

內分泌干擾物質對人體健康之可能影響

李美慧

MEI-HUI LI

台灣大學地理環境資源學系，台北市羅斯福路4段1號

Department of Geography, National Taiwan University, No. 1, Sec. 4, Roosevelt Rd., Taipei 106, Taiwan, R.O.C.

* 通訊作者Correspondence author. E-mail: meihui1@ccms.ntu.edu.tw

在過去十多年來，實驗室的研究及野生動物的調查發現許多人工合成及自然的物質都具有干擾內分泌系統的作用，也使得內分泌干擾物質對人類與野生動物之影響成為目前受到大眾關切的公共衛生及環境問題。目前從人類流行病學研究資料，可發現睪丸癌及乳癌之發生率都有增加的現象。另外，男性的精子數、尿道下裂、隱睪症、女孩性早熟、神經內分泌及行為方面等的問題雖然沒有確切證據顯示有增加的趨勢，但是也有一些研究指出內分泌干擾物質可能與人類生殖及兒童發育方面之問題有關。本文將先介紹內分泌干擾物質的定義，再討論常見內分泌干擾物質作用方式及種類。最後針對內分泌干擾物質所可能造成之人類健康影響做一完整介紹。(台灣衛誌 2002 ; 21(5) : 305-320)

關鍵詞：內分泌干擾物質、人體健康、生殖影響、天生缺陷、癌症。

Potential effects of endocrine disruptors on human health

Over the past decade, evidence from laboratory studies and wildlife observations has indicated endocrine disruption effects of many synthetic or natural chemicals. Indeed, the effects of endocrine disruptors in public health and the environment have caused a growing concern among the public. In humans, there is some evidence increases in incidences of testicular and breast cancers, and concern has also been expressed regarding sperm count, cryptorchidism, hypospadias, precocious puberty, neuroendocrine development, and behavioral effects. This review will introduce the definition, mechanisms of action and types of endocrine disruptors, as well as the potential impacts on human health mediated by endocrine disruptors. (*Taiwan J Public Health*. 2002;21(5):305-320)

Key words: *Endocrine disruptor, Human health, Reproductive effect, Birth defect, Cancer.*



前言

最近幾年不論在學術界、政府管理機構及一般大眾都非常關切在環境中的污染物質可能透過干擾內分泌系統而對人體健康產生不良影響之現象[1-2]。目前內分泌干擾物質(endocrine disruptor)、內分泌調節物質(endocrine modulator)、環境荷爾蒙(environmental hormone)及荷爾蒙活性物質(hormonally active agents)等名詞經常交替出現於文獻上描述這類特性之物質,但實際上這些名詞在其意義上是有些微的差異[2]。一般而言,環境荷爾蒙或荷爾蒙活性物質是指外來或人造化學物質進入生物體內會具有類似荷爾蒙作用,但忽略有些物質其本身並沒有荷爾蒙特性卻仍具有影響內分泌系統之平衡及功能的能力。至於內分泌調節物質或內分泌干擾物質在其涵義上較為完整,汎指透過不同方式影響內分泌系統的各種化學物質。而內分泌干擾物質及內分泌調節物質之差別在於:內分泌調節物質包含任何物質對生物體之內分泌系統可產生永久性或暫時性的作用,其造成之影響可能是可逆的且不一定是負面,例如用於避孕的人工合成雌性激素,或是可調節胰島素分泌的血液中葡萄糖,即是所謂內分泌調節物質但卻不屬於內分泌干擾物質。內分泌干擾物質主要是強調會經由干擾生物之內分泌系統造成不良影響的物質,因此內分泌干擾物質一詞比較符合目前在國際學術界所討論在環境中干擾生物或人體內分泌系統所產生不良影響現象之化學物質。

雖然內分泌干擾物質對人類與野生動物之影響是目前非常重要的環境問題,但是此環境課題在台灣受重視程度不及國外,尤其對台灣目前環境中不同內分泌干擾物質分布現況及暴露狀況之了解非常有限[3-4]。因此本文將對內分泌干擾物質及其對人類的可能影響做完整介紹,希望能引起更多國內研究者之關注。本文是整理最近五年來國際學術界對於內分泌干擾物質的一些研究結果,分

投稿日期:91年7月23日

接受日期:92年1月17日

為下列兩部分來討論常見內分泌干擾物質及其可能影響:(一)內分泌干擾物質作用方式及類型;(二)內分泌干擾物質對人體健康之可能影響。

內分泌干擾物質作用方式及類型

一、內分泌干擾物質定義

目前常用的內分泌干擾物質之定義有下列兩項:(1)單一外來物質或混合物會改變內分泌系統的功能,進而對個體、或其子代產生不良健康影響[5];(2)外來物質干擾體內荷爾蒙合成、分泌、輸送、結合或排除的過程,進而可能對生物體內的恆定、生殖、發育或行為產生影響[6]。前者是強調內分泌干擾物質的影響對象,後者則是說明內分泌干擾物質可透過什麼作用方式對內分泌系統所造成不同種類的影響。

二、內分泌干擾物質作用方式

內分泌干擾物質可透過下列七種作用方式來產生影響[7]:(一)與細胞內荷爾蒙受體結合,使得在缺乏體內荷爾蒙影響或控制下,細胞仍產生一些類似荷爾蒙所造成的反應;(二)與細胞內荷爾蒙受體結合,阻礙荷爾蒙與其受體結合的機會,而使生物體內荷爾蒙無法對細胞產生應有的作用及效果;(三)影響荷爾蒙的新陳代謝速率,改變體內荷爾蒙正常的含量;(四)與血液中負責傳送荷爾蒙的蛋白質產生結合,進而影響荷爾蒙本身的運送與分布等等;(五)經由增加或減少細胞內荷爾蒙受體的數目,影響細胞對體內荷爾蒙的反應強度;(六)對內分泌腺體直接造成傷害;(七)改變內分泌系統回饋調節機制,例如在下視丘—體下垂體—性腺軸之調節機制中,影響下視丘與體下垂體的部分。

內分泌干擾物質的作用與其他毒性物質之毒性作用有許多不同點需特別注意:(一)作用具延遲性,例如在胚胎或幼年時期若暴露到內分泌干擾物質,所造成的影響可能到成年或甚至更晚才顯現出來;(二)作用具時間特殊性,在不同生長階段暴露內分泌干擾

物質，對生物個體會造成不同影響與後果；(三)作用具複雜性，如不同器官及生理系統對於內分泌干擾物質的作用會產生不同反應，而且不同劑量及暴露方式也可能產生不同影響[8]；(四)劑量—反應曲線(dose-response curve)形式複雜，例如許多內分泌干擾物質在高劑量會有抑制的現象，而在較低劑量則有刺激的現象，形成U字型的劑量-反應曲線[9]。

三、內分泌干擾物質類型

內分泌干擾物質種類繁複及用途廣泛，在環境中廣泛分佈。例如塑膠製品及洗潔劑中的成份物質、食品添加物、染料、戴奧辛、多氯聯苯及重金屬(鉛、汞、鎘)等皆發現具有干擾生殖或甲狀腺內分泌系統的特性[7,10]，所以一般大眾在日常生活中可經由不同方式暴露到不同的內分泌干擾物質。另外，內分泌干擾物質並非局限於人造的化學物質或人類活動所產生之污染物質，許多自然物質也具有雌性激素特性，例如黴菌生成的毒素(mycotoxins)像zearalenone，或是食用植物所含的植物性雌性激素(phytoestrogens)如coumesterol、genistein、daidzein等[11]。

內分泌干擾物質對人體健康可能之影響

一、可能之健康效應

自從1992年Carlsen等人在英國醫學期刊發表一份研究報告，利用1938年到1990年的61份研究報告進行迴歸分析後，指出過去50年間人類精子密度約減少百分之五十的現象[12]，引起大家對於可能造成精子密度下降的因素之熱烈討論。在1993年Sharpe與Skakkebaek進一步提出此現象與具有雌性激素特性的內分泌干擾物質相關的假說，即在胚胎期暴露到具雌性激素特性之內分泌干擾物質可能是造成目前人類生殖問題增加的原因[13]。整理文獻中有關內分泌干擾物質對人類健康之可能影響，主要可分為下列幾項[14-15]：(一)增加女性乳癌與子宮內膜異位(endometriosis)的發生及性早熟(precocious puberty)；(二)增加尿道下裂(hypospadias)及

隱睪症(cryptorchidism)的發生；(三)增加睪丸癌與攝護腺癌的發生；(四)減少男性的精子數及影響生育力；(五)出生性別比(sex ratio)下降；(六)造成神經內分泌(neuroendocrine)及行為(neurobehavioral)方面問題。

二、相關研究證據

(一) 乳癌

婦女乳癌發生率及死亡率的急速上升，已在世界各地成為十分重要的公共衛生問題[15]。乳癌在美國是婦女排名第一位的癌症，自從1999年起乳癌死亡率在台灣也超過子宮頸癌成為婦女排名第一位的癌症。雖然確切的乳癌致癌機轉並未完全清楚，但是目前認為主要關鍵致癌機制是與女性荷爾蒙對乳房細胞有促進增生作用有關，因此暴露到具有雌性激素作用的內分泌干擾物質，會有增加乳癌發生的危險性。乳癌相關的流行病學研究，是以分析血液或脂肪組織中不同內分泌干擾物質的濃度，來了解具有雌性激素作用的內分泌干擾物質與乳癌發生的關聯性(表一)。由表一可發現乳癌婦女體內含有較高的內分泌干擾物質常是屬於樣本數較少之研究[16-19]，而許多樣本數較大的研究並沒有發現乳癌與環境中的內分泌干擾物質有明顯關聯[20-25]。因此目前暴露到具有雌性激素作用的內分泌干擾物質會增加乳癌發生的研究證據相當薄弱[26]。

(二) 子宮內膜異位

子宮內膜異位是指子宮內膜生長在子宮腔以外的地方所造成的疾病，為一般正值生殖年齡的婦女常見之婦科疾病，估計在美國的婦女約有十分之一患有此疾病[27]。而且隨著子宮內膜異位的定義及診斷工具的差異，子宮內膜異位的發生案例在認定會有所不同，造成不同研究間或不同時期比較上的困難[14]。實際上，有關子宮內膜異位發生案例的流行病學研究相當少，目前子宮內膜異位在一般婦女人口中的發生率，似乎沒有證據顯示有增加趨勢[28]。子宮內膜異位在自然情況下只會出現在人類及靈長類，而實驗用的大鼠及小鼠則需藉由手術的方式引發產生[29]。造成子宮內膜異位的成因，目前

表一 內分泌干擾物質與乳癌之相關研究

研究地點	樣本數 (乳癌患者 / 對照)	分析之內分泌 干擾物質	結 果	研究時間
美國[16]	20/20	PCB, DDE, DDT	乳癌患者脂肪組織的PCB, DDT及DDE濃度顯著高於對照組約50-60% (P = 0.02, 0.05及0.04)	1987
美國[17]	58/171	PCB, DDE	乳癌患者血液DDE的濃度顯著高於對照組, OR = 1.7 (95%CI = 1.2-2.5)	1985 1991
美國[18]	9/17	PCB, DDE, HCB, β -HCH, Mirex, oxychlordane, transnonachlor	乳癌患者脂肪組織PCB 99 (2,2',4,4',5-pentachlorobiphenyl)濃度顯著高於對照組約50% (P = 0.05); DDE濃度顯著高於對照組約2.8倍 (P = 0.01) RR = 8.9	1991 1992
德國[19]	48/20	PCB, DDE, DDT, HCB, β -HCH	乳癌患者脂肪組織DDE的濃度顯著高於對照組約62% (P = 0.017); PCB 118 (2,3',4,4',5-pentachlorobiphenyl)的濃度顯著高於對照組約25% (P = 0.042)	1993 1994
美國[20]	150/150	PCB, DDE	沒有顯著關聯(血液濃度) DDE OR = 1 (95%CI = 0.99-1.01) PCB OR = 0.93 (95%CI = 0.83-1.05)	1964 1971
美國[21]	292/270 (黑人) 456/389 (白人)	PCB, DDE	黑人: 高PCB殘留量組OR = 1.74 (95%CI = 1-3.01); 高DDE殘留量組OR = 1.41 (95%CI = 0.87-2.29); 白人: 高PCB殘留量組OR = 1.03 (95%CI = 0.68-1.56); 高DDE殘留量組OR = 0.98 (95%CI = 0.67-1.43)	1993 1996
歐洲[22]	265/341	DDE	沒有顯著關聯 OR = 0.73 (95%CI = 0.44-1.21)	1991 1992
美國[23]	148/295	PCB, DDE	沒有顯著關聯 OR = 1.14 (95%CI = 0.49-2.66)	1987 1992
美國[24]	304/186	PCB	沒有顯著關聯 OR = 0.70 (95%CI = 0.4-1.1)	1994 1997
美國[25]	1400/1642 (重新分析 5 個研究)	PCB, DDE	沒有顯著關聯 PCB OR = 0.94 (95%CI = 0.73-1.21) DDE OR = 0.99 (95%CI = 0.77-1.27)	1974, 1986 1991, 1989 1994, 1994 1996, 1995 1997

HCB = hexachlorobenzene, β -HCH = β -hexachlorocyclohexane.

OR: 為調整過年齡及生殖狀態等的有效比率比(odd ratio)。

仍不是很清楚，但一般認為此疾病發生牽涉到免疫及內分泌系統，並與雌性激素有關，即雌性激素會刺激子宮的內膜細胞成長。因此暴露到具有雌性激素作用的內分泌干擾物質，會有增加子宮內膜異位發生的危險性[30-31]。

支持內分泌干擾物質會有增加子宮內膜異位發生的危險性之實驗證據，主要來自恆猴(*Macaca mulatta*)在長期經由食物每日暴露5或25ppt戴奧辛(2,3,7,8- tetrachlorodibenzo-p-dioxin)後，發現恆猴的子宮內膜異位發生及其嚴重性與暴露戴奧辛的劑量有明顯的關係[32-34]。整理目前相關的人類研究(表二)，只有少數的研究證據說明戴奧辛或其他內分泌干擾物質可能與一般婦女的子宮內膜異位發生有關[35-36]；另外也有一些研究並未發現內分泌干擾物質會有增加子宮內膜異位發生的情形[37-38]。要證明內分泌干擾物質與子宮內膜異位發生的關係，仍需要更多的大型人類流行病學研究來檢測。

(三) 性早熟

性發育是指出現第二性徵及性器官成長及成熟過程[39]。性早熟則是指性發育開始年齡的提前，一般指女孩早於8歲，男孩早於9歲開始性發育[40]；通常性早熟在女孩出現的比例較男孩高出有12倍之多[41]。性早熟又可分為真性性早熟(central precocious

puberty)和假性性早熟(pseudopuberty)兩類。真性性早熟是指下視丘—腦下垂體—性腺軸的過早起動，腦下垂體功能提早開始，使性激素過早分泌促使第二性徵提早發育的現象。一般真性性早熟出現在女孩與男孩的比例是23：1[41]；在女孩出現真性性早熟的原因通常不明，而在男孩則多與顱內病變有關，特別是腦內神經系統方面的腫瘤發生所造成[42]。假性性早熟則是缺乏下視丘—腦下垂體—性腺軸的起動，但性激素分泌卻出現過多的現象。通常性腺沒有提前發育，既不會排卵，或也不產生成熟精子。假性性早熟的發生原因，可能是性腺(睪丸或卵巢)或腎上腺皮質病變所引起的性激素分泌過多造成，或是在性腺處因有惡性腫瘤產生而促使性激素分泌所引起。除此之外，過量使用某些含性激素量較高的藥品或甲狀腺方面的疾病等，也有可能導致性早熟[41]。由於性發育主要是與性激素有關，因此暴露到具雌性激素作用的內分泌干擾物質，也被認為有可能會造成性早熟[39]。

性早熟在世界各地的發生是否有增加的趨勢之相關研究很少，在1990年代初期美國155間診所共有225位醫師對3 12歲17077位的看診女孩之調查結果顯示，女孩出現性早熟的現象有增加的情形[43]；不過在荷蘭對4019位男孩及3562位女孩的研究結果，發現

表二 內分泌干擾物質與子宮內膜異位之相關研究

研究地點	樣本數(子宮內膜異位患者 / 對照)	分析之內分泌干擾物質	結 果	研究時間
以色列[35]	44/35	2,3,7,8-TCDD	8位子宮內膜異位患者血液可偵測出戴奧辛的濃度，而只有1位對照組血液可偵測出戴奧辛的濃度 ($P = 0.04$)	1991 1995
德國[36]	28/461	PCB, DDT, HCB, HCH	子宮內膜異位患者血液PCB的濃度顯著高於對照組($P < 0.01$)	1990 1993
加拿大[37]	86/70	CB, DDE, DDT, HCB, β -HCH, Mirex, oxychlordan, trans-nonachlor	各項有機氯農藥及PCB皆沒有顯著關聯 ($P > 0.05$)	1994
比利時[38]	42/27	PCB, 2,3,7,8-TCDD	沒有顯著關聯 OR = 4.6 (95%CI = 0.48-43.62)	1996 1998

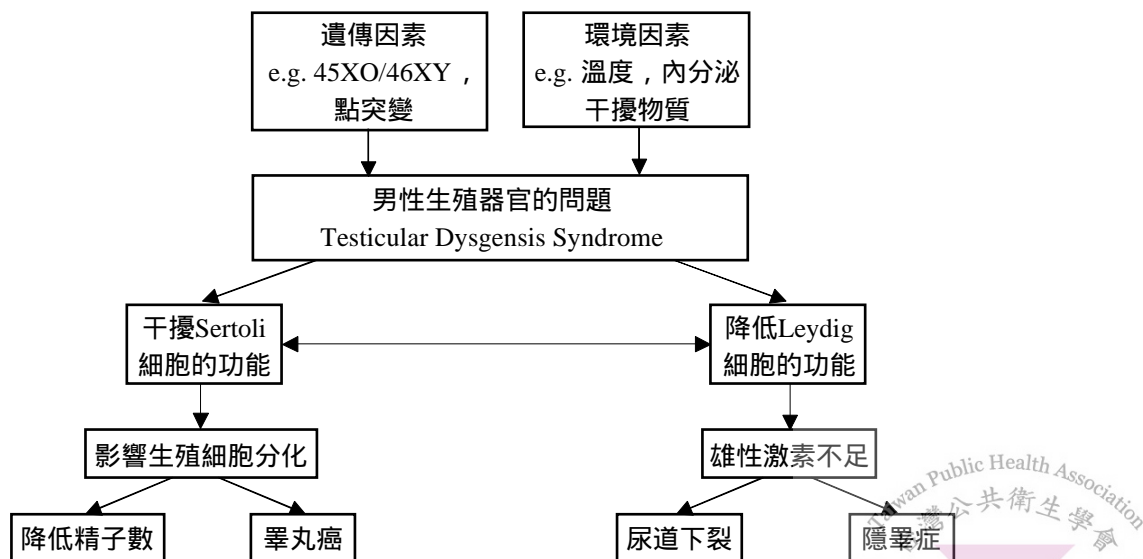
OR：為調整過體質指標(body mass index)及酒精消耗情況的有效比率比(odd ratio)。

從1980年後兒童性發育的年齡是相當穩定，並無增加性早熟發生的情形[44]。另外，過去20多年來波多黎各女孩一直有非常高的乳房提早發育的現象，成為該地區十分重要的公共衛生問題，而原因至今仍不清楚。Colon等人分析41位乳房提早發育的波多黎各女孩與35位正常波多黎各女孩的血液發現並無農藥或其代謝物質存在，但卻偵測到鄰苯二甲酸酯類化合物(phthalate ester)存在於28位乳房提早發育的女孩及1位正常女孩的血液中[45]。鄰苯二甲酸酯類化合物是塑膠產品中常添加的塑化劑，目前已列為具雌性激素作用的內分泌干擾物質，從這研究結果建議內分泌干擾物質可能與女孩乳房提早發育的現象有關。在歐洲部分國家常發現領養自開發中國家的兒童，出現性早熟的比例有較高的情形，大部份的研究者認為這個現象可能與遺傳及環境因子有關。最近在比利時研究，分析出現性早熟的26位領養自開發中國家兒童及15位比利時兒童的血液之p,p'-DDE含量，發現26位領養自開發中國家兒童中有20位在血液中可偵測到p,p'-DDE，而15位比利時兒童中只有2位在血液中偵測到p,p'-DDE，領養自開發中國家兒童的p,p'-DDE血液含量為比利時兒童的10倍[46]。性早熟與內分泌

干擾物質的關聯，值得再進一步研究。

(四) 隱睪症及尿道下裂

隱睪症是最常見的先天性缺陷。所謂隱睪症是指睪丸沒有正常地降落至陰囊內，隱藏在體內其他部位，如鼠蹊部或腹部。隱睪症發生率在足月兒約2.1%，早產兒約17.2%[47]。早產兒較易發生隱睪症的原因，是因為睪丸在胚胎期第三個月，才由後腹腔壁隨著睪丸繫帶逐漸下降至腹股溝；到了胎兒第九個月後，才進入陰囊。另外，隨著年齡漸長，睪丸會自行下降至陰囊。到了一歲時，隱睪症發生率在足月兒只剩0.9%，早產兒則約1.9%[47]。尿道下裂為第二常見的先天性缺陷，正常的尿道開口是在龜頭的頂端，但若有尿道下裂則尿道口是位於陰莖的腹面。尿道下裂在美國新生兒的發生率約二百五十分之一[48]，在台灣則為五百分之一，即每年約有五、六百個台灣新生兒有此問題[49]。引起尿道下裂及隱睪症的原因目前仍不明楚，主要認為可能跟雄性激素有關。除了遺傳或基因變異可導致這些天生缺陷外，一些環境因子也有可能造成。Sharpe[50]及Skakkebak等人[51]都提出內分泌干擾物質可能干擾胎兒期生殖器官的形成及功能的假說(圖一)，顯示人類在胚胎期暴露雌性



圖一 內分泌干擾物質干擾胚胎期生殖器官的形成及功能的假設[50-51]

激素會增加尿道下裂及隱睪症發生率。特別值得注意地，隱睪症患者不僅生殖能力可能受影響，得到睪丸癌的機會也比一般人來得高。

目前世界各地有關尿道下裂及隱睪症的發生資料登入紀錄尚未普遍，尤其是過去幾十年尿道下裂及隱睪症是否有增加趨勢之有關資料非常有限。Toppari等人之回顧報告指出許多地區其尿道下裂及隱睪症的發生率都有增加的趨勢，不過隨著不同地區有顯著差異[52]。根據國際交換先天性缺陷監測系統(International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring System)的資料分析結果，發現1960、1970及1980年代在美國、挪威、瑞典、英國、匈牙利、丹麥、義大利、法國、日本等地都有出現尿道下裂發生率增加的情形，不過許多地區到了1985年後其發生率呈穩定狀態[53]。而隱睪症發生率在美國1970及1980年代有增加趨勢，然後到1994年開始顯著下降，不過在歐洲各國隱睪症發生率並沒有增加趨勢，反而出現減少趨勢[53]。直接調查尿道下裂及隱睪症的發生與暴露內分泌干擾物質的相關研究非常缺乏。在1959-1966年間分析美國12個都市的219位隱睪症男孩、199位尿道下裂男孩與167位具多乳頭男孩之母及552位正常男孩之母在懷孕時所保存血液中p,p'-DDE的含量，比較母親血液p,p'-DDE高於85.6 µg/L及母親血液p,p'-DDE低於24.4 µg/L的兩組男孩，可發現隱睪症、尿道下裂與多乳頭的發生似乎有較高的現象，但是隱睪症、尿道下裂與多乳頭的母親平均血液p,p'-DDE濃度與正常男孩母親平均血液p,p'-DDE濃度並無明顯的差異，從本研究結果並不能建立隱睪症、尿道下裂與多乳頭的發生與p,p'-DDE有明顯的關聯[54]。德國研究者分析18位隱睪症患者與30位對照者脂肪組織所含的有機氯化合物，發現環氧飛佈達(hepta-chlor epoxide)及六氯苯(hexachlorobenzene)的濃度在隱睪症患者顯著高於對照者[55]。雖然許多地區其尿道下裂及隱睪症的發生率都有增加的現象[52-53]，不過造成增加的原因是否與暴露到內分泌干擾物質有關仍需進一步評估。

(五) 睪丸癌

睪丸癌是相當少見的男性惡性腫瘤，約佔所有男性惡性腫瘤的百分之一，不過卻是目前最常見發生在年輕及中年男性的癌症[56]。尤其是過去40年來歐洲、北美洲及澳洲等地區20到35歲年輕男性的睪丸癌發生率有越來越高的趨勢，約增加了百分之六十到七十左右[52]。不過也有些地區例外，即睪丸癌發生率是維持穩定並無增加的趨勢，例如芬蘭[52]。睪丸癌在不同人種的發生率有很大差異，以在白種人增加最顯著，而非洲裔人種則沒有明顯增加的現象。在歐洲國家睪丸癌發生率大約每年每十萬人有2-9人，而其他國家睪丸癌發生率通常少於每年每十萬人2人[57]。睪丸癌發生的原因，目前仍不是很清楚；但認為與胚胎期發育有密切關係，當胎兒時期生殖細胞分化受到干擾後，到青春期後這些被干擾的生殖細胞受到性激素的刺激可能會開始轉為癌細胞的發展，也因此睪丸癌多發生在年輕男性中。一般認為隱睪症、遺傳、母親懷孕時狀態、家族罹患睪丸癌歷史、飲食習慣及其他環境因子等都會影響睪丸癌的發生[56]。由於在胎兒時期雌性激素可能會干擾生殖細胞分化及發展(圖一)，所以許多研究者提出暴露到具有雌性激素作用的內分泌干擾物質將會有增加睪丸癌發生危險性的假說[50-51]。事實上目前尚沒有任何研究調查一般族群的睪丸癌增加與胎兒時期暴露到內分泌干擾物質是否有關聯[15]。而目前成人職業暴露到內分泌干擾物質與睪丸癌發生的關係有少數的研究報告存在，例如Hansen調查在丹麥的3745位睪丸癌患者，並沒有發現從事塑膠業工人有較高的罹患睪丸癌危險性[58]。不過，Ohlson與Hardell調查在瑞典的148位睪丸癌患者及314健康者，發現暴露PVC塑膠業工人有高於常人六倍罹患睪丸癌的危險性，不過其他類別的塑膠業工人則沒有比常人高的罹患睪丸癌危險性[59]。值得注意地，鄰苯二甲酸酯類化合物是常用於PVC的塑化劑，因此睪丸癌與暴露鄰苯二甲酸酯類的關係值得進一步探討。根據目前為止所累積的研究證據，尚無法確立暴露到具有雌性激素作用的內分

泌干擾物質會有增加睪丸癌發生的危險性，但是在許多地區年輕男性睪丸癌發生增加的現象是值得進一步探討。

(六) 攝護腺癌

攝護腺癌是男性生殖系統中常見的惡性腫瘤。隨著人類平均壽命的提高，超過75歲男性約有百分之四十二有前列腺癌[60]。在過去二、三十年來攝護腺癌發生率的急速增加，部分原因可能與診斷工具的改善有關。近十年來在美國攝護腺癌已經超越肺癌成為美國男性最常見的癌症[61]。在台灣攝護腺癌的發生率雖不像美國那麼高，但也是年年不斷地增加。根據衛生署的統計資料，在2001年每十萬人口有6.07人死於攝護腺癌，攝護腺癌已是台灣男性第七位最常見癌症[62]。攝護腺癌的致癌機制目前尚不清楚，一般認為年齡、遺傳、飲食習性及環境因子都會影響攝護腺癌的發生；或是雄性與雌性激素對攝護腺癌細胞發展也有影響[61]，因此暴露到具有雄性或雌性激素作用的內分泌干擾物質，有可能增加攝護腺癌發生的危險性[15]。不過，目前尚沒有任何研究證據直接顯示攝護腺癌發生的增加與暴露到內分泌干擾物質有關聯[60]。

(七) 男性的精子數

自從Carlsen等人指出過去50年間人類精子數約有減少百分之五十的現象後[12]，引起大家對這個議題的重視，更在世界各地成為重要的公共衛生問題。過去幾年陸續有許多報告發表質疑上述研究的代表性及正確性，包括所選擇61份研究資料之樣本數、收集方法、精子計算方法、時間、年齡等等因子對分析結果之影響[63-64]。1997年Swan等人重新分析Carlsen等人所引用61份研究報告，利用不同的統計方法及控制上述研究中的一些潛在變因後，仍然發現在美國及歐洲的男人精子數有下降的現象，而在非西方國家則沒有這個現象[65]。2000年Swan等人又加入47篇研究報告及54篇Carlsen等人原先採用的研究報告，依據其在1997年使用之相同分析方法，發現從1934年到1996年人類精子密度仍然是有下降的現象，而且所得結果與之前研究結果類似[66]。其他支持人類精子

數有下降現象的研究，包括法國巴黎[67]、英國蘇格蘭[68]、比利時[69]、挪威[70]及加拿大[71]。不過，也有許多研究發現人類精子數並無改變的現象，像丹麥[72]、日本[73]、美國[74-75]、斯洛伐尼亞[76]及韓國[77]。

雖然到底過去50年間人類精子數是否有下降的情形到目前仍無定論，依目前的資料顯示部分地區人類精子數下降現象可能是確實存在，人類精子數的變化似乎有極大的地區性差異，值得進一步了解其原因[52]。在1996至1998年間歐洲地區之調查發現丹麥有最低的精子數，其次為法國及蘇格蘭，而芬蘭有最高的精子數[78]。特別值得注意地，在丹麥不僅有很低的精子數，而其隱睾症、尿道下裂及睪丸癌發生率則非常高。相反地，芬蘭有很高的精子數，其隱睾症、尿道下裂及睪丸癌發生率則非常低。是否顯示這四者間有如圖一所顯示的關聯，非常值得加以深入探討。暴露到具有雌性激素作用的內分泌干擾物質可能會降低人類精子數的假說在1993年雖已提出[13]，但是到目前為止仍缺乏任何研究證據直接證明內分泌干擾物質與人類精子數下降的關聯。另外，內分泌干擾物質除了降低人類精子數外，也可能降低精子品質。例如台灣的米糠油中毒者的第二代油症兒之研究結果發現，男性油症兒的精子數並沒有減少，但精子品質有下降的現象，包括增加不正常的精子型態、降低活動力等[79]。對於一般大眾暴露到具有雌性激素作用的內分泌干擾物質是否會影響精子品質，更是特別值得關注的問題。

(八) 不孕

所謂不孕是指夫婦在沒有避孕情況下經過一年的正常性生活仍沒有受孕，據估計目前約百分之十五的夫婦有此問題[80]。一般認為不孕原因約有百分之五十與男性有關[81]，其實造成男性不孕的原因很多，包括許多遺傳因素、生活習慣、工作暴露及其他環境因子[82]。芬蘭與其他歐洲國家相比有很較高的精子數及較低的隱睾症、尿道下裂及睪丸癌發生率。比較芬蘭及英國男性的生殖力研究，指出若以受孕時間 (time-to-

pregnancy, TTP)反映生殖能力狀況，發現芬蘭男性的生殖力顯著高於英國男性[83]。因此目前大家所關注的人類精子數下降、尿道下裂及隱睪症發生增加及白種年輕男性睪丸癌發生率越來越高的現象，是否進而影響男性的生殖能力進而造成增加不孕的情形值得特別重視。

有關內分泌干擾物質對生殖能力影響的相關研究並不多。最近幾年在美國有嘗試研究食用五大湖受污染的魚類對一般族群的生殖能力之影響，在這些研究中暴露內分泌干擾物質是以魚類食用量來計算，而以受孕時間反映生殖能力狀況，到目前為止這類研究結果尚無法找出食用污染魚類與受孕時間有明確關聯[84-87](表三)。在瑞典分析121位食用魚類女性之血液的多氯聯苯濃度與受孕時間的關係，也沒有發現有任何明顯的關聯[88](表三)。

(九) 性別比

出生性別比被建議可用來顯示人類生殖狀況的指標[15]，一般正常出生性別比值為1.05-1.06，即每105或106位男孩出生會有100位女孩出生，或是以出生男孩佔所有新生兒的比例則為0.512-0.515來表示。最近許多報告指出在過去30年來在不同地區皆有出生性別比下降的現象，包括美國[89]、加拿大[90]、義大利[91]、丹麥[92]、荷蘭[93]等地區。Parazzini等人分析29個國家從1950年到1990年間男孩與女孩出生性別比，發現出生性別比下降的情形出現在16個國家，包括北歐及東歐的一些國家、希臘、葡萄牙及墨西哥[94]。對於出生性別比下降的現象，有研究者提出與暴露內分泌干擾物質有關的假說，指出內分泌干擾物質可透過下列兩種方式影響胎兒性別。第一種方式是內分泌干擾物質可能會對精子的Y染色體中SRY的性別決定基因產生破壞或突變，而造成以女性為主的子代[95]。另一種情形則是人類性別雖是由基因所決定，但在第六到九週胎兒性別分化的發展過程時是需要雄性激素的刺激，才能發展出正確的性別特徵。若在這段時期出現雄性激素不足的情形，會造成原先應該是男性的胎兒卻在形態上是女性的情形

[96]。因此，若在這段時期胎兒暴露到內分泌干擾物質而造成雄性激素不足或不平衡，對於胎兒性別發展可能會有影響，也可能造成以女性為主的子代。

目前有關內分泌干擾物質可能造成出生性別比下降的調查研究極少，主要證據來至義大利受到戴奧辛嚴重污染Seveso地區的研究，發現從1977到1996年間該地區男孩與女孩出生性別比有明顯下降情形，尤其是父親血液中戴奧辛濃度最高的組別，其男孩與女孩出生性別比僅為0.38[96]。在台灣的米糠油男性中毒者，若是依其中毒時的年齡分為20歲之前及之後兩組，發現20歲之前的男性中毒者其第二代的男孩與女孩出生性別比有下降的現象(OR = 0.65；95%信賴區間為0.45-0.93)，而20歲之後的男性中毒者其第二代的男孩與女孩出生性別比並沒有受到影響(OR = 0.90；95%信賴區間為0.59-1.35)[97]。不過調查美國食用五大湖魚類的密西根人，比較其血液中DDT及多氯聯苯的含量與其所生的兒童之性別比的關係，並沒有發現父母親血液中DDT及多氯聯苯的含量會影響男孩出生比例的情形，反而是父親血液的多氯聯苯含量 > 8.1ppb的一組比父親血液的多氯聯苯含量 < 8.1ppb的一組有較高男孩出生比例[98]。暴露內分泌干擾物質與出生性別比下降的關係仍不清楚需進一步調查。

(十) 神經內分泌及行為方面問題

據估計1977年至1994年在美國公立學校有學習障礙的兒童的比例增加快1倍，目前美國公立學校有學習障礙的兒童約有5-10%[99]。其實兒童發育問題非常複雜，會受到先天遺傳、社會及環境因素的影響，其中環境因素像是暴露有害物質所造成的兒童發育問題應該是可預防避免，值得在考慮公共衛生問題時特別注意。在胎兒或幼兒期，性激素及甲狀腺荷爾蒙對於神經內分泌系統及未來行為發展都有顯著影響[100]。像性激素對於胎兒期神經細胞的發育及神經系統網絡形成都有重大作用及影響[100]，而甲狀腺荷爾蒙不只是對成人的新陳代謝有影響，對胎兒及嬰幼兒的智力發育及個體的成長更有重要的影響[101-102]，因此暴露內分泌干擾物質

表三 內分泌干擾物質與不孕之相關研究

研究地點	樣本數(不孕者 / 對照 或是(調查總人數))	分析 / 暴露之內分泌 干擾物質	結 果	研究時間
以色列[84]	29/14	PCB, p,p'-DDT, p,p'DDE, p,p'DDD, o,p'-DDD, lindane, 環氧飛佈達 (heptachlor epoxide)	不孕男性血液PCB, lindane, p,p'-DDT及相 關代謝物質的濃度顯著高於對照組男性 血液的濃度(P = 0.05); 而o,p'-DDD及環 氧飛佈達的濃度則比對照組的血液濃度 低(P = 0.05)	1984 1985
美國[85]	1443 位男性—依食用 五大湖魚量分為四 群：完全沒有食用、 低食用量、中食用量 及高食用量	食用五大湖魚類	不孕與食用五大湖魚量關聯分別為：低 食用量男性 OR = 1.4 (95%CI = 0.5-3.9) 中食用量男性 OR = 1.8 (95%CI = 0.6-5.0) 高食用量男性 OR = 2.8 (95%CI = 1.0-8.0) 低食用量女性 OR = 0.8 (95%CI = 0.4-1.9) 中食用量女性 OR = 0.8 (95%CI = 0.4-1.8) 高食用量女性 OR = 1.0 (95%CI = 0.4-2.4)	1993 1995
美國[86]	785 位女性—依食用五 大湖魚量分為五群： 完全沒有食用、過去 曾食用、低食用量、 中食用量及高食用量	食用五大湖魚類(可能暴 露到PCB)	受孕時間延遲與食用五大湖魚量關聯分 別為： 過去曾食用OR = 0.75 (95%CI = 0.35-1.61) 低食用量OR = 0.33 (95%CI = 0.04-2.59) 中食用量OR = 1.45 (95%CI = 0.46-4.51) 高食用量OR = 0.43 (95%CI = 0.05-3.51)	1991
美國[87]	895 位女性—依受孕時 間狀況分為三群：可 受孕(n = 732)、有受孕 問題(n = 18)、無法受 孕(n = 94)	食用五大湖魚類(可能暴 露到PCB)	食用五大湖魚量與受孕時間狀況關聯分 別為： 有受孕問題者OR = 1.46 (95%CI = 0.7-3.04) 無法受孕者OR = 1.19 (95%CI = 0.57-2.47)	1991 1993
瑞典[88]	121 位漁民妻子依血液 PCB153 濃度分為三 群：低暴露、中暴 露、高暴露	PCB153 (2,2',4,4',5,5'- hexachlorobiphenyl)	受孕時間延遲與血液PCB153濃度關聯分 別為： 中暴露OR = 0.77 (95%CI = 0.47-1.28) 高暴露OR = 0.95 (95%CI = 0.74-1.23)	1995

OR：為調整過年齡、是否吸菸、生殖狀態及教育程度後的有效比率比。

對於兒童的智力發育及行為發展的可能影響是非常值得擔憂的問題。

目前暴露內分泌干擾物質對於兒童的智力發育及行為發展會產生不良影響之研究證據主要是來自兩類流行病學研究—一類為特殊中毒事件的研究，像台灣米糠油中毒者的第二代油症兒，出現智力發展延遲、視力辨識記憶較差及行為活動困難等問題[103-105]。另一類則是對一般族群的研究，例如美國食用密西根湖的污染魚類之女性的第二代，在

出生時母親血液及母乳含有較高的多氯聯苯含量的兒童，在4歲時有較輕的體重及出現短期記憶較差的問題[106-107]，到11歲時出現記憶與注意力的問題，以及IQ平均值較低與閱讀能力約低了兩年的程度等問題[108]。由於兒童發育會受到許多不同因子作用之影響，暴露內分泌干擾物質對於兒童的智力發育及行為發展所產生不良影響現有研究證據尚未有定論，仍需進一步評估。

表四 內分泌干擾物質對人類之健康效應的可能影響

可能健康效應	在一般大眾發生狀況及趨勢	產生影響的可能機制	相關研究證據
乳癌	增加	存在(見內文中的說明)	雖有較多研究資料，但尚無法證實是否關聯(表一)
子宮內膜異位	資料不足判斷趨勢	不清楚	目前研究資料結果尚無法證實是否關聯(表二)
性早熟	資料不足判斷趨勢	存在(見內文中的說明)	僅有2篇研究分析女童性早熟與體內所含內分泌干擾物質濃度之關係[45-46]，結果建議內分泌干擾物質可能與性早熟有關聯
尿道下裂	部分地區有增加趨勢	存在(圖一)	僅有1篇研究，其結果為尿道下裂男童的母親血液p,p'-DDE平均濃度與正常男童母親血液p,p'-DDE平均濃度並無明顯的差異[54]
隱睪症	部分地區有增加趨勢	存在(圖一)	僅有2篇研究：美國研究結果發現隱睪症男童的母親平均血液p,p'-DDE平均濃度與正常男童母親血液濃度並無差異[54]；德國研究者分析脂肪組織所含的有機氯化合物，發現環氧飛佈達及六氯苯的濃度在隱睪症患者顯著高於對照者[55]
睪丸癌	部分地區有增加趨勢	存在(圖一)	無
攝護腺癌	增加	不清楚	無
精子數	部分地區有降低趨勢	存在(圖一)	無
不孕	資料不足判斷趨勢	不清楚	大部分研究資料並沒有發現明確關聯(表三)
性別比	部分地區有降低趨勢	存在(見內文中的說明)	現有之研究結果發現對特殊中毒者有影響，但對一般大眾之影響仍需更多研究加以證實
精神、行為方面	資料不足判斷趨勢	存在(見內文中的說明)	現有之研究結果發現對特殊中毒者有影響，但對一般大眾之影響仍需更多研究加以證實

結 論

根據本文對於內分泌干擾物質對人類可能產生的健康效應之資料蒐集及討論(表四)，可發現雖然具雌性激素作用的內分泌干擾物質對男性生殖之可能影響受到各界重視，但是大部分的研究常侷限於男性生殖問題現象的變化趨勢之探討，直接調查雌性激素干擾物質與男性生殖問題之關係的研究卻非常缺乏。在各項內分泌干擾物質之可能的

健康效應中，女性乳癌及男性睪丸癌與攝護腺癌的發生在一般大眾中有較明顯的增加現象，但是否與內分泌干擾物質有關仍需要更多研究證據來檢驗。而尿道下裂與隱睪症的發生及男性精子數與出生性別比下降的現象則呈現地區性的差異，內分泌干擾物質與這些效應間的關係之實際個案探討非常缺乏，沒有直接的研究證據顯示有關聯，尚待評估。另外，子宮內膜異位、性早熟及不孕的現象在一般大眾發生的情形尚沒有足夠資料可判

斷是否有變化。值得注意地，許多一般大眾健康或生殖影響的人類流行病學研究，常無法同時了解實際暴露內分泌干擾物質的狀況，而且許多其他內在或外在因子也會影響這些健康效應；再加上部份的健康效應是具有延遲性，不一定馬上顯現出來，更增加了了解內分泌干擾物質對人類健康或生殖之影響的困難。雖然現有的內分泌干擾物質對於人類健康影響之研究證據相當薄弱，也尚無定論。在過去五年雖有許多實驗結果檢測不同種類的化學物質具有干擾內分泌的特性 [10]，但是檢驗內分泌干擾物質對人類健康效應之可能影響的研究非常少，考慮內分泌干擾物質對下一代可能造成的不良影響，及更進一步對整个人類族群可能產生之不利後果，是值得台灣學術研究機構、相關產業、政府相關單位以事前預防原則 (precautionary approach) 重視及慎重評估的公共衛生問題。

誌 謝

評審委員所提供的寶貴意見與建議，謹致謝意。

參考文獻

1. Colborn T, vom Saal FS, Soto AM. Developmental effects of endocrine-disrupting chemicals in wildlife and humans. *Environ Health Perspect* 1993;**101**:378-84.
2. Juberg DR. An evaluation of endocrine modulators: implications for human health. *Ecotoxicol Environ Safety* 2000;**45**:93-105.
3. Ding W-H, Tzing S-H, Lo J-H. Occurrence and concentrations of aromatic surfactants and their degradation in river waters of Taiwan. *Chemosphere* 1999;**38**:2597-606.
4. 王正雄、張小萍、黃壬瑰等：環境荷爾蒙—壬基苯酚殘留調查及其對雄鯉魚生理效應之研究。台灣衛誌 2001；**20**：202-15.
5. European Commission, 1996. European Workshop on the Impact of Endocrine Disrupters on Human Health and Wildlife. Report of Proceedings. 2-4 December 1996,

- Weybridge, UK. Report EUR 17549, 125p
6. Environmental Protection Agency. Special Report on Environmental Endocrine Disruption: an effects assessment and analysis; US EPA Washington DC, 1997; 120p.
7. Colborn T. Endocrine disruption from environmental toxicants. In: Rom WN. Ed. *Environmental and Occupational Medicine*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998;807-16.
8. Bigsby R, Chapin RE, Daston GP et al. Evaluating the effects of endocrine disruptors on endocrine function during development. *Environ Health Perspect* 1999;**107S**:613-8.
9. National Institute of Environmental Health Sciences. National Toxicology Program's Report of the Endocrine Disruptors Low-Dose Peer Review. US NIEHS, Research Triangle Park NC, 2001; 487p.
10. Sonnenschein C, Soto AM. An updated review of environmental estrogen and androgen mimics and antagonists. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1998;**65**:143-50.
11. Li JJ, Li SA. Breast cancer: evidence for xeno-oestrogen involvement in altering its incidence and risk. *Pure Appl Chem* 1998;**70**:1713-23.
12. Carlsen E, Giwercman A, Keiding N, Skakkebaek NE. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *British Med J* 1992;**305**:609-13.
13. Sharpe RM, Skakkebaek NF. Are oestrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract? *Lancet* 1993;**341**:1392-5.
14. Waddell WJ. Epidemiological studies and effects of environmental estrogens. *Int J Toxicol* 1998;**17**:173-91.
15. Amaral Mendes JJ. The endocrine disrupters: a major medical challenge. *Food Chem Toxicol* 2002;**40**:781-8.
16. Falck F, Ricci A, Wolff MS, Godbold J, Deckers R. Pesticides and polychlorinated biphenyl residues in human breast lipids and their relation to breast cancer. *Arch Environ Health* 1992;**47**:143-6.

17. Wolff MS, Toniolo PG, Lee EW, Rivera M, Dubin N. Blood levels of organochlorine residues and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993;**85**:648-52.
18. Dewailly E, Dodin S, Veerault R et al. High organochlorine body burden in women with estrogen receptor-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1994;**86**:232-4.
19. Guttus S, Failing K, Neumann K, Kleinstein J, Georgii S, Brunn H. Chlororganic pesticides and polychlorinated biphenyls in breast tissue of women with benign and malignant breast disease. *Arch Environ Contam Toxicol* 1998;**35**:140-7.
20. Krieger N, Wolff MS, Hiatt RA, Rivera M, Vogelmann J, Orentreich N. Breast cancer and serum organochlorines: a prospective study among white, black, and asian women. *J Natl Cancer Inst* 1994;**86**:589-99.
21. Millikan R, DeVoto E, Duell EJ et al. Dichlorodiphenyldichloroethene, polychlorinated biphenyls, and breast cancer among African-American and white women in North Carolina. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2000;**9**:1233-44.
22. Veer P, Lobbezoo IE, Martin-Moreno JM et al. DDT (dicophane) and post menopausal breast cancer in Europe: case-control study. *BMJ* 1997;**315**:81-5.
23. Wolff MS, Zeleniuch-Jacquotte A, Dubin N, Toniolo P. Risk of breast cancer and organochlorine exposure. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2000;**9**:271-7.
24. Zheng T, Holford TR, Tessari J et al. Breast cancer risk associated with congeners of polychlorinated biphenyls. *Am J Epidemiol* 2000;**152**:50-8.
25. Laden F, Collman G, Iwamoto K et al. 1, 1-Dichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl) ethylene and polychlorinated biphenyls and breast cancer: combined analysis of five US studies. *J Natl Cancer Inst* 2001;**93**:768-76.
26. Ahlborg UG, Lipworth L, Titus-Ernstoff L et al. Organochlorine Compounds in relation of breast cancer, endometrial cancer, and endometriosis: an assessment of the biological and epidemiological evidence. *Cri Rev Toxicol* 1995;**25**:463-531.
27. Holloway M. An epidemic ignored. Endometriosis linked to dioxin and immunologic dysfunction. *Sci Am* 1994;**270**:24-7.
28. Cramer DW, Missmer SA. The epidemiology of endometriosis. *Ann N Y Acad Sci* 2002;**955**:11-22.
29. Nicolopoulou-Stamati P, Pitsos MA. The impact of endocrine disrupters on the female reproductive system. *Human Reprod Update* 2001;**7**:323-30.
30. Osteen KG, Sierra-Rivera E. Dose disruption of immune and endocrine systems by environmental toxins contribute to development of endometriosis? *Sem Reprod Endocrinol* 1997;**15**:301-8.
31. Birnbaum LS, Cummings AM. Dioxins and endometriosis. A plausible hypothesis. *Environ Health Perspect* 2002;**110**:15-21.
32. Rier SE, Martin DC, Bowman RE et al. Endometriosis in rhesus monkey (Macaca mulatta) following chronic exposure to 2, 3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Fundam Appl Toxicol* 1993;**21**:433-41.
33. Rier SE, Martin DC, Bowman RE et al. Immunoresponsiveness in endometriosis: implications of estrogenic toxicants. *Environ Health Perspect* 1995;**103**:151-6.
34. Rier SE, Wayman E, Turner DC et al. Serum levels of TCDD and dioxin-like chemicals in rhesus monkeys chronically exposed to dioxin: correlation of increased serum PCB levels with endometriosis. *Toxicol Sci* 2001;**59**:147-59.
35. Mayani A, Barel S, Soback S et al. Dioxin concentrations in women with endometriosis. *Human Reprod* 1997;**12**:373-5.
36. Gerhard I, Monga B, Krahe J et al. Chlorinated hydrocarbons in infertile women. *Environ Res* 1999;**80**:299-310.
37. Lebel G, Dodin S, Ayotte P et al. Organochlorine exposure and the risk of endometriosis. *Fertil Steril* 1998;**69**:224-8.
38. Pauwels A, Schepens PJC, Hooghe TD et al. The risk of endometriosis and exposure

- to dioxins and polychlorinated biphenyls: a case-control study of infertile women. *Human Reprod* 2001;**16**:2050-5.
39. Partsch C-J, Sippell WG. Pathogenesis and epidemiology of precocious puberty. Effects of exogenous oestrogens. *Human Reprod Update* 2001;**7**:292-302.
 40. Brook CGD. Precocious puberty. *Clin Endocrinol* 1995;**42**:647-50.
 41. Bath LE, Brown DC, Kelnar CJH. Precocious puberty. *Curr Paediatr* 1999;**9**:242-6.
 42. Brunner HG, Otten BJ. Precocious puberty in boys. *N Engl J Med* 1999;**341**:1763-5.
 43. Herman-Giddens ME, Slora EJ, Wasserman RC et al. Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: a study from the pediatric research in office setting network. *Pediatr* 1997;**99**:505-12.
 44. Mul D, Fredriks AM, van Buuren S et al. Pubertal development in The Netherlands 1965-1997. *Pediatr Res* 2001;**50**:479-86.
 45. Colon I, Caro D, Bourdony CJ et al. Identification of phthalate esters in the serum of young Puerto Rican girls with premature breast development. *Environ Health Perspect* 2000;**108**:895-900.
 46. Krstevska-Konstantinova M, Charlier C, Craen M et al. Sexual precocity after immigration from developing countries to Belgium: evidence of previous exposure to organochlorine pesticides. *Human Reprod* 2001;**16**:1020-6.
 47. Berkowitz GS, Lapinski RH, Dolgin SE, Gazella JG, Bodian CA, Holzman IR. Prevalence and natural history of cryptorchidism. *Pediatr* 1993;**93**:44-9.
 48. Baskin LS, Himes K, Colborn T. Hypospadias and endocrine disruption: is there a connection? *Environ Health Perspect* 2001;**109**:1175-8.
 49. 張北葉：尿道下裂治療的新趨勢。(cited 2002/7/10). Available from: URL: <http://www.businessweekly.com.tw/mombaby/mbcontent/health/2000/2000-t-f.htm>
 50. Sharpe RM. Hormones and testis development and the possible adverse effects of environmental chemicals. *Toxicol Lett* 2001;**120**:221-32.
 51. Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Human Reprod* 2001;**16**:972-8.
 52. Toppari J, Larsen JC, Christiansen P et al. Male reproductive health and environmental xenoestrogens. *Environ Health Perspect* 1996;**104S**:741-76.
 53. Paulozzi LJ. International trends in rates of hypospadias and cryptorchidism. *Environ Health Perspect* 1999;**107**:297-302.
 54. Longnecker MP, Klebanoff MA, Brock JW et al. Maternal serum level of 1,1-dichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)ethylene and risk of cryptorchidism, hypospadias and polythelia among male offspring. *Am J Epidemiol* 2002;**155**:313-22.
 55. Hosie S, Loff S, Witt K, Niessen K, Waag K-L. Is there a correlation between organochlorine compounds and undescended testes? *Eur J Pediatr Sur* 2000;**10**:304-9.
 56. Buetow SA. Epidemiology of testicular cancer. *Epidemiol Rev* 1995;**17**:433-49.
 57. Toppari J, Haavisto AM, Alanen M. Changes in male reproductive health and effects of endocrine disruptors in Scandinavian countries. *Cad Saude Publica* 2002;**18**:413-20.
 58. Hansen J. Risk for testicular cancer after occupational exposure to plastics. *Int J Cancer* 1999;**82**:911-2.
 59. Ohlson CG, Hardell L. Testicular cancer and occupational exposures with a focus on xenoestrogens in polyvinyl chloride plastics. *Chemosphere* 2000;**40**:1277-82.
 60. Golden RJ, Noller KL, Titus-Ernstoff L et al. Environmental endocrine modulators and human health: an assessment of the biological evidence. *Crit Rev Toxicol* 1998;**28**:109-227.
 61. Normura AMY, Kolonel L. Prostate cancer: a current perspective. *Am J Epidemiol* 1991;**133**:200-27.
 62. 行政院衛生署：民國90年國人主要死因統計資料，2002。

- 63.Olsen GW, Ross CE, Bodner KM et al. Have sperm counts been reduced 50 per cent in 50 years? A statistical model revisited. *Fertil Steril* 1995;**63**:887-93.
- 64.Fisch H, Goluboff ET. Geographic variations in sperm counts: a potential cause of bias in studies of semen quality. *Fertil Steril* 1996;**65**:1044-6.
- 65.Swan SH, Elkin EP, Fenster L. Have sperm density declined? A reanalysis of global trend data. *Environ Health Perspect* 1997;**105**:1228-32.
- 66.Swan SH, Elkin EP, Fenster L. The question of declining sperm density revisited: an analysis of 101 studies published 1934-1996. *Environ Health Perspect* 2000;**108**:961-6.
- 67.Auger J, Kunstmann JM, Czyglik F, Jouanet P. Decline in semen quality among fertile men in Paris during past 20 years. *N Engl J Med* 1995;**332**:281-5.
- 68.Irvine S, Cawood E, Richardson D et al. Evidence of deteriorating semen quality in the United Kingdom: birth cohort study in 577 men in Scotland over 11 years. *BMJ* 1996;**312**:467-71.
- 69.Van Waeleghem K, De Clercq N, Vermeulen L, Schoonjans F, Comhaire F. Deterioration of sperm quality in young healthy Belgian men. *Human Reprod* 1996;**11**:325-9.
- 70.Bendvold E. Semen quality in Norwegian men over a 20-year period. *Int J Fertil* 1989;**34**:401-4.
- 71.Younglai EV, Collin JA, Foster WG. Canadian semen quality: an analysis of sperm density among eleven academic fertility centers. *Fertil Steril* 1998;**70**:76-80.
- 72.Rasmussen PE, Erb K, Westergaard LG et al. No evidence for decreasing semen quality in four birth cohorts of 1,055 Danish men born between 1950 and 1970. *Fertil Steril* 1997;**68**:1059-64.
- 73.Itoh N, Kayama F, Tatsuki TJ, Tsukamoto T. Have sperm counts deteriorated over the past 20 years in healthy, young Japanese men? Results from the Sapporo area. *J Androl* 2001;**22**:40-4.
- 74.Paulsen CA, Berman NG, Wang C. Data from men in greater Seattle area reveals no downward trend in semen quality: further evidence that deterioration of semen quality is not geographically uniform. *Fertil Steril* 1996;**65**:1015-20.
- 75.Fisch H, Goluboff ET, Olson JH, Feldshuh J, Broder SJ, Barad DH. Semen analyses in 1,283 men from the United States over a 25-year period: no decline in quality. *Fertil Steril* 1996;**65**:1009-14.
- 76.Zorn B, Virant-Klun I, Verdenik I, Meden-Vrtovec H. Semen quality changes among 2343 healthy Slovenian men included in an IVF-ET programme from 1983 to 1996. *Int J Androl* 1999;**22**:178-83.
- 77.Seo JT, Rha KH, Park YS et al. Semen quality over a 10-year period in 22,249 men in Korea. *Int J Androl* 2000;**23**:194-8.
- 78.Jorgensen N, Andersen A-G, Eustache F et al. Regional differences in semen quality in Europe. *Human Reprod* 2001;**16**:1012-9.
- 79.Guo YL, Hsu PC, Hsu CC, Lambert GH. Semen quality after prenatal exposure to polychlorinated biphenyls and dibenzofurans. *Lancet* 2000;**356**:1240-1.
- 80.Thonneau P, Marchand S, Tallec A et al. Incidence and main causes of infertility in a resident population (1,850,000) of three French regions (1988-1989). *Human Reprod* 1991;**6**:811-6.
- 81.Irvine DS. Epidemiology and aetiology of male infertility. *Human Reprod* 1998;**13S**:33-44.
- 82.Sharpe RM. Lifestyle and environmental contribution to male infertility. *British Med Bull* 2000;**56**:630-42.
- 83.Joffe M. Decreased fertility in Britain compared with Finland. *Lancet* 1996;**347**:1519-22.
- 84.Pines A, Cucos S, Ever-Hadani P et al. Some organochlorine insecticide and polychlorinated biphenyl blood residues in infertile males in the general Israeli population of the middle 1980's. *Arch Environ Contam Toxicol* 1987;**16**:587-97.
- 85.Courval JM, DeHoog JV, Stein AD et al.

- Sport-caught fish consumption and conception delay in licensed Michigan anglers. *Environ Res* 1999;**80**:S183-8.
86. Buck GM, Mendola P, Vena JE et al. Paternal Lake Ontario fish consumption and risk of conception delay, New York State Angler Cohort. *Environ Res* 1999;**80**:S13-8.
 87. McGuinness BM, Buck GM, Mendola P et al. Infecundity and consumption of polychlorinated biphenyl-contaminated fish. *Arch Environ Health* 2001;**56**:250-3.
 88. Axmon A, Rylander L, Stromberg U et al. Polychlorinated biphenyls in blood plasma among Swedish female fish consumers in relation to time to pregnancy. *J Toxicol Environ Health A* 2001;**64**:485-98.
 89. Marcus M, Kiely J, Xu F et al. Changing sex ratio in the United States, 1969-1995. *Fertil Steril* 1998;**70**:270-3.
 90. Allan BB, Brant R, Seidel JF et al. Declining sex ratios in Canada. *CMAJ* 1997;**156**:37-41.
 91. Astolfi P, Zonta LA. Reduced male births in major Italian cities. *Human Reprod* 1999;**14**:3116-9.
 92. Moller H. Change in male:female ratio among newborn infants in Denmark. *Lancet* 1996;**348**:828-9.
 93. Van der Pal-de Bruin KM, Verloove-Vanhorick SP, Roeleveld N et al. Change in male:female ratio among newborn babies in Netherlands. *Lancet* 1997;**349**:62.
 94. Parazzini F, Vecchia CL, Levi F et al. Trends in male:female ratio among newborn infants in 29 countries from five continents. *Human Reprod* 1998;**13**:1394-6.
 95. Davis DL, Gottlieb MB, Stampnitzky JR. Reduced ratio of male to female births in several industrial countries. A sentinel health indicator? *JAMA* 1998;**279**:1018-23.
 96. Mocarelli P, Gerthoux PM, Ferrari E et al. Paternal concentrations of dioxin and sex ratio of offspring. *Lancet* 2000;**355**:1858-63.
 97. del Rio Gomez I, Marshall T, Tsai P, Shao YS, Guo YL. Number of boys born to men exposed to polychlorinated biphenyls. *Lancet* 2002;**360**:143-4.
 98. Karmaus W, Huang S, Cameron L. Parental concentration of dichlorodiphenyl dichloroethene and polychlorinated biphenyls in Michigan fish eaters and sex ratio in offspring. *J Occup Environ Med* 2002;**44**:8-13.
 99. Stein J, Schettler T, Wallinga D, Valenti M. In Harm's way: Toxic threats to child development. *Develop Behavioral Pediatr* 2002;**23**:S13-22.
 100. Palanza P, Morellini F, Parmigiani S, vom Saal FS. Prenatal exposure to endocrine disrupting chemicals: effects on behavioral development. *Neurosci Biobehav Rev* 1999;**23**:1011-27.
 101. Hauser P, McMillin JM, Bhatara VS. Resistance to thyroid hormone: implications for neurodevelopmental research on the effects of thyroid hormone disruptors. *Toxicol Indust Health* 1998;**14**:85-101.
 102. Porterfield SP. Thyroidal dysfunction and environmental chemicals-potential impact on brain development. *Environ Health Perspect* 2000;**108**:433-8.
 103. Lai TJ, Guo YL, Yu ML, Ko HC, Hsu CC. Cognitive development in Yucheng children. *Chemosphere* 1994;**29**:2405-11.
 104. Yu ML, Hsu CC, Guo YL, Lai TJ, Chen SJ, Luo JM. Disordered behavior in the early-born Taiwan Yucheng children. *Chemosphere* 1994;**29**:2413-22.
 105. Lai TJ, Guo YL, Guo NW, Hsu CC. Effect of prenatal exposure to polychlorinated biphenyls on cognitive development in children: a longitudinal study in Taiwan. *Br J Psychiatry* 2001;**178** (S40):S49-52.
 106. Jacobson JL, Jacobson SW, Humphrey HB. Effects of in utero exposure to polychlorinated biphenyls and related contaminants on cognitive functioning in young children. *J Pediatr* 1990;**116**:38-45.
 107. Jacobson JL, Jacobson SW, Humphrey HB. Effects of exposure to PCBs and related compounds on growth and activity in children. *Neurotoxicol Teratol* 1990;**12**:319-26.
 108. Jacobson JL, Jacobson SW. Intellectual impairment in children exposed to polychlorinated biphenyls in utero. *N Engl J Med* 1996;**335**:783-9.

