day 群の 2 例の雄ラットに鼻甲介/硬口蓋の扁平上皮癌と舌の扁平上皮癌を確認した。これらは Sprague-Dawley ラットにおいては非常に珍しいがんで、また発生部位が TCDD の標的器官であることから 1 ng/kg/day が NO(A)EL ではない可能性を示唆した。しかし、これらの部位の腫瘍発生に用量-反応関係は認められなかった(Huff *et al.* 1991)。

Kociba *et al.* (1978)の試験では、TCDD 暴露によって雌ラットでは下垂体腺腫、子宮の良性腫瘍、乳房の良性腫瘍、乳癌、雄ラットでは膵臓腺房腺腫、副腎褐色細胞腫を含む、自然発生腫瘍の抑制が認められた。例えば乳癌(乳腺腺癌)は対照群の雌で 86 例中 8 例発生したのに対して 1 ng/kg/day 群では 49 例中 0 であり、また中・高用量群では対照群と同程度であったため、乳癌に対する抑制効果は低用量暴露の影響であると考えられた。齧歯類の体重減少と自然発がんの関係は様々な研究で報告されており(Rao *et al.* 1987)、したがって TCDD 暴露による腫瘍発生は TCDD 暴露による体重増加抑制と関連があると示唆される。

これらの事柄に TCDD 暴露によるラットの肝腫瘍発生の性特異性を併せ考えると、TCDD の発がん作用とホルモン要因に複雑な相互作用がある可能性がある。さらに組織や細胞の特殊な要素が、がんに関連する TCDD/ホルモン作用を調節する傾向があると考えられる。

TCDD による肝腫瘍が細胞毒性の結果であるという可能性については多くの議論がある。Goodman & Sauer (1992)は肝毒性データを得るため組織標本の再評価を行い、雌ラットについての肝毒性と肝細胞における腫瘍形成の相関性を報告した。

対照群の 2 腫瘍と低・中用量暴露群の 1 例ずつを除き、全ての肝腫瘍は明らかな毒性の兆候を示した。しかし雄ラットの肝臓では高用量暴露で細胞毒性を示したが腫瘍形成には至らなかった。さらに卵巣切除した雌ラットと正常な雌ラットは共に TCDD に肝毒性を示し、TCDD は卵巣切除した雌ラットではなく正常な雌ラットに対し、依然として有力なプロモーターであることが示された(Lucier *et al.* 1991)。

よって、細胞毒性が肝腫瘍形成に寄与しているとするならば他の何らかの要因の関与もあると思われる。また、肺や甲状腺など他部位で TCDD が誘発するがんについての細胞毒性の寄与については、ほとんど情報がない。

2) NTP (1982)

雌雄の Osborne-Mendel ラットと雄の B6C3F1 マウス各 50 匹に、コーン油およびアセトン(9:1)に溶解した 0, 10, 50, 500 ng/kg/week の TCDD を、雌の B6C3F1 マウスに 0, 40, 200, 2,000 ng/kg/week の TCDD を週 2 回(火曜および金曜)に分けて 2 年間経口投与した。これらの投与量は前者のラットで 1.4, 7.1, 71 ng/kg/day, 後者のマウスで 5.7, 28.6, 286 ng/kg/day に相当する。

用量依存性のある生存率の減少はいずれの群でも認められなかった。TCDD 暴露により、高用量群の雌ラット(71 ng/kg/day), 雄マウス(71 ng/kg/day), 雌マウス(286 ng/kg/day)の肝に悪性腫瘍が認められた。これは対照群のラットにおいて比較的珍しい所見(雄 1/208 例, 雌 3/208 例)であり、雌のラットおよび雌雄のマウスに認められたことから TCDD 暴露による影響であると考えられた。発症の用量依存性も統計的に明らかであった(Cochran-Armitage 傾向検定: $p = 0.004$)。マウスでは雌雄の肝臓に腫瘍が増加しているので、ラットでみられたように雌に特異的ではない。興味深いことに、NTP および Kociba の両試験において(統計的に明確ではないが)低用量の TCDD 暴露により雌ラットの肝臓腫瘍が減少した。例えば対照群では 11/161 例(7%)で低用量群では 4/99 例(4%)である。

雄ラットの全ての暴露群では、甲状腺濾胞細胞腺腫の腫瘍が増加した。中・高用量(71 ng/kg/day および 7.1 ng/kg/day 群)での影響が非常に明確であったため、低用量(1.4 ng/kg/day)群での統計的に明らかな腫瘍の増加(Fisher の正確検定: $p = 0.042$)も TCDD の影響であると考えられた。よって本試験による LO(A)EL は 1.4 ng/kg/day であり NO(A)EL は得られず、甲状腺の腫瘍発生が TCDD 暴露による発がんに対し最も感受性の高い部位であることが示唆された。

TCDD 暴露による副腎における腫瘍の発生は 7.1 ng/kg/day 群の雄のラットと 71 ng/kg/day 群の雌のラットで認められた。皮下織の線維肉腫は高暴露用量の雌のマウスと雌のラットで明らかに増加した。リンパ腫は高用量群の雌のマウスで増加した。肺の腫瘍は高暴露用量の雌のマウスで増加し、対照群と比較すると統計的に明確ではなかったが用量依存性を示した(Cochran-Armitage 傾向検定: $p = 0.004$)。

したがって TCDD は多臓器に対しての完全発がん物質(multisite complete carcinogen)であり(Huff 1992)、雌雄のラットおよびマウスに対して腫瘍を発生させる。Kociba *et al.* (1978)の研究にみられるように、肝における腫瘍の発生は雌のラットにより多く認められたが、1.4 ng/kg/day で甲状腺の腫瘍発生率の増加が認められた雄のラットが、最も感受性が高いと考えられた。

3) Della Porta *et al.* (1987)

B6C3 および B6C マウスに、コーン油に溶解した 0, 1,000, 30,000, 60,000 ng/kg の TCDD を 10 日齢から週に 1 回 5 週間、腹腔内投与し、78 週齢まで観察した。病理組織学的検査は、肝臓、腎臓および組織学的変化が疑われる臓器に対してのみ行った。

60,000 ng/kg 群および、B6C3 マウスの雌を除く 30,000 ng/kg 群において胸腺リンパ腫が発生した。30,000 ng/kg 群の B6C3 の雄、60,000 ng/kg 群の B6C3 マウスの雌の肝臓において腫瘍が発生した。

別試験系において、B6C3 マウスにコーン油に溶解した 0, 2,500, 5,000 ng/kg の TCDD を 6 週齢から 52 週間にわたり週 1 回強制経口投与し、110 週間観察した。

対照群を除くいずれの用量でも肝における腫瘍発生が増加した。

4) Rao *et al.* (1988)

雄の Syrian Golden ハムスターにジオキサンに溶解した 0, 50,000, 100,000 ng/kg の TCDD を 4 週間に 1 回, 計 2 回または計 6 回, 腹腔内投与または皮下投与した。試験は 12 から 13 ヶ月後に終了した。

両暴露経路の 100,000 ng/kg×6 回の群(総投与量 600,000 ng/kg)で顔面に扁平上皮癌が発生した(腹腔内投与で 18 例中 4 例: 22%, 皮下投与で 14 例中 3 例: 21%の発生)。病巣は大きく(1.5~3 cm)広範囲の壊死を生じ, 肺への転移が認められるものもあった。最も早い腫瘍形成は初回投与から 8 ヶ月で生じた。100,000 ng/kg×2 回の腹腔内投与群, 500,000 ng/kg×6 回の皮下投与群, およびジオキサン溶媒のみ 6 回の腹腔内投与対照群および皮下投与対照群に同様の所見は認められなかった。著者は, その研究室において, 過去 10 年間, 様々な化学物質に対して, ハムスターに同様な症状が認められたことがなく, また, 既存の大規模な試験(Pour *et al.* 1976)でも対照群の 533 匹の Syrian ハムスターにおいて, 皮膚乳頭腫(良性)が 1 匹に確認されているだけであり, ハムスターの皮膚に対する自然発生腫瘍はめずらしいとしている。著者は, TCDD の急性毒性に対してハムスターの感受性は非常に低い, 試験結果は TCDD がハムスターに対しても完全な発がん性物質である可能性を示唆したものだとしている。

5) NTP (2006b)

雌の Sprague-Dawley ラットに, コーン油およびアセトン(99:1)に溶解した 0, 3, 10, 22, 46, 100 ng/kg の TCDD を週 5 回 2 年間(105 週間)経口投与した。また, 100 ng/kg の TCDD を週 5 回 30 週間のみ経口投与し, その後は投与を止めて 2 年間飼育するという試験もあわせて行った。

肝臓では, 用量依存性(傾向検定 $p < 0.001$)のある肝細胞腺腫が見られ, 有意な肝細胞腺腫が 100 ng/kg の群に認められた(13/53 例($p < 0.001$)). また, 用量依存性(傾向検定 $p < 0.001$)のある胆管癌が見られ, 100 ng/kg の群で統計的に有意($p < 0.05$)であった(100 ng/kg で 23/53 例($p < 0.001$)). 30 週で 100 ng/kg の投与を止めた群においても, 統計的に有意ではないが, 肝細胞腺腫(2/50 例($p = 0.233$))と胆管癌(2/50 例($p = 0.232$))が見られた。また, 統計的に有意($p \leq 0.05$)ではないが, 100 ng/kg の群で 2/53 例の肝内胆管腺腫が, 30 週で 100 ng/kg の投与を止めた群において, 1/50 例の胆管腺腫が見られた。腫瘍以外の影響としては, 肝細胞肥大, 多核肝細胞, 変異細胞巣, 炎症, 色素沈着, びまん性脂肪変性, ネクロシス, 門脈線維症, 卵円形細胞過形成, 胆管過形成, 胆管嚢胞形成, 胆管線維症, 結節性過形成が見られた。

肺では、有意な嚢胞性角化上皮腫が 100 ng/kg の群に認められた(9/52 例($p<0.002$)). 腫瘍以外の影響としては、肺胞上皮細気管支化生、扁平上皮化生が見られた。

口腔粘膜では、有意な歯肉の扁平上皮癌が 100 ng/kg の群に認められた(10/53 例($p=0.007$)). 腫瘍以外の影響としては、扁平上皮の過形成が見られた。

子宮では、有意な扁平上皮癌が 46 ng/kg の群に認められたが(5/53 例($p=0.032$)), 100 ng/kg の群では扁平上皮癌は見られなかった(0/53 例). 30 週で 100 ng/kg の投与を止めた群においても、統計的に有意ではないが、扁平上皮癌(2/50 例($p=0.232$))が見られた。

膵臓では、100 ng/kg の群で、統計的に有意($p\leq 0.05$)ではないが、腺房腺腫(1/53 例)と腺房癌(2/53 例)が見られた。30 週で 100 ng/kg の投与を止めた群においても、統計的に有意($p\leq 0.05$)ではないが、腺房癌(1/49 例)が見られた。腫瘍以外の影響としては、腺房細胞質空胞化、腺房萎縮、慢性活動性炎症、動脈の慢性活動性炎症が見られた。

その他の影響として、胸腺萎縮、副腎皮質の萎縮、心筋症、腸間膜動脈の炎症、陰核腺の嚢胞、腎症、前胃の扁平上皮の過形成、甲状腺の濾胞上皮細胞肥大が見られた。また、卵巣萎縮の発生の低下が見られた。

6) NTP (2006c)

雌の Sprague-Dawley ラットに、コーン油およびアセトン(99:1)に溶解した 0, 3, 10, 22, 46, 100 ng-TEQ/kg(値は WHO-1998-TEQ)の 2,3,4,7,8-P₅CDF を週 5 回 2 年間(105 週間)経口投与した。また、100 ng-TEQ/kg の 2,3,4,7,8-P₅CDF を週 5 回 30 週間のみ経口投与し、その後は投与を止めて 2 年間飼育するという試験もあわせて行った。

肝臓では、用量依存性(傾向検定 $p<0.001$)のある肝細胞腺腫と胆管癌が見られたが(傾向検定は、それぞれ $p=0.006$, $p=0.036$)、最高用量の群でも統計的に有意ではなかった(それぞれ $p=0.140$, $p=0.211$)。腫瘍以外の影響としては、肝細胞肥大、多核肝細胞、卵円形細胞過形成、びまん性脂肪変性、色素沈着、結節性過形成、好酸性細胞巣、ネクローシス、胆管過形成、胆管線維症、肝障害が見られた。

肺では、統計的に有意($p\leq 0.05$)ではないが、100 ng-TEQ/kg の群で嚢胞性角化上皮腫が 1/52 例見られた。また、肺胞上皮細気管支化生、扁平上皮化生の増加が見られた。

口腔粘膜では、歯肉の扁平上皮癌がいくつかの投与群で数例見られたが(対照群でも 1 例)、統計的に有意($p<0.05$)ではなかった。腫瘍以外の影響としては、扁平上皮の過形成が見られた。

子宮では、統計的に有意($p<0.05$)ではないが、いくつかの投与群で数例の癌が見られた。また、慢性活動性炎症および扁平上皮化生がすべての投与群で見られた。

膵臓では、統計的に有意($p\leq 0.05$)ではないが、腺房腺腫と腺房癌が、46 ng-TEQ/kg の群と 30 週で 100 ng-TEQ/kg の投与を止めた群でそれぞれ 1 例ずつ見られた。腫瘍以外の影響としては、腺房細胞質空胞化、動脈の慢性活動性炎症が見られた。

その他の影響として、甲状腺の濾胞上皮細胞肥大、胸腺萎縮、副腎皮質の嚢胞変性、腎症、心筋症、前胃の扁平上皮過形成が見られた。

乳腺の癌が、3 ng-TEQ/kg の群(12/53 例(p=0.036))と 10 ng-TEQ/kg の群(13/53 例(p=0.021))で有意な増加であった。ただし、対照群でも 5/53 例の発生があり、また、高暴露群では、癌の有意な増加は見られなかった。

下垂体の腺腫が、10 ng-TEQ/kg の群(23/53 例(p=0.027))と 22 ng-TEQ/kg の群(23/53 例(p=0.034))で有意な増加であった。ただし、対照群でも 15/53 例の発生があり、また、高暴露群では、腺腫の有意な増加は見られなかった。

7) NTP (2006a)

雌の Sprague-Dawley ラットに、コーン油およびアセトン(99:1)に溶解した 0, 3, 10, 17.5, 30, 55, 100 ng-TEQ/kg(値は WHO-1998-TEQ)の PCB-126 を週 5 回 2 年間(104 週間)経口投与した。また、100 ng-TEQ/kg の PCB-126 を週 5 回 30 週間のみ経口投与し、その後は投与を止めて 2 年間飼育するという試験もあわせて行った。

肝臓では、用量依存性(傾向検定 $p < 0.001$)のある肝細胞腺腫が見られ、100 ng-TEQ/kg の群で有意であった(7/53 例(p=0.033))。また、用量依存性(傾向検定 $p < 0.001$)のある胆管癌が見られ、30 ng-TEQ/kg 以上の群で有意であった(30 ng-TEQ/kg で 5/53 例(p=0.045), 55 ng-TEQ/kg で 6/51 例(p=0.040), 100 ng-TEQ/kg で 22/53 例(p<0.001))。また、統計的に有意($p \leq 0.05$)ではないが、100 ng-TEQ/kg の群で 3/53 例の肝内胆管腺腫が、55 ng-TEQ/kg の群で 1/51 例の、100 ng-TEQ/kg の群で 1/53 例の胆管腺腫が見られた。腫瘍以外の影響としては、肝細胞肥大、多核肝細胞、びまん性脂肪変性、胆管過形成、胆管嚢胞形成、卵円形細胞過形成、ネクロシス、色素沈着、炎症、結節性過形成、門脈線維症、胆管線維症、肝障害が見られた。

肺では、用量依存性(傾向検定 $p < 0.001$)のある嚢胞性角化上皮腫が見られ、55 ng-TEQ/kg 以上の群で有意であった(55 ng-TEQ/kg で 11/51 例(p=0.002)), 100 ng-TEQ/kg の群で 35/51 例(p<0.001))。また、統計的に有意($p < 0.05$)ではないが、扁平上皮癌が 55 ng-TEQ/kg の群(1/51 例)および 100 ng-TEQ/kg の群で見られた(2/51 例)。腫瘍以外の影響としては、肺胞上皮細気管支化生、扁平上皮化生が見られた。

口腔粘膜では、有意な歯肉の扁平上皮癌が 100 ng-TEQ/kg の群に認められた(7/53 例(p=0.010))。30 週で 100 ng-TEQ/kg の投与を止めた群においても、統計的に有意ではないが、歯肉の扁平上皮癌(2/50 例(p=0.266))が見られた。

副腎皮質に統計的に有意($p < 0.05$)ではないが、いくつかの投与群で数例の腺腫または癌が見られた。腫瘍以外の影響としては、副腎皮質萎縮、細胞質空胞化が見られた。

その他の用量依存性の影響として、膵臓の腺房細胞質空胞化・腺房萎縮・慢性活動性炎、膵臓動脈の慢性活動性炎、腎症、心筋症、甲状腺の濾胞上皮細胞肥大、胸腺萎縮、

陰核腺の嚢胞，腸間膜動脈の慢性活動性炎症，脾臓のリンパ濾胞萎縮が見られた。

8) NTP (2006d)

雌の Sprague-Dawley ラットに，コーン油およびアセトン(99:1)に溶解した 0, 10, 22, 46, 100 ng-TEQ/kg(値は WHO-1998-TEQ)の 2,3,7,8- T₄CDD, 2,3,4,7,8-P₅CDF, PCB-126 の混合物(WHO-1998-TEQ でそれぞれ等量)を週 5 回 2 年間(105 週間)経口投与した。

肝臓では，用量依存性(傾向検定 $p < 0.001$)のある肝細胞腺腫が見られ，有意な肝細胞腺腫が 100 ng-TEQ/kg の群に認められた(11/55 例($p < 0.001$))。また，用量依存性(傾向検定 $p < 0.001$)のある胆管癌が見られ，46 ng-TEQ/kg 以上の群で有意であった(46 ng-TEQ/kg で 7/53 例($p = 0.011$))，100 ng-TEQ/kg で 9/51 例($p < 0.001$))。腫瘍以外の影響としては，肝細胞肥大，多核肝細胞，色素沈着，炎症，びまん性脂肪変性，胆管過形成，卵円形細胞過形成，結節性過形成，好酸性細胞巣，胆管線維症，胆管嚢胞形成，ネクローシス，門脈線維症，混合型細胞巣，肝障害が見られた。

肺では，用量依存性(傾向検定 $p < 0.001$)のある嚢胞性角化上皮腫が見られ，100 ng-TEQ/kg の群で有意であった(20/53 例($p < 0.001$))。腫瘍以外の影響としては，肺胞上皮細気管支化生，扁平上皮化生が見られた。

口腔粘膜では，歯肉の扁平上皮癌が 100 ng-TEQ/kg の群で 2 例見られたが(2/53 例($p = 0.471$))，統計的に有意ではなかった(対照群でも 1 例)。腫瘍以外の影響としては，すべての投与群で扁平上皮の過形成が認められた。

膵臓では，最高用量の 100 ng-TEQ/kg の群以外で，統計的に有意($p < 0.05$)ではないが，数例の腺房腺腫または腺房癌が見られた。それらの発生率は，過去の対照群の発生率の範囲を超えていた。腫瘍以外の影響としては，腺房細胞質空胞化，腺房萎縮，慢性活動性炎症，膵管拡張，動脈の慢性活動性炎症が見られた。

その他の影響として，副腎皮質の過形成・萎縮・嚢胞変性・細胞質空胞化，子宮の扁平上皮化生，胸腺萎縮，卵巣の慢性活動性炎症，腎症，心筋症，骨髄の過形成，膀胱の移行上皮，腸間膜動脈の慢性活動性炎症，甲状腺の濾胞上皮細胞肥大が見られた。

9) NTP (2006e)

雌の Sprague-Dawley ラットに，コーン油およびアセトン(99:1)に溶解した 0, 7, 22, 72, 216, 360 ng-TEQ/kg(値は WHO-1998-TEQ)の PCB-126, PCB-118 の混合物(WHO-1998-TEQ でそれぞれ等量)を週 5 回 2 年間(104 週間)経口投与した。

肝臓では，用量依存性(傾向検定 $p < 0.001$)のある肝細胞腺腫が見られ，216 ng-TEQ/kg 以上の群で有意であった(216 ng-TEQ/kg で 17/53 例($p < 0.001$))，360 ng-TEQ/kg で 5/65 例($p = 0.021$))。また，用量依存性(傾向検定 $p < 0.001$)のある胆管癌が見られ，22 ng-TEQ/kg 以上の群で有意であった(22 ng-TEQ/kg で 5/53 例($p = 0.022$))，72 ng-TEQ/kg で 19/53 例

($p < 0.001$), 216 ng-TEQ/kg で 28/53 例($p < 0.001$), 360 ng-TEQ/kg で 12/65 例($p < 0.001$)). また, 統計的に有意($p \leq 0.05$)ではないが, 72 ng-TEQ/kg 以上の群で数例の肝内胆管腺腫, 胆管腺腫, 肝細胞癌が見られた. 腫瘍以外の影響としては, 肝細胞肥大, 多核肝細胞, 色素沈着, 肝障害, びまん性脂肪変性, 結節性過形成, 小葉中心線維症, 胆管線維症, 卵円形細胞過形成, 胆管嚢胞形成, 胆管過形成, 門脈線維症が見られた. また, hepatocyte glandular structures, ネクロシス, 小葉中心変性, 好酸性細胞巣も見られた.

肺では, 用量依存性(傾向検定 $p < 0.001$)のある嚢胞性角化上皮腫が見られ, 72 ng-TEQ/kg 以上の群で有意であった(72 ng-TEQ/kg で 20/53 例($p < 0.001$), 216 ng-TEQ/kg で 49/53 例($p < 0.001$), 360 ng-TEQ/kg で 41/66 例($p < 0.001$)). 腫瘍以外の影響としては, 肺胞上皮細胞気管支化生, 扁平上皮化生, 漿膜の線維化が見られた.

口腔粘膜では, 歯肉の扁平上皮癌が各投与量で数例見られたが, 統計的に有意ではなかった. 腫瘍以外の影響としては, 扁平上皮過形成が見られた.

その他の臓器への腫瘍以外の影響として, 胸腺萎縮, 甲状腺の濾胞上皮細胞肥大, 副腎皮質の萎縮・細胞質空胞化, 膵臓の腺房細胞質空胞化・腺房慢性活動性炎症, 腎症, 心筋症, 冠状動脈の慢性活動性炎症, 心外膜の炎症, 腸間膜動脈の慢性活動性炎症, 膵臓動脈の慢性活動性炎, 脳の出血, 下顎リンパ節の出血, 腸間膜リンパ節の出血, 縦隔リンパ節の出血, 前胃の過形成, 鼻の呼吸上皮過形成, 嗅上皮化生, 脾臓のリンパ濾胞萎縮が見られた.

3.4 その他の毒性影響

生殖発生毒性，免疫毒性，発がん性以外の毒性影響として，環境庁&厚生省(1999)による日本の TDI 決定時の報告書に取り上げられていたエンドポイント(TDI 算出根拠としては用いられなかった)の研究を以下に示す。

表 E.3.6 その他の試験結果

ID	動物種 系統	投与方法 (溶媒)	投与期間	投与量 ng/kg-bw	NO(A)EL: (N) LO(A)EL: (L) ng/kg	影響	出典
301	Sprague -Dawley ラット	経口 (コーン油)	単回 投与後 4 日 剖検	0, 0.05, 0.1, 1, 10, 100, 1,000, 10,000	1 (L) (肝濃度 2.50 ± 0.20 ng/kg)	CYP1A1 mRNA 誘導(1-) UGT-1 mRNA 誘導(1,000-)	Van den Heuvel <i>et al.</i> (1994)
302	B6C3F1 マウス	経口 (コーン油)	亜慢性 週 5 回 × 13 週	0, 1.5, 4.5, 15, 45, 150 ng/kg/回 (0, 1.07 ~ 107 ng/kg/day)	1.5 (L) (1.07 ng/kg/day)	肝 CYP1A1 mRNA 誘導	De Vito <i>et al.</i> (1994)
303	マーモセット	皮下 (トルエン/ DMSO 1/2)	単回	0, 0.1, 1, 10, 167, 300	10 (L)	リンパ球構成の変化	Neubert <i>et al.</i> (1990)
304	マーモセット	皮下 (トルエン/ DMSO)	週 1 回 × (24+6 週)	0.3 ng/kg/回 (24 週) + 1.5 ng/kg/回 (6 週)	0.3 ng/kg/回 (24 週) + 1.5 ng/kg/回 (6 週)	リンパ球構成の変化	Neubert <i>et al.</i> (1992)
305	NZW ウ サギ	耳介塗布 (ベンゼン)	週 5 回 × 4 週	4~400,000 ng/mL × 0.1 mL/day	40 ng/mL (L) (2.857 ng/animal/day)	塩素痤瘡(面皰)(2.857 ng/animal/day -)	Schwetz <i>et al.</i> (1973)

1) 薬物代謝酵素誘導

ラットにおいて，薬物誘導酵素(CYP1A1)の誘導が 1 ng/kg の単回経口投与で認められており(Van den Heuvel *et al.* 1994)，マウス肝臓においては，同様の影響が週 5 回 1.5 ng/kg の経口投与 13 週間で認められている(De Vito *et al.* 1994)。

厚生労働省ワーキンググループ(2002)の判断では，これらは TCDD 投与による毒性影響というよりは，むしろ生体の適応反応とみなすことが妥当であるとされている。

2) リンパ球の構成変化

マーモセットにおいて，リンパ球構成の変化が 10 ng/kg の単回皮下投与で認められている(Neubert *et al.* 1990)。また，反復投与では，週 1 回 0.3 ng/kg の皮下投与を 24 週間，その後週 1 回 1.5 ng/kg の皮下投与を 6 週間続けたときに，リンパ球構成の変化が認められている(Neubert *et al.* 1992)。

厚生労働省ワーキンググループの判断では，これらの影響に関しては，高用量において低用量での影響とは逆の T リンパ球サブセットの構成比変化の影響が認められているため，低用量で認められている影響をそのままヒトへあてはめることは不適當であるとされている。

3) クロルアクネ(塩素痤瘡)

ベンゼンに溶解した TCDD を、ウサギの耳介内側の皮膚に 0.286, 2.857~28571 ng/animal/day (週 5 日, 4, 40~400,000 ng/mL×0.1 mL)を 4 週間塗布したところ, 2.857 ng/animal/day 以上で面皰(comedo)の形成が認められ, 0.286 ng/animal/day では認められなかった(Schwetz *et al.* 1973).

3.5 体内動態

試験動物に関する体内動態について、US EPA (2000)再評価ドラフト、厚生労働省ワーキンググループ(2002)報告書、欧州委員会食品科学委員会(European Commission Scientific Committee on Food: SCF (2000, 2001), FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議(JECFA : FAO/WHO Joint Expert Committee Food Additives) (2001)等の評価書を参考にまとめた。

3.5.1 吸収

1) コーン油や溶媒による投与の消化管吸収率

アセトン・コーン油や Emulphor・エタノール・水混合液により 1~50 µg/kg の TCDD をラットに投与した場合、消化管吸収率は 66~93%(最良推定値 86% : Rose *et al.* 1976), 88%(Diliberto *et al.* 1996), 70%以下(投与後 48 時間の糞排泄が 30% : Piper *et al.* 1973)の報告がある。WHO-IPCS (1998)や日本(環境庁&厚生省 1999)の TDI 決定時では、コーン油による投与試験の吸収率として、86%の値を採用していた。

近年の報告では、Hurst *et al.* (2000a)が、妊娠 15 日(GD15)の Long-Evans ラットに、コーン油に溶解した 50, 200, 800, 1,000 ng/kg の比較的低用量の ³H-TCDD を単回経口投与し、妊娠 16 日(GD16)における組織(血液、肝、脂肪、胸腺、皮膚、筋肉、胎仔全体および胎盤)中の放射線量を測定した。ここで対象とした臓器への蓄積が、全 TCDD の蓄積の 90%を説明しているとすると、用量に対する GD16 での体内保持率は 61.2%, 47.8%, 66.0%, 58.4%と計算された。

厚生労働省ワーキンググループ(2002)は、この Hurst *et al.* (2000a)の結果などより、妊娠ラットにおける低用量暴露での吸収率(GD16 での体内保持率)は約 60%と見なすことが適当としている。

2) 混餌投与、土壌混合投与時の消化管吸収率

餌や土壌と混合で TCDD を経口摂取させた場合、コーン油や溶媒に溶かした場合に比べ、吸収率は低くなることが報告されている。

Fries & Marrow (1975)による試験では、Sprague-Dawley ラットに 7 または 20 ng/kg の ¹⁴C-TCDD を 42 日間混餌投与したところ、消化管吸収率は 50~60%であった。

土壌と混合でラットやモルモットに TCDD を投与した場合の消化管吸収率は、コーン油や溶媒による投与時の半分程度、またはそれ以下であった(Poiger & Schlatter 1980; Lucier *et al.* 1986; McConnell *et al.* 1984; Shu *et al.* 1988)。

WHO-IPCS (1998)や日本(環境庁&厚生省 1999), SCF(2000)の TDI 決定時には、混餌投与の試験の消化管吸収率として 50%が使われた。

3) 消化管以外の投与経路での吸収

Abraham *et al.* (1989a, 1998b)の試験によると、トルエン・DMSO(1:2)に溶解した TCDD を、ラット背部に皮下注射または筋肉内注射した後の投与部位における残留量は、投与後 3 日で 10%以下、投与後 5 日では 2%であった。これにより、吸収率は 90%~98%と見なされる。

ただし、同じ投与経路(皮下、腹腔内)であっても溶媒に油を含む場合は、吸収率が低いあるいは吸収速度が遅くなることが示されている(Brunner *et al.* 1989)。また、この試験では皮下および腹腔内の投与による吸収率は同等であったとしている。

Lakshmanan *et al.* (1986)は、アセトン・コーン油(1:24 v/v)のラットへの皮下投与では、投与後 24 時間の吸収率はわずか 7%であったとし、同じ溶媒による腹腔内投与では 35%であったとしている。MacKenzie *et al.* (1992)の試験においても、トルエン・コーン油(1:25)に溶解した ¹⁴C-TCDD の腹腔内投与での投与翌日の吸収率は、同様の 35%程度であった。

3.5.2 代謝・排泄・半減期

1) 代謝・排泄

初期の研究では TCDD の代謝物を同定することができなかったが、現在は、広範囲の生物において TCDD を極性の代謝物へと生体内変化させることができるという証拠が示されている。一般的に PCDD 類や PCDF 類は代謝されにくく、肝ミクロゾームの薬物代謝酵素によりゆっくりと極性物質に代謝され、これらは更にグルクロン酸およびグルタチオン抱合を受ける(厚生労働省ワーキンググループ 2002)。代謝には種差があるが、ラット、ハムスター、イヌでの代謝データがある(Nelson *et al.* 1977; Olson *et al.* 1980; Olson 1986; Poiger *et al.* 1982)。

ヒトにおける TCDD の代謝経路に関するデータはないが、TCDD が一部糞中に代謝物として排泄されるとの証拠がある(Wendling *et al.* 1990)。

試験動物では、PCDD 類および PCDF 類はほとんど独占的に胆汁に排出され、尿への排出はわずかである。齧歯類では、親化合物が主として臓器中に認められるのに対して、PCDD および PCDF の代謝物だけが胆汁中に出現し、これらの化合物が肝臓で代謝されていること(ヒドロキシル化や複合等)を示している。同様な反応は *in vitro* での肝臓酵素反応(TCDD の CYP1A1 による代謝)でも認められている。ラットにおいては、未代謝 TCDD の糞中への排出は最初の 1 週間で投与用量の 4%以下というデータがある(Abraham *et al.* 1989c)。

Van Miller *et al.* (1976)は、rhesus monkey の大人と乳仔および Sprague-Dawley ラットに 400 μg/kg-bw の ³H-TCDD を単回投与したところ、投与後 7 日間の尿からの排泄量は糞からの排泄量のそれぞれ約 28%、約 64%、約 10%であったと報告している。

2) 乳汁への排出

Hurst *et al.* (2000b)の試験は、雌 Long-Evans ラットにコーン油に溶解した 0, 1, 10, 30 ng/kg の TCDD を週 5 日で継続的な経口投与を行い、13 週間目に交配し、さらに交配後も投与を続けて、その後の母ラットおよび仔ラットの TCDD 分布を調べた。出生前 (GD16 および GD21 の測定) と比べ出生後 4 日の新生仔の体内負荷量(体重当たりの化学物質体内存在量)から、母乳を介して大量の TCDD が新生仔に移行していることがわかる(表 E.3.7)。

表 E.3.7 妊娠 15 日の雌ラットに ³H-TCDD を反復投与した後の体内負荷量(Hurst *et al.* 2000b)

用量 [ng/kg] 週 5 日	体内負荷量 [ng/kg]				
	母 GD9	母 GD16	母 GD21	胎仔 GD16	新生仔 PND4
1	18.4±2.7	19.4±1.9	19.7±2.7	1.4±0.2(7.2%)	18.2±2.0
10	108.9±18.1	130.0±11.7	118.9±20.7	7.5±0.5(5.7%)	132.3±12.6
30	289.5±34.5	304.1±38.5	323.1±22.1	15.2±2.2(4.9%)	334.9±32.7

GD : gestation day, PND : post-natal day.

注 : ()内は母体の体内負荷量に対する割合.

また、Van den Berg *et al.* (1987)のデータによると、Wistar ラットの分娩後 10 日間、母体へ焼却場気散灰抽出物を混合した飼料を投与した結果、経授乳暴露された新生仔の肝への TCDD の保持量は、母体への投与量の 6.34% (母体の肝の保持量は 38%)であり、前述の Van den Berg *et al.* (1987)による、妊娠 8 日から 17 日まで投与し、妊娠中の母体への負荷および胎仔への移行を調べた結果での胎仔全体(GD18)への保持量 0.13%に比べ、多いことがわかる。

Li *et al.* (1995)の試験では、Sprague-Dawley ラットの妊娠 18 日に 5,600 ng/kg の ¹⁴C-TCDD を静脈内に単回投与した。TCDD の胎仔への移行は、2 日後(GD20)の時点で母体への投与量の 0.07%に過ぎず、TCDD の胎盤移行は少ないが、出生 1 日後の肝臓中濃度が投与量の 0.65%、出生後 4 日(経胎盤暴露 3 日+経授乳暴露 4 日)の時点で 2.88%に達し、他の試験結果と同様に授乳を通じた移行が多いことを示した。

Chen *et al.* (2001)は、Long Evans ラットの妊娠 15 日に、食物中に含まれる比率とおよそ同じ比率で混合したコーン油溶解 2,3,7,8-T₄CDD (TCDD), 2,3,7,8-T₄CDF, 1,2,3,7,8-P₅CDD, 1,2,3,7,8-P₅CDF, 2,3,4,7,8-P₅CDF, O₈CDF, PCB-77, PCB-126, PCB-169 を、ダイオキシン類として 0, 50, 200, 800, 1,000 ng TEQ/kg (TCDD としては 0, 7.36, 29.8, 118, 145 ng-TCDD/kg)を単回経口投与した。主要臓器、胎仔(GD16, GD21)および新生仔(出生後 4 日)の分布を検討した。TCDD の胎仔への移行は、経胎盤暴露では母体への用量の 0.5~3%、出生後 4 日までの経授乳暴露(生後 4 日と GD21 の濃度の差を元に算出)では 7~28%であった。

3) 半減期

齧歯類では、TCDDの生物学的半減期は、US EPA (2000)の収集データによると、マウスで8~24日、ラットで12~31日、シリアンハムスターで10~15日である。その他、マーモセットで49日(Neubert *et al.* 1992)、アカゲザルで391日(Bowman *et al.* 1989)などの報告がある。他のPCDDのコンジェナーとPCDF類、コプラナーPCB類の生物学的半減期の値は大きく異なる。

3.5.3 妊娠動物への投与方法の違いによる胎仔体内負荷量の差

仔に対する生殖発生影響は、性分化が開始される妊娠15日前後が最も感受性の高い時期と考えられており(Mably *et al.* 1992a, 1992b, 1991c; Gray *et al.* 1995)、その時の胎仔の体内負荷量が重要とされている。Hurst *et al.* (2000a, 2000b)は、Long-Evansラットを用いたTCDD投与試験において、単回投与時および反復投与時における、投与量と、母体の体内負荷量、胎仔の体内負荷量の関係を調べ、胎仔へのTCDD移行率(母体の体内負荷量当たりの胎仔の体内負荷量)は、単回投与時の方が高いことを示した(表E.3.8)。

ヒトへの影響評価では連続的な暴露による影響を想定しているので、ヒトと比較する体内負荷量としては、単回投与時の母体の体内負荷量を、それによる胎仔の体内負荷量と同じ胎仔体内負荷量をもたらす反復投与での母体の体内負荷量へと換算する必要がある。欧州委員会食品科学委員会(SCF 2001)、FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議(JECFA 2001)、英国食品基準局(UK COT 2001)は、それぞれ耐容摂取量の決定時に、妊娠動物への単回投与試験による生殖発生影響の結果については、単回投与時の母体の体内負荷量をそのまま指標にするのではなく、Hurst *et al.* (2000a, 2000b)の試験結果に基づき、胎仔の体内負荷量と同じになる反復投与相当の母体の体内負荷量を指標としている(単回投与時の母体の体内負荷量から反復投与時の母体の体内負荷量に換算：図E.3.1)。

・べき乗曲線フィットモデル(power fit model)

SCF (2001)およびJECFA (2001)は、Hurst *et al.* (2000a, 2000b)の単回投与および反復投与の両方のデータセットにおける胎仔と母体の体内負荷量の関係に、べき乗式($Y = aX^b$)を当てはめた。SCF (2001)では、評価対象濃度域の範囲外である最も高用量の値(表E.3.8の単回用量1000 ng/kgの時の値)を省き、表E.3.9に示す低用量域のデータセットが使われた。

$$\text{I. 単回投与試験: } Y = 3.8791 \times X^{1.2418} \quad (R^2 = 0.999) \quad (\text{E.3.1})$$

$$\text{II. 反復投与試験: } Y = 9.4843 \times X^{1.2685} \quad (R^2 = 0.999) \quad (\text{E.3.2})$$

ここで、Yは母体の体内負荷量[ng/kg]、Xは胎仔の体内負荷量[ng/kg]である。これら2つの式を用いて、SCF (2001)は、単回投与時および反復投与時における、胎仔の体内

負荷量と母体の体内負荷量の関係を算出した(表 E.3.10)。胎仔の体内負荷量が同じになる反復投与時の母体の体内負荷量と単回投与時の母体の体内負荷量の比(単回投与による胎仔高負荷の補正係数)は、低濃度域において 2.5~2.7 と算出された。

・直線フィットモデル(linear fit model)

JECFA (2001)は、表 E.3.8 のデータを用いて、母体への投与量から母体と胎仔のそれぞれの体内負荷量を直線近似により算出した。Hurst *et al.* (2000a, 2000b)の試験では、放射線ラベルの TCDD が使用されているので、直線の切片は 0 と仮定された。胎仔の体内負荷量と同じになる反復投与での母体の体内負荷量と単回投与での母体の体内負荷量の比(単回投与による胎仔高負荷の補正係数)は、約 1.7 と算出された。

・最低用量の結果の単純な比

UK COT (2001)では、単回投与時の母体の体内負荷量から反復投与時の母体の体内負荷量への換算に、最低用量の結果の単純な比を用いている。表 E.3.8 の結果より、単回投与で用量 50 ng/kg のときの母体と胎仔の体内負荷量の比は約 5.8 (= 30.6/5.3)，反復投与で 1 ng/kg/day (週 5 日)のときの母体と胎仔の体内負荷量の比は約 14.6 (= 19/1.3 (原著(表 E.3.8)では 1.4))，よって、胎仔の体内負荷量と同じになる反復投与での母体の体内負荷量と単回投与での母体の体内負荷量の比(単回投与による胎仔高負荷の補正係数)は、約 2.5 (= 14.6/5.8)と算出された。

表E.3.8 TCDDの妊娠ラットの単回および反復投与による母体および胎仔の体内負荷量

妊娠15日に単回投与 (Hurst <i>et al.</i> 2000a)		反復投与 (Hurst <i>et al.</i> 2000b)			
単回用量 [ng/kg-bw]	妊娠16日の体内負荷量の測定値 [ng/kg-bw]		反復用量(週5日) [ng/kg-bw/day]	妊娠16日の体内負荷量の測定値 [ng/kg-bw]	
	母体	胎仔		母体	胎仔
50	30.6	5.3	1 (0.71 ^a)	19.4	1.4
200	97.4	13.2	10 (7.1 ^a)	130	7.5
800	523	39.1	30 (21.3 ^a)	304	15.2
1000	585	55.7			

^a 週 5 日投与から 7 日間当たりに換算した平均 1 日摂取量。

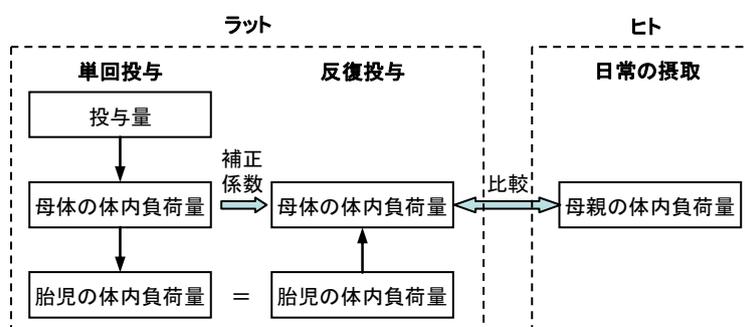


図 E.3.1 単回投与時の母体の体内負荷量から反復投与時の母体の体内負荷量に換算

表E. 3. 9 TCDDの妊娠ラットの単回および反復投与による母体および胎子の体内負荷量(低用量域のデータセット) (SCF 2001)

妊娠15日に単回投与 (Hurst <i>et al.</i> 2000a)			反復投与 (Hurst <i>et al.</i> 2000b)		
単回用量 [ng/kg-bw]	妊娠16日の体内負荷量の測定値 [ng/kg-bw]		反復用量 ^a [ng/kg-bw/day]	妊娠16日の体内負荷量の測定値 [ng/kg-bw]	
	母体	胎仔		母体	胎仔
0	0	0	0	0	0
50	30	5.3	0.71	20	1.4
200	97.4	13.2	7.1	120	7.5
-	112.5 ^b	15.2	21.3	300	15.2

^a 週5日投与から7日間あたりに換算した平均1日摂取量.

^b 推定値.

表E. 3. 10 胎子の体内負荷量が同じになる単回投与での母体の体内負荷量と反復投与(定常状態)での母体の体内負荷量 (SCF 2001)

胎子の体内負荷量 [ng/kg-bw]	単回投与での 母体の体内負荷量 [ng/kg-bw]	反復投与(定常状態)での 母体の体内負荷量 [ng/kg-bw]	反復と単回での 母体の体内負荷量の比
1.2	5.0	12.3	2.5
1.4	5.9	14.6	2.5
1.7	7.5	18.6	2.5
1.8	8.0	20.0	2.5
1.9	8.5	21.0	2.5
2.1	10	25.0	2.5
3.0	15.5	39.0	2.5
5.3	31	78.6	2.5
6.3	38.5	99.0	2.6
7.5	47.5	122	2.6
8.0	52	134	2.6
9.0	60	156	2.6
13.2	95.7	251	2.6
15.2	113	299	2.7

3.6 動物試験データの体内負荷量算出

毒性影響は投与量よりむしろ体内濃度に依存すること、ダイオキシン類は体内に残留する性質を持つこと、ヒトと動物はほぼ同程度の体内負荷量(体重当たりの化学物質体内存在量)で影響が見られていることなどから、動物試験の結果のヒトへの外挿は、体内濃度(体内負荷量)ベースで行うことが望ましい。実際、各国・機関(WHO-IPCS 1998; 環境庁&厚生省 1999; SCF 2000, 2001; JECFA 2001; UK COT 2001)の一日耐容摂取量(TDI)の決定時には、ヒトと動物が同じ体内負荷量で毒性影響が起きると仮定した体内負荷量ベースの評価が行われている(評価書本文の第 VI 章 2 節参照)。そこで、本資料内で取り上げた毒性試験について、試験動物への投与量から、相当する試験動物の体内負荷量(妊娠母体への投与による仔への影響については、母体の体内負荷量)を推定した(通常、毒性試験では、投与量の情報のみで、体内濃度の測定や報告はなされていない)。

妊娠母体への単回投与による胎盤を経由した仔への生殖影響に関しては、以下の点を考慮して母体の体内負荷量を算出した。3.5.3 項で示したように、単回投与と反復投与とで、母体の体内負荷量は同じになる場合でも、胎仔の体内負荷量は単回投与の場合の方が数倍高くなる(Hurst *et al.* 2000a, 2000b)。この場合、単回投与から求めた母体の体内負荷量を、ヒトのような連続暴露の体内負荷量の指標(ヒトの母親の体内濃度の指標)にすると、リスクを過大に見積もることになる。近年、各国・機関等における TDI の決定時には、妊娠動物への単回投与によるその仔への影響の場合、その補正がなされている(SCF 2000, 2001; JECFA 2001; UK COT 2001)(1999 年の日本の TDI 決定時には、この単回投与の補正は行われていない)。そこで本資料でも、妊娠動物への単回投与による胎盤を経由した仔への生殖影響に関しては、3.5.3 項で記載した方法により、妊娠動物への単回投与時の胎仔の体内負荷量と同等な胎仔の体内負荷量をもたらす反復投与(定常状態)時の母体の体内負荷量を求めた。免疫系や神経系への影響については、臨界期が明確でなく、経胎盤暴露より経授乳暴露の方が重要という報告もあることから、妊娠動物への単回投与の試験においても、上記のような単回投与から反復投与への補正は行わなかった。

表 E.3.2~6 に示した毒性試験について、NO(A)EL または LO(A)EL 相当の体内負荷量を算出し、表 E.3.11 にまとめた。表 E.3.11 の解説および体内負荷量算出の詳細について囲み E.1 に示す。

また、図 E.3.2 に、算出した様々なエンドポイントに関する NO(A)EL, LO(A)EL 相当の体内負荷量の範囲を示す。図中の「○」は各試験における NO(A)EL またはエンドポイントごとの最小 NO(A)EL に相当する体内負荷量の値を示し、それ以外の点や直線は各試験における LO(A)EL またはエンドポイントごとの最小 LO(A)EL に相当する体内負荷量の値を示す。点は元データが 1 つのみの場合で、直線は同じ系統を用いた試験からの体内負荷量算出値の範囲を示す。各数字の左側ラベルは、各影響の最小値を示したデータを動物の系統別に表示したものである。

各国・機関等の TDI 決定時に議論されている，特に低い体内負荷量で見られる重要な毒性影響について，算出した LO(A)EL 相当の体内負荷量を図 E.3.3 にまとめる．図中には，TDI の決定時にその毒性試験を考慮している機関名を[]で示し，TDI 決定の最終根拠としている場合は，T と記した．また，動物試験で得られた体重当たりの体内負荷量に加えて，ヒト脂肪重量当たりの体内負荷量を，体脂肪率 25%として計算し，グラフの軸上に合わせて示した．

評価書本文の第 VI 章 4 節には，特に低い体内負荷量で見られる毒性影響を中心に，各毒性影響の重要性や信頼性について，各国・機関の評価をまとめた．

表 E. 3. 11 体内負荷量算出データ

試験系 ID	エンドポイント	エンドポイント	エンドポイント(EP)	出典	動物種・系統	投与方法 (溶媒)	投与期間	N: NO(A)E L: LO(A)E L	投与用量	投与形式フラグ	影響の対象と暴露経路フラグ	吸収率	半減期	体内負荷量 [ng/kg]
	大分類	分類							[ng/kg] or [ng/kg/day]	単回:S 反復:R	対象:投与動物 T/ F 経路:胎盤 U, 授乳 L	-	[day]	
301	生化学的測定値	CYP1A*増加	CYP1A1 mRNA 誘導(肝濃度 2.50±0.20 ppt)	Van den Heuvel <i>et al.</i> (1994)	Sprague-Dawley ラット	経口(コーン油)	単回投与後 4 日剖検	L	1	S	T	0.86	25	0.86
104	生化学的測定値	CYP1A*増加	CYP1A1 および CYP1A2 mRNA レベル増加	Narasimhan <i>et al.</i> (1994)	B6C3F1 マウス	腹腔内(コーン油) ³ H-TCDD	単回投与 24 時間後に臓器摘出	N	10	S	T	1	11	10
104	生化学的測定値	CYP1A*増加	CYP1A1 mRNA レベル増加	Narasimhan <i>et al.</i> (1994)	B6C3F1 マウス	腹腔内(コーン油) ³ H-TCDD	単回投与 24 時間後に臓器摘出	L	25	S	T	1	11	25
104	生化学的測定値	CYP1A*増加	CYP1A2 mRNA レベル増加	Narasimhan <i>et al.</i> (1994)	B6C3F1 マウス	腹腔内(コーン油) ³ H-TCDD	単回投与 24 時間後に臓器摘出	L	1000	S	T	1	11	1,000
101	生化学的測定値	CYP1A*増加	雄仔胸腺 CYP1A1 mRNA 誘導(生後 5 日)(以降徐々に減少)	Nohara <i>et al.</i> (2000)	Holtzman ラット	経口(ノン+コーン油)	GD15 単回	N	12.5	S	FUL	0.6	25	7.5
101	生化学的測定値	CYP1A*増加	雄仔胸腺 CYP1A1 mRNA 誘導(生後 5 日)(以降徐々に減少)	Nohara <i>et al.</i> (2000)	Holtzman ラット	経口(ノン+コーン油)	GD15 単回	L	50	S	FUL	0.6	25	30
302	生化学的測定値	CYP1A*増加	肝 CYP1A1 mRNA 誘導	De Vito <i>et al.</i> (1994)	B6C3F1 マウス	経口(コーン油)	亜慢性週 5 回×13 週	L	1.07	R	T	0.86	11	15
28	生化学的測定値	CYP1A*増加	CYP1A1 mRNA 増加	Nishimura <i>et al.</i> (2003)	Holtzman ラット	経口(コーン油)	GD15 単回	L	200	S	FUL	0.6	25	120
104	生化学的測定値	EROD 活性上昇	EROD 活性上昇	Narasimhan <i>et al.</i> (1994)	B6C3F1 マウス	腹腔内(コーン油) ³ H-TCDD	単回投与 24 時間後に臓器摘出	N	10	S	T	1	11	10
104	生化学的測定値	EROD 活性上昇	EROD 活性上昇	Narasimhan <i>et al.</i> (1994)	B6C3F1 マウス	腹腔内(コーン油) ³ H-TCDD	単回投与 24 時間後に臓器摘出	L	100	S	T	1	11	100
28	生化学的測定値	UGT1 増加	UGT1 mRNA 増加(21 日齢仔)	Nishimura <i>et al.</i> (2003)	Holtzman ラット	経口(コーン油)	GD15 単回	L	200	S	FUL	0.6	25	120
301	生化学的測定値	UGT1 増加	UGT-1 mRNA 誘導	Van den Heuvel <i>et al.</i> (1994)	Sprague-Dawley ラット	経口(コーン油)	単回投与後 4 日剖検	L	1,000	S	T	0.86	25	860
304	免疫毒性	免疫細胞構成の変化	リンパ球構成の変化	Neubert <i>et al.</i> (1992)	マーモセット	皮下(トルエン/DMSO 1/2)	週 1 回×(0.3ng/kg 24 週間+1.5 ng/kg 6 週)	L	0.21/0.043	R ex2	T	1	49	8.2
303	免疫毒性	免疫細胞構成の変化	リンパ球構成の変化	Neubert <i>et al.</i> (1990)	マーモセット	皮下(トルエン/DMSO 1/2)	単回	L	10	S	T	1	49	10

106	免疫毒性	ウイルスに対する免疫低下	香港インフルエンザウイルスによる致死率の増加	Burleson <i>et al.</i> (1996)	B6C3F1 マウス	経口(コーン油)	単回	N	5	S	T	0.6	11	3
106	免疫毒性	ウイルスに対する免疫低下	香港インフルエンザウイルスによる致死率の増加	Burleson <i>et al.</i> (1996)	B6C3F1 マウス	経口(コーン油)	単回	L	10	S	T	0.6	11	6
104	免疫毒性	抗体産生能低下	抗体産生能(ヒツジ赤血球SRBCへの脾ブラーク形成細胞PFC反応)低下	Narasimhan <i>et al.</i> (1994)	B6C3F1 マウス	腹腔内(コーン油) ³ H-TCDD	単回投与24時間後に臓器摘出	N	50	S	T	1	11	50
104	免疫毒性	抗体産生能低下	抗体産生能(ヒツジ赤血球SRBCへの脾ブラーク形成細胞PFC反応)低下	Narasimhan <i>et al.</i> (1994)	B6C3F1 マウス	腹腔内(コーン油) ³ H-TCDD	単回投与24時間後に臓器摘出	L	100	S	T	1	11	100
105	免疫毒性	抗体産生能低下	130日齢雄仔の抗体産生能の抑制(<i>in vitro</i> でのT細胞依存・非依存反応抑制)	Badesha <i>et al.</i> (1995)	Wistar ラット	混餌(仔へは授乳経由暴露)	分娩後1日から18日間	L	11	R	FL	0.5	22	76
105	免疫毒性	抗体産生能低下	130日齢雄仔の抗体産生能の抑制(マイトジェン誘導IL-1、IL-2産生抑制)	Badesha <i>et al.</i> (1995)	Wistar ラット	混餌(仔へは授乳経由暴露)	分娩後1日から18日間	L	11	R	FL	0.5	22	76
103	免疫毒性	DTH反応抑制	仔の遅延型過敏(DTH)反応の抑制(14か月齢雄)	Gehrs & Smialowicz (1999)	F344 ラット	経口(コーン油)	GD14単回	L	100	S	FUL	0.6	25	60
102	免疫毒性	DTH反応抑制	雄仔の遅延型過敏(DTH)反応の抑制:(経胎盤暴露+経授乳暴露)5か月齢	Gehrs <i>et al.</i> (1997)	F344 ラット	経口(コーン油)	GD14単回	L	1000	S	FUL	0.6	25	600
102	免疫毒性	DTH反応抑制	仔の遅延型過敏(DTH)反応の抑制(17週齢雌雄)	Gehrs <i>et al.</i> (1997)	F344 ラット	経口(コーン油)	GD14単回	L	3000	S	FUL	0.6	25	1800
102-3	免疫毒性	免疫細胞構成の変化	胸腺CD3 ⁺ /CD4 ⁻ CD8 ⁻ 細胞比率減少、胸腺CD3 ⁺ /CD4 ⁻ CD8 ⁺ 細胞比率増加	Gehrs <i>et al.</i> (1997)	F344 ラット	経口(コーン油)	GD14単回、クロスフオスターリング経授乳暴露のみ	L	1000	S	FL	0.6	25	494
102-2	免疫毒性	免疫細胞構成の変化	胸腺CD3 ⁺ /CD4 ⁻ CD8 ⁻ 細胞比率減少、胸腺CD3 ⁺ /CD4 ⁻ CD8 ⁺ 細胞比率増加	Gehrs <i>et al.</i> (1997)	F344 ラット	経口(コーン油)	GD14単回、経胎盤暴露のみ	L	1000	S	FU	0.6	25	600
21	免疫毒性	胸腺縮小	雄仔の胸腺縮小	Theobald & Peterson (1997)	ICR(CD-1)マウス	経口(コーン油/アセトン19/1)	GD14単回	L	15000	S	FUL	0.6	11	9,000
3	生殖発生毒性	生殖器・副生殖器重量減少(雄)	雄仔の腹側前立腺を含む生殖器官重量減少	Ohsako <i>et al.</i> (2001)	Holtzman ラット	経口(ノンコーン油)	GD15単回	N	50	S	FUL	0.6	25	78
5	生殖発生毒性	生殖器・副生殖器重量減少(雄)	雄仔の精嚢重量減少	Mably <i>et al.</i> (1992a)	Holtzman ラット	経口(コーン油/アセトン19/1)	GD15単回	L	160	S	FUL	0.6	25	250
5	生殖発生毒性	生殖器・副生殖器重量減少(雄)	雄仔の腹側前立腺重量減少	Mably <i>et al.</i> (1992a)	Holtzman ラット	経口(コーン油/アセトン19/1)	GD15単回	L	160	S	FUL	0.6	25	250
29	生殖発生毒性	生殖器・副生殖器重量減少(雄)	雄仔の腹側前立腺重量減少	Yonemoto <i>et al.</i> (2005)	Long Evans ラット	経口(コーン油)	GD15単回	N	200	S	FUL	0.6	25	312

3	生殖発生毒性	生殖器・副生殖器重量減少(雄)	雄仔の腹側前立腺を含む生殖器重量減少	Ohsako <i>et al.</i> (2001)	Holtzman ラット	経口(ノナン+コ-ン油)	GD15 単回	L	200	S	FUL	0.6	25	312
11	生殖発生毒性	生殖器・副生殖器重量減少(雄)	雄仔の前立腺相対重量減少	Loeffler & Peterson (1999)	Holtzman ラット	経口(コーン油/アセトン 19/1)	GD15 単回	L	250	S	FUL	0.6	25	390
12	生殖発生毒性	生殖器・副生殖器重量減少(雄)	F1 雄の前立腺重量減少	米元ら (2001)	Long Evans ラット	経口	GD15 単回	N	300	S	FUL	0.6	25	468
29	生殖発生毒性	生殖器・副生殖器重量減少(雄)	雄仔の腹側前立腺重量減少	Yonemoto <i>et al.</i> (2005)	Long Evans ラット	経口(コーン油)	GD15 単回	L	800	S	FUL	0.6	25	1,248
12	生殖発生毒性	生殖器・副生殖器重量減少(雄)	F1 雄の前立腺重量減少	米元ら (2001)	Long Evans ラット	経口	GD15 単回	L	1000	S	FUL	0.6	25	1,560
14	生殖発生毒性	生殖器・副生殖器重量減少(雄)	30 日齢雄仔精巣上体重量減少	Cooke <i>et al.</i> (1998)	Sprague-Dawley ラット	経口(コーン油)	GD15 単回	L	1000	S	FUL	0.6	25	1,560
17	生殖発生毒性	生殖器・副生殖器重量減少(雄)	雄仔の精囊重量減少	Gray <i>et al.</i> (1995)	Long Evans ラット	経口(コーン油)	GD15 単回	L	1000	S	FUL	0.6	25	1,560
18	生殖発生毒性	生殖器・副生殖器重量減少(雄)	雄仔の精囊重量減少(精囊上皮発生の障害)	Hamm <i>et al.</i> (2000)	Long Evans ラット	経口(コーン油)	GD15 単回	L	1000	S	FUL	0.6	25	1,560
21	生殖発生毒性	生殖器・副生殖器重量減少(雄)	雄仔の腹側前立腺重量減少	Theobald & Peterson (1997)	ICR(CD-1) マウス	経口(コーン油/アセトン 19/1)	GD14 単回	L	15000	S	FUL	0.6	11	23,400
21	生殖発生毒性	生殖器・副生殖器重量減少(雄)	雄仔の凝固腺重量減少	Theobald & Peterson (1997)	ICR(CD-1) マウス	経口(コーン油/アセトン 19/1)	GD14 単回	L	60000	S	FUL	0.6	11	93,600
3	生殖発生毒性	AGD 縮小	雄仔の AGD 縮小	Ohsako <i>et al.</i> (2001)	Holtzman ラット	経口(ノナン+コ-ン油)	GD15 単回	N	12.5	S	FUL	0.6	25	20
3	生殖発生毒性	AGD 縮小	雄仔の AGD 縮小	Ohsako <i>et al.</i> (2001)	Holtzman ラット	経口(ノナン+コ-ン油)	GD15 単回	L	50	S	FUL	0.6	25	78
5	生殖発生毒性	AGD 縮小	雄仔の AGD 縮小	Mably <i>et al.</i> (1992a)	Holtzman ラット	経口(コーン油/アセトン 19/1)	GD 15 単回	L	160	S	FUL	0.6	25	250
29	生殖発生毒性	AGD 縮小	雄仔の AGD 縮小	Yonemoto <i>et al.</i> (2005)	Long Evans ラット	経口(コーン油)	GD15 単回	N	800	S	FUL	0.6	25	1,248
13	生殖発生毒性	AGD 縮小	雄仔の AGD 縮小	Ohsako <i>et al.</i> (1999a)	Holtzman ラット	経口	GD15 単回	L	800	S	FUL	0.6	25	1,248
12	生殖発生毒性	AGD 縮小	F1 雄の AGD 縮小	米元ら (2001)	Long Evans ラット	経口	GD15 単回	N	1000	S	FUL	0.6	25	1,560

17	生殖発生毒性	AGD 縮小	雄仔の AGD の縮小	Gray <i>et al.</i> (1995)	Long Evans ラット	経口(コーン油)	GD15 単回	L	1000	S	FUL	0.6	25	1,560
4	生殖発生毒性	精子数減少	雄仔の精子産生影響(精巣上体の精子数低下, 精巣の一日精子産生低下, 精子通過率の低下)	Faqi <i>et al.</i> (1998)	Wistar ラット	皮下(トルエン/DMSO 1/2)	交配前 2 週間の初回投与 25ng/kg および維持投与 5ng/kg/week	L	0.71/ 初回 25	R ex1	FUL	1	22	39
8	生殖発生毒性	精子数減少	雄仔の射精精子数減少	Gray <i>et al.</i> (1997a)	Long Evans ラット雄仔	経口(コーン油)	GD 15 単回	L	50	S	FUL	0.6	25	78
6	生殖発生毒性	精子数減少	雄仔の精巣上体尾部の精子数減少, 精巣一日精子産生量減少	Mably <i>et al.</i> (1992c)	Holtzman ラット	経口(コーン油/アセトン 19/1)	GD 15 単回	L	64	S	FUL	0.6	25	100
11	生殖発生毒性	精子数減少	雄仔の精巣上体尾部の精子数減少	Loeffler & Peterson (1999)	Holtzman ラット	経口(コーン油/アセトン 19/1)	GD15 単回	L	250	S	FUL	0.6	25	390
29	生殖発生毒性	精子数減少	雄仔の精巣上体尾部および射精精子数減少	Yonemoto <i>et al.</i> (2005)	Long Evans ラット	経口(コーン油)	GD15 単回	N	800	S	FUL	0.6	25	1,248
3	生殖発生毒性	精子数減少	雄仔の精巣上体尾部の精子数減少	Ohsako <i>et al.</i> (2001)	Holtzman ラット	経口(ナフ+コーン油)	GD15 単回	N	800	S	FUL	0.6	25	1248
16	生殖発生毒性	精子数減少	雄仔の射精精子数減少, 精巣上体の貯留精子減少, 精巣精子産生減少	Gray <i>et al.</i> (1995)	Long Evans ラット	経口(コーン油)	GD8 単回	L	1000	S	FUL	0.6	25	1,560
17	生殖発生毒性	精子数減少	雄仔の射精精子数減少, 精巣上体の貯留精子減少, 精巣精子産生減少	Gray <i>et al.</i> (1995)	Long Evans ラット	経口(コーン油)	GD15 単回	L	1000	S	FUL	0.6	25	1,560
19	生殖発生毒性	精子数減少	雄仔の射精精子数減少, 精巣上体の貯留精子減少	Gray <i>et al.</i> (1995)	Syrian ハムスター	経口(コーン油)	GD11 単回(ラット GD15 相当)	L	2000	S	FUL	0.6	12	3,120
4	生殖発生毒性	異常精子率増加	雄仔の精子産生影響(異常精子割合の増加)	Faqi <i>et al.</i> (1998)	Wistar ラット	皮下(トルエン/DMSO 1/2)	交配前 2 週間の初回投与 25ng/kg および維持投与 5ng/kg/week	L	0.71/ 初回 25	R ex1	FUL	1	22	39
12	生殖発生毒性	異常精子率増加	F1 雄の精子指標影響(異常精子率増加)	米元ら (2001)	Long Evans ラット	経口	GD15 単回	N	1000	S	FUL	0.6	25	1,560
4	生殖発生毒性	性行動異常	雄仔の性行動変化	Faqi <i>et al.</i> (1998)	Wistar ラット	皮下(トルエン/DMSO 1/2)	交配前 2 週間の初回投与 25ng/kg および維持投与 5ng/kg/week	L	0.71/ 初回 25	R ex1	FUL	1	22	39
7	生殖発生毒性	性行動異常	雄仔の性行動非雄化(挿入までの時間増)	Mably <i>et al.</i> (1992b)	Holtzman ラット	経口(コーン油/アセトン 19/1)	GD 15 単回	L	64	S	FUL	0.6	25	100

7	生殖発生毒性	性行動異常	雄仔の性行動非雄化(マウン ト・射精までの時間増)	Mably <i>et al.</i> (1992b)	Holtzman ラット	経口(コーン油/ アセトン 19/1)	GD 15 単回	L	160	S	FUL	0.6	25	250
7	生殖発生毒性	性行動異常	雄仔の性行動雌化	Mably <i>et al.</i> (1992b)	Holtzman ラット	経口(コーン油/ アセトン 19/1)	GD 15 単回	L	160	S	FUL	0.6	25	250
10	生殖発生毒性	性行動異常	雄仔の性行動変化	掛山ら (2000)	Long Evans ラッ ト	経口	GD15 単回	N	200	S	FUL	0.6	25	312
10	生殖発生毒性	性行動異常	雄仔の性行動変化	掛山ら (2000)	Long Evans ラッ ト	経口	GD15 単回	L	800	S	FUL	0.6	25	1,248
17	生殖発生毒性	性行動異常	雄仔の性行動変化	Gray <i>et al.</i> (1995)	Long Evans ラッ ト	経口(コーン油)	GD15 単回	L	1000	S	FUL	0.6	25	1,560
4	生殖発生毒性	性ホルモン異常 (雄)	雄仔の精子産生影響(血清テ ストステロン濃度低下)	Faqi <i>et al.</i> (1998)	Wistar ラッ ト	皮下(トルエン /DMSO 1/2)	交配前 2 週間の初 回投与 25ng/kg およ び維持投与 5ng/kg/week	L	0.71/ 初回 25	R ex1	FUL	1	22	39
12	生殖発生毒性	性ホルモン異常 (雄)	F1 雄のテストステロン濃度低 下	米元ら (2001)	Long Evans ラッ ト	経口	GD15 単回	N	300	S	FUL	0.6	25	468
14	生殖発生毒性	性ホルモン異常 (雄)	45 日齢雄仔血清アンドロゲン濃 度低下	Cooke <i>et al.</i> (1998)	Sprague-D awley ラッ ト	経口(コーン油)	GD15 単回	L	1000	S	FUL	0.6	25	1,560
14	生殖発生毒性	性ホルモン異常 (雄)	30 日齢雄仔ステロイド合成酵 素活性低下	Cooke <i>et al.</i> (1998)	Sprague-D awley ラッ ト	経口(コーン油)	GD15 単回	L	1000	S	FUL	0.6	25	1,560
12	生殖発生毒性	性ホルモン異常 (雄)	F1 雄のテストステロン濃度低 下	米元ら (2001)	Long Evans ラッ ト	経口	GD15 単回	L	1000	S	FUL	0.6	25	1,560
14	生殖発生毒性	性ホルモン異常 (雄)	45 日齢雄仔精巣酵素活性 上昇	Cooke <i>et al.</i> (1998)	Sprague-D awley ラッ ト	経口(コーン油)	GD15 単回	L	1000	S	FUL	0.6	25	1,560
22	生殖発生毒性	学習能低下	仔の学習能(Object learning) 低下	Schantz & Bowman (1989)	アカゲザル	混餌	亜慢性投与 16.2 ヶ月~36.3 ヶ月	L	0.151	R	FUL	0.5	391	25-36
30	生殖発生毒性	行動変化	雌仔の回転運動の行動変化	Markowski <i>et al.</i> (2001)	Holtzman ラット	経口(オリーブ 油)	GD18 単回	N	60	S	FUL	0.6	25	36
30	生殖発生毒性	行動変化	雌仔の回転運動の行動変化	Markowski <i>et al.</i> (2001)	Holtzman ラット	経口(オリーブ 油)	GD18 単回	L	180	S	FUL	0.6	25	108
8	生殖発生毒性	開眼促進	雄仔の開眼促進	Gray <i>et al.</i> (1997a)	Long Evans ラッ ト	経口(コーン油)	GD 15 単回	L	50	S	FUL	0.6	25	78
5	生殖発生毒性	開眼促進	雄仔の開眼促進	Mably <i>et al.</i> (1992a)	Holtzman ラット	経口(コーン油/ アセトン 19/1)	GD 15 単回	L	1000	S	FUL	0.6	25	1,560

21	生殖発生毒性	開眼促進	雄仔の開眼促進	Theobald & Peterson (1997)	ICR(CD-1)マウス	経口(コーン油/アセトン 19/1)	GD14 単回	L	15000	S	FUL	0.6	11	23,400
29	生殖発生毒性	性成熟遅延(雄)	雄仔の性成熟(包皮分離)の遅延	Yonemoto <i>et al.</i> (2005)	Long Evans ラット	経口(コーン油)	GD15 単回	N	50	S	FUL	0.6	25	78
5	生殖発生毒性	性成熟遅延(雄)	雄仔の精巣下降遅延(1-2日)	Mably <i>et al.</i> (1992a)	Holtzman ラット	経口(コーン油/アセトン 19/1)	GD 15 単回	L	160	S	FUL	0.6	25	250
29	生殖発生毒性	性成熟遅延(雄)	雄仔の性成熟(包皮分離)の遅延	Yonemoto <i>et al.</i> (2005)	Long Evans ラット	経口(コーン油)	GD15 単回	L	200	S	FUL	0.6	25	312
16	生殖発生毒性	性成熟遅延(雄)	雄仔の性成熟(包皮分離)の遅延	Gray <i>et al.</i> (1995)	Long Evans ラット	経口(コーン油)	GD8 単回	L	1000	S	FUL	0.6	25	1,560
17	生殖発生毒性	性成熟遅延(雄)	雄仔の性成熟(包皮分離)の遅延	Gray <i>et al.</i> (1995)	Long Evans ラット	経口(コーン油)	GD15 単回	L	1000	S	FUL	0.6	25	1,560
19	生殖発生毒性	性成熟遅延(雄)	雄仔の性成熟(包皮分離)の遅延	Gray <i>et al.</i> (1995)	Syrian ハムスター	経口(コーン油)	GD11 単回(ラット GD15 相当)	L	2000	S	FUL	0.6	12	3,120
28	生殖発生毒性	甲状腺過形成	雄仔の甲状腺(濾胞細胞)過形成	Nishimura <i>et al.</i> (2003)	Holtzman ラット	経口(コーン油)	GD15 単回	L	800	S	FUL	0.6	25	480
12	生殖発生毒性	生殖器重量減少(雌)	F1 雌の子宮および卵巣重量減少	米元ら (2001)	Long Evans ラット	経口	GD15 単回	N	300	S	FUL	0.6	25	468
12	生殖発生毒性	生殖器重量減少(雌)	F1 雌の子宮および卵巣重量減少	米元ら (2001)	Long Evans ラット	経口	GD15 単回	L	1000	S	FUL	0.6	25	1,560
9	生殖発生毒性	生殖器形態異常(雌)	雌仔の vaginal thread	Gray <i>et al.</i> (1997b)	Long Evans ラット	経口(コーン油)	GD 15 単回	L	200	S	FUL	0.6	25	312
9	生殖発生毒性	生殖器形態異常(雌)	雌仔の尿道下裂	Gray <i>et al.</i> (1997b)	Long Evans ラット	経口(コーン油)	GD 15 単回	L	200	S	FUL	0.6	25	312
9	生殖発生毒性	生殖器形態異常(雌)	雌仔の陰核裂	Gray <i>et al.</i> (1997b)	Long Evans ラット	経口(コーン油)	GD15 単回	L	800	S	FUL	0.6	25	1,248
9-3	生殖発生毒性	生殖器形態異常(雌)	雌仔の Vaginal thread	Gray <i>et al.</i> (1997b)	Long Evans ラット	経口(コーン油)	GD15 単回、経授乳暴露のみ	N	1000	S	FL	0.6	25	508
9-3	生殖発生毒性	生殖器形態異常(雌)	雌仔の尿道下裂	Gray <i>et al.</i> (1997b)	Long Evans ラット	経口(コーン油)	GD15 単回、経授乳暴露のみ	N	1000	S	FL	0.6	25	508

9-3	生殖発生毒性	生殖器形態異常(雌)	雌仔の陰核裂	Gray <i>et al.</i> (1997b)	Long Evans ラット	経口(コーン油)	GD15 単回、経授乳暴露のみ	N	1000	S	FL	0.6	25	508
9-2	生殖発生毒性	生殖器形態異常(雌)	雌仔の Vaginal thread	Gray <i>et al.</i> (1997b)	Long Evans ラット	経口(コーン油)	GD15 単回、経胎盤暴露のみ	L	1000	S	FU	0.6	25	1,560
9-2	生殖発生毒性	生殖器形態異常(雌)	雌仔の尿道下裂	Gray <i>et al.</i> (1997b)	Long Evans ラット	経口(コーン油)	GD15 単回、経胎盤暴露のみ	L	1000	S	FU	0.6	25	1,560
9-2	生殖発生毒性	生殖器形態異常(雌)	雌仔の陰核裂	Gray <i>et al.</i> (1997b)	Long Evans ラット	経口(コーン油)	GD15 単回、経胎盤暴露のみ	L	1000	S	FU	0.6	25	1,560
15	生殖発生毒性	生殖器形態異常(雌)	GD19 雌胎仔生殖器官異常(ミューラー管尾部の間充織の肥厚、ミューラー管癒合の阻害、ウォルフ管退行の阻害:永久的な vaginal thread の原因)	Dienhart <i>et al.</i> (2000)	Holtzman ラット	経口(コーン油/アセトン 19/1)	GD15 単回	L	1000	S	FU	0.6	25	1,560
20	生殖発生毒性	生殖器形態異常(雌)	F1 雌の生殖器形態異常	Wolf <i>et al.</i> (1999)	Syrian ハムスター	経口(コーン油)	GD11.5 単回	L	2000	S	FUL	0.6	12	3,120
23	生殖発生毒性	F0 の受胎率減少	F0 受胎率減少(実測 BB: 投与 90 日後 12-20ng/kg、以降 16-30ng/kg)	Murray <i>et al.</i> (1979)	Sprague-Dawley ラット	混餌	慢性投与(投与開始 90 日日後に交配)	N	10	R	FUL	0.5	25	180
4	生殖発生毒性	F0 の受胎率減少	母体の受胎率減少	Faqi <i>et al.</i> (1998)	Wistar ラット	皮下(トルエン/DMSO 1/2)	交配前 2 週間の初回投与 300ng/kg および維持投与 60ng/kg/week	L	8.6/ 初回 300	R ex1	T	1	22	300
23	生殖発生毒性	F0 の受胎率減少	F0 受胎率減少(実測 BB: 投与 90 日後 1125-2075ng/kg、以降 2000-2500ng/kg)	Murray <i>et al.</i> (1979)	Sprague-Dawley ラット	混餌	慢性投与(投与開始 90 日日後に交配)	L	100	R	T	0.5	25	1,757
14	生殖発生毒性	F0 の同腹仔数減少	出生仔数の減少	Cooke <i>et al.</i> (1998)	Sprague-Dawley ラット	経口(コーン油)	GD15 単回	L	1000	S	FU	0.6	25	1,560
23	生殖発生毒性	F0 の胎仔(F1)生存率減少	F0 胎仔死亡率増加(実測 BB: 投与 90 日後 12-20ng/kg、以降 16-30ng/kg)	Murray <i>et al.</i> (1979)	Sprague-Dawley ラット	混餌	慢性投与(投与開始 90 日日後に交配)	N	1	R	FUL	0.5	25	18
22	生殖発生毒性	F0 の胎仔(F1)生存率減少	胎仔死亡率増加	Schantz & Bowman (1989)	アカゲザル	混餌	亜慢性投与 20.2 か月	L	0.642	R	FU	0.5	391	119
5	生殖発生毒性	F0 の胎仔(F1)生存率減少	出生仔率減少	Mably <i>et al.</i> (1992a)	Holtzman ラット	経口(コーン油/アセトン 19/1)	GD 15 単回	L	1000	S	FU	0.6	25	1,560

23	生殖発生毒性	F0の胎仔(F1)生存率減少	F0胎仔死亡率増加(実測 BB:投与90日後 1125-2075ng/kg、以降 2000-2500ng/kg)	Murray <i>et al.</i> (1979)	Sprague-Dawley ラット	混餌	慢性投与 (投与開始90日日後に交配)	L	100	R	FU	0.5	25	1,757
23	生殖発生毒性	F1の受胎率減少	F1受胎率減少(実測 BB:投与90日後 12-20ng/kg、以降 16-30ng/kg)	Murray <i>et al.</i> (1979)	Sprague-Dawley ラット	混餌	慢性投与 (投与開始90日日後に交配)	N	1	R	FUL	0.5	25	18
23	生殖発生毒性	F1の受胎率減少	F1受胎率減少(実測 BB:投与90日後 120-215ng/kg、以降 150-290ng/kg)	Murray <i>et al.</i> (1979)	Sprague-Dawley ラット	混餌	慢性投与 (投与開始90日日後に交配)	L	10	R	FUL	0.5	25	176
20	生殖発生毒性	F1の受胎率減少	F1受胎率減少	Wolf <i>et al.</i> (1999)	Syrian ハムスター	経口(コーン油)	GD11.5 単回	L	2000	S	FUL	0.6	12	3,120
23	生殖発生毒性	F1の出生仔(F2)生存率減少	F2生存率減少(実測 BB:投与90日後 12-20ng/kg、以降 16-30ng/kg)	Murray <i>et al.</i> (1979)	Sprague-Dawley ラット	混餌	慢性投与 (投与開始90日日後に交配)	N	1	R	FUL	0.5	25	18
23	生殖発生毒性	F1の出生仔(F2)生存率減少	F2生存率減少(実測 BB:投与90日後 120-215ng/kg、以降 150-290ng/kg)	Murray <i>et al.</i> (1979)	Sprague-Dawley ラット	混餌	慢性投与 (投与開始90日日後に交配)	L	10	R	FUL	0.5	25	176
20	生殖発生毒性	F1の出生仔(F2)生存率減少	F2仔離乳期までの生存率減少	Wolf <i>et al.</i> (1999)	Syrian ハムスター	経口(コーン油)	GD11.5 単回	L	2000	S	FUL	0.6	12	3,120
23	生殖発生毒性	F1の胎仔(F2)生存率減少	F1出生率減少(実測 BB:投与90日後 12-20ng/kg、以降 16-30ng/kg)	Murray <i>et al.</i> (1979)	Sprague-Dawley ラット	混餌	慢性投与 (投与開始90日日後に交配)	N	1	R	FUL	0.5	25	18
23	生殖発生毒性	F1の胎仔(F2)生存率減少	F1出生率減少(実測 BB:投与90日後 120-215ng/kg、以降 150-290ng/kg)	Murray <i>et al.</i> (1979)	Sprague-Dawley ラット	混餌	慢性投与 (投与開始90日日後に交配)	L	10	R	FUL	0.5	25	176
23	生殖発生毒性	F1の同腹仔(F2)数減少	F1同腹仔数減少(実測 BB:投与90日後 12-20ng/kg、以降 16-30ng/kg)	Murray <i>et al.</i> (1979)	Sprague-Dawley ラット	混餌	慢性投与 (投与開始90日日後に交配)	N	1	R	FUL	0.5	25	18
23	生殖発生毒性	F1の同腹仔(F2)数減少	F1同腹仔数減少(実測 BB:投与90日後 120-215ng/kg、以降 150-290ng/kg)	Murray <i>et al.</i> (1979)	Sprague-Dawley ラット	混餌	慢性投与 (投与開始90日日後に交配)	L	10	R	FUL	0.5	25	176
20	生殖発生毒性	F1の同腹仔(F2)数減少	F1雌:同腹仔数減少	Wolf <i>et al.</i> (1999)	Syrian ハムスター	経口(コーン油)	GD11.5 単回	L	2000	S	FUL	0.6	12	3,120
23	生殖発生毒性	F1の生存率減少	F1生存率減少(実測 BB:投与90日後 12-20ng/kg、以降 16-30ng/kg)	Murray <i>et al.</i> (1979)	Sprague-Dawley ラット	混餌	慢性投与 (投与開始90日日後に交配)	N	1	R	FUL	0.5	25	18
23	生殖発生毒性	F1の生存率減少	F1生存率減少(実測 BB:投与90日後 120-215ng/kg、以降 150-290ng/kg)	Murray <i>et al.</i> (1979)	Sprague-Dawley ラット	混餌	慢性投与 (投与開始90日日後に交配)	L	10	R	FUL	0.5	25	176

23	生殖発生毒性	F2の受胎率減少	F2受胎率低下(実測BB:投与90日後12-20ng/kg、以降16-30ng/kg)	Murray <i>et al.</i> (1979)	Sprague-Dawley ラット	混餌	慢性投与 (投与開始90日日後に交配)	N	1	R	FUL	0.5	25	18
23	生殖発生毒性	F2の受胎率減少	F2受胎率低下(実測BB:投与90日後120-215ng/kg、以降150-290ng/kg)	Murray <i>et al.</i> (1979)	Sprague-Dawley ラット	混餌	慢性投与 (投与開始90日日後に交配)	L	10	R	FUL	0.5	25	176
23	生殖発生毒性	F2の同腹仔(F3)数減少	F2同腹仔数減少(実測BB:投与90日後12-20ng/kg、以降16-30ng/kg)	Murray <i>et al.</i> (1979)	Sprague-Dawley ラット	混餌	慢性投与 (投与開始90日日後に交配)	N	1	R	FUL	0.5	25	18
23	生殖発生毒性	F2の同腹仔(F3)数減少	F2同腹仔数減少(実測BB:投与90日後120-215ng/kg、以降150-290ng/kg)	Murray <i>et al.</i> (1979)	Sprague-Dawley ラット	混餌	慢性投与 (投与開始90日日後に交配)	L	10	R	FUL	0.5	25	176
23	生殖発生毒性	F2の胎仔(F3)生存率減少	F2出生仔率減少(実測BB:投与90日後12-20ng/kg、以降16-30ng/kg)	Murray <i>et al.</i> (1979)	Sprague-Dawley ラット	混餌	慢性投与 (投与開始90日日後に交配)	N	1	R	FUL	0.5	25	18
23	生殖発生毒性	F2の胎仔(F3)生存率減少	F2出生仔率減少(実測BB:投与90日後120-215ng/kg、以降150-290ng/kg)	Murray <i>et al.</i> (1979)	Sprague-Dawley ラット	混餌	慢性投与 (投与開始90日日後に交配)	L	10	R	FUL	0.5	25	176
12	生殖発生毒性	F2以降の影響	(F2以降に影響なし)	米元ら (2001)	Long Evans ラット	経口	GD15 単回	N	1000	S	FUL	0.6	25	1,560
29	生殖発生毒性	性成熟遅延(雌)	雌仔の陰開口遅延	Yonemoto <i>et al.</i> (2005)	Long Evans ラット	経口(コーン油)	GD15 単回	N	200	S	FUL	0.6	25	312
29	生殖発生毒性	性成熟遅延(雌)	雌仔の陰開口遅延	Yonemoto <i>et al.</i> (2005)	Long Evans ラット	経口(コーン油)	GD15 単回	L	800	S	FUL	0.6	25	1,248
12	生殖発生毒性	性成熟遅延(雌)	(F1の雌性成熟に影響なし)	米元ら (2001)	Long Evans ラット	経口	GD15 単回	N	1000	S	FUL	0.6	25	1,560
20	生殖発生毒性	性成熟遅延(雌)	F1雌の陰開口遅延	Wolf <i>et al.</i> (1999)	Syrian ハムスター	経口(コーン油)	GD11.5 単回	L	2000	S	FUL	0.6	12	3,120
20	生殖発生毒性	死亡率増加	F1雌の妊娠動物死亡率増加	Wolf <i>et al.</i> (1999)	Syrian ハムスター	経口(コーン油)	GD11.5 単回	L	2000	S	FUL	0.6	12	3,120
30	生殖発生毒性	性周期異常	雌仔の性周期の変化	Markowski <i>et al.</i> (2001)	Holtzman ラット	経口(オリーブ油)	GD18 単回	N	180	S	FUL	0.6	25	281
29	生殖発生毒性	性周期異常	雌仔の性周期の変化	Yonemoto <i>et al.</i> (2005)	Long Evans ラット	経口(コーン油)	GD15 単回	N	800	S	FUL	0.6	25	1,248
20	生殖発生毒性	性周期異常	F1雌の性周期の変化	Wolf <i>et al.</i> (1999)	Syrian ハムスター	経口(コーン油)	GD11.5 単回	L	2000	S	FUL	0.6	12	3,120

20	生殖発生毒性	離乳遅延	F1 雌の離乳率低下	Wolf <i>et al.</i> (1999)	Syrian ハムスター	経口(コーン油)	GD11.5 単回	L	2000	S	FUL	0.6	12	3,120
27	生殖発生毒性	口蓋裂	仔の口蓋裂	Couture <i>et al.</i> (1990)	C57BL/6N マウス	経口(コーン油)	GD6-14 のうち単回	L	3000	S	FU	0.6	10	4,680
24	生殖発生毒性	口蓋裂	仔の口蓋裂〔統計未処理〕	Courtney & Moore (1971)	マウス CD-1	皮下(DMSO)	GD6-15 複数回	L	1000	R	FU	1	11	7,419
25	生殖発生毒性	口蓋裂	仔の口蓋裂〔統計未処理〕	Courtney & Moore (1971)	C57B1/6J マウス	皮下(DMSO)	GD6-15 複数回	L	3000	R	FU	1	11	22,256
27	生殖発生毒性	腎形成異常	仔の水腎症	Couture <i>et al.</i> (1990)	C57BL/6N マウス	経口(コーン油)	GD6-14 のうち単回	L	3000	S	FU	0.6	10	4,680
26	生殖発生毒性	腎形成異常	仔の腎形成異常〔統計未処理〕	Courtney & Moore (1971)	CD ラット	皮下(DMSO)	GD6-15 複数回	L	500	R	FU	1	25	4,367
24	生殖発生毒性	腎形成異常	仔の腎形成異常〔統計未処理〕	Courtney & Moore (1971)	CD-1 マウス	皮下(DMSO)	GD6-15 複数回	L	1000	R	FU	1	11	7,419
25	生殖発生毒性	腎形成異常	仔の腎形成異常〔統計未処理〕	Courtney & Moore (1971)	C57B1/6J マウス	皮下(DMSO)	GD6-15 複数回	L	3000	R	FU	1	11	22,256
31	生殖発生毒性	歯の異常	仔の歯の異常	Yasuda <i>et al.</i> (2005)	アカゲザル	皮下(トルエン/DMSO 1/2)	GD20 30 ng/kg (初回投与)+30 日ごと出産 90 日まで 1.5 ng/kg (維持投与)	N	30	R	FUL	1	391	30
31	生殖発生毒性	歯の異常	仔の歯の異常	Yasuda <i>et al.</i> (2005)	アカゲザル	皮下(トルエン/DMSO 1/2)	GD20 300 ng/kg (初回投与)+30 日ごと出産 90 日まで 15 ng/kg (維持投与)	L	300	R	FUL	1	391	300
201	がん/腫瘍	がん/腫瘍/前腫瘍病変の発生	腫瘍	Kociba <i>et al.</i> (1978)	Sprague-Dawley ラット 雌	混餌	慢性 105 週	N	1	R	T	0.5	25	18
201	がん/腫瘍	がん/腫瘍/前腫瘍病変の発生	がん/腫瘍	Kociba <i>et al.</i> (1978)	Sprague-Dawley ラット 雄	混餌	慢性 105 週	N	10	R	T	0.5	25	180
201	がん/腫瘍	がん/腫瘍/前腫瘍病変の発生	腫瘍	Kociba <i>et al.</i> (1978)	Sprague-Dawley ラット 雌	混餌	慢性 105 週	L	10	R	T	0.5	25	180
201	がん/腫瘍	がん/腫瘍/前腫瘍病変の発生	がん	Kociba <i>et al.</i> (1978)	Sprague-Dawley ラット 雌	混餌	慢性 105 週	N	10	R	T	0.5	25	180
201	がん/腫瘍	がん/腫瘍/前腫瘍病変の発生	がん	Kociba <i>et al.</i> (1978)	Sprague-Dawley ラット 雄	混餌	慢性 105 週	L	100	R	T	0.5	25	1,803

201	がん／腫瘍	がん／腫瘍／前腫瘍病変の発生	がん	Kociba <i>et al.</i> (1978)	Sprague-Dawley ラット雌	混餌	慢性 105 週	L	100	R	T	0.5	25	1,803
202	がん／腫瘍	がん／腫瘍／前腫瘍病変の発生	腫瘍	NTP (1982)	OM ラット雄	経口(コーン油:アセトン 9:1)	2 年 (105 週とした)	L	1.4	R	T	0.86	25	43
203	がん／腫瘍	がん／腫瘍／前腫瘍病変の発生	がん／腫瘍	NTP (1982)	B6C3F1 マウス雄	経口(コーン油:アセトン 9:1)	2 年 (105 週とした)	N	7.1	R	T	0.86	11	97
202	がん／腫瘍	がん／腫瘍／前腫瘍病変の発生	がん／腫瘍	NTP (1982)	OM ラット雌	経口(コーン油:アセトン 9:1)	2 年 (105 週とした)	N	7.1	R	T	0.86	25	220
203	がん／腫瘍	がん／腫瘍／前腫瘍病変の発生	がん／腫瘍	NTP (1982)	B6C3F1 マウス雌	経口(コーン油:アセトン 9:1)	2 年 (105 週とした)	N	28.6	R	T	0.86	11	390
203	がん／腫瘍	がん／腫瘍／前腫瘍病変の発生	がん／腫瘍	NTP (1982)	B6C3F1 マウス雄	経口(コーン油:アセトン 9:1)	2 年 (105 週とした)	L	71	R	T	0.86	11	969
202	がん／腫瘍	がん／腫瘍／前腫瘍病変の発生	がん／腫瘍	NTP (1982)	OM ラット雌	経口(コーン油:アセトン 9:1)	2 年 (105 週とした)	L	71	R	T	0.86	25	2,202
203	がん／腫瘍	がん／腫瘍／前腫瘍病変の発生	がん／腫瘍	NTP (1982)	B6C3F1 マウス雌	経口(コーン油:アセトン 9:1)	2 年 (105 週とした)	L	286	R	T	0.86	11	3,903
204	がん／腫瘍	がん／腫瘍／前腫瘍病変の発生	腫瘍	Della Porta <i>et al.</i> (1987)	B6C3 マウス雄	腹腔内(コーン油、1.2%アセトン)	5 週(10 日齢から. 78 週齢まで観察.)	N	143	R	T	1	11	2,019
205	がん／腫瘍	がん／腫瘍／前腫瘍病変の発生	腫瘍	Della Porta <i>et al.</i> (1987)	B6C3 マウス雄	経口(コーン油、1.2%アセトン)	52 週(6 週齢から投与. 110 週間観察)	L	357	R	T	0.86	11	4,872
205	がん／腫瘍	がん／腫瘍／前腫瘍病変の発生	腫瘍	Della Porta <i>et al.</i> (1987)	B6C3 マウス雌	経口(コーン油、1.2%アセトン)	52 週(6 週齢から投与. 110 週間観察)	L	357	R	T	0.86	11	4,872
204	がん／腫瘍	がん／腫瘍／前腫瘍病変の発生	腫瘍	Della Porta <i>et al.</i> (1987)	B6C3 マウス雄	腹腔内(コーン油、1.2%アセトン)	5 週(10 日齢から投与. 78 週齢まで観察)	L	4,286	R	T	1	11	60,522
204	がん／腫瘍	がん／腫瘍／前腫瘍病変の発生	腫瘍	Della Porta <i>et al.</i> (1987)	B6C3 マウス雌	腹腔内(コーン油、1.2%アセトン)	5 週(10 日齢から投与. 78 週齢まで観察)	N	4,286	R	T	1	11	60,522
204	がん／腫瘍	がん／腫瘍／前腫瘍病変の発生	腫瘍	Della Porta <i>et al.</i> (1987)	B6C3 マウス雌	腹腔内(コーン油、1.2%アセトン)	5 週(10 日齢から投与. 78 週齢まで観察)	L	8,571	R	T	1	11	121,030
207	がん／腫瘍	がん／腫瘍／前腫瘍病変の発生	がん	Rao <i>et al.</i> (1988)	Syrian ハムスター 雄	皮下(ジオキサソ)	8 週(12-13 か月間観察)1 回/4week × 6 回	N	1,786	R	T	1	12	30,918
206	がん／腫瘍	がん／腫瘍／前腫瘍病変の発生	がん	Rao <i>et al.</i> (1988)	Syrian ハムスター 雄	腹腔内(ジオキサソ)	8 週(12-13 か月間観察)1 回/4week × 2 回	N	3,571	R	T	1	12	59,388

206	がん／腫瘍	がん／腫瘍／前腫瘍病変の発生	がん	Rao <i>et al.</i> (1988)	Syrian ハムスター 雄	皮下(ジオキサン)	8週(12-13 か月間観察)1回/4week×6回	L	3,571	R	T	1	12	61,819
207	がん／腫瘍	がん／腫瘍／前腫瘍病変の発生	がん	Rao <i>et al.</i> (1988)	Syrian ハムスター 雄	腹腔内(ジオキサン)	8週(12-13 か月間観察)1回/4week×6回	L	3,571	R	T	1	12	61,819
208	がん／腫瘍	がん／腫瘍／前腫瘍病変の発生	がん	NTP(2006b)	Sprague-Dawley ラット 雌	経口(コーン油:アセトン 99:1)	2年(105週)	N	16	R	T	0.86	25	487
208	がん／腫瘍	がん／腫瘍／前腫瘍病変の発生	がん	NTP(2006b)	Sprague-Dawley ラット 雌	経口(コーン油:アセトン 99:1)	2年(105週)	L	33	R	T	0.86	25	1,019
209	がん／腫瘍	がん／腫瘍／前腫瘍病変の発生	がん	NTP(2006c)	Sprague-Dawley ラット 雌	経口(コーン油:アセトン 99:1)	2年(105週)	N	43 (2,3,4,7,8-P ₅ CDFのTEQ)	R	T	0.86	25	1329
210	がん／腫瘍	がん／腫瘍／前腫瘍病変の発生	がん	NTP(2006a)	Sprague-Dawley ラット 雌	経口(コーン油:アセトン 99:1)	2年(104週)	N	13 (PCB-126のTEQ)	R	T	0.86	25	388
210	がん／腫瘍	がん／腫瘍／前腫瘍病変の発生	がん	NTP(2006a)	Sprague-Dawley ラット 雌	経口(コーン油:アセトン 99:1)	2年(104週)	L	21 (PCB-126のTEQ)	R	T	0.86	25	665
211	がん／腫瘍	がん／腫瘍／前腫瘍病変の発生	がん	NTP(2006d)	Sprague-Dawley ラット 雌	経口(コーン油:アセトン 99:1)	2年(105週)	N	14 (2,3,7,8-T ₄ CDD, 2,3,4,7,8-P ₅ CDF, PCB-126の混合物のTEQ)	R	T	0.86	25	422
211	がん／腫瘍	がん／腫瘍／前腫瘍病変の発生	がん	NTP(2006d)	Sprague-Dawley ラット 雌	経口(コーン油:アセトン 99:1)	2年(105週)	L	28 (2,3,7,8-T ₄ CDD, 2,3,4,7,8-P ₅ CDF, PCB-126の混合物のTEQ)	R	T	0.86	25	883
212	がん／腫瘍	がん／腫瘍／前腫瘍病変の発生	がん	NTP(2006e)	Sprague-Dawley ラット 雌	経口(コーン油:アセトン 99:1)	2年(104週)	N	3.3 (PCB-126, PCB-118の混合物のTEQ)	R	T	0.86	25	101
212	がん／腫瘍	がん／腫瘍／前腫瘍病変の発生	がん	NTP(2006e)	Sprague-Dawley ラット 雌	経口(コーン油:アセトン 99:1)	2年(104週)	L	10 (PCB-126, PCB-118の混合物のTEQ)	R	T	0.86	25	317
28	甲状腺機能	甲状腺ホルモン濃度変化	血清中 T4 減少(21日齢仔)	Nishimura <i>et al.</i> (2003)	Holtzman ラット	経口(コーン油)	GD15 単回	L	200	S	FUL	0.6	25	120

28	甲状腺機能	甲状腺ホルモン濃度変化	血清中 T4 増加(49 日齢仔)	Nishimura <i>et al.</i> (2003)	Holtzman ラット	経口(コーン油)	GD15 単回	L	800	S	FUL	0.6	25	480
28	甲状腺機能	甲状腺ホルモン濃度変化	血清 TSH 増加	Nishimura <i>et al.</i> (2003)	Holtzman ラット	経口(コーン油)	GD15 単回	L	800	S	FUL	0.6	25	480

図み E.1 表 E.3.11 の解説および体内負荷量算出の詳細

表 E.3.2～6 に掲載した毒性試験の参照文献に示された影響について、表 E.3.11 の「エンドポイント大分類」および「エンドポイント分類」のように分類した。さらに、各試験条件を考慮して、試験動物への投与量から試験動物の体内負荷量(body burden: BB)を推算した。

1) 試験系 ID

同一試験(1 動物種への同一投与方法)のデータについて同じ ID を付した。以下のように百の桁の数值は毒性試験の区分を表す。

- 百の桁=0 (1～99) : 生殖発生毒性
- 百の桁=1 (101～199) : 免疫毒性
- 百の桁=2 (201～299) : 発がん性
- 百の桁=3 (301～399) : その他の毒性

2) エンドポイント(EP)

参照文献における主要なエンドポイントで、統計的に有意であったものを基本に記載した。統計的な有意差がなくとも、著者らがその用量において認められたことを記載し、用量依存性を伴う重要なエンドポイントについては記載した。

3) 動物種・系統

参照文献に記載されている動物種とその系統名を記載した。

4) 投与方法(溶媒)

参照文献に記載されている投与方法と、混餌投与以外での投与液調製に用いられた溶媒を記載した。強制経口投与における溶媒はコーン油、コーン油・アセトン混液、コーン油・ノナン混液、オリーブ油のいずれか、皮下投与における溶媒はトルエン・DMSO 混液、DMSO、ジオキサンのいずれか、腹腔内投与ではコーン油、コーン油・アセトン混液、ジオキサンのいずれかであった。用いた溶媒とそれらの混合比をまとめて表 E.3.12 に示す。

表 E.3.12 投与経路および溶媒

投与経路	溶媒・その他
経口	コーン油
	コーン油・1.2%アセトン
	コーン油・アセトン(19:1vol)
	コーン油・アセトン(9:1vol)
	コーン油・ノナン
	オリーブ油
皮下	DMSO
	ジオキサン
	トルエン・DMSO (1:2vol)
腹腔内	ジオキサン
	コーン油
	コーン油・1.2%アセトン

5) 投与期間

参照文献の記述に基づき単回投与または慢性、亜慢性、複数回投与と分類して記述した。複数回投与とは、連日でない複数回の投与、あるいは短期間の連日投与等を示す(週1回投与での8週間投与や、妊娠母体への仔の器官形成期投与等)。さらに投与時期および投与期間を示した。表中の GD は gestation day を意味し、通常は膈プラグ形成が確認された日を妊娠 0 日(GD0)とする妊娠日数を示すが、交配日を GD0 と表現している文献もあり定義がわずかに異なったが、標記の相違によるものか、あるいは標記が正しくとも 1 日程度の差であるため、原著通りに記載した。

6) NO(A)EL, LO(A)EL 等

文献に示される試験条件における NO(A)EL または LO(A)EL を表示した (NO(A)EL : N, LO(A)EL : L).

7) 投与用量

各試験の用量. なお毎日連続した反復投与ではなく 1 日でもインターバルのある複数回投与では, 下式により 1 日当たりの換算用量を算出して示した.

$$(1 \text{ 日当たりの投与用量}[\text{ng/kg/day}]) = (1 \text{ 回当たりの用量}[\text{ng/kg}]) / (\text{投与間隔}[\text{day}]) \quad (\text{E.3.3})$$

8) 投与形式フラグ

上記「5) 投与期間」における単回投与を「S」, それ以外を「R」とした.

なお, Faqi *et al.* (1998)の試験(試験系 ID4)では, 初回に 25, 60, または 300 ng/kg の投与が行われ, 以降 1 週間おきにこの体内負荷量を維持するためにそれぞれ 5, 12, 60 ng/kg の投与が行われており, 他の反復投与条件と異なっている. このフラグとして「R ex1」を記入した.

また, Neubert *et al.* (1992)の試験(試験系 ID304)では, 週 1 回 0.3 ng/kg の皮下投与を 24 週間, その後週 1 回 1.5 ng/kg の皮下投与を 6 週間続けている. このフラグとして「R ex2」を記入した.

9) 影響の対象と暴露経路フラグ

各エンドポイントの対象が投与動物かその仔であることを示すフラグ. 仔が対象である場合にはさらに暴露経路の分類も行い以下のように表した.

T : 投与動物

FU : 経胎盤暴露を受けた仔

FL : 経授乳暴露を受けた仔

FUL : 経胎盤および経授乳暴露を受けた仔

10) 吸収率

吸収率を投与経路および溶媒により表 E.3.13 のように設定した.

- ・ コーン油による経口投与の吸収率は日本の TDI 設定(環境庁&厚生省 1999)における採用値の 0.86 を用いた. コーン油以外の溶媒での経口投与については十分な情報が得られなかったため, コーン油と同程度と仮定した. ただし, コーン油による低用量単回経口投与での妊娠動物の吸収率(単回投与翌日の体内保持率)は Hurst *et al.* (2000a)の結果から 0.6 とした.
- ・ 油分を含まない溶媒を用いた皮下投与による吸収率は Abraham *et al.* (1989a)のトルエン・DMSO 混液による吸収率より 1 とした.
- ・ 腹腔内投与による吸収率は Brunner *et al.* (1989)により皮下投与と同等であると報告されているため, 皮下投与と同じく吸収率を 1 とした. コーン油を用いた腹腔内投与については吸収率が下がり, 吸収速度が遅くなる傾向がある(Brunner *et al.* 1989)が, 正確な数値が得られなかったため, 油分を含まない溶媒を用いた場合と同じ値を用いた.
- ・ 混餌投与による吸収率は, 日本の TDI 設定(環境庁&厚生省 1999)における採用値の 0.5 を用いた.

表 E. 3. 13 投与方法別吸収率

投与方法		吸収率[-]		出典
		コーン油(約 90%以上)	油分を含まない溶媒	
経口	通常	0.86	-	環境庁&厚生省(1999)
	妊娠動物	0.6	-	Hurst <i>et al.</i> (2000a)
皮下		-	1	Abraham <i>et al.</i> (1989a)
腹腔内		1		Brunner <i>et al.</i> (1989)
混餌		0.5		環境庁&厚生省(1999)

11) 半減期

マウス、ハムスター、ラットの半減期は US EPA (2000)記載の半減期を用いた。またマーモセットの半減期は Neubert *et al.* (1992)の値、アカゲザルの半減期は Bowman *et al.* (1989)の値を用いた。これらを表 E.3.14 に示す。

表 E. 3. 14 動物種・系統別の体内半減期

動物種	系統	半減期[day]	出典
マウス	C57BL/6N	10	US EPA (2000)
	その他	11	US EPA (2000)
ハムスター	Syrian (Golden Syrian)	12	US EPA (2000)
ラット	Wistar	22	US EPA (2000)
	その他	25	US EPA (2000)
マーモセット		49	Neubert <i>et al.</i> (1992)
アカゲザル		391	Bowman <i>et al.</i> (1989)

12) 体内負荷量の計算

試験動物のバックグランドの体内負荷量(通常の飼料中に含有する微量のダイオキシンの暴露による体内負荷量)として、JECFA (2001)や UK COT (2001)では、ラットで 3 ng/kg-bw の体内負荷量を考慮しているが、ここでは、バックグランドの体内負荷量は特に加算しないことにした(その誤差は小さい)。

体内負荷量(body burden: BB [ng/kg])を、「8)投与形式フラグ」で示される単回投与「S」、反復投与(複数回投与)「R」に分けて下式で算出した。

①単回投与の試験

単回投与の試験については、下式より投与直後の体内負荷量(body burden : BB [ng/kg])を算出した。

$$BB \text{ [ng/kg]} = \text{投与用量[ng/kg]} \times \text{吸収率[-]} \quad (\text{E.3.4})$$

ただし、母体への単回投与による仔への影響の場合は、下記の補正を行った。

・仔の胎盤を介したダイオキシン暴露(経胎盤暴露)に伴う影響の場合

母体への単回投与により、胎盤を介して仔へダイオキシンが移行し(「9)影響の対象と暴露経路フラグ」で「FU」または「FUL」のフラグを持つ試験)、最終的に仔への生殖影響が対象となる試験の場合は、下記の補正を行った(免疫系や神経系への影響は、臨界期が明確でなく、経胎盤暴露より経授乳暴露の方が重要という報告があることから、下記の補正は行わなかった)。

仔ラットへの生殖毒性に関しては、重要な影響を及ぼす時期(臨界期)は妊娠 15 日前後と考えられており(Gray *et al.* 1995; Gray & Ostby 1995)、多くの単回投与の試験では妊娠 14 日または 15 日に投与されている。

単回投与と反復投与時で、胎仔と母体の間の体内負荷量の比が異なり、胎仔の体内負荷量と同じになる時の母体の体内負荷量は、単回投与時の方が反復投与時より低くなることが報告されている(Hurst *et al.* 2000a, 2000b : 3.5.3 項参照)。ヒトへの影響評価では連続的な暴露による影響を想定しているため、ヒトと比較する体内負荷量としては、単回投与時の母体の体内負荷量から、それによる胎仔の体内負荷量と同じ胎仔の

体内負荷量をもたらす反復投与時の母体の体内負荷量へと換算する必要がある。母体と胎仔の体内負荷量のデータの解析に、直線フィットモデル(linear fit model)を用いた場合と、べき乗曲線フィットモデル(power fit model)を用いた場合で、補正係数はそれぞれ約 1.7, 2.6 と算出される。主なリスク評価の対象となる低濃度域のデータへのフィットの良さという点を重視し、ここではべき乗曲線フィットモデルによる換算係数 2.6 を用いることにした。なお、べき乗曲線フィットモデルによる換算係数は、単回投与時の母体の体内負荷量が 10 ng/kg のとき 2.5, 単回投与時の母体の体内負荷量が 10,000 ng/kg のとき 2.9 であり、濃度域によって多少異なるが、ここでは、単一の換算係数 2.6 を用いてすべてを計算することにした。Hurst *et al.* (2000a, 2000b)の結果は、Long-Evans ラットによるものであるが、系統差はないと仮定した。E.3.4 式によって得られる単回投与時の母体 BB から、反復投与換算母体 BB への換算式を以下に示す。

$$\text{反復投与換算母体 BB [ng/kg]} = \text{単回投与時の母体 BB [ng/kg]} \times 2.6 \quad (\text{E.3.5})$$

・仔の経授乳ダイオキシン暴露に伴う影響の場合

母体への単回投与により、授乳のみを介して仔へダイオキシンが移行し、最終的に仔への影響が対象となる試験(「9)影響の対象と暴露経路フラグ」が FL の試験: Gehrs *et al.* (1997)の試験(試験系 ID102-3)および Gray *et al.* (1997b)の試験(試験系 ID9-3))の場合は、下式により時点 t での母体の体内負荷量 BB(t)を計算した。

$$\text{BB(t) [ng/kg]} = \text{投与用量[ng/kg]} \times \text{吸収率[-]} \\ \times \exp\{(-\ln 2) \times \text{投与後の経過日数[day]} / \text{半減期[day]}\} \quad (\text{E.3.6})$$

Gehrs *et al.* (1997)の試験では、妊娠 14 日に、母体へ用量 1,000 ng/kg の単回投与を行っている。授乳開始時(妊娠 21 日)の母体の体内負荷量は 494 ng/kg となる。

Gray *et al.* (1997b)の試験では、妊娠 15 日に、母体へ用量 1,000 ng/kg の単回投与を行っている。授乳開始時(妊娠 21 日)の母体の体内負荷量は 508 ng/kg となる。

②反復投与(複数回投与)の試験

反復投与の試験については、下式より体内負荷量(body burden : BB [ng/kg])を算出した。

$$\text{BB [ng/kg]} = \text{投与量[ng/kg/day]} \times \text{吸収率[-]} \times \text{半減期[day]} / \ln 2 \\ \times \{1 - \exp(-\ln 2) \times \text{投与期間[day]} / \text{半減期[day]}\} \quad (\text{E.3.7})$$

ここで、ln2 は 2 の自然対数(≒0.693)。

試験条件が特殊な Faqi *et al.* (1998)の試験(試験系 ID4), Badesha *et al.* (1995)の試験(試験系 ID105), および Neubert *et al.* (1992)の試験(試験系 ID304)については、特別に下式により、時点 t での各投与による体内負荷量(投与から時点 t までの体内負荷量の減少を考慮した体内残存量)を計算し、全投与分を足し合わせることによって、時点 t での体内負荷量 BB(t)を求めた。

$$\text{BB(t) [ng/kg]} = \sum_i \text{時点 t での投与 } i \text{ による体内負荷量[ng/kg]} \\ = \sum_i \{ \text{投与 } i \text{ の投与量[ng/kg]} \times \text{吸収率[-]} \\ \times \exp(-\ln 2) \times \text{時点 t での投与 } i \text{ の投与からの経過日数[day]} / \text{半減期[day]} \} \quad (\text{E.3.8})$$

Faqi *et al.* (1998)の試験の LO(A)EL では、初回に 25 ng/kg の皮下投与が行われ、以降 1 週間に 1 回この体内負荷量を維持するために、5 ng/kg の皮下投与が行われている。

交配初日(初回投与から2週間目)を妊娠0日と仮定すると、妊娠14日の維持投与より前に行われた投与(妊娠14日前、妊娠7日前、妊娠0日、妊娠7日)による妊娠15日の母体の体内負荷量はE.3.8式より20 ng/kgとなる。3.5.3項の表E.3.10の反復投与時の母体の体内負荷量と胎仔の体内負荷量の関係より、このときの胎仔の体内負荷量は1.8 ng/kgとなる。ここで、SCF(2001)、JECFA(2001)、UK COT(2001)は、妊娠14日の維持投与を単回投与と同等に考えて体内負荷量を算出している。SCF(2001)やJECFA(2001)と同様な方法で計算すると、維持投与5 ng/kgに対する胎仔の妊娠15日の体内負荷量は、3.5.3項の表E.3.10の単回投与後の母体の体内負荷量と胎仔の体内負荷量の関係より1.2 ng/kgとなる。これに妊娠14日の維持投与より前に行われた4回の投与に基づく胎仔の体内負荷量を足し合わせると3.0 ng/kgとなる。これらに対応する反復投与相当の妊娠15日の母体の体内負荷量は、3.5.3項の表E.3.10より39 ng/kgとなる。

Badesha *et al.* (1995)の試験では、分娩後1~18日間、母体へ用量11ng/kg/dayの混餌投与を行っている。最も濃度の高くなる18日の母体の体内負荷量は76 ng/kgとなる。

また、Neubert *et al.* (1992)の試験では、週1回0.3 ng/kgの皮下投与を24週間、その後週1回1.5 ng/kgの皮下投与を6週間続けている。最も濃度の高くなる最後の1週間の平均体内負荷量は8.2 ng/kgとなる。

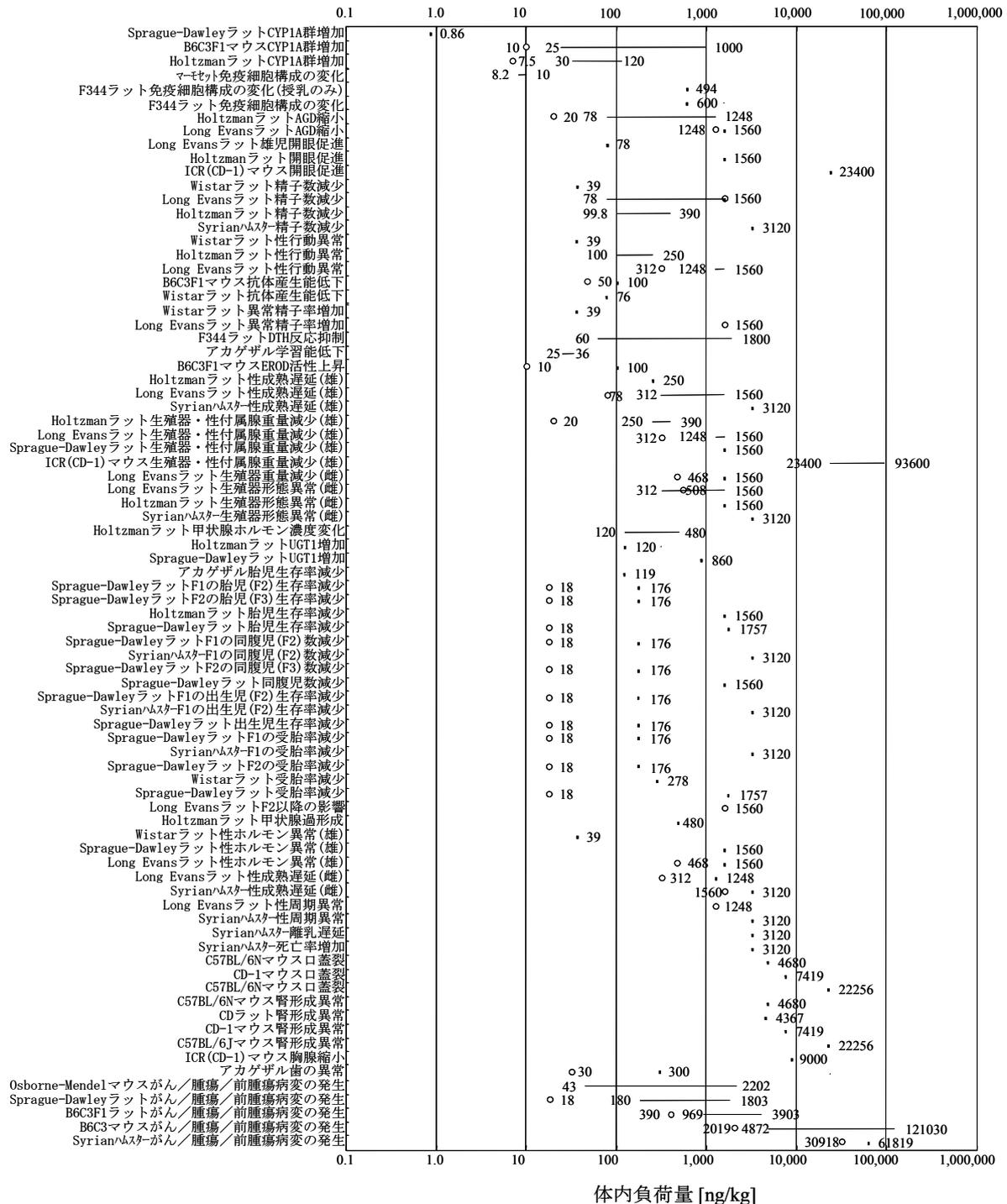


図 E.3.2 各エンドポイントの体内負荷量

注：図中の「○」は各試験における NO(A)EL またはエンドポイントごとの最小 NO(A)EL に相当する体内負荷量の値を示し、それ以外の点や直線は各試験における LO(A)EL または各エンドポイントごとの最小 LO(A)EL に相当する体内負荷量の値を示す。点は元データが 1 つのみの場合で、直線は同じ系統を用いた試験からの体内負荷量算出値の範囲を示す。各数字の左側ラベルは、各影響の最小値を示したデータを動物の系統別に表示したものである。

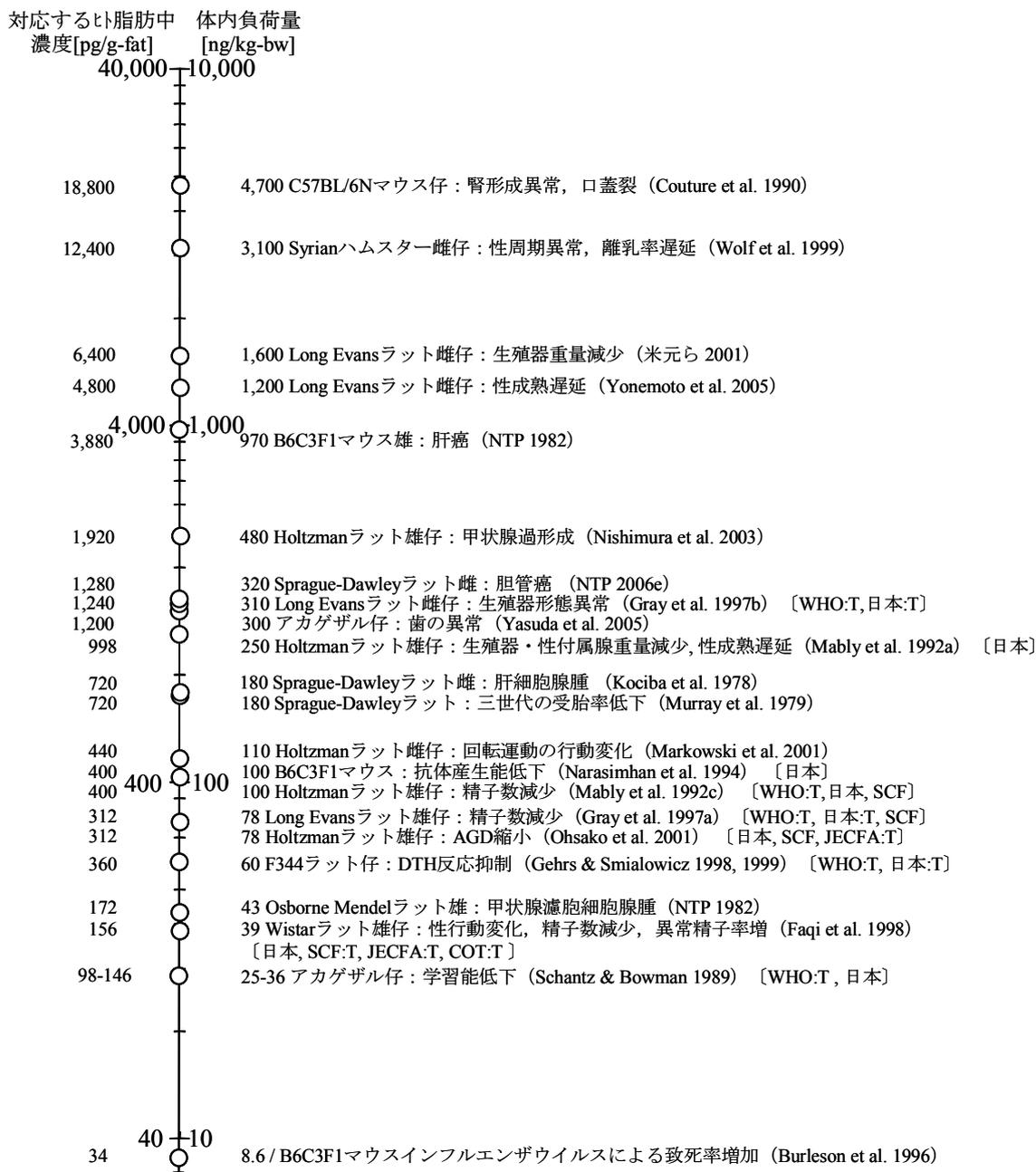


図 E. 3.3 主な有害影響の L0(A)EL 相当の体内負荷量

注：〔 〕内は，TDI を決定時にその研究を考慮している機関名，T: TDI 決定の最終根拠．ダイオキシン類はヒト体内では主に脂肪中に存在するとし，ヒト体脂肪率を 25%と仮定して，各体内負荷量に対応するヒトの脂肪重量当たりの濃度を計算し，軸上に合わせて示した．インフルエンザによる致死率の増加(Burlison *et al.* 1996)，抗体産生能低下(Narasimhan *et al.* 1994)，腫瘍・発がん以外は，すべて母体への 2,3,7,8-T₄CDD 投与による仔への影響である．

参考文献

- 伊藤智彦, 九十九伸一, 山本雅之, 本橋ほづみ, 鈴木教郎, 藤井義明, 三村純正, 遠山千春, 野原恵子(2003). Arylhydrocarbon receptor の恒常的活性化型変異体を用いた T 細胞に対するダイオキシンの影響の解析. 内分泌かく乱物質第 4 回領域シンポジウム平成 15 年 10 月 21-22 日. 講演要旨集 D-12, p.70.
- 小栗一太, 赤峰昭文, 古江増隆(2000). 油症研究 30 年の歩み. 九州大学出版会, pp.1-330.
- 大迫誠一郎, 窪田邦宏, 石村降太, 遠山千春(2003). ダイオキシンの胎仔期曝露による雄性生殖器官発生への影響. 内分泌かく乱物質第 4 回領域シンポジウム平成 15 年 10 月 21-22 日. 講演要旨集 D-2, p.65.
- 掛山正心, 遠山千春, 曾根秀子(2000). 雄ラットの性行動に対する 2,3,7,8-四塩素化ダイオキシンの経胎盤および経母乳暴露による影響. 第 3 回環境ホルモン学会研究発表会要旨集, P.255.
- 環境庁, 厚生省(1999). ダイオキシンの耐容一日摂取量(TDI)について. 中央環境審議会環境保健部会, 生活環境審議会, 食品衛生調査会.
- 環境庁ダイオキシンリスク評価研究会(1997). ダイオキシンのリスク評価. 中央法規.東京.
- 厚生労働省ワーキンググループ(2002). ダイオキシンの健康影響評価に関するワーキンググループ報告書.
- 野原恵子, 潘小青, 九十九伸一, 長井治子, 伊藤智彦, 井上薫, 山本雅之, 本橋ほづみ, 日田安寿美, 藤井義明, 久保允人, 遠山千春(2003). T 細胞特異的に恒常的活性化型 Arylhydrocarbon receptor (AhR) を発現させたトランスジェニックマウスの作製と免疫臓器への影響. 内分泌かく乱物質第 4 回領域シンポジウム. 平成 15 年 10 月 21-22 日. 講演要旨集. D-13, p.71.
- 藤井義明(2003). 内分泌かく乱物質の生体毒性発現メカニズムとモニター系の開発. 内分泌かく乱物質第 4 回領域シンポジウム.平成 15 年 10 月 21-22 日. 講演要旨集, pp.49-53.
- 米元純三, 遠山千春, 尾根田暁, 永田良一(2001). 妊娠期 2,3,7,8-TCDD 投与ラットの多世代影響. 第 4 回環境ホルモン学会研究発表会要旨集. PD-53, p.347.
- Abbott BD, Schmid JE, Pitt JA, Buckalew AR, Wood CR, Held GA, Diliberto JJ (1999). Adverse reproductive outcomes in the transgenic Ah receptor-deficient mouse. *Toxicology and Applied Pharmacology* 155(1):62-70.
- Abraham K, Krowke R, Neubert D (1989a). Absorption of TCDD following parenteral application in rats using various vehicles. *Chemosphere* 19(1-6):893-898.
- Abraham K, Weberruß U, Wiesmüller T, Hagenmaier H, Krowke R, Neubert D (1989b). Comparative studies on absorption and distribution in the liver and adipose tissue of PCDDs and PCDFs in rats and marmoset monkeys. *Chemosphere* 19(1-6):887-892.
- Abraham K, Wiesmüller T, Brunner H, Krowke R, Hagenmaier H, Neubert D (1989c). Absorption and tissue distribution of various polychlorinated dibenzo-*p*-dioxins and dibenzofurans (PCDDs and PCDFs) in the rat. *Archives of Toxicology* 63(3):193-202.
- Alaluusua S, Lukinmaa P, Vartiainen T, Partanen M, Torppa J, Tuomisto J (1996). Polychlorinated dibenzo-*p*-dioxins and dibenzofurans via mother's milk may cause developmental defects in the child's teeth. *Environmental Toxicology and Pharmacology* 1:193-197.
- Assennato G, Cervino D, Emmett EA, Longo G, Merlo F (1989). Follow-up of subjects who developed chloracne following TCDD exposure at Seveso. *American Journal of Industrial Medicine*. 16(2):119-125.
- Aylward LL, Hays SM, Karch NJ, Paustenbach DJ (1996). Relative susceptibility of animals and humans to the cancer hazard posed by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin using internal measures of dose. *Environmental Science & Technology* 30:3534-3543.
- Aylward LL, Kirman CR, Cher D, Hays SM, Lange JH, LaPorte RE, Chang YF, Donnay A, White RF, Davine S, Kirkley S, Palumbo C (2003). RE:Analysis of dioxin cancer threshold. *Environmental Health Perspectives* 111(10):A510.
- Aylward LL, Brunet RC, Carrier G, Hays SM, Cushing CA, Needham LL, Patterson DG, Gerthoux PM, Brambilla P, Mocarelli P. (2004). Concentration-dependent TCDD elimination kinetics in humans: toxicokinetic modeling for moderately to highly exposed adults from Seveso, Italy, and Vienna, Austria, and impact on dose estimates for the NIOSH cohort. *Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology*, advance online publication 14 April

2004.

- Baccarelli A, Mocarelli P, Patterson GD Jr, Bonzini M, Pesatori CA, Caporaso N, Landi TM (2002). Immunologic effects of dioxin: New results from Seveso and comparison with other studies. *Environmental Health Perspectives* 110(12):1169-1173.
- Badesha JS, Maliji G, Flaks B (1995). Immunotoxic effects of exposure of rats to xenobiotics via maternal lactation. Part I 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin. *International Journal of Experimental Pathology* 76:425-439.
- Becher H, Flesch-Janys D, Kauppinen T, Kogevinas M, Steindorf K, Manz A, Wahrendorf J (1996). Cancer mortality in German male workers exposed to phenoxy herbicides and dioxins. *Cancer Causes and Control* 7(3):312-321.
- Becher H, Steindorf K, Flesch-Janys D (1998). Quantitative cancer risk assessment for dioxins using an occupational cohort. *Environmental Health Perspectives* 106(Supplement 2):663-70.
- Beck H, Eckart K, Mathar W, Wittkowski R (1989). Levels of PCDDs and PCDFs in adipose tissue of occupationally exposed workers. *Chemosphere* 18:507-516.
- Bertazzi PA, Zocchetti C, Pesatori AC, Guercilena S, Sanarico M, Radice L (1989). Ten-year mortality study of the population involved in the Seveso incident in 1976. *American Journal of Epidemiology* 129(6):1187-1200.
- Bertazzi PA, Pesatori AC, Consonni D, Tironi A, Landi MT, Zocchetti C (1993). Cancer incidence in a population accidentally exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin. *Epidemiology* 4:398-406.
- Bertazzi PA, Bernucci I, Brambilla G, Consonni D, Pesatori AC (1998). The Seveso studies on early and long-term effects of dioxin exposure: a review. *Environmental Health Perspectives* 106(2):625-633.
- Bertazzi PA, Consonni D, Bachetti S, Rubagotti M, Baccarelli A, Zocchetti C, Pesatori AC (2001a). Health effects of dioxin exposure: a 20-year mortality study. *American Journal of Epidemiology* 153(11):1031-1044.
- Bertazzi PA, Consonni D, Bachetti S, Rubagotti M, Baccarelli A, Zocchetti C, Pesatori AC (2001b). Respond to Smith and Lopipero. *American Journal of Epidemiology* 153(11):1048-1049.
- Bowman RE, Schantz SL, Weerasinghe NCA, Gross ML, Barsotti DA (1989). Chronic dietary intake of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) at 5 or 25 parts per trillion in the monkey: TCDD kinetics and dose-effect estimate of reproductive toxicity. *Chemosphere* 18:243-252.
- Boyd JA, Clark GC, Walmer D (1995). Endometriosis and the environment: Biomarkers of toxin exposure. Conference on endometriosis, 2000, May 15-17 (cited in Rier & Foster 2002).
- Brewster DW, Matsumura F (1984). TCDD (2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin) reduces lipoprotein lipase activity in the adipose tissue of the guinea pig. *Biochemical and biophysical research communications* 122(2):810-817.
- Brunnberg S, Pettersson K, Rydin E, Matthews J, Hanberg A, Pongratz I (2003). The basic helix-loop-helix-PAS protein ARNT functions as a potent coactivator of estrogen receptor-dependent transcription. *Proceedings of National Academy of Sciences, U S A*. 100(11):6517-6522.
- Brunner H, Wiesmüller T, Hagenmaier H, Abraham K, Krowke R, Neubert D (1989). Distribution of PCDDs and PCDFs in rat tissues following various routes of administration. *Chemosphere* 19:907-912.
- Buchanan LD, Sato T, Peterson ER, Cooke SP (2000). Antiestrogenic effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin in mouse uterus: critical role of the aryl hydrocarbon receptor in stromal tissue. *Toxicological Sciences* 57(2):302-311.
- Burleson GR, Lebrec H, Yang YG, Ibanes JD, Pennington KN, Birnbaum LS (1996). Effect of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) on influenza virus host resistance in mice. *Fundamental and Applied Toxicology* 29:40-47.
- Burton JE, Michalek JE, Rahe AJ (1998). Serum dioxin, chloracne, and acne in veterans of Operation Ranch Hand. *Archives of Environmental Health* 53(3):199-204.
- Calvert GM, Wall DK, Sweeney MH, Fingerhut MA (1998). Evaluation of cardiovascular outcomes among U.S. workers exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin. *Environmental Health Perspectives* 106(2):635-643.
- Calvert GM, Sweeney MH, Deddens J, Wall DK (1999). Evaluation of diabetes mellitus, serum glucose, and thyroid function among United States workers exposed to

- 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin. *Occupational and Environmental Medicine* 56(4):270-276.
- Caramaschi F, Del Corno G, Favaretti C, Giambelluca SE, Montesarchio E, Fara GM (1981). Chloracne following environmental contamination by TCDD in Seveso, Italy. *International Journal of Epidemiology* 10:135-143.
- Carlson DB, Perdew GH (2002). A dynamic role for the Ah receptor in cell signaling? Insights from a diverse group of Ah receptor interacting proteins. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*. 16(6):317-325.
- Carrier G, Brunet RC, Brodeur J (1995a). Modeling of the Toxicokinetics of Polychlorinated Dibenzo-*p*-dioxins and Dibenzofurans in Mammalians, Including Humans: I. Nonlinear Distribution of PCDD/PCDF Body Burden between Liver and Adipose Tissues. *Toxicology and Applied Pharmacology* 131:253-266.
- Carrier G, Brunet RC, Brodeur J (1995b). Modeling of the Toxicokinetics of Polychlorinated Dibenzo-*p*-dioxins and Dibenzofurans in Mammalians, Including Humans: II. Kinetics of Absorption and Disposition of PCDDs/PCDFs. *Toxicology and Applied Pharmacology* 131:267-276.
- Chen C-Y, Hamm JT, Hass JR, Birnbaum LS (2001). Disposition of polychlorinated dibenzo-*p*-dioxins, dibenzofurans, and non-*ortho* polychlorinated biphenyls in pregnant Long Evans rats and the transfer to offspring. *Toxicology and Applied Pharmacology* 173:65-88.
- Cole P, Trichopoulos D, Pastides H, Starr T, Mandel JS (2003). Dioxin and cancer: a critical review. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 38:378-388.
- Cooke GM, Price CA, Oko RJ (1998). Effects of *in utero* and lactational exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) on serum androgens and steroidogenic enzyme activities in the male rat reproductive tract. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 67(4):347-354.
- Courtney KD, Moore JA (1971). Teratology studies with 2,4,5-Trichlorophenoxyacetic acid and 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin. *Toxicology and Applied Pharmacology* 20:396-403.
- Couture LA, Harris MW, Birnbaum LS (1990). Characterization of the peak period of sensitivity for the induction of hydronephrosis in C57BL/6N mice following exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin. *Fundamental and Applied Toxicology* 15:142-150.
- Crump KS, Canady R, Kogevinas M (2003). Meta-analysis of dioxin cancer dose response for three occupational cohorts. *Environmental Health Perspectives* 111:681-687.
- De Vito MJ, Ma X, Babish JG, Menache M, Birnbaum LS (1994). Dose-response relationships in mice following subchronic exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin: CYP1A1, CYP1A2, estrogen receptor, and protein tyrosine phosphorylation. *Toxicology and Applied Pharmacology* 124:82-90.
- De Vito MJ, Birnbaum LS, Farland WH, Gasiewicz TA (1995). Comparisons of estimated human-body burdens of dioxinlike chemicals and TCDD body burdens in experimentally exposed animals. *Environmental Health Perspectives* 103:820-831.
- Della Porta G, Dragani TA, Sozzi G (1987). Carcinogenic effects of infantile and long-term 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin treatment in the mouse. *Tumori* 73:99-107.
- Dienhart MK, Sommer RJ, Peterson RE, Hirshfield AN, Silbergeld EK (2000). Gestational exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin induces developmental defects in the rat vagina. *Toxicological Sciences* 56:141-149.
- Diliberto JJ, Jackson JA, Birnbaum LS (1996). Comparison of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) disposition following pulmonary, oral, dermal, and parenteral exposures to rats. *Toxicology and Applied Pharmacology* 138:158-68.
- Egeland GM, Sweeney MH, Fingerhut MA, Wille KK, Schnorr TM, Halperin WE (1994). Total serum testosterone and gonadotropins in workers exposed to dioxin. *American Journal of Epidemiology* 139(3):272-281.
- Enan E, Liu PC, Matsumura F (1992a). 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) causes reduction of glucose transporting activities in the plasma membranes of adipose tissue and pancreas from the guinea pig. *The Journal of Biological Chemistry* 267:19785-19791.
- Enan E, Liu PC, Matsumura F (1992b). TCDD (2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin) causes reduction in glucose uptake through glucose transporters on the plasma membrane of the guinea pig adipocyte. *Journal of environmental science and health. Part B* 27(5):495-510.
- Enan E, Matsumura F (1993). 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin induced alterations in protein phosphorylation in guinea pig adipose tissue. *Journal of biochemical toxicology* 8(2):89-99.

- Enan E, Matsumura F (1994). 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD)-induced changes in glucose transporting activity in guinea pigs, mice, and rats *in vivo* and *in vitro*. *Journal of biochemical toxicology* 9(2):97-106.
- Erickson DJ, Mulinare J, McClain WP, Fitch GT, James ML, McClearn BA, Adams JM Jr. (1984). Vietnam veterans' risks for fathering babies with birth defects. *The Journal of the American medical association*. 252(7):903-912.
- Ernst M, Flesch-Janys D, Morgenstern I, Manz A (1998). Immune cell functions in industrial workers after exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin: dissociation of antigen-specific T-cell responses in cultures of diluted whole blood and of isolated peripheral blood mononuclear cells. *Environmental Health Perspectives* 106(2):701-705.
- Eskenazi B, Warner M, Mocarelli P, Samuels S, Needham LL, Patterson GD Jr., Lippman S, Vercellini P, Gerthoux MP, Brambilla P, Olive D (2002a). Serum dioxin concentrations and menstrual cycle characteristics. *American Journal of Epidemiology* 156(4):383-392.
- Eskenazi B, Mocarelli P, Warner M, Samuels S, Vercellini P, Olive D, Needham LL, Patterson DG Jr, Brambilla P, Gavoni N, Casalini S, Panazza S, Turner W, Gerthoux PM (2002b). Serum dioxin concentrations and endometriosis: a cohort study in Seveso, Italy. *Environmental Health Perspectives* 110(7):629-634.
- Eskenazi B, Mocarelli P, Warner M, Chee WY, Gerthoux PM, Samuels S, Needham LL, Patterson DG Jr (2003). Maternal serum dioxin levels and birth outcomes in women of Seveso, Italy. *Environmental Health Perspectives* 111(7):947-953.
- Faqi AS, Dalsenter PR, Marker HJ, Chahoud I (1998). Reproductive toxicity and tissue concentrations of low doses of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin in male offspring rats exposed throughout pregnancy and lactation. *Toxicology and Applied Pharmacology* 150:383-392.
- Fingerhut MA, Halperin WE, Marlow DA, Piacitelli LA, Honchar PA, Sweeney MH, Greife AL, Dill PA, Steenland K, Suruda AJ (1991). Cancer mortality in workers exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin. *The New England Journal of Medicine* 324(4):212-218.
- Flesch-Janys D, Berger J, Gurn P, Manz A, Nagel S, Waltsgott H, Dwyer JH (1995). Exposure to polychlorinated dioxins and furans (PCDD/F) and mortality in a cohort of workers from a herbicide-producing plant in Hamburg, Federal Republic of Germany. *American journal of epidemiology* 142(11):1165-1175. (Erratum in: *American journal of epidemiology* 144(7):716 (1996).; Comment in: *American journal of epidemiology* 146(4):361-363 (1997))
- Flesch-Janys D, Becher H, Gurn P, Jung D, Konietzko J, Manz A, Pöpke O (1996). Elimination of polychlorinated dibenzo-*p*-dioxins and dibenzofurans in occupationally exposed persons. *Journal of Toxicology and Environmental Health* 47:363-378.
- Flesch-Janys D, Steindorf K, Gurn P, Becher H (1998). Estimation of the cumulated exposure to polychlorinated dibenzo-*p*-dioxins/furans and standardized mortality ratio analysis of cancer mortality by dose in an occupationally exposed cohort. *Environmental Health Perspectives* 106(Suppl.2):655-662.
- Fries GF, Marrow GS (1975). Retention and excretion of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin by rats. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*.23, 265-269.
- Gehrs BC, Riddle MM, Williams WC, Smialowicz RJ (1997). Alterations in the developing immune system of the F344 rat after perinatal exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin II. Effects on the pup and the adult. *Toxicology* 122:229-240.
- Gehrs BC, Smialowicz RJ (1998). Persistent suppression of delayed-type hypersensitivity (DTH) in rats perinatally exposed to TCDD. *Toxicologist* 42:1501.
- Gehrs BC, Smialowicz RJ (1999). Persistent suppression of delayed-type hypersensitivity in adult F344 rats after perinatal exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin. *Toxicology* 134:79-88.
- Gonzalez FJ, Fernandez-Salguero P (1998). The aryl hydrocarbon receptor: studies using the AHR-null mice. *Drug Metabolism and Disposition*. 26 (12):1194-1198.
- Goodman DG, Sauer RM (1992). Hepatotoxicity and carcinogenicity in female Sprague-Dawley rats treated with 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD): A pathology working group reevaluation. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 15:245-252.
- Gray LE Jr., Kelce WR, Monosson E, Ostby JS, Birnbaum LS (1995). Exposure to TCDD during development permanently alters reproductive function in male Long Evans rats and hamsters: reduced ejaculated and epididymal sperm numbers and sex accessory gland weights in

- offspring with normal androgenic status. *Toxicology and Applied Pharmacology* 131:108-118.
- Gray LE Jr., Ostby JS, Kelce WR (1997a). A dose-response analysis of the reproductive effects of a single gestational dose of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin in male Long Evans hooded rat offspring. *Toxicology and Applied Pharmacology* 146:11-20.
- Gray LE Jr., Wolf C, Mann P, Ostby JS (1997b). *In utero* exposure to low doses of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin alters reproductive development of female Long Evans hooded rat offspring. *Toxicology and Applied Pharmacology* 146:237-244.
- Guo YL, Lin CJ, Yao WJ, Ryan JJ, Hsu CC (1994). Musculoskeletal changes in children prenatally exposed to polychlorinated biphenyls and related compounds (Yu-Cheng children). *Journal of Toxicology and Environmental Health* 41:83-93.
- Halperin W, Vogt R, Sweeney MH, Shopp G, Fingerhut M, Petersen M (1998). Immunological markers among workers exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin. *Occupational and Environmental Medicine* 55(11):742-749.
- Hamm JT, Sparrow BR, Wolf D, Birnbaum LS (2000). *In utero* and lactational exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin alters postnatal development of seminal vesicle epithelium. *Toxicological Sciences* 54:424-430.
- Henriksen GL, Michalek JE, Swaby JA, Rahe AJ (1996). Serum dioxin, testosterone, and gonadotropins in veterans of Operation Ranch Hand. *Epidemiology* 7(4):352-357.
- Henriksen GL, Ketchum NS, Michalek JE, Swaby JA (1997). Serum dioxin and diabetes mellitus in veterans of Operation Ranch Hand. *Epidemiology* 8(3):252-258.
- Hooiveld M, Heederik D, Bueno de Mesquita HB (1996). Preliminary results of the second follow-up of a Dutch cohort occupationally exposed to phenoxy herbicides, chlorophenols, and contaminants. *Organohalogen Compounds* 30:185-189 (cited in IARC 1997).
- Hooiveld M, Heederik JD, Kogevinas M, Boffetta P, Needham LL, Patterson GD Jr., Bueno-de-Mesquita BH (1998). Second follow-up of a Dutch cohort occupationally exposed to phenoxy herbicides, chlorophenols, and contaminants. *American Journal of Epidemiology* 147(9):891-901.
- Hooper K, Clark GC (1995). Workshop on perinatal exposure to dioxin-like compounds. VI. Role of biomarkers. *Environmental Health Perspectives* 103 Supplements 2:161-167.
- Huff JE, Salmon AG, Hooper NK, Zeise L (1991). Long-term carcinogenesis studies on 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin and hexachlorodibenzo-*p*-dioxins. *Cell Biology and Toxicology* 7(1):67-94.
- Huff JE (1992). 2,3,7,8-TCDD: A potent & complete carcinogen in experimental animals. *Chemosphere* 25:173-176.
- Huisman M, Koopman-Esseboom C, Fidler V, Hadders-Algra M, Van der Paauw CG, Tuinstra LGMTh, Weisglas-Kuperus N, Sauer PJJ, Touwen BCL, Boersma ER (1995a). Perinatal exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins and its effect on neonatal neurological development. *Early Human Development* 41:111-127.
- Huisman M, Koopman-Esseboom C, Lanting CI, Van der Paauw CG, Tuinstra LGMTh, Fidler V, Weisglas-Kuperus N, Sauer PJJ, Boersma ER, Touwen BCL (1995b). Neurological condition in 18-month-old children perinatally exposed to polychlorinated biphenyls and dioxins. *Early Human Development* 43:165-176.
- Hurst CH, DeVito MJ, Setzer RW, Birnbaum LS (2000a). Acute administration of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) in pregnant Long Evans rats: Association of measured tissue concentrations with developmental effects. *Toxicological Sciences* 53:411-420.
- Hurst CH, DeVito MJ, Birnbaum LS (2000b). Tissue disposition of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) in maternal and developing Long-Evans rats following subchronic exposure. *Toxicological Sciences* 57:275-283.
- IARC (1997). IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 69. Polychlorinated Dibenzopara-Dioxins and Polychlorinated Dibenzofurans. IARC, Lyon, France.
- Institute of Medicine (2003). *Veterans and Agent Orange: Update 2002*, National Academy Press.
- JECFA (2001). Joint FAO/WHO expert committee on food additives, fifty-seventh meeting. 5-14 June 2001. Summary and Conclusions. Rome.
- Jung D, Berg PA, Edler L, Ehrental W, Fenner D, Flesch-Janys D, Huber C, Klein R, Koitka C, Lucier G, Manz A, Muttray A, Needham L, Pöpke O, Pietsch M, Portier C, Patterson D, Prellwitz W, Rose MD, Thews A, Konietzko J (1998). Immunologic findings in workers

- formerly exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin and its congeners. *Environmental Health Perspectives* 106 (2):689-695.
- Ketchum SN, Michalek EJ, Burton EJ (1999). Serum dioxin and cancer in veterans of Operation Ranch Hand. *American Journal of Epidemiology* 149(7):630-639.
- Kirman CR, Aylward LL, Karch NJ, Paustenbach DJ, Finley BL, Hays SM (2000). Is dioxin a threshold carcinogen? A quantitative analysis of the epidemiological data using internal dose and Monte Carlo methods. *Organohalogen Compounds* 48:219-222.
- Kociba RJ, Keyes DG, Beyer JE, Carreon RM, Wade CE, Dittenber DA, Kalnins RP, Frauson LE, Park CN, Barnard SD, Hummel RA, Humiston CG (1978). Results of two-year chronic toxicity and oncogenicity study of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin in rats. *Toxicology and Applied Pharmacology* 46:279-303.
- Kogevinas M, Becher H, Benn T, Bertazzi PA, Boffetta P, Bueno-de-Mesquita HB, Coggon D, Colin D, Flesch-Janys D, Fingerhut M, Green L, Kauppinen T, Littorin M, Lynge E, Mathews JD, Neuberger M, Pearce N, Saracci R (1997). Cancer mortality in workers exposed to phenoxy herbicides, chlorophenols, and dioxins. An expanded and updated international cohort study. *American Journal of Epidemiology* 145(12):1061-1075.
- Koopman-Esseboom C, Morse DC, Weisglas-Kuperus N, Lutkeschipholt IJ, Van der Paauw CG, Tuinstra LGMT, Brouwer A, Sauer PJJ (1994). Effects of dioxins and polychlorinated biphenyls on thyroid hormone status of pregnant women and their infants. *Pediatric research* 36(4):468-473.
- Koopman-Esseboom C, Weisglas-Kuperus N, de Riddert MAJ, Van der Paauw CG, Van Tuinstra LGMT, Sauer PJJ (1996). Effects of polychlorinated biphenyl/dioxin exposure and feeding type on infants' mental and psychomotor development. *Pediatrics* 97(5):700-706.
- Korkalainen M, Tuomisto J, Pohjanvirta R (2001). The Ah receptor of the most dioxin-sensitive species, guinea pig, is highly homologous to the human AH receptor. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 285:1121-1129.
- Kutz FW, Barnes DG, Bottimore DP, Greim H, Bretthauer EW (1990). The international toxicity equivalency factor (I-TEF) method of risk assessment for complex mixtures of dioxins and related compounds. *Chemosphere* 20:751-757.
- Lakshmanan MR, Campbell BS, Chirtel SJ, Ekarohita N, Ezekiel M (1986). Studies on the mechanism of absorption and distribution of 2,3,7,8-tetrachlorobenzo-*p*-dioxin in the rat. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 239(3):673-677.
- Lanting CI, Patandin S, Fidler V, Weisglas-Kuperus N, Sauer PJJ, Boersma ER, Touwen BCL (1998). Neurological condition in 42-month-old children in relation to pre- and postnatal exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins. *Early Human Development* 50:283-292.
- Li X, Weber LWD, Rozman KK (1995). Toxicokinetics of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin in female Sprague-Dawley rats including placental and lactational transfer to fetuses and neonates. *Fundamental and Applied Toxicology* 27:70-76.
- Lin T-M, Ko K, Moore RW, Simanainen U, Oberley TD, Peterson RE (2002). Effects of aryl hydrocarbon receptor null mutation and *in utero* and lactational 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin exposure on prostate and seminal vesicle development in C57BL/6 mice. *Toxicological Sciences* 68(2):479-487.
- Loeffler KI, Peterson RE (1999). Interactive effects of TCDD and p,p'-DDE on male reproductive tract development *in utero* and lactationally exposed rats. *Toxicology and Applied Pharmacology* 154:28-39.
- Lucier GW (1991). Humans are a sensitive species to some of the biochemical effects of structural analogs of dioxin. *Environmental Toxicology and Chemistry* 10:727-735.
- Lucier GW, Rumbaugh RC, McCoy Z, Hass R, Harvan D, Albo P (1986). Ingestion of soil contaminated with 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) alters hepatic enzyme activities in rats. *Fundamental and Applied Toxicology* 6:364-371.
- Lucier GW, Tritscher A, Goldsworthy T, Foley J, Clark G, Goldstein J, Maronport R (1991). Ovarian hormones enhance 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin-mediated increase in cell proliferation and preneoplastic foci in a two-stage model for rat hepatocarcinogenesis. *Cancer Research* 51:1391-1397.
- Mably TA, Moore RW, Peterson RE (1992a). *In utero* and lactational exposure of male rats to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin 1. Effects on androgenic status. *Toxicology and Applied Pharmacology* 114:97-107.
- Mably TA, Moore RW, Goy RW, Peterson RE (1992b). *In utero* and lactational exposure of male

- rats to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin 2. Effects on sexual behavior and the regulation of luteinizing hormone secretion in adulthood. *Toxicology and Applied Pharmacology* 114:108-117.
- Mably TA, Bjerke DL, Moore RW, Gendron-Fitzpatrick A, Peterson RE (1992c). *In utero* and lactational exposure of male rats to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin 3. Effects on spermatogenesis and reproductive capability. *Toxicology and Applied Pharmacology* 114:118-126.
- MacKenzie SA, Thomas T, Umbreit TH, Gallo MA (1992). The potentiation of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin toxicity by tamoxifen in female CD1 mice. *Toxicology and Applied Pharmacology* 116:101-109.
- Mackie D, Liu J, Loh Y-S, Thomas V (2003). No evidence of dioxin cancer threshold. *Environmental Health Perspectives* 111(9):1145-1147.
- Manz A, Berger J, Dwyer JH, Flesch-Janys D, Nagel S, Waltsgott H (1991). Cancer mortality among workers in chemical plant contaminated with dioxin. *Lancet* 338(8773):959-64.
- Markowski VP, Zareba G, Stern S, Cox C, Weiss B (2001). Altered operant responding for motor reinforcement and the determination of benchmark doses following perinatal exposure to low-level 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin. *Environmental Health Perspectives* 109:621-627.
- Maronpot RR, Montgomery CA Jr., Boorman GA, McConnell EE (1986). National Toxicology Program nomenclature for hepatoproliferative lesions of rats. *Toxicologic Pathology* 14(2):263-273.
- Maronpot RR, Pitot HC, Peraino C (1989). Use of rat liver altered focus models for testing chemicals that have completed two-year carcinogenicity studies. *Toxicologic Pathology* 17(4 Part 1):651-662.
- Matsuura N, Uchiyama T, Tada H, Nakamura Y, Kondo N, Morita M, Fukushi M (2001). Effects of dioxins and polychlorinated biphenyls (PCBs) on thyroid function in infants born in Japan-the second report from research on environmental health. *Chemosphere* 45(8):1167-1171.
- Mayani A, Barel S, Soback S, Almagor M (1997). Dioxin concentrations in women with endometriosis. *Human reproduction* 12(2):373-375.
- McConnell EE, Lucier GW, Rumbaugh RC, Albro PW, Harvan DJ, Hass JR, Harris MW (1984). Dioxin in soil: bioavailability after ingestion by rats and guinea pigs. *Science* 223:1077-1079.
- Michalek JE, Rahe AJ, Boyle CA (1998a). Paternal dioxin, preterm birth, intrauterine growth retardation, and infant death. *Epidemiology* 9(2):161-167.
- Michalek JE, Rahe AJ, Boyle CA (1998b). Paternal dioxin and the sex of children fathered by veterans of Operation Ranch Hand. *Epidemiology* 9:474-475.
- Michalek JE, Ketchum NS, Akhtar FZ (1998c). Postservice mortality of US Air Force veterans occupationally exposed to herbicides in Vietnam: 15-year follow-up. *American Journal of Epidemiology* 148(8):786-92.
- Michalek JE, Ketchum NS, Check IJ (1999). Serum dioxin and immunologic response in veterans of Operation Ranch Hand. *American Journal of Epidemiology* 149(11):1038-1046.
- Mimura J, Yamashita K, Nakamura K, Morita M, Takagi TN, Nakao K, Ema M, Sogawa K, Yasuda M, Katsuki M, Fujii-Kuriyama Y (1997). Loss of teratogenic response to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) in mice lacking the Ah (dioxin) receptor. *Genes to Cells* 10:645-654.
- Mimura J., Ema M, Sogawa K, Fujii-Kuriyama Y (1999). Identification of a novel mechanism of regulation of Ah (dioxin) receptor function. *Genes & Development* 13(1):20-25.
- Mimura J, Fujii-Kuriyama Y (2003). Functional role of AhR in the expression of toxic effects by TCDD. *Biochimica et Biophysica Acta* 1619:263-268.
- Mocarelli P, Pocchiari F, Nelson N (1988) Preliminary report: 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin exposure to humans – Seveso, Italy. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 37(48):733-736.
- Mocarelli P, Gerthoux PM, Ferrari E, Patterson DG Jr., Kieszak SM, Brambilla P, Vincoli N, Signorini S, Tramacere P, Carreri V, Sampson EJ, Turner WE, Needham LL (2000). Paternal concentrations of dioxin and sex ratio of offspring. *The Lancet* 355(9218):1858-1863.
- Moriguchi T, Motohashi H, Hosoya T, Nakajima O, Takahashi S, Ohsako S, Aoki Y, Nishimura N, Tohyama C, Fujii-Kuriyama Y, Yamamoto M (2003). Distinct response to dioxin in an

- arylhydrocarbon receptor (AhR)-humanized mouse. PNAS 100(10):5652-5657.
- Murray FJ, Smith FA, Nitschke KD, Humiston CG, Kociba RJ, Schwetz BA (1979). Three-generation reproduction study of rats given 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) in the diet. Toxicology and Applied Pharmacology 50:241-252.
- Nagayama J, Tsuji H, Iida T, Hirakawa H, Matsueda T, Okamura K, Hasegawa M, Sato K, Ma H-Y, Yanagawa T, Igarashi H, Fukushima J, Watanabe T (1998). Postnatal exposure to chlorinated dioxins and related chemicals on lymphocyte subsets in Japanese breast-fed infants. Chemosphere 37:1781-1787.
- Narasimhan TR, Craig A, Arellano L, Harper N, Howie L, Menache M, Birnbaum L, Safe S (1994). Relative sensitivities of 2,3,7,8-TCDD-induced Cyp1a-1 and Cyp1a-2 gene expression and immunotoxicity in female B6C3F1 mice. Fundamental and Applied Toxicology 23:598-607.
- Needham LL, Gerthoux PM, Patterson DG Jr., Brambilla P, Turner WE, Beretta C, Pirkle JL, Colombo L, Sampson EJ, Tramacere PL, Signorini S, Meazza L, Carreri V, Jackson RJ, Mocarelli P (1998). Serum dioxin levels in Seveso, Italy, population in 1976. Teratogenesis, Carcinogenesis, and Mutagenesis 17:225-240.
- Nelson JO, Menzer RE, Kearney PC, Pimmer JR (1977). 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin: *in vitro* binding to rat liver microsomes. Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology 18:9-13.
- Neubert R, Jacob-Muller U, Stahlmann R, Helge H, Neubert D (1990). Polyhalogenated dibenzo-*p*-dioxins and dibenzofurans and the immune system. 1. Effects on peripheral lymphocyte subpopulations of a non-human primate (*Callithrix jacchus*) after treatment with 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD). Archives of Toxicology 64:345-359.
- Neubert R, Golor G, Stahlmann R, Helge H, Neubert D (1992). Polyhalogenated dibenzo-*p*-dioxins and dibenzofurans and the immune system. 4. Effects of multiple-dose treatment with 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) on peripheral lymphocyte subpopulations of a non-human primate (*Callithrix jacchus*). Archives of Toxicology 66:250-259.
- Neubert R, Maskow L, Webb J, Jacob-Muller U, Nogueira AC, Delgado I, Helge H, Neubert D (1993). Chlorinated dibenzo-*p*-dioxins and dibenzofurans and the human immune system. 1. Blood cell receptors in volunteers with moderately increased body burdens. Life Sciences 53(26):1995-2006.
- Neubert R, Maskow L, Delgado I, Helge H, Neubert D (1995). Chlorinated dibenzo-*p*-dioxins and dibenzofurans and the human immune system. 2. *In vitro* proliferation of lymphocytes from workers with quantified moderately-increased body burdens. Life Sciences 56(6):421-436.
- Neubert R, Maskow L, Triebig G, Broding HC, Jacob-Muller U, Helge H, Neubert D (2000). Chlorinated dibenzo-*p*-dioxins and dibenzofurans and the human immune system: 3. Plasma immunoglobulins and cytokines of workers with quantified moderately-increased body burdens. Life Sciences 66(22):2123-2142.
- Nishimura N, Yonemoto J, Miyabara Y, Sato M (2003). Rat thyroid hyperplasia induced by gestational and lactational exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin. Endocrinology 144(5):2075-2083.
- Nohara K, Fujimaki H, Tsukumo S, Ushio H, Miyabara Y, Kijima M, Tohyama C, Yonemoto J (2000). The effects of perinatal exposure to low doses of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin on immune organs in rats. Toxicology 154:123-133.
- NTP (1982). Carcinogenicity bioassay of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin in Osborne-Mendel rats and B6C3F1 mice (gavage study). NTP Technical Report Series No.209. Research Triangle Park, NC.
- NTP (2006a). NTP technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of 3,3',4,4',5-pentachlorobiphenyl (PCB-126) (CAS No. 57465-28-8) in female Harlan Sprague-Dawley rats (gavage studies). National Toxicology Program Technical Report Series 520.
- NTP (2006b). NTP technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) (CAS No. 1746-01-6) in female Harlan Sprague-Dawley rats (gavage studies). National Toxicology Program Technical Report Series 521.
- NTP (2006c). NTP technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of 2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofuran (PeCDF) (CAS No. 57117-31-4) in female Harlan

- Sprague-Dawley rats (gavage studies). National Toxicology Program Technical Report Series 525.
- NTP (2006d). NTP technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of a mixture of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) (CAS No. 1746-01-6), 2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofuran (PeCDF) (CAS No. 57117-31-4), 3,3',4,4',5-pentachlorobiphenyl (PCB-126) (CAS No. 57465-28-8) in female Harlan Sprague-Dawley rats (gavage studies). National Toxicology Program Technical Report Series 526.
- NTP (2006e). NTP technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of a binary mixture of 3,3',4,4',5-pentachlorobiphenyl (PCB-126) (CAS No. 57465-28-8) and 2,3',4,4',5-pentachlorobiphenyl (PCB-118) (CAS No. 31508-00-6) in female Harlan Sprague-Dawley rats (gavage studies). National Toxicology Program Technical Report Series 531.
- Ohsako S, Nishimura N, Miyabara Y, Ishizuka M, Aoki Y, Tohyama C, Sone H, Yonemoto J (1999a). Changes in the reproductive organs of the male rats exposed maternally to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD). *Toxicological Sciences* 48(1-S):148.
- Ohsako S, Miyabara Y, Nishimura N, Kurosawa S, Sakaue M, Ishimura R, Sato M, Takeda K, Aoki Y, Sone H, Tohyama C, Yonemoto J (2001). Maternal exposure to a low dose of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) suppressed the development of reproductive organs of male rats: dose-dependent increase of mRNA levels of 5 α -reductase type 2 in contrast to decrease of androgen receptor in the pubertal ventral prostate. *Toxicological Sciences* 60:132-143.
- Ohsako S, Miyabara Y, Sakaue M, Ishimura R, Kakeyama M, Izumi H, Yonemoto J, Tohyama C (2002). Developmental stage-specific effects of perinatal 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin exposure on reproductive organs of male rat offspring. *Toxicological Sciences* 66:283-292.
- Ohtake F, Takeyama K, Matsumoto T, Kitagawa H, Yamamoto Y, Nohara K, Tohyama C, Krust A, Mimura J, Chambon P, Yanagisawa J, Fujii-Kuriyama Y, Kato S (2003). Modulation of oestrogen receptor signaling by association with the activated dioxin receptor. *Nature* 423:545-550.
- Olson JR (1986). Metabolism and disposition of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin in guinea-pigs. *Toxicology and Applied Pharmacology* 85:263-273.
- Olson JR, Gasiewicz TA, Neal RA (1980). Tissue distribution, excretion, and metabolism of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) in the golden Syrian hamster. *Toxicology and Applied Pharmacology* 56:78-85.
- Ott MG, Messerer P, Zober A (1993). Assessment of past occupational exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin using blood lipid analyses. *International Archives of Occupational and Environmental Health* 65(1):1-8.
- Ott MG, Zober A, Germann C (1994). Laboratory results for selected target organs in 138 individuals occupationally exposed to TCDD. *Chemosphere* 29(9-11):2423-2437.
- Ott MG, Zober A (1996). Cause specific mortality and cancer incidence among employees exposed to 2,3,7,8-TCDD after a 1953 reactor accident. *Occupational and Environmental Medicine* 53:606-612.
- Patandin S, Lanting CI, Mulder PGH, Boersma ER, Sauer PJJ, Weisglas-Kuperus N (1999). Effects of environmental exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins on cognitive abilities in Dutch children at 42 month of age. *Journal of Pediatrics* 134:33-41.
- Pauwels A, Schepens PJC, D'Hooghe T, Delbeke L, Dhont M, Brouwer A, Weyler J (2001). The risk of endometriosis and exposure to dioxins and polychlorinated biphenyls: a case-control study of infertile women. *Human Reproduction* 16(10):2050-2055.
- Pavuk M, Schechter AJ, Akhtar FZ, Michalek JE (2003). Serum 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) levels and thyroid function in Air Force veterans of the Vietnam War. *Annals of epidemiology* 13(5):335-343.
- Pesatori AC, Zocchetti C, Guercilena S, Consonni D, Turrini D, Bertazzi PA (1998). Dioxin exposure and non-malignant health effects: a mortality study. *Occupational and Environmental Medicine* 55(2):126-131.
- Piacitelli LA, Sweeney MH, Fingerhut MA, Patterson DG, Jr., Turner WE, Connally LB, Wille KK, Tompkins B (1992). Serum levels of PCDDs and PCDFs among workers exposed to 2,3,7,8-TCDD contaminated chemicals *Chemosphere* 25:251-254.

- Piper WN, Rose JQ, Gehring PJ (1973). Excretion and tissue distribution of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin in the rat. *Environmental Health Perspectives* 5:241-244.
- Pluim HJ, de Vijlder JJM, Olie K, Kok JH, Vulsmas T, Van Tijn DA, Van der Slikke JW, Koppe JG (1993). Effects of pre- and postnatal exposure to chlorinated dioxins and furans on human neonatal thyroid hormone concentrations. *Environmental Health Perspectives* 101:504-508.
- Pocchiari F, Silano V, Zampieri A (1979) Human health effects from accidental release of tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) at Seveso, Italy. *Annals of New York Academy of Science* 320: 311-320.
- Poiger H, Schlatter C (1980). Influence of solvents and adsorbents on dermal and intestinal absorption of TCDD. *Food and Cosmetics Toxicology* 18:477-481.
- Poiger H, Buser HR, Weber H, Zweifel U, Schlatter C (1982). Structure elucidation of mammalian TCDD-metabolites. *Experientia* 38:484-486.
- Porter W, Wang F, Duan R, Qin C, Castro-Rivera E, Kim K, Safe S (2001). Transcriptional activation of heat shock protein 27 gene expression by 17beta-estradiol and modulation by antiestrogens and aryl hydrocarbon receptor agonists. *Journal of Molecular Endocrinology* 26:31-42.
- Pour P, Kmoch N, Greiser E, Mohr U, Althoff J, Cardesa A (1976). Spontaneous tumors and common diseases in two colonies of Syrian Hamsters. *Journal of the National Cancer Institute* 56(5):931-935.
- Rao GN, Piegorsch WW, Haseman JK (1987). Influence of body weight on the incidence of spontaneous tumors in rats and mice of long-term studies. *American Journal of Clinical Nutrition* 45:252-260.
- Rao MS, Subbaro V, Prasad JD, Scarpelli DG (1988). Carcinogenicity of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin in the Syrian hamster. *Carcinogenesis* 9(9):1677-1679.
- Rier SE, Martin DC, Bowman RE, Dmowski WP, Becker JL (1993). Endometriosis in rhesus monkeys (*Macaca mulatta*) following chronic exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin. *Fundamental and Applied Toxicology* 21:433-441.
- Rier S, Foster WG (2002). Environmental dioxins and endometriosis. *Toxicological Sciences*. 70(2):161-170.
- Rogan WJ, Gladen BC, Guo YL, Hsu C-C (1999). Sex ratio after exposure to dioxin-like chemicals in Taiwan. *The Lancet*. 353(9148):206-207.
- Rose JQ, Ramsey JC, Wentzler TH, Hummel RA, Gehring PJ (1976). The fate of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin following single and repeated oral doses to the rat. *Toxicology and Applied Pharmacology* 36:209-226.
- Saracci R, Kogevinas M, Bertazzi P-A, Bueno de Mesquita BH, Coggon D, Green LM, Kauppinen T, L'Abbe KA, Littorin M, Lynge E, Mrthews JD, Neuberger M, Osman J, Perce N, Winkelmann R (1991). Cancer mortality in workers exposed to chlorophenoxy herbicides and chlorophenols. *The Lancet* 338(8774):1027-1032.
- Sauer RM (1990). Pathology Working Group. 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin in Sprague Dawley Rats. Submitted to the Maine Science Advisory Panel by Pathco, Inc., 10075 Tyler Place #16, Ijansville, MD 21754, March 13 (cited in Huff *et al.* 1991).
- SCF (2000). Opinion of the SCF on the risk assessment of dioxin and dioxin-like PCBs in food. SCF/CS/CNTM/DIOXIN/8 Final, 23 November 2000.
- SCF (2001). Opinion of the SCF on the risk assessment of dioxin and dioxin-like PCBs in food -update based on new scientific information available since the adoption of the SCF opinion of 22nd November 2000-. SCF/CS/CNTM/DIOXIN/20 Final, 30 May 2001.
- Schantz SL, Bowman RE (1989). Learning in monkeys exposed perinatally to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD). *Neurotoxicology and Teratology* 11:13-19.
- Schnorr TM, Lawson CC, Whelan EA, Dankovic DA, Deddens JA, Piacitelli LA, Reefhuis J, Sweeney MH, Connally LB, Fingerhut MA (2001). Spontaneous abortion, sex ratio, and paternal occupational exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin. *Environmental Health Perspectives* 109:1127-1132.
- Schwetz BA, Norris JM, Sparschu GL, Rowe VK, Gehring PJ, Emerson JL, Gerbig CG (1973). Toxicology of chlorinated dibenzo-*p*-dioxins. *Environmental Health Perspectives* 5:87-99.
- Smith AH, Lopipero P (2001). Invited commentary: how do the Seveso findings affect conclusions concerning TCDD as a human carcinogen? *American Journal of Epidemiology* 153(11):1045-1047.
- Squire RA (1980). Pathologic evaluations of selected tissues from the Dow Chemical TCDD and

- 2,4,5-T rat studies. Submitted to Carcinogen Assessment Group, U.S. Environmental Protection Agency, on August 15 under contract no. 68-01-5092 (cited in US EPA 2000).
- Starr TB (2001). Significant shortcomings of the U.S. Environmental Protection Agency's latest draft risk characterization for dioxin-like compounds. *Toxicological Science* 64:7-13.
- Starr TB (2003). Significant issues raised by meta-analyses of cancer mortality and dioxin exposure. *Environmental Health Perspectives* 111(12):1443-1447.
- Steenland K, Piacitelli L, Deddens J, Fingerhut M, Chang LI (1999). Cancer, heart disease, and diabetes in workers exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin. *Journal of the National Cancer Institute* 91(9):779-786.
- Steenland K, Deddens J, Piacitelli L (2001a). Risk assessment for 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) based on an epidemiologic study. *American Journal of Epidemiology* 154(5):451-458.
- Steenland K, Calvert G, Ketchum N, Michalek J (2001b). Dioxin and diabetes mellitus: an analysis of the combined NIOSH and Ranch Hand data. *Occupational and Environmental Medicine* 58(10):641-648.
- Shu H, Paustenbach D, Murray FJ, Marple L, Brunck B, Dei Rossi D, Teitelbaum P (1988). Bioavailability of soil-bound TCDD: oral bioavailability in the rat. *Fundamental and Applied Toxicology* 10(4):648-54.
- Sutter TR, Guzman K, Dold KM, Greenlee WF (1991). Targets for dioxin: genes for plasminogen activator inhibitor-2 and interleukin-1 beta. *Science* 254(5030):415-418.
- Theobald MH, Peterson RE (1997). *In utero* and lactational exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin: effects on development of the male and female reproductive system of the mouse. *Toxicology and Applied Pharmacology* 145:124-135.
- Tohyama C, Nishimura N, Yonemoto Y (2003). Differential disrupting effects of polychlorinated biphenyl isomers on homeostasis of thyroid hormone and retinoid in mice. *Organohalogen Compounds* 63:401-404.
- Tonn T, Esser C, Schneider EM, Steinmann-Steiner-Haldenstädt W, Gleichmann E (1996). Persistence of decreased T-helper cell function in industrial workers 20 years after exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin. *Environmental Health Perspectives* 104(4):422-426.
- UK COT (Committee on toxicity of chemicals in food, consumer products and the environment) (2001). Statement on the tolerable daily intake for dioxins and dioxin-like polychlorinated biphenyls. October 2001, COT/2001/7.
- US EPA (2000). Exposure and human health reassessment of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) and related compounds. September 2000, Draft Final.
- US EPA (2003a). Draft final guideline for carcinogen risk assessment. February 2003, Draft Final.
- US EPA (2003b). Exposure and human health reassessment of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) and related compounds. December 2003, Draft. www.epa.gov/ncea/dioxin.
- Van den Berg M, Heeremans C, Veenhoven E, Olie K (1987). Transfer of polychlorinated dibenzo-*p*-dioxins and dibenzofurans to fetal and neonatal rats. *Fundamental and Applied Toxicology* 9:635-644.
- Van den Heuvel JP, Clark GC, Kohn MC, Tritscher AM, Greenlee WF, Lucier GW, Bell DA (1994). Dioxin-responsive genes: Examination of dose-response relationships using quantitative reverse transcriptase-polymerase chain reaction. *Cancer Research* 54:62-68.
- Van den Heuvel RL, Koppen G, Staessen JA, Hond ED, Verheyen G, Nawrot TS, Roels HA, Vlietinck R, Schoeters GER (2002). Immunologic biomarkers in relation to exposure markers of PCBs and dioxins in Flemish adolescents (Belgium). *Environmental Health Perspectives* 110(6):595-600.
- Van Miller JP, Marlar RJ, Allen JR (1976). Tissue distribution and excretion of tritiated tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin in non-human primates and rats. *Food and Cosmetics Toxicology* 14:31-34.
- Vena J, Boffetta P, Becher H, Benn T, Bueno-de-Mesquita HB, Coggon D, Colin D, Flesch-Janys D, Green L, Kauppinen T, Littorin M, Lyng E, Mathews JD, Neuberger M, Pearce N, Pesatori AC, Saracci R, Steenland K, Kogevinas M (1998). Exposure to Dioxin and nonneoplastic mortality in the expanded IARC international cohort study of Phenoxy Herbicide and Chlorophenol production workers and sprayers. *Environmental Health Perspectives* 106(2):645-653.
- Vreugdenhil HJI, Lanting CI, Mulder PGH, Boersma ER, Weisglas-Kuperus N (2002a). Effects of prenatal PCB and dioxin background exposure on cognitive and motor abilities in Dutch

- children at school age. *Journal of Pediatrics* 140:48-56.
- Vreugdenhil HJI, Slijper FME, Mulder PGH, Weisglas-Kuperus N (2002b). Effects of perinatal exposure to PCBs and dioxins on play behavior in Dutch children at school age. *Environmental Health Perspectives* 110:A593-598.
- Warner M, Eskenazi B, Mocarelli P, Gerthoux PM, Samuels S, Needham L, Patterson D, Brambilla P (2002). Serum dioxin concentrations and breast cancer risk in the Seveso Women's Health Study. *Environmental Health Perspectives* 110(7):625-628.
- Wendling JM, Orth RG, Poiger H (1990). Determination ³H-2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin in human feces to ascertain its relative metabolism in man. *Analytical Chemistry* 62:796-800.
- Weisglas-Kuperus N, Sas TCJ, Koopman-Esseboom C, Van der Zwan CW, De Ridder MA, Beishuizen A, Hooijkaas H, Sauer PJJ (1995). Immunologic effects of background prenatal and postnatal exposure to dioxins and polychlorinated biphenyls in Dutch infants. *Pediatric Research* 38(3):404-410.
- Weisglas-Kuperus N, Patandin S, Berbers GAM, Sas TCJ, Mulder PGH, Sauer PJJ, Hooijkaas H (2000). Immunologic effects of background exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins in Dutch preschool children. *Environmental Health Perspectives* 108(12):1203-1207.
- WHO-IPCS (1998). Executive summary: Assessment of the health risk of dioxins: reevaluation of the Tolerable Daily Intake (TDI). WHO Consultation, Geneva, Switzerland.(Leeuwen FXR, Younes MM (2000). Assessment of the health risk of dioxins: reevaluation of the Tolerable Daily Intake (TDI). *Food Additives and Contaminants* 17(4).)
- Wolf CJ, Ostby JS, Gray LE Jr. (1999). Gestational exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) severely alters reproductive function of female hamster offspring. *Toxicological Sciences* 51:259-264.
- Wolfe WH, Michalek JE, Miner JC, Rahe AJ, Moore CA, Needham LL, Patterson DG Jr. (1995). Paternal serum dioxin and reproductive outcomes among veterans of Operation Ranch Hand. *Epidemiology* 6:17-22.
- Yasuda I, Yasuda M, Sumida H, Tsusaki H, Arima A, Ihara T, Kubota S, Asaoka K, Tsuga K, Akagawa Y (2005). *In utero* and lactational exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) affects tooth development in rhesus monkeys. *Reproductive Toxicology* 20(1):21-30.
- Yonemoto J, Ichiki T, Takei T, Tohyama T (2005). Maternal exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin and the body burden in offspring of Long-Evans rats. *Environmental Health and Preventive Medicine* 10:21-32.
- Yoshimura T, Kaneko S, Hayabuchi H (2001). Sex ratio in offspring of those affected by dioxin and dioxin-like compounds: the Yusho, Seveso, and Yucheng incidents. *Occupational and Environmental Medicine*. 58(8):540-541.
- Zober A, Ott MG, Messerer P (1994). Morbidity follow up study of BASF employees exposed to 2,3,7, 8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) after a 1953 chemical reactor incident. *Occupational and Environmental Medicine* 51(7):479-486.

略語集

AGD	anogenital distance	肛門-生殖突起間距離
AHF	altered hyatocellular foci	肝臓病変
AhR	arylhydrocarbon receptor	アリール炭化水素受容体
AhRR	arylhydrocarbon receptor repressor	アリール炭化水素受容体阻害因子
ANOVA	analysis of variance	分散分析
APAF	abnormal peripheral arterial flow	末梢動脈流異常
AR	androgen receptor	アンドロゲン受容体
ARNT, Arnt	arylhydrocarbon receptor nuclear translocator	
AUC	area under the curve	濃度曲線下面積(概して累積血液中濃度:血液中濃度の時間積分値)
BASF		バーディシェ・アニリン・ウント・ソーダ・ファブリク社(ドイツの化学会社)
BB	body burden	体内負荷量
β -HCH	β -hexachlorocyclohexane	β -ヘキサクロロシクロヘキサン
bHLH-PAS	basic helix-loop-helix - Per-Arnt-Sim	
BMI	body mass index	BMI 値; 肥満度指数
BSA	bovine serum albumin	ウシ血清アルブミン
CALUX	chemical-activated luciferase gene expression	
CDD	chlorodibenzodioxin	塩素化ジベンゾジオキシン
CDF	chlorodibenzofuran	塩素化ジベンゾフラン
CI	confidence interval	信頼区間
COPD	chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患
COT	Committee on Toxicity and Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment	食品・消費者製品・環境化学物質毒性委員会
CRL	crown-rump length	頭臀長
CYP	cytochrome P450	
2,4-D	2,4-dichlorophenoxyacetic acid	2,4-ジクロロフェノキシ酢酸
DCDD	2,7-dichlorodibenzo- <i>p</i> -dioxin	2,7-ジクロロジベンゾダイオキシン
DRE	dioxin responsive element	
DSA	delayed spatial alternations	遅延空間交換
DTH	delayed-type hypersensitivity	遅延型過敏
ED ₀₁	1% effective dose	影響が1%増加する用量
EDI	estimated daily intake	推定1日摂取量
EHDI	estimated human daily intake	ヒト推定1日摂取量
EHMI	estimated human monthly intake	ヒト推定1か月摂取量
EOI	exposure opportunity index	暴露機会指標
EPA	Environmental Protection Agency	(米国)環境保護庁
ER	estrogen receptor	エストロゲン受容体
ERE	estrogen responsive element	エストロゲン応答配列
EROD	ethoxyresorufin- <i>O</i> -deethylase	エトキシレゾルフィン <i>O</i> -脱エチル化
FAO	Food and Agriculture Organization of the United Nations	国際連合食糧農業機関
FMLP	N-formyl-Met-Leu-Phe	
FSH	follicle stimulating hormone	卵巣刺激ホルモン
FT4	free thyroxin	遊離サイロキシン(チロキシン)
FTI	free thyroxin index	遊離サイロキシン(チロキシン)指数
g-bw		体重(body weight)(1g 当たり)
GCI	General cognitive Index	一般認識指標
GD	gestational day	妊娠日数/妊娠*日
g-fat g-lipid		脂質(脂肪)重量(1g 当たり)
GST- <i>Ya</i>	glutathion <i>S</i> -transferase- <i>Ya</i>	グルタチオン <i>S</i> -トランスフェラーゼ- <i>Ya</i>
HCD	higher chlorinated dioxins	高次塩化ダイオキシン類
H ₆ CDF	hexachlorodibenzofuran	ヘキサクロロジベンゾフラン
1,2,3,4,6,7,8-H ₇ CDD	1,2,3,4,6,7,8-heptachlorodibenzo- <i>p</i> -dioxin	1,2,3,6,7,8-ヘプタクロロジベンゾフラン
Hsp90	heat shock protein 90 kD	熱ショックタンパク質 90 kD
H ₆ CDD	hexachlorodibenzo- <i>p</i> -dioxin	ヘキサクロロジベンゾダイオキシン
IARC	International Agency for Research on Cancer	WHO 国際がん研究機関
ICBDMS	International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems	国際先天異常監視機構
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems	国際疾病分類(疾病および関連保健問題の国際統計分類)
IFN	interferon	
IL	interleukin	インターロイキン

IPCS	International Program on Chemical Safety	国際化学物質安全性計画
IQR	intraquartile range	四分位
I-TEQ	International toxicity equivalent quantity	国際毒性等価係数
IUGR	intrauterine growth retardation	子宮内成長遅延
JECFA	FAO/WHO Joint Expert Committee Food Additives	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
K-ABC	Kaufman Assessment Battery for Children	子供のカウフマン評価試験
LE rat	Long Evans Hooded rat	LE(系)ラット
LH	luteinizing hormone	黄体形成ホルモン
LOAEL	lowest observed adverse effect level	最小毒性量
LO(A)EL	lowest observed (adverse) effect level	最小毒性量または最小作用量(最小影響量)
LOEL	lowest observed effect level	最小作用量(最小影響量)
LSD	least significant difference (method)	最小有意差法
MANOVA	multivariate analysis of variance	多変数分散分析
MDI	mental developmental index	精神発達指標
MHC	major histocompatibility complex	主要組織遺伝子適合複合体
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
NDV	Newcastle disease virus	ニューカッスル病ウイルス
NIEHS	National Institute of Environment and Health Sciences	米国国立環境衛生研究所
NIOSH	National Institute for Occupational Safety and Health	米国国立労働安全衛生研究所
NOAEL	no observed adverse effect level	無毒性量
NO(A)EL	no observed (adverse) effect level	無毒性量または無作用量(無影響量)
NOEL	no observed effect level	無作用量(無影響量)
NOS	neurological optimal score	神経学的最適評点
NTP	National Toxicology Program	米国国家毒性プログラム
OR	odds ratio	オッズ比
O ₈ CDF	1,2,3,4,6,7,8,9-octachlorodibenzofuran	1,2,3,4,6,7,8,9-オクタクロロジベンゾフラン
PAI-2	plasminogen-activator inhibitor-2	プラスミノノーゲン活性化因子阻害剤-2
PBMC	peripheral blood mononuclear cell	末梢血単核細胞
PCB	polychlorinated biphenyl	ポリ塩化ビフェニル
PCDD	polychlorinated dibenzo- <i>p</i> -dioxin	ポリ塩化ジベンゾダイオキシン
PCDF	polychlorinated dibenzofuran	ポリ塩化ジベンゾフラン
P ₅ CDF	pentachlorodibenzofuran	ペンタクロロジベンゾフラン
PCNA	proliferating cell nuclear antigen	増加細胞核抗原
PCP	pentachlorophenol	ペンタクロロフェノール
PDI	psychomotor developmental index	精神運動性発達指標
1,2,3,7,8-P ₅ CDD	1,2,3,7,8-pentachlorodibenzo- <i>p</i> -dioxin	1,2,3,7,8-ペンタクロロジベンゾ-パラ-ジオキシン
1,2,3,7,8-P ₅ CDF	1,2,3,7,8-pentachlorodibenzofuran	1,2,3,7,8-ペンタクロロジベンゾフラン
2,3,4,7,8-P ₅ CDF	2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofuran	2,3,4,7,8-ペンタクロロジベンゾフラン
PFC	plaque forming cell	プラーク形成細胞
PH	partial hepatectomy	部分肝切除
PHA	phytohemagglutinin	フィトヘムアグルチニン
PMN	polymorphonuclear granulocyte	多形核顆粒球
PND	post-natal day	生後日数/生後*日
PPD	purified protein derivative of tuberculin	ツベルクリン由来タンパク質
PSAI	Pre-School Activities Inventory	就学前活動目録
PTMI	provisional tolerable monthly intake	暫定耐容1ヶ月摂取量
PWM	pokeweed mitogen	ポークウイドマイトゲン
RDLS	Reynell Developmental Language Scales	レイネル言語発達尺度
RL	reversal learning	逆転学習
RR	relative risk	相対リスク
RR	rate ratio	率比
RT-PCR	reverse transcription-polymerase chain reaction	逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
SAB	spontaneous abortion	自然流産
SCF	Scientific Committee on Food	(欧州委員会)食品科学委員会
SD	standard deviation	標準偏差
SD rat	Sprague-Dawley rat	SD(系)ラット
SGA	small-for-gestational-age	未熟仔
SMR	standardized mortality ratio	標準化死亡比
SRBC	sheep red blood cell	ヒツジ赤血球
SWHS	Seveso Woman's Health Study	セベソ女性健康研究

2,4,5-T	(2,4,5-trichlorophenoxy)acetic acid	2,4,5-トリクロロフェノキシ酢酸
TBG	thyroxine-binding globulin	サイロキシン結合グロブリン
2,3,7,8-T ₄ CDF	2,3,7,8-tetrachlorodibenzofuran	2,3,7,8-テトラクロロジベンゾフラン
2,3,7,8-T ₄ CDD	2,3,7,8-tetrachlorodibenzo- <i>p</i> -dioxin	2,3,7,8-テトラクロロジベンゾ-パラ-ジオキシン
TCDD	2,3,7,8-tetrachlorodibenzo- <i>p</i> -dioxin	2,3,7,8-テトラクロロジベンゾ-パラ-ジオキシン
TCP	trichlorophenol	トリクロロフェノール
TDI	tolerable daily intake	耐容一日摂取量
TEF	toxicity equivalency factor	毒性等価係数
TEF	toxic equivalency factor	毒性等価係数
TEQ	toxicity equivalent quantity	毒性等量
TGF- β	transforming growth factor	形質転換成長因子- β
THBR[T ₃]	thyroid hormone binding resin	甲状腺ホルモン結合レジン
TNF	tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
TSH	thyroid stimulating hormone	甲状腺刺激ホルモン
TT	tetanus toxin	破傷風菌毒素
TTR	transthyretin	トランスサイレチン
T3	triiodothyronine	トリヨードチロニン(トリヨードチロニン)
T4	thyroxine	サイロキシン(チロキシン)
TT3	total triiodothyronine	全トリヨードサイロニン(全トリヨードチロニン)
TT4	total thyroxine	全サイロキシン(全チロキシン)
t-TWI	temporary-tolerable weekly intake	暫定耐容1週間摂取量
TWI	tolerable weekly intake	耐容1週間摂取量
UF	uncertainty factor	不確実性係数
UDP-Gt	UDP-glucuronosyltransferase	UDP グルクロノシルトランスフェラーゼ
VEGF	vascular endothelial growth factor	血管内皮増殖因子
WHO	World Health Organization	世界保健機関
XAP2	X-associated protein 2	
XRE	xenobiotic responsive element	生体異物応答配列