



Title	環境化学物質による次世代の性ホルモンへの影響
Author(s)	荒木, 敦子; 伊藤, 佐智子; 宮下, ちひろ 他
Description	総説 シリーズ: 学術研究からの少子化対策-日本衛生学会からの提言に向けて
Citation	日本衛生学雑誌, 73(3), 313-321 <a href="https://doi.org/10.1265/jjh.73.313">https://doi.org/10.1265/jjh.73.313</a>
Issue Date	2018-09
Doc URL	<a href="https://hdl.handle.net/2115/87342">https://hdl.handle.net/2115/87342</a>
Type	journal article
File Information	JpnJHyg73 313-321.pdf



1 環境化学物質による次世代の性ホルモンへの影響  
2 荒木敦子、伊藤佐智子、宮下ちひろ、湊屋街子、岸玲子  
3  
4 北海道大学・環境健康科学研究教育センター  
5  
6 〒060-0812  
7 北海道札幌市北区北 12 条西 7 丁目  
8 北海道大学 環境健康科学研究教育センター  
9 電話：011-706-4748  
10 Fax：011-706-4725  
11 E-mail：AAraki@cehs.hokudai.ac.jp  
12  
13 表 5  
14  
15 別刷請求先  
16 荒木敦子  
17 北海道大学 環境健康科学研究教育センター  
18 〒060-0812  
19 北海道札幌市北区北 12 条西 7 丁目  
20  
21

1 Environmental chemical exposure and its effects on infants' reproductive  
2 hormones

3 Atsuko ARAKI, Sachiko ITOH, Chihiro MIYASHITA, Machiko MINATOYA,  
4 Reiko KISHI

5 Hokkaido University Center for Environmental and Health Sciences

6

7 Address reprint request to: Atsuko ARAKI

8 Kita 12, Nishi 7, Kita-ku, Sapporo, Hokkaido 060-0812

9 Phone: 011-706-4748

10 Fax: 011-706-4725

11 E-mail: [AAraki@cehs.hokudai.ac.jp](mailto:AAraki@cehs.hokudai.ac.jp)

12

13

1 Abstract

2 In recent years, the birthrate has been continuously declining in Japan. The main  
3 causes of the decline are social factors. On the other hand, there is increasing  
4 evidence that many environmental chemicals show endocrine disrupting properties.  
5 Thus we hypothesized that exposure to these chemicals would also be a causal for  
6 the fertility crisis. In this review, we examined current evidence that focused on  
7 environmental chemical exposure in utero and its association with reproductive  
8 hormones in children. We have included the findings from a prospective birth  
9 cohorts, the Hokkaido Study on Environment and Children's Health Sapporo  
10 cohort. According to the literature, environmental chemical levels in utero, such  
11 as polychlorinated biphenyl, dioxins, perfluorinated chemical substances,  
12 phthalates, and bisphenol A were somewhat associated with the levels of  
13 reproductive hormones, such as testosterone, estradiol, progesterone, inhibin B,  
14 and insulin-like factor-3 in cord blood, in early childhood and adolescence. The  
15 literature also suggests the association between exposure to these chemicals and  
16 brain-sexual differentiation or the anogenital distance, which suggests the  
17 disruption of androgen shower during the developmental stage in the fetal period.  
18 There are still knowledge gaps on whether these hormones at an early stage affect  
19 the pubertal development and reproductive functions in later life. In addition,  
20 alternative chemicals are produced after banning one type. The health effects of  
21 alternative chemicals should be evaluated. Effects of exposure to a mixture of the  
22 chemicals should also be examined in future studies. In conclusion, the prevention  
23 of environmental chemical hazards in relation to human reproductive function is  
24 important. It would be one of the countermeasures to the falling birthrate caused  
25 by fertility issues.

1

2

3

4

5 キーワード：Endocrine Disruptors 内分泌かく乱物質、Environmental

6 Chemicals 環境化学物質、Reproductive Hormones 性ホルモン、In utero 胎児

7 期、declining birthrate 少子化

8

1 1. 緒言（はじめに）

2 厚生労働省の人口動態統計によると、2017年の出生数は約94万となり、  
3 統計を取り始めた1899年以来、2016年に引き続き100万人を下回った(1)。  
4 出生数の減少には、婚姻件数の減少、晩婚化、妊娠適齢期の人口そのものの  
5 減少、など様々な社会的な背景が考えられる。一方、1962年にはレイチェ  
6 ル・カーソンの著書「Silence Spring (邦題：沈黙の春)」(2)により、DDT  
7 (dichloro-diphenyl-trichloroethane)をはじめとする農薬による野生生物の生  
8 殖への影響、1996年にはシア・コルボーンらの著書「Our Stolen Future (邦  
9 題：奪われし未来)」(3)により、PCB (Polychlorinated Biphenyl) やダイオキ  
10 シン類などの環境化学物質による、いわゆる内分泌かく乱作用が指摘された。  
11 欧米では、1970年代以降、生殖器系の異常、例えば男性器の先天奇形である  
12 尿道下裂や停留精巣の増加、あるいは精子の質の低下が報告されている(4)。

13 ヒトの生殖器系の発生および性分化は、受精後の胎芽期に始まる。第7週  
14 には未分化性腺が形成され、第9-12週ごろには男性女性に対応する組織・  
15 器官である精巣と卵巣に分化する(5)。男児では第7週ごろから精巣策内で  
16 セルトリ細胞、第9週目にはライディッヒ細胞が分化し、第8-12週にヒト  
17 絨毛性ゴナドトロピンの刺激によって胎児ライディッヒ細胞がテストステ  
18 ロンを産生し外性器の男性化が起こる。一方、精巣がなく、胎児がテストス  
19 テロンを分泌しないと女性器に分化していく。その後も視床下部-下垂体-  
20 性腺軸による性ホルモン制御を中心に、生殖機能が適切に制御されていく。

21 環境化学物質による内分泌かく乱作用は、例えばエストロゲンやアンドロ  
22 ゲンによる情報伝達に干渉し、体内のホルモン濃度をかく乱すると考えられ  
23 る。最近の内分泌学会によるレビューでも、環境化学物質により、女性では、  
24 第二性徴、生理不順、妊孕性の低下、不妊、子宮内膜症等の疾患に、男性  
25 では精子の質の低下や不妊への影響が示唆されていることをまとめている

1 (6)。動物実験ではこうした内分泌かく乱作用が報告されているものの、疫学  
2 研究によるデータは限られている。そこで本稿では、環境化学物質による次  
3 世代の性腺への影響を、著者らが行っている出生コーホートの結果と共に紹  
4 介する。環境化学物質による性腺への影響から、少子化対策への提言を試み  
5 ることを、目的とする。

6

## 7 2. 「環境と子どもの健康に関する北海道スタディ」の紹介

8 「環境と子どもの健康に関する北海道スタディ（以下北海道スタディ）」  
9 （研究代表者：岸玲子）は、2001年に開始した。2つの出生コーホートから  
10 成り、一つは札幌市の一産科医院の協力を得て 514 人の妊婦が 2002-2005  
11 年に登録した札幌コーホートである。もうひとつは、北海道全域で、2003-  
12 2012年に約 2.1 万人の妊婦を登録した北海道大規模コーホートである。北  
13 海道スタディは、以下の 4つ：①一般的な日常生活の行なわれている環境で  
14 の環境要因の影響解明、②母体血や臍帯血などを採取保存し胎児の器官形成  
15 期などの環境要因に関する、正確な測定分析、③先天異常、発育・肥満、神  
16 経行動発達、甲状腺機能、免疫機能など様々なアウトカムに対して正確な曝  
17 露測定に基づくリスク評価、④一遺伝子多型によるハイリスク群の発見とそ  
18 の予防対策の検討、を目標としている(7-9)。

19 本稿では、札幌コーホートで実施された研究結果を示している。妊娠 23  
20 ～35 週の妊婦から母体血を採血し、併せて年齢や教育歴などの基本属性、  
21 喫煙、飲酒などのライフスタイルに関する情報を自記式調査票により得た。  
22 分娩時には臍帯血を採取し、児の出生情報をカルテ転記により得た。母体血  
23 中の環境化学物質はそれぞれ、PCB およびダイオキシン類を High-  
24 Resolution Gas Chromatography/High-Resolution Mass Spectrometry  
25 (HRGC/HRMS)により福岡県保健環境研究所にて(10, 11)、塩素系農薬は、

1 GC/HRMS によりいであ株式会社環境創造研究所にて(12)、有機フッ素化合  
2 物 PFOS(perfluorooctanesulfonic acid)、PFOA (perfluorooctanoic acid)は  
3 Ultra-Performance LC/MSMS により星薬科大学にて(13)、フタル酸エステ  
4 ル DEHP (di(2-ethylhexyl) phthalate)の一次代謝物 MEHP (mono(2-  
5 ethylhexyl) phthalate)は GC/MS により名古屋大学にて(14, 15)、また、臍  
6 帯血中の BPA (Bisphenol A) は Isotope-Dilution LC/MSMS によりいであ  
7 株式会社環境創造研究所にて(16)分析した。また、臍帯血中の性ホルモンは、  
8 ステロイドホルモン7化合物(プロゲステロン、テストステロン、エストラ  
9 ジオール、DHEA (dehydroepiandrosterone)、A-dione (androstenedione)、  
10 コルチゾール、コルチゾン)を LC/MSMS、inhibin B を ELISA (enzyme-  
11 linked immunosorbent assay)法、INSL-3 (insulin like factor-3)を EIA  
12 (enzyme immunoassay)法、SHBG (steroid hormone binding globulin)、FSH  
13 (follicle stimulating hormone)、LH (luteinizing hormone)、およびプロラク  
14 チンを IRMA (immunoradiometric assay)法で分析した(14, 17)。

15 それぞれの胎児期の環境化学物質による臍帯血中性ホルモン濃度への影  
16 響は、諸外国の疫学研究による結果と併せて次章に示す。

17

### 18 3. 環境化学物質曝露と児の性ホルモンへの影響

#### 19 3.1. PCB、ダイオキシン類

20 PCB やダイオキシン類曝露による性ホルモンへの影響は、ドイツ工業地  
21 帯、ベトナム戦争による Agent Orange 残留地域、台湾における油症患者の  
22 子どもを対象にした高濃度地域での報告がある。ドイツの報告では、母体血  
23 中ダイオキシン濃度が増加すると臍帯血中のテストステロン、エストラジ  
24 ール濃度が低下した(18)。ベトナム戦争によるダイオキシン高曝露地域の子  
25 どもは、1歳児の DHEA 濃度が対照地域の児よりも高かった。台湾の油患者

1 者である母親から生まれた子どもの思春期時点の性ホルモンは、男児ではテ  
2 ストステロン／エストラジオール (T/E2) 比が対照の母親から生まれた子ど  
3 もよりも低く、女児ではエストラジオールが増加した(19, 20)。ドイツの研  
4 究では、幼児期の子どもにおいて、胎児期のダイオキシン曝露により、男児  
5 が好む遊び方が減り、女児が好む遊び方が増えたことから、脳の性分化への  
6 影響も指摘されている(21)。

7 一方、北海道スタディにおける PCB やダイオキシン曝露は、諸外国より  
8 も低い曝露レベルであるものの、曝露濃度が高いと inhibin B が低い結果が  
9 得られた(22)。フランスの出生コホート研究 PELAGE (23)の PCB 曝露濃度  
10 も北海道スタディとほぼ同レベルで、曝露濃度とテストステロンおよび  
11 T/E2 比との負の相関が報告されている。このように、低濃度曝露であって  
12 も胎児期の性腺機能に影響し、出生時のホルモン濃度をかき乱したことから、  
13 高曝露地域において成長後にも見られたような性ホルモンあるいは性分化  
14 への影響が見られるか、現在も追跡を続けている。

15

### 16 3.2. 塩素系農薬

17 DDT に代表される塩素系農薬は、その残留性が高いことから 1970 年代初  
18 頭より使用が規制された。その後 30 年以上が経過したにもかかわらず、北  
19 海道スタディに参加した妊婦の血液からは、その濃度は低いものの、多くの  
20 塩素系農薬が検出された(12)。塩素系農薬と臍帯血中性ホルモンは同じく  
21 PELAGIE で検討され、 $\alpha$ -Endosulfan および Hexachlorepoide (HCE)は SHBG  
22 およびエストラジオールと正の相関、テストステロンおよび T/E2 比との負  
23 の相関を報告している(23)。北海道スタディでは、男女で層別にしたところ、  
24 男児では Mirex、Nonachlor、DDE、Dieldrin、Toxaphen などいくつかの化合  
25 物がテストステロン、テストステロン／A-dione 比、SHBG、プロラクチンと

1 負の相関を示し、DHEA、T/E2 比とは正の相関を示した(24)。一方、デンマ  
2 ークの出生コホートでは胎児期の DDE 曝露濃度と 20 歳時の性ホルモン  
3 や精子の質との関連は認められなかった(25)。しかし、横断研究では男性で  
4 DDT とテストステロンとの負の相関、女性で Endosulfan、Aldrin、Mirex と  
5 LH、FSH との正の相関が報告されており(26)、農薬曝露による性腺機能への  
6 影響を解明する上で、長期間の追跡による結果は未だ十分とは言えない。

7

### 8 3.3. 有機フッ素化合物 (Perfluoroalkyl substances: PFAS)

9 有機フッ素化合物は、炭素鎖にフッ素が結合し、末端にアルキル基または  
10 スルホン基を持つ界面活性剤である。炭素鎖数が異なる同族体が存在するが、  
11 代表的な化合物として炭素鎖数 8 の PFOS および PFOA がある。撥水撥油性、  
12 熱・化学的安定性などの優れた化学・物理学的特性をもち、半導体等の  
13 製造現場にて使用されるほか、調理器具、食品包装資材、アウトドア用品、  
14 防水スプレーとして日用品に含有されている。PFOS はその残留性が高いこ  
15 とからストックホルム条約において規制され、PFOA も自主規制による排出  
16 削減への取り組みが始まっている。

17 母体血中の PFAS 濃度と出生時の性ホルモンの関連を検討した報告は、調  
18 べた限り北海道スタディのみである。男児では PFOS 濃度とプロゲステロン、  
19 inhibin B、INSL3、T/E2 比と負の相関があり、女児では、PFOS とプロゲス  
20 テロン、SHBG、プロラクチンと負の相関がみられた(27)。また、男女合わせ  
21 た解析で、PFOS と DHEA は正の相関、コルチゾール、コルチゾンとは負の  
22 相関が認められた(28)。デンマークの停留精巣、尿道下裂およびコントロール  
23 ルの男児で、在胎約 15 週齢の羊水中 PFOS 濃度と INSL3 との負の相関、テ  
24 ストステロンとの正の相関が認められた(29)。同じく、デンマークの出生コ  
25 ーホートで、母体血中 PFOA 濃度が高いと 20 歳の男児の LH、FSH 値が高

1 く、精子濃度や精子数が少ないという関連が認められた(30)。女兒において  
2 は英国 ALSPAC 出生コーホートで、母体血中 PFOS, PFOA, PFHxS  
3 (perfluorohexane sulfonate) 濃度が高いと 15 歳時のテストステロンが高い  
4 ことが報告された(31)。PFAS は、雄ラットの精巣内ステロイド合成阻害、ラ  
5 イディッヒ細胞のテストステロン放出阻害が報告されており、ヒトでもその  
6 影響は胎児期に始まり、生後も継続する可能性が示唆された結果である。

7

### 8 3.4. フタル酸エステル類

9 フタル酸エステル類は主にプラスチックの可塑剤であり、生産量・使用量  
10 ともに最も多いのが DEHP である。ポリ塩化ビニル製品、合皮、塗料、化粧  
11 品等の日用品に添加される。厚生労働省により、玩具（平成 22 年厚生労働  
12 省告示第 336 号、2010）、油性、脂肪性食品を含有する食品に接触する器具  
13 および包装容器への使用は制限されているが（平成 14 年厚生労働省告示 267  
14 号、2002）、その他の内装材や日用品への使用に関する規制はない。半減期  
15 は数時間～数日程度と短く、PCB・ダイオキシン類、塩素系農薬、PFAS の様  
16 な残留性はないが、日用品に含まれるため、日々恒常的に曝露され続ける。

17 台湾では、胎児期の DEHP 曝露濃度とテストステロン、T/E2 比の負の相  
18 関が女兒で認められた(32)。北海道スタディでは、男児で、プロゲステロン、  
19 T/E2 比、inhibin B、INSL3 との負の相関が認められたほか(14)、男女ともに  
20 DEHA とは正の相関、コルチゾール、コルチゾンとは負の相関が認められた  
21 (33)。デンマークとフィンランドのコーホートでは、生後 1-3 か月の母乳中  
22 濃度と児のテストステロンとの負の相関が報告されている(34)。台湾の  
23 TMICS (Taiwan Maternal Infant Cohort Study) およびメキシコの ELEMENT  
24 (Early Life Exposure in Mexico to Environmental Toxicants) 2 つの出生コー  
25 ート研究では第二次性徴に差し掛かる年齢までの児の性ホルモンを分析し

1 ている(35-37)。台湾の研究では、胎児期の DEHP 曝露濃度が高いことが女児  
2 のプロゲステロン値を下げた。また、児の DEHP 曝露濃度と女児のプロゲス  
3 テロン値、男児のテストステロン値との負の相関を示した(37)。一方のメキ  
4 シコの研究では、フタル酸エステル類濃度が高いと、男児では SHBG および  
5 エストロゲンが増加、女児ではテストステロンおよび DHEA-S (DHEA-  
6 sulfonate) の増加を報告している。さらに男女ともに胎児期のフタル酸エス  
7 テル類曝露濃度が高いことが二次性徴発来が遅れを示す結果であった。

8 DEHP は、動物実験で胎仔のライディッヒ細胞、セルトリ細胞の減少ある  
9 いは増殖抑制を引き起こし、テストステロン濃度の低下などのホルモンバラ  
10 ンスを乱すことが報告されているが(38, 39)、ヒトでも同様の影響が疫学研  
11 究によって示唆された。このほか、胎児期のフタル酸エステル類の曝露が高  
12 いことが、男児の肛門性器間距離 (Anogenital Distance: AGD) を短縮し(40,  
13 41)、幼児期の遊びの男児スコアが低くなることから(42)、胎生期のアンドロ  
14 ゲン曝露を減少させる可能性が指摘されている。

15

### 16 3.5. Bisphenol A (BPA)

17 BPA もフタル酸エステル類同様に、半減期が短い物質である。主にポリカ  
18 ーボネート樹脂の食品容器、缶や瓶の内側にコーティングされているエポキ  
19 シ樹脂に使用され、缶詰の酸性食品や缶飲料の摂取とともに経口曝露する。  
20 かつてはポリカーボネート製の哺乳瓶に使用されていたが、現在は食品安全  
21 委員会により、ポリカーボネート製器具及び容器・包装からの溶出試験規格  
22 が定められている(43)。

23 胎児期の BPA 曝露による児の性ホルモンへの影響については、フランス  
24 で男児の臍帯血中濃度とテストステロン、inhibin B との正の相関が報告さ  
25 れている(44)。同様に、北海道スタディでも男児で、臍帯血中濃度とテスト

1 ステロン、プロゲステロンとの正の相関がみられた(45)。一方、中国広東省  
2 の貴嶼鎮（汚染地域）と濠江区（対照地域）で実施した研究では、BPA 濃度  
3 とテストステロン、T/E2 比との負の相関を示した(46)。汚染地域では対照地  
4 域よりも尿中 BPA 濃度が 4 倍程高く、濃度によって性ホルモンとの関連が  
5 異なる可能性がある。

6

#### 7 4. 今後の課題：代替物質と複合曝露

8 3章で示したように、多くの環境化学物質への胎児期曝露が、ヒトでも次  
9 世代の性ホルモンをかく乱する影響がみられることが明らかになった。この  
10 うちいくつかの化学物質は既に何らかの規制対象となっている。しかし、規  
11 制に伴いその代替物質が利用される場合がある。PFAS では、炭素鎖 8 の  
12 PFOS、PFOA に代わり、炭素鎖 6 以下の短鎖、あるいは 9 以上の長鎖の化合  
13 物が使用され、我が国の妊婦血液中濃度においても、2003 年から 2011 年で  
14 PFOS と PFOA 濃度は減少したものの、PFNA (Perfluorononanoic acid)、PFDA  
15 (Perfluorodecanoic acid)、PFUnDA (Perfluoroundecanoic acid)、PFDoDA  
16 (Perfluorododanoic acid)濃度の増加傾向が認められた(47)。フタル酸エステ  
17 ル DEHP の代替物質として使用される DiNP (di-isononyl phthalate) 消費量  
18 およびその代謝物濃度はいずれも上昇している(48)。スウェーデンの研究で、  
19 母体尿中 DiNP 代謝物濃度が高いと、男児の AGD を短縮することが報告さ  
20 れている(49)。また、BPA の代替物質である Bisphenol S、Bisphenol F にも内  
21 分泌かく乱作用がある可能性が指摘されている(50)。

22 加えて、ヒトはこれら多くの環境化学物質に同時に曝露されている。  
23 WHO/IPCS (World Health Organization / Organization/International Programme  
24 on Chemical Safety) は 2007 年に Aggregate/Cumulative Risk Assessment に関  
25 するワークショップを開催し(51)、世界的に複合曝露に関するリスク評価へ

1 の取り組みが始まっている。今後、共通の作用機序を有すると考えられる化  
2 学物質については、ともに作用することによる複合影響に着目すべきである  
3 う(52)。

4 今後新規に出現する化学物質も含めて、その胎児期曝露による影響が、出  
5 生時あるいは幼少期のホルモン環境、そして第二次性徴発来、生殖に実際に  
6 どう影響していくか、現在進行している出生コーホートをさらに注意深く追  
7 跡する必要がある。

8

## 9 5. 提言に向けた結論

10 冒頭に述べたように、少子化の背景には様々な社会的要因がある。一方、  
11 本稿では、著者らが進めてきた出生コーホート研究による知見も含め、環  
12 境化学物質への胎児期曝露は、ヒトでも次世代の性ホルモンをかく乱する  
13 可能性を示した。環境化学物質曝露による性ホルモンのかく乱は、将来の  
14 男性・女性を問わずヒトの妊孕性を低下させ、不妊の要因となっている可  
15 能性がある。しかし、出生時の性ホルモン適正值はなく、測定した研究は  
16 限られている(53)。また、性ホルモンバランスは末梢血、視床下部、下垂  
17 体のフィードバックで調節されているが、環境化学物質がこれらの調節に  
18 直接作用しているのか、あるいは二次的に作用しているかは不明である  
19 (54)。さらに、胎児期の化学物質曝露による出生時の性ホルモン値の変化  
20 は、有害影響か、あるいは生体反応としての適応なのか、区別できない点  
21 は本稿の限界である。これらを解明するためには、エンドポイントとし  
22 て、第二次性徴あるいは生殖能への影響を検討する必要がある。また、本  
23 稿で検討した環境化学物質は、内分泌かく乱作用が報告されている物質の  
24 一部にすぎない。第4章でも述べた通り、日々開発・生産される多くの代  
25 替物質や複数の化学物質への曝露による検討も必要である。加えて、例え

1 ば臭素系の難燃剤として使用される polybrominated diphenyl ethers (55,56)、  
2 有機リン系農薬や有機リン系難燃剤 (57-59)、洗浄剤に用いられるグリコ  
3 ールエーテル (60) などもヒトの性ホルモンや生殖に影響を与える可能性  
4 が懸念されている化学物質である。

5 ヒトの妊孕性はマウスやラットとは異なる。北海道スタディに加え、環境  
6 省による「子どもの健康と環境に関する全国調査 (エコチル調査)」におい  
7 ても、環境化学物質による性成熟や生殖能力への影響は中心仮説の一つとな  
8 っている(61)。内分泌かく乱作用を持つ環境化学物質によるヒトの次世代の  
9 生殖への影響に関する知見は、こうした疫学研究を積み重ねることが求めら  
10 れる。将来、妊娠・出産を望む人びとが、環境化学物質による内分泌かく乱  
11 作用による生殖影響により、その希望をあきらめることにならずに済むよう、  
12 科学的知見に基づく適正な化学物質の製造・使用に関する規制はもちろんの  
13 こと、こうした内分泌かく乱作用を持つ環境化学物質への曝露の低減にむけ  
14 た人々、メディア、行政への情報提供や知識の向上に貢献することが、我々  
15 衛生学に係る研究者としての使命であろう。

16

17

18 謝辞

19 北海道スタディは、厚生労働科学研究費補助金健康安全・危機管理対策総合  
20 研究事業、環境省環境推進総合研究費 (5C-1252)、JSPS 科学研究費補助金を  
21 得て実施した。

22

23 利益相反なし

24

1 引用文献

- 2 (1) 厚生労働省. 平成 29 年 (2017) 人口動態統計の年間推計. 2017  
3 [http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/suikei17/dl/2017suikei.p](http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/suikei17/dl/2017suikei.pdf)  
4 [df](http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/suikei17/dl/2017suikei.pdf). (2018.1.10)
- 5 (2) Carson R, Silence Spring. 1962.
- 6 (3) Colborn T, Dumanoski, D, and Myers, JP, Our Stolen Future: Are we  
7 threatening our fertility, intelligence, and survival? A scientific detective  
8 story. 1996: Dutton.
- 9 (4) Sharpe RM and Irvine, DS, How strong is the evidence of a link between  
10 environmental chemicals and adverse effects on human reproductive  
11 health? BMJ 2004;328:447-451.
- 12 (5) 吉田修, ベッドサイド泌尿器科学 (改訂第 4 版). 2013.
- 13 (6) Gore AC, Chappell, VA, Fenton, SE, Flaws, JA, Nadal, A, Prins, GS,  
14 Toppari, J, and Zoeller, RT, Executive Summary to EDC-2: The Endocrine  
15 Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals.  
16 Endocr Rev 2015;36:593-602.
- 17 (7) Kishi R, Araki, A, Minatoya, M, Hanaoka, T, Miyashita, C, Itoh, S,  
18 Kobayashi, S, Ait Bamai, Y, Yamazaki, K, Miura, R, Tamura, N, Ito, K,  
19 and Goudarzi, H, The Hokkaido Birth Cohort Study on Environment and  
20 Children's Health: cohort profile—updated 2017. Environ Health Prev  
21 Med 2017;22:46.
- 22 (8) Kishi R, Kobayashi, S, Ikeno, T, Araki, A, Miyashita, C, Itoh, S, Sasaki,  
23 S, Okada, E, Kobayashi, S, Kashino, I, Itoh, K, and Nakajima, S, Ten years  
24 of progress in the Hokkaido birth cohort study on environment and  
25 children's health: cohort profile—updated 2013. Environ Health Prev Med

- 1 2013;18:429-450.
- 2 (9) Kishi R, Sasaki, S, Yoshioka, E, Yuasa, M, Sata, F, Saijo, Y, Kurahashi, N,  
3 Tamaki, J, Endo, T, Sengoku, K, Nonomura, K, Minakami, H, and  
4 Hokkaido Study Environm, Cs, Cohort profile: the Hokkaido Study on  
5 Environment and Children's Health in Japan. *Int J Epidemiol* 2011;40:611-  
6 618.
- 7 (10) Todaka T, Hirakawa, H, Kajiwara, J, Hori, T, Tobiishi, K, and Onozuka, D,  
8 Concentrations of polychlorinated dibenzo-p-dioxins, polychlorinated  
9 dibenzofurans, and dioxin-like polychlorinated biphenyls in blood  
10 collected from 195 pregnant women in Sapporo city, Japan. *Chemosphere*  
11 2007;69.
- 12 (11) Todaka T, Hirakawa, H, Kajiwara, J, Hori, T, Tobiishi, K, and Onozuka, D,  
13 Concentrations of polychlorinated dibenzo-p-dioxins, polychlorinated  
14 dibenzofurans, and dioxin-like polychlorinated biphenyls in blood and  
15 breast milk collected from 60 mothers in Sapporo city, Japan.  
16 *Chemosphere* 2008;72.
- 17 (12) Kanazawa A, Miyasita, C, Okada, E, Kobayashi, S, Washino, N, Sasaki, S,  
18 Yoshioka, E, Mizutani, F, Chisaki, Y, Saijo, Y, and Kishi, R, Blood  
19 persistent organochlorine pesticides in pregnant women in relation to  
20 physical and environmental variables in The Hokkaido Study on  
21 Environment and Children's Health. *Sci Total Environ* 2012;426:73-82.
- 22 (13) Inoue K, Okada, F, Ito, R, Kato, S, Sasaki, S, and Nakajima, S,  
23 Perfluorooctane sulfonate (PFOS) and related perfluorinated compounds  
24 in human maternal and cord blood samples: assessment of PFOS exposure  
25 in a susceptible population during pregnancy. *Environ Health Perspect*

- 1           2004;112.
- 2   (14)   Araki A, Mitsui, T, Miyashita, C, Nakajima, T, Naito, H, Ito, S, Sasaki, S,  
3           Cho, K, Ikeno, T, Nonomura, K, and Kishi, R, Association between  
4           Maternal Exposure to di(2-ethylhexyl) Phthalate and Reproductive  
5           Hormone Levels in Fetal Blood: The Hokkaido Study on Environment and  
6           Children's Health. PLoS One 2014;9:e109039.
- 7   (15)   Jia X, Harada, Y, Tagawa, M, Naito, H, Hayashi, Y, Yetti, H, Kato, M,  
8           Sasaki, S, Araki, A, Miyashita, C, Ikeno, T, Kishi, R, and Nakajima, T,  
9           Prenatal maternal blood triglyceride and fatty acid levels in relation to  
10          exposure to di(2-ethylhexyl)phthalate: a cross-sectional study. Environ  
11          Health Prev Med 2015;20:168-178.
- 12   (16)   Yamamoto J, Minatoya, M, Sasaki, S, Araki, A, Miyashita, C, and  
13          Matsumura, T, Quantifying bisphenol A in maternal and cord whole blood  
14          using isotope dilution liquid chromatography/tandem mass spectrometry  
15          and maternal characteristics associated with bisphenol A. Chemosphere  
16          2016;164.
- 17   (17)   Mitsui T, Araki, A, Imai, A, Sato, S, Miyashita, C, Ito, S, Sasaki, S, Kitta,  
18          T, Moriya, K, Cho, K, Morioka, K, Kishi, R, and Nonomura, K, Effects of  
19          Prenatal Leydig Cell Function on the Ratio of the Second to Fourth Digit  
20          Lengths in School-Aged Children. PLoS One 2015;10:e0120636.
- 21   (18)   Cao Y, Winneke, G, Wilhelm, M, Wittsiepe, J, Lemm, F, Fürst, P, Ranft, U,  
22          Imöhl, M, Kraft, M, Oesch-Bartlomowicz, B, and Krämer, U,  
23          Environmental exposure to dioxins and polychlorinated biphenyls reduce  
24          levels of gonadal hormones in newborns: Results from the Duisburg cohort  
25          study. Int J Hyg Environ Health 2008;211:30-39.

- 1 (19) Hsu PC, Lai, TJ, Guo, NW, Lambert, GH, and Guo, YL, Serum hormones  
2 in boys prenatally exposed to polychlorinated biphenyls and dibenzofurans.  
3 J Toxicol Environ Health A 2005;68:1447-1456.
- 4 (20) Yang C-Y, Yu, M-L, Guo, H-R, Lai, T-J, Hsu, C-C, Lambert, G, and Guo,  
5 YL, The endocrine and reproductive function of the female Yucheng  
6 adolescents prenatally exposed to PCBs/PCDFs. Chemosphere  
7 2005;61:355-360.
- 8 (21) Vreugdenhil HJ, Slijper, FM, Mulder, PG, and Weisglas-Kuperus, N,  
9 Effects of perinatal exposure to PCBs and dioxins on play behavior in  
10 Dutch children at school age. Environ Health Perspect 2002;110:A593-598.
- 11 (22) 北海道大学大学院医学研究科, 北海道大学環境健康科学研究教育セ  
12 ンター, 国立保健医療科学院, 妊娠中および胎児期における内分泌か  
13 く乱物質が性分化および性腺機能に及ぼす影響について(5C-1252)  
14 平成 24 年度～平成 26 年度 環境省環境研究総合推進費終了研究等成  
15 果報告書 2015.
- 16 (23) Warembourg C, Debost-Legrand, A, Bonvallot, N, Massart, C, Garlantézec,  
17 R, Monfort, C, Gaudreau, E, Chevrier, C, and Cordier, S, Exposure of  
18 pregnant women to persistent organic pollutants and cord sex hormone  
19 levels. Hum Reprod 2016;31:190-198.
- 20 (24) Araki A, Miyashita, C, Mitsui, T, Goudarzi, H, Mizutani, F, Chisaki, Y,  
21 Itoh, S, Sasaki, S, Cho, K, Moriya, K, Shinohara, N, Nonomura, K, and  
22 Kishi, R, Prenatal organochlorine pesticide exposure and the disruption of  
23 steroids and reproductive hormones in cord blood: The Hokkaido study.  
24 Environ Int 2018;110:1-13.
- 25 (25) Vested A, Ramlau-Hansen, CH, Olsen, SF, Bonde, JP, Stovring, H,

- 1 Kristensen, SL, Halldorsson, TI, Rantakokko, P, Kiviranta, H, Ernst, EH,  
2 and Toft, G, In utero exposure to persistent organochlorine pollutants and  
3 reproductive health in the human male. *Reproduction* 2014;148:635-646.
- 4 (26) Freire C, Koifman, RJ, Sarcinelli, PN, Rosa, ACS, Clapauch, R, and  
5 Koifman, S, Association between serum levels of organochlorine  
6 pesticides and sex hormones in adults living in a heavily contaminated  
7 area in Brazil. *Int J Hyg Environ Health* 2014;217:370-378.
- 8 (27) Itoh S, Araki, A, Mitsui, T, Miyashita, C, Goudarzi, H, Sasaki, S, Cho, K,  
9 Nakazawa, H, Iwasaki, Y, Shinohara, N, Nonomura, K, and Kishi, R,  
10 Association of perfluoroalkyl substances exposure in utero with  
11 reproductive hormone levels in cord blood in the Hokkaido Study on  
12 Environment and Children's Health. *Environ Int* 2016;94:51-59.
- 13 (28) Goudarzi H, Araki, A, Itoh, S, Sasaki, S, Miyashita, C, Mitsui, T,  
14 Nakazawa, H, Nonomura, K, and Kishi, R, The Association of Prenatal  
15 Exposure to Perfluorinated Chemicals with Glucocorticoid and  
16 Androgenic Hormones in Cord Blood Samples: The Hokkaido Study.  
17 *Environ Health Perspect* 2016.
- 18 (29) Toft G, Jonsson, BA, Bonde, JP, Norgaard-Pedersen, B, Hougaard, DM,  
19 Cohen, A, Lindh, CH, Ivell, R, Anand-Ivell, R, and Lindhard, MS,  
20 Perfluorooctane Sulfonate Concentrations in Amniotic Fluid, Biomarkers  
21 of Fetal Leydig Cell Function, and Cryptorchidism and Hypospadias in  
22 Danish Boys (1980-1996). *Environ Health Perspect* 2015.
- 23 (30) Vested A, Ramlau-Hansen, CH, Olsen, SF, Bonde, JP, Kristensen, SL,  
24 Halldorsson, TI, Becher, G, Haug, LS, Ernst, EH, and Toft, G, Associations  
25 of in utero exposure to perfluorinated alkyl acids with human semen

- 1 quality and reproductive hormones in adult men. *Environ Health Perspect*  
2 2013;121:453-458.
- 3 (31) Maisonet M, Näyhä, S, Lawlor, DA, and Marcus, M, Prenatal exposures to  
4 perfluoroalkyl acids and serum lipids at ages 7 and 15 in females. *Environ*  
5 *Int* 2015;82:49-60.
- 6 (32) Li N, Liu, T, Zhou, L, He, J, and Ye, L, Di-(2-ethylhexyl) phthalate reduces  
7 progesterone levels and induces apoptosis of ovarian granulosa cell in  
8 adult female ICR mice. *Environ Toxicol Pharmacol* 2012;34:869-875.
- 9 (33) Araki A, Mitsui, T, Goudarzi, H, Nakajima, T, Miyashita, C, and Itoh, S,  
10 Prenatal di(2-ethylhexyl) phthalate exposure and disruption of adrenal  
11 androgens and glucocorticoids levels in cord blood: The Hokkaido Study.  
12 *Sci Total Environ* 2017;581-582.
- 13 (34) Main KM, Mortensen, GK, Kaleva, MM, Boisen, KA, Damgaard, IN,  
14 Chellakooty, M, Schmidt, IM, Suomi, AM, Virtanen, HE, Petersen, JH,  
15 Andersson, AM, Toppari, J, and Skakkebaek, NE, Human breast milk  
16 contamination with phthalates and alterations of endogenous reproductive  
17 hormones in infants three months of age. *Environ Health Perspect*  
18 2006;114:270-276.
- 19 (35) Watkins DJ, Sanchez, BN, Tellez-Rojo, MM, Lee, JM, Mercado-Garcia, A,  
20 Blank-Goldenberg, C, Peterson, KE, and Meeker, JD, Impact of phthalate  
21 and BPA exposure during in utero windows of susceptibility on  
22 reproductive hormones and sexual maturation in peripubertal males.  
23 *Environ Health* 2017;16:69.
- 24 (36) Watkins DJ, Tellez-Rojo, MM, Ferguson, KK, Lee, JM, Solano-Gonzalez,  
25 M, Blank-Goldenberg, C, Peterson, KE, and Meeker, JD, In utero and

- 1 peripubertal exposure to phthalates and BPA in relation to female sexual  
2 maturation. *Environ Res* 2014;134:233-241.
- 3 (37) Wen HJ, Sie, L, Su, PH, Chuang, CJ, Chen, HY, Sun, CW, Huang, LH,  
4 Hsiung, CA, and Julie Wang, SL, Prenatal and childhood exposure to  
5 phthalate diesters and sex steroid hormones in 2-, 5-, 8-, and 11-year-old  
6 children: A pilot study of the Taiwan Maternal and Infant Cohort Study. *J*  
7 *Epidemiol* 2017;27:516-523.
- 8 (38) David RM, Proposed mode of action for in utero effects of some phthalate  
9 esters on the developing male reproductive tract. *Toxicol Pathol*  
10 2006;34:209-219.
- 11 (39) Hu GX, Lian, QQ, Ge, RS, Hardy, DO, and Li, XK, Phthalate-induced  
12 testicular dysgenesis syndrome: leydig cell influence. *Trends Endocrinol*  
13 *Metab* 2009;20:139-145.
- 14 (40) Swan SH, Main, KM, Liu, F, Stewart, SL, Kruse, RL, Calafat, AM, Mao,  
15 CS, Redmon, JB, Ternand, CL, Sullivan, S, and Teague, JL, Decrease in  
16 anogenital distance among male infants with prenatal phthalate exposure.  
17 *Environ Health Perspect* 2005;113:1056-1061.
- 18 (41) Swan SH, Sathyanarayana, S, Barrett, ES, Janssen, S, Liu, F, Nguyen, RHN,  
19 and Redmon, JB, First trimester phthalate exposure and anogenital  
20 distance in newborns. *Hum Reprod* 2015.
- 21 (42) Swan SH, Liu, F, Hines, M, Kruse, RL, Wang, C, Redmon, JB, Sparks, A,  
22 and Weiss, B, Prenatal phthalate exposure and reduced masculine play in  
23 boys. *Int J Androl* 2010;33:259-267.
- 24 (43) 厚生労働省食品安全部基準審査課. ビスフェノール A についての Q  
25 & A. 平成 22 年 1 月 15 日更新;

- 1 <http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/iyaku/kigu/topics/080707-1.html>.
- 2 (2018.1.10)
- 3 (44) Fénichel P, Déchaux, H, Harthe, C, Gal, J, Ferrari, P, Pacini, P, Wagner-  
4 Mahler, K, Pugeat, M, and Brucker-Davis, F, Unconjugated bisphenol A  
5 cord blood levels in boys with descended or undescended testes. *Hum*  
6 *Reprod* 2012;27:983-990.
- 7 (45) Minatoya M, Sasaki, S, Araki, A, Miyashita, C, Itoh, S, Yamamoto, J,  
8 Matsumura, T, Mitsui, T, Moriya, K, Cho, K, Morioka, K, Minakami, H,  
9 Shinohara, N, and Kishi, R, Cord Blood Bisphenol A Levels and  
10 Reproductive and Thyroid Hormone Levels of Neonates: The Hokkaido  
11 Study on Environment and Children's Health. *Epidemiology* 2017;28:S3-  
12 S9.
- 13 (46) Liu C, Xu, X, Zhang, Y, Li, W, and Huo, X, Associations between maternal  
14 phenolic exposure and cord sex hormones in male newborns. *Hum Reprod*  
15 2016;31:648-656.
- 16 (47) Okada E, Kashino, I, Matsuura, H, Sasaki, S, Miyashita, C, and Yamamoto,  
17 J, Temporal trends of perfluoroalkyl acids in plasma samples of pregnant  
18 women in Hokkaido, Japan, 2003-2011. *Environ Int* 2013;60.
- 19 (48) Zota AR, Calafat, AM, and Woodruff, TJ, Temporal trends in phthalate  
20 exposures: findings from the national health and nutrition examination  
21 survey, 2001-2010. *Environ Health Perspect* 2014;122:235-241.
- 22 (49) Bornehag CG, Carlstedt, F, Jonsson, BA, Lindh, CH, Jensen, TK, Bodin,  
23 A, Jonsson, C, Janson, S, and Swan, SH, Prenatal phthalate exposures and  
24 anogenital distance in Swedish boys. *Environ Health Perspect*  
25 2015;123:101-107.

- 1 (50) Rochester JR and Bolden, AL, Bisphenol S and F: A Systematic Review  
2 and Comparison of the Hormonal Activity of Bisphenol A Substitutes.  
3 Environ Health Perspect 2015;123:643-650.
- 4 (51) Meek ME, Boobis AR, Crofton KM, Heinemeyer G, Van Raaij M, Vickers  
5 C. Risk assessment of combined exposure to multiple chemicals: A  
6 WHO/IPCS framework. Regul Toxicol Pharm. 2011;60:S1–S14.
- 7 (52) European Commition. Toxicity and Assessment of Chemical Mixtures.  
8 2012. doi:10.2772/21444
- 9 (53) Kuijper EAM, Ket JCF, Caanen MR, Lambalk CB. Reproductive hormone  
10 concentrations in pregnancy and neonates: a systematic review. Reprod  
11 Biomed Online 2013;27:33–63.
- 12 (54) Bourguignon JP, Parent AS. Early homeostatic disturbances of human  
13 growth and maturation by endocrine disrupters. Curr Opin Pediatr  
14 2010;22:470-477.
- 15 (55) Mumford SL, Kim S, Chen Z, Gore-Langton RE, Barr DB, and Louis  
16 GMBL: Persistent organic pollutants and semen quality: The LIFE Study.  
17 Chemosphere 2015;135:427-435.
- 18 (56) Abdelouahab N, Ainmelk Y, Takser L. Polybrominated diphenyl ethers and  
19 sperm quality. Reprod Toxicol. 2011;31:546-50.
- 20 (57) Melgarejo M, Mendiola J, Koch HM, Moñino-García M, Noguera-Velasco  
21 JA, Torres-Cantero AM. Associations between urinary organophosphate  
22 pesticide metabolite levels and reproductive parameters in men from an  
23 infertility clinic. Environ Res. 2015;137:292-8.
- 24 (58) Carignan CC, Mínguez-Alarcón L, Williams PL, Meeker JD, Stapleton HM,  
25 Butt CM, Toth TL, Ford JB, Hauser R; EARTH Study Team. Paternal

- 1 urinary concentrations of organophosphate flame retardant metabolites,  
2 fertility measures, and pregnancy outcomes among couples undergoing in  
3 vitro fertilization. *Environ Int.* 2018;111:232-238.
- 4 (59) Carignan CC, Mínguez-Alarcón L, Williams PL, Meeker JD, Stapleton HM,  
5 Butt CM, Toth TL, Ford JB, Hauser R; EARTH Study Team. Paternal  
6 urinary concentrations of organophosphate flame retardant metabolites,  
7 fertility measures, and pregnancy outcomes among couples undergoing in  
8 vitro fertilization. *Environ Int.* 2018;111:232-238.
- 9 (60) Warembourg C, Binter AC, Giton F, Fiet J, Labat L, Monfort C, Chevrier  
10 C, Multigner L, Cordier S, Garlantézec R. Prenatal exposure to glycol  
11 ethers and sex steroid hormones at birth. *Environ Int.* 2018;113: 6-73.
- 12 (61) Kawamoto T, Nitta, H, Murata, K, Toda, E, Tsukamoto, N, Hasegawa, M,  
13 Yamagata, Z, Kayama, F, Kishi, R, Ohya, Y, Saito, H, Sago, H, Okuyama,  
14 M, Ogata, T, Yokoya, S, Koresawa, Y, Shibata, Y, Nakayama, S, Michikawa,  
15 T, Takeuchi, A, and Satoh, H, Rationale and study design of the Japan  
16 environment and children's study (JECS). *BMC Public Health* 2014;14:25.  
17  
18

表 1 : PCB、ダイオキシン類への胎児期曝露による児の性ホルモンへの影響

国、年	対象者、解析サンプル数	曝露・アウトカム	結果	文献
日本、2015	北海道スタディ札幌出生コホート 母児 257 組	曝露：母体血中 PCB、ダイオキシン類 アウトカム：臍帯血中プロゲステロン、テストステロン、エストラジオール、LH、FSH、SHBG、inhibin B、INSL3	ダイオキシン類濃度が高いと、男児でインヒビオン B を下げる可能性	(22)
フランス、2016	PELAGIE に参加する母児 282 組	曝露：臍帯血中 PCB アウトカム：臍帯血中テストステロン、エストラジオール、T/E2 比	PCB と SHBG と正の相関、T、T/E2 比と負の相関	(23)
ドイツ、2008	ドイツ工業地域の出生コホート、母児 104 組	曝露：母体血 PCB・ダイオキシン類 アウトカム：臍帯血中エストラジオール、テストステロン	母体血中ダイオキシン類濃度が 2 倍になると臍帯血清中のテストステロン値、エストラジオール値が低下する	(18)
台湾、2005	母親が油症患者である男児 60 名、コントロール 61 名	曝露：母親が油症患者 アウトカム：血清中の LH、プロラクチン、テストステロン、エストラジオール、FSH	13 歳以上の男児で、T/E2 および T/FSH 比の減少、E2/FSH の増加	(19)
台湾、2005	母親が油症患者である 13-19 歳の女兒 27 名、コントロール 21 名	曝露：母親が油症患者 アウトカム：月経の特徴、血清中 E2、LH、FSH およびテストステロン（月経 3 日目）	油症の母をもつ女兒はコントロールに比べて月経日数が短く、血清中エストラジオール値が高く、FSH は高い傾向。	(20)

2 INSL3, insulin like factor-3; FSH, follicle stimulating hormone; LH,

3 luteinizing hormone; PCB, polychlorinated biphenyl; SHBG, steroid

4 hormone binding globulin; T/E2, testosterone/estradiol 比

5

6

7

8

表 2 : 塩素系農薬への胎児期曝露による児の性ホルモンへの影響

国、年	対象者、解析サンプル数	曝露・アウトカム	結果	文献
日本、2017	北海道スタディ札幌出生コホート 母児 232 組	曝露：母体血中塩素系農薬 29 化合物 アウトカム：臍帯血中プロゲステロン、テストステロン、エストラジオール、DHEA、A-dione、LH、FSH、SHBG、inhibin B、INSL3	塩素系農薬濃度が高いと、テストステロン、T/A-dione 比、SHBG、プロラクチンと負の相関、DHEA、E2/T 比と正の相関	(24)
フランス、2016	PELAGIE mother-child cohort 282 組	曝露：臍帯血中塩素系農薬 7 化合物 (2002-2006) 年 アウトカム：臍帯血中テストステロン、エストラジオール、SHBG	$\alpha$ -Endoculfan, HCE は SHBG、エストラジオールと正の相関、テストステロン、T/E2 と負の相関	(23)
デンマーク、2014	Danish population-based cohort 母児 (男児)176 組	曝露：母体血 DDE (1988-1989 年) アウトカム：約 20 歳時血中テストステロン、エストラジオール、LH、FSH、inhibin B、SHBG、精子の質、精巣堆積	pp-DDE 曝露による 20 歳時の精子の質、性ホルモン濃度への影響なし	(25)

2 A-dione, androstenedione; DDE, dichlorodiphenyldichloroethylene; DHEA,  
3 dehydroepiandrosterone; INSL3, insulin like factor-3; FSH, follicle  
4 stimulating hormone; LH, luteinizing hormone; SHBG, steroid hormone  
5 binding globulin; T/E2, testosterone/estradiol 比

6

7

8

9

10

表 3 : 有機フッ素化合物類への胎児期曝露による児の性ホルモンへの影響

国、年	対象者、解析サンプル数	曝露・アウトカム	結果	文献
日本、2015	北海道スタディ札幌出生コホート母児 257 組	曝露：母体血中 PFOS, PFOA アウトカム：臍帯血中プロゲステロン、テストステロン、エストラジオール、LH、FSH、SHBG、インヒビン B、INSL3	男児で PFOS 濃度が高いと、プロゲステロン、T/E2、Inhibin B、INSL3 値を下げる。PFOA 濃度が高いと Inhibin B を上げる。女児で PFOS 濃度が高いとプロゲステロン、SHBG, プロラクチンを下げる。	(27, 28)
デンマーク、2015	停留精巣 270 名、尿道下裂 75 名、コントロール 300 名	曝露：羊水中 PFOS アウトカム：羊水中テストステロン、プロゲステロン、ヒドロキシプロゲステロン、A-dione、コルチゾール、INSL3	PFOS 濃度と、テストステロン値が性の相関、INSL3 とは負の相関。	(29)
英国、2015	ALSPAC 出生コホート、母児（女児）75 組	曝露：母体血中 PFOS、PFOA、PFHxS、PFNA アウトカム：15 歳時のテストステロン、SHBG	PFOS, PFOA, PFHxS 濃度が高いと、テストステロン濃度が高い	(31)
デンマーク、2013	Danish population-based cohort 母児(男児)169 名	曝露：母体血中 PFOS、PFOA アウトカム：約 20 歳時血中テストステロン、エストラジオール、LH、FSH、inhibin B、SHBG、精子の質、精巣堆積	PFOA 濃度が高いと、LH 値、FSH 値が高く、精子濃度、精子数が少ない	(30)

- 1 A-dione, androstenedione; DHEA, dehydroepiandrosterone; INSL3,
- 2 insulin like factor-3; FSH, follicle stimulating hormone; LH, luteinizing
- 3 hormone; PFHxS, perfluorohexane sulfonate; PFOA, perfluorooctanoic
- 4 acid; PFOS, perfluorooctanesulfonic acid; PFNA, perfluorononanoic acid;
- 5 SHBG, steroid hormone binding globulin; T/E2, testosterone/estradiol 比
- 6
- 7

表 4：フタル酸エステル類への胎児期曝露による児の性ホルモンへの影響

国、年	対象者、解析サンプル数	曝露・アウトカム	結果	文献
日本、2015	北海道スタディ札幌出生コーホート母児 202 組	曝露：母体血中 DEHP 代謝物 アウトカム：臍帯血中プロゲステロン、テストステロン、エストラジオール、LH、FSH、SHBG、インヒビン B、INSL3	DEHP 濃度が高いと、特に男児でプロゲステロン、T/E2、インヒビン B、INSL3 値が低い。	15)
メキシコ、2017	ELEMENT 母児 120 人、男児 109 人	曝露：母体尿中フタル酸エステル類代謝物 アウトカム：8-13 歳時のタナースコア、血清中テストステロン、エストラジオール、DHEA-S、inhibin B、SHBG	男児では、フタル酸濃度が高いと、タナー分類 1 以上が有意に減少、SHBG の増加、エストロゲンの増加 女児では、タナー分類 1 以上が減少、テストステロン、DHEA-S の増加、	(35, 52)
台湾、2017	TMICS、母児 193 組	曝露：母体尿中フタル酸エステル類代謝物、児 2, 5, 8, 11 歳時尿中フタル酸エステル類代謝物 アウトカム：児 2, 5, 8, 11 歳時エストラジオール、テストステロン、プロゲステロン	胎児期 DEHP 曝露濃度が高いと、女児のプロゲステロン値が低い 児の DEHP 曝露は、女児ではプロゲステロン値、男児ではテストステロン値と負の相関	(37)
台湾、2011	出生コーホート、母児 155 組	曝露：母体尿中フタル酸エステル類代謝物 アウトカム：臍帯血中エストラジオール、テストステロン	女児：胎児期 DEHP 曝露濃度が高いと、テストステロン値、T/E2 が低い	10)
デンマーク、フィンランド、2006	Danish-Finnish 前向きコーホート、男児 62 人、コントロール 68 人	曝露：母乳中フタル酸エステル類代謝物 アウトカム：1-3 カ月児血清中 LH、FSH、SHBG、テストステロン、インヒビン B	フタル酸代謝物濃度と停留精巣に関連なし フタル酸エステル曝露濃度が高いと、SHBG、LH 値、LH/T が高く、テストステロン値が低い	11)

- 1 A-dione, androstenedione; DEHP, di(2-ethylhexyl) phthalate; DHEA,
- 2 dehydroepiandrosterone; DHEA-S, DHEA-sulfonate; INSL3, insulin like
- 3 factor-3; FSH, follicle stimulating hormone; LH, luteinizing hormone;
- 4 PFHxS, perfluorohexane sulfonate; PFOA, perfluorooctanoic acid; PFOS,
- 5 perfluorooctanesulfonic acid; PFNA, perfluorononanoic acid; SHBG, steroid
- 6 hormone binding globulin; T/E2, testosterone/estradiol 比

表 5 : 胎児期の環境化学物質曝露による児の性ホルモンへの影響

国、年	対象者、解析サンプル数	曝露・アウトカム	結果	文献
日本、2014	北海道スタディ札幌出生コホート母児 278 組	曝露：臍帯血中 BPA アウトカム：臍帯血中プロゲステロン、テストステロン、エストラジオール、LH、FSH、SHBG、inhibin B、INSL3	臍帯血中 BPA 濃度が高くなると、テストステロン値、プロゲステロン値が上昇する。	(45)
中国、2017	中国の汚染地域（貴嶼鎮）と対照地域（濠江区）の母児（男児）137 組	曝露：出産時の母の尿中 BPA アウトカム：臍帯血中テストステロン、エストラジオール、AGD	尿中 BPA とテストステロンおよび T/E2 比と負の相関	(46)
フランス、2012	前向きコホート、男児停留精巣 46 名、コントロール 106 名	曝露：臍帯血中 BPA アウトカム：臍帯血中エストラジオール、エストリオール、テストステロン、エストロン、A-dione、DHEA-S、SHBG、LH、FSH、inhibin B	BPA 濃度と停留精巣に関連なし。 臍帯血中 BPA 濃度が高いとテストステロン値、inhibin B 値が高い。	(44)

- 1 BPA, bisphenol A; DHEA-S, dehydroepiandrosterone-sulfonate; INSL3,
- 2 insulin like factor-3; FSH, follicle stimulating hormone; LH, luteinizing
- 3 hormone; SHBG, steroid hormone binding globulin; T/E2,
- 4 testosterone/estradiol 比
- 5
- 6
- 7