

# 食物摂取頻度調査票 (疫学調査用)

フリガナ	
氏名	

## 記入上の注意

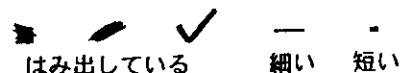
1. ご本人が記入してください。
2. 黒色の鉛筆で、当てはまるマーク (    のところ) を塗りつぶしてください。
3. 鉛筆は、B、HB、Hのものを使ってください。  
ボールペン、サインペンは絶対に使わないでください。
4. 訂正する場合は、消しゴムで完全に消してください。
5. 余白には何も記入しないでください。
6. 最も適切だと思う回答を一つだけ選んでください。  
はっきりわからなくても推定で近いと思われるものを選んでください。

## (マーク記入例)

良い例



悪い例



ここには何も記入しないで下さい。

厚生科学研究費補助金(生活安全総合研究事業)  
分担研究報告書

内分泌かく乱化学物質の人への健康影響に関する疫学的研究

分担研究者 津金 昌一郎 国立がんセンター研究所支所 臨床疫学研究部長

研究要旨 内分泌かく乱化学物質 (EDC) と健康影響の関連を検証する疫学研究をデザインするための基礎的情報を得るために、人への暴露とその要因 (暴露源) に関する検討、人での暴露の影響およびその指標に関する基礎検討、人の健康影響に関するエビデンスの検討を行った。一般地域住民における血清中の有機塩素系農薬の中央値 (範囲) は、 $\beta$ -HCH : 0.50 (0.05-1.50)、HCB : 0.20 (0.02-0.70)、DDE+DDT : 5.0 (0.9-31.0) ng/ml.P であり、食事調査で把握した食品の摂取量との関連が示唆される結果が得られた。ビスフェノールAジグリシジルエーテルの職業暴露者と対象者の尿中BPA濃度を高速液体クロマトグラフ-電気化学検出器により検討したところ、中央値は暴露者1.06、対照者は0.52 pmol/ $\mu$ molクレアチニンで、前者が高い値を示した。血漿中のホルモンとの関連については、卵巣刺激ホルモンが暴露群で有意に低かった。EDCと、子宮体がんおよび子宮内膜症に関する文献レビューでは、子宮体がんについては関連を示す研究はなく、子宮内膜症については一致した結果は得られていなかった。また、乳癌とEDCとの関連を検証するための症例対照研究のプロトコールを作成し、倫理審査を受け、症例収集の準備を完了した。

研究協力者

花岡知之・国立がんセンター研究所  
支所臨床疫学研究部主任研究官  
坪野吉孝・東北大学大学院医学系  
研究科社会医学講座公衆衛生学  
分野講師

A. 研究目的

日常生活環境における内分泌かく乱化学物質 (EDC) への暴露が、人の健康影響と関連するか否かを疫学的に検討することを目的とする。平成12年度は、疫学研究を実施するための基礎的情報を得るために、人へのEDC暴露と、暴露に寄与する生活習慣について検討するとともに、横断面研究によってEDC暴露の健康影響

およびその指標について検討を行う。

また、EDCによる健康影響のひとつとであることが疑われている乳癌発症へのEDC暴露のリスクを明かにするために症例対照研究を計画する。

B. 研究方法

1. EDCの人の健康影響に関する疫学研究実施のための基礎的検討

(1) 人へのEDC暴露とその要因 (暴露源) に関する基礎検討

一般地域住民41名について、血清中の有機塩素系農薬、 $\beta$ -HCH、Hexachlorobenzene (HCB)、DDD、DDE、DDTの測定をガスクロマトグラフ-質量分析器で行い、同時に詳細な自記式食事歴質問票を使用して食品摂取量について調

査し、それらの関連を検討した。

(倫理面への配慮)

研究参加者に対して口頭と書面で研究の説明を行い、自署によって研究参加の同意を得た。

(2) 人でのEDC暴露の影響およびその指標に関する基礎検討

職業的にビスフェノールAジグリシジルエーテル (BPADGE) に暴露されている男性42名と同工場内の暴露されていない年齢、喫煙をマッチさせた男性50名についてスポット尿中のビスフェノールA

(BPA) 濃度の測定を高速液体クロマトグラフ-電気化学検出器で行い、同時に血漿中の卵胞刺激ホルモン (FSH)、黄体刺激ホルモン (LH)、テストステロンの測定を行い、それらの関連を検討した。

(倫理面への配慮)

研究参加者に対して口頭と書面で研究の説明を行い、自署によって研究参加の同意を得た。

(3) 人の健康影響に関するエビデンスの検討 (添付資料参照)

ダイオキシンや有機塩素系化合物などのEDCと、子宮体がんおよび子宮内膜症に関する疫学研究の現状を把握する目的で、文献レビューを行った。米国立医学図書館の医学文献データベース (PubMed) を用いて、「(" endometriosis" or " endometrial cancer" ) and (" dioxins" or " organochlorines" )」というキーワードによって検索した文献とそれらの中で引用されている文献などを参照して、これまでの研究結果を整理した。

(倫理面への配慮)

文献レビューのため、倫理的な問題はない。

2. EDCの健康影響を検証するための疫学研究

乳癌とEDCとの関連を解明するために多施設症例対照研究を行う。初発の乳癌で調査期間中に長野県内の3病院 (長野松代総合病院、長野赤十字病院、長野市民病院) に入院した20歳以上75歳未満の女性入院患者全員を症例、人間ドック受診予定者の女性で上記症例に対して年齢 (±3歳) と居住地が一致する者のうち最も年齢の近い1名を対照とする。生活習慣に関する質問票調査及び血清中のEDCやホルモン、チトクロームP450系酵素など環境化学物質の代謝に関連する遺伝子多型を測定し、乳癌発症とEDCとの関連について検討を行う。

(倫理面への配慮)

研究参加者の人権擁護やインフォームドコンセントの取得方法を明記した研究プロトコールを作成し、国立がんセンター倫理審査委員会に申請し、平成12年12月27日に承認された。

C. 研究結果

1. EDCの人の健康影響に関する疫学研究実施のための基礎的検討

(1) 人への暴露とその要因 (暴露源) に関する検討

一般地域住民における血清中の有機塩素系農薬は、 $\beta$ -HCH、HCB、DDEについては全員において検出された。DDTは1名のみ検出下限 (0.012 ng/mL) 以下であった。DDDは7名のみで検出された。 $\beta$ -HCH、HCB、DDE+DDTの中央値 (範囲) は0.50

(0.05-1.50)、0.20 (0.02-0.70)、5.0

(0.9-31.0) ng/mL であった。摂取食品との関連を総エネルギー摂取量を調整して検討したところ、 $\beta$ -HCHは米と牛乳の摂取量、HCBは魚摂取量、DDE+DDTは魚摂取量との関係が示唆された。しかし、それらの関連はいずれも断定できるような明確なものではなかった。

(2) 人でのEDC暴露の影響およびその指

## 標に関する基礎検討

尿中BPA濃度（中央値）は、BPADGE暴露者1.06、対照者は0.52 pmol/ $\mu$ molクレアチニンで、前者が統計的に有意に高い値を示した。血漿中のホルモンについては、FSHが暴露群で有意に低く（暴露群5.3、対照群7.6 mIU/mL）、LHとテストステロンについては差がなかった。FSHと尿中BPA濃度の間には弱い相関がみられた（順位相関係数-0.19, P=0.08）。

### (3) 人の健康影響に関するエビデンスの検討

EDCと、子宮体がんおよび子宮内膜症に関するこれまでの研究を総括すると、子宮体がんについては、人口ベースの症例対照研究が二つ報告されていた。いずれも、DDTやPCB等の血清レベルによる明らかかなリスク上昇を認めなかった。子宮内膜症については、病院ベースの小規模な症例対照研究が四つ報告されていた。症例で、血清PCBレベルの上昇を認めるものと認めないもの、ダイオキシンレベルの上昇を認めるものと認めないものがあり、結果は不一致だった。

## 2. 乳癌とEDCとの関連を解明するための症例対照研究

研究プロトコルを作成し（総括研究報告書別添資料）、現在までに、そのプロトコルが国立がんセンター倫理審査委員会に承認され、症例収集の準備を終了したところである。今後、24ヶ月で症例収集を行う予定である。

### D. 考察

諸外国からのこれまでの報告では、摂取食品と血液中の有機塩素系農薬レベルとの関連が示されている。本年度の検討で、一般地域住民ボランティア全員において検出された血清中の有機塩素系農薬（ $\beta$ -HCH、HCB、Total DDT）と摂取食品

との関連が示唆される結果が得られたことから、日本人の食習慣についても、それに由来する暴露が存在することが考えられた。今後、より規模の大きい調査で今回の結果を検証し、わが国における体内の有機塩素系農薬の継続的なモニタリングとそれらの健康影響調査の必要性を検討する必要がある。

BPADGEはエポキシ樹脂の硬化剤として使用され、BPAと同様にプラスチック容器などから微量ながら溶出することが確認されている。また、コンタミネーションとしてBPAの混在も疑われる。昨年度は、BPADGE暴露者の尿中BPAを酵素免疫測定法によって測定し、対照群との間に差がないことを報告した。その後、詳細に再検討を行ってきたところ、植物エストロゲン代謝物との交差反応があることが判明したために、高速液体クロマトグラフによる測定法を確立し、再測定を行った。その結果と新たに測定した血漿中ホルモンレベルとの関係を検討した。FSHと尿中BPA濃度の間に関連がみられたことは体内中のBPA暴露の内分泌系への影響とも考えられるが、本研究は横断面の観察研究であり、このFSHの変動が一時的なものか、精子形成などの臨床的な変化に結びつくものかはわからない。今後、BPA暴露の内分泌系への影響についてはさらなる調査が必要である。

EDCと、子宮体がんおよび子宮内膜症に関しては、疫学的知見はきわめて乏しく、EDCと子宮体がんおよび子宮内膜症との因果関係を適切に判断することは困難と思われた。子宮体がんに関するコホート内症例対照研究や、子宮内膜症に関するより大規模な症例対照研究の必要性が示唆された。

乳癌とEDCとの関連を解明するための症例対照研究は、欧米からの報告が大半であり、わが国からの報告はない。欧米

諸国と比較して罹患率が低く、しかし最近増加しているという特徴をもつ日本人の乳癌に関する検討はEDCと乳癌発症についての関係を解明うえで有益な情報をもたらすものであると考えられる。

#### E. 結論

わが国におけるEDC暴露状況と暴露源を明かにする目的で、一般地域住民における血清中の有機塩素系農薬を測定し詳細な食事調査結果との関連を検討したところ、食事由来の暴露の存在を示唆する結果が得られた。EDC暴露の影響およびその指標を検討する目的で、BPADGE職業曝露者の尿中BAP濃度と血漿中のホルモンを測定したところ、暴露群で尿中BAPが高く、FSHが低く、かつ両者に弱い相関がみられ、BPAによる内分泌系への影響を示唆する結果が得られた。EDCと、子宮体がんおよび子宮内膜症に関する文献レビューでは、子宮体がんについては血清EDCレベルとの関連を示す研究はなく、子宮内膜症については、関連を認めるものと認めないものがあり統一した見解は得られていない。EDCと乳癌に関する症例対照研究のプロトコールを作成し、倫理審査委員会の承認を受けた。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Hanaoka T, Yamano Y, Hashimoto H, Kagawa J, Tsugane S. A preliminary evaluation of intra- and interindividual variations of *hOGG1* messenger RNA levels in peripheral blood cells as determined by a real-time polymerase chain reaction

technique. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 2000;9:1255-1258.

Nishimoto IN, Hanaoka T, Sugimura H, Nagura K, Ihara M, Li X-J, Arai T, Hamada GS, Kowalski PL, Tsugane S. Cytochrome P450 2E1 polymorphism in gastric cancer in Brazil: case-control studies of Japanese Brazilians and non-Japanese Brazilians. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2000;9:675-680.

Tsubono Y, Sasaki S, Kobayashi M, Akabane M, Tsugane S. Food composition and empirical weight methods in predicting nutrient intakes from food frequency questionnaire. *Annals of Epidemiology* 2001;11:213-218.

Kobayashi M, Kawabata T, Hasegawa K, Akabane M, Sasaki S, Tsugane S. Single measurement of serum phospholipid fatty acid as a biomarker of specific fatty acid intake in middle-aged Japanese men. *European Journal of Clinical Nutrition* (in press).

##### 2. 学会発表

Yamamoto S, Sobue T, Sasaki S, Kobayashi M, Arai Y, Uehara M, Adlercreutz S, Watanabe S, Takahashi T, Iitoi Y, Akabane M, Tsugane S. Validity of a self-administered semiquantitative food frequency questionnaire used in the 5-year follow-up survey of the JPHC study to assess isoflavonoid intake; comparison with dietary records. Fourth International conference on dietary

assessment methods, Tucson, Arizona,  
September 17-20 2000.

Sasaki S, Kobayashi M, Takahashi T,  
Iitoi Y, Akabane M, Tsugane S.  
Validation of a self-administered  
semiquantitative food frequency  
questionnaire (FFQ) used in the 5-year  
follow-up survey of the JPHC study:  
comparison with dietary records, serum  
and urinary biomarkers. Fourth  
International conference on dietary  
assessment methods, Tucson, Arizona,  
September 17-20 2000.

Sasaki S, Nagasawa S, Okubo S, Hayashi  
M, Tsugane S. Self-administered diet  
history questionnaire (DHQ) as  
education and evaluation means for  
community-based dietary intervention  
trial against gastric cancer: a pilot  
study. Fourth International conference  
on dietary assessment methods, Tucson,  
Arizona, September 17-20 2000.

花岡知之, 山野優子, 橋本弘子, 香  
川順, 津金昌一郎. 末梢血白血球にお  
けるDNA酸化損傷修復遺伝子hOGG1のmRNA  
量の個人差と疫学研究への応用に関する  
基礎検討. 第1回日本がん分子疫学研究  
会, 東京, 2000年5月.

花岡知之, 津金昌一郎. 遺伝子発現の  
疫学研究への応用. 第2回日本がん分子  
疫学, 東京, 2001年3月.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定  
を含む)

該当せず

内分泌かく乱化学物質と子宮体がんおよび子宮内膜症に関する疫学研究の現状

東北大学大学院医学系研究科社会医学講座公衆衛生学分野

坪野吉孝

## 〔要旨〕

ダイオキシンや有機塩素系化合物と、子宮体がんおよび子宮内膜症に関する疫学研究の現状について、文献的考察を行った。子宮体がんについては、人口ベースの症例対照研究が二つ報告されていた。いずれも、DDT や PCB 等の血清レベルによる明らかなリスク上昇を認めなかった。子宮内膜症については、病院ベースの小規模な症例対照研究が四つ報告されていた。症例で、血清 PCB レベルの上昇を認めるものと認めないもの、ダイオキシンレベルの上昇を認めるものと認めないものがあり、結果は不一致だった。現状では、疫学的知見はきわめて乏しく、内分泌かく乱化学物質と子宮体がんおよび子宮内膜症との因果関係を適切に判断することは困難と思われた。子宮体がんに関するコホート内症例対照研究や、子宮内膜症に関するより大規模な症例対照研究の必要性が示唆された。

## 〔研究目的〕

ダイオキシンや、ポリ塩化ビフェニル等の有機塩素系化合物には、エストロゲン様作用があると考えられている。そのため、これらの物質が、女性の内分泌関連がん（乳がん・子宮体がん）や子宮内膜症の発生に関与する可能性が指摘されてきた。有機塩素系化合物と女性のがんについてのこれまでの疫学研究は、乳がんに関する報告が大半である。しかし、1995年の総説の中で Adami ら（1）は、エストロゲンに対する感受性は乳房よりも子宮内膜の方が高いので、有機塩素系化合物によるヒト発がんリスクを評価するためには、乳がんではなく子宮体がんに関する研究を行うことの重要性を指摘している。一方、ダイオキシンを混入させた食事をアカゲザルに与えたところ、用量反応的に子宮内膜症の発生率が上昇したことを、1993年に Rier らが報告して以来（2）、ダイオキシン等の化学物質とヒト子宮内膜症との関連が疑われてきた（3）。

今回われわれは、ダイオキシンや有機塩素系化合物などの内分泌かく乱化学物質と、子宮体がんおよび子宮内膜症に関する疫学研究の現状を把握する目的で、文献レビューを行った。

## 〔研究方法〕

米国立医学図書館の医学文献データベース PubMed

(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>) を用いて、“endometriosis” or “endometrial cancer”) and (“dioxins” or “organochlorines”) のキーワードで文献を検索した。候補文献の中から、ヒト集団を対象とする疫学研究の原著論文を同定した。

さらに、これらの原著論文や、他の総説論文（1、3）に言及されている論文を選択した。

#### 〔研究結果〕

子宮体がんについては、有機塩素系化合物との関連を検討した人口ベースの症例対照研究が、二つ報告されていた（4、5）（表1）。1998年のSturgeonらによる報告は、米国5地域の子宮体がん症例90例と、住民対照90例を対象に行われた。血清レベルの上昇につれてオッズ比が有意に高くなる化合物はなかった。2000年のWeiderpassらによる報告は、症例154例と、住民対照205例を用いて、スウェーデンで行われた。血清レベルの上昇につれてオッズ比が有意に高くなる化合物はなかった。二つの研究では、化合物を、エストロゲン作用を持つグループ、抗エストロゲン作用を持つグループなどにまとめて分析を行ったが、いずれも有意なリスク上昇を認めなかった。

子宮体がんと有機塩素系化合物に関して、コホート内症例対照研究の報告はなかった。また、子宮体がんとダイオキシンに関する、症例対照研究とコホート内症例対照研究の報告もなかった。

子宮内膜症については、ダイオキシンおよび有機塩素系化合物との関連を検討した病院ベースの症例対照研究が、四つ報告されていた（6－9）（表2上段）。1992年のGerhardらによる報告は、症例28例と、病院対照441例を用いて、ドイツで行われた。PCB138、153、180の血清レベルが、対照より症例で有意に高かった。1995年のBoydらの報告は、症例15例と対照15例を用いて米国で行われ、症例と対照で、ダイオキシン類、フラン類、PCB類のレベルに差を認めなかった。1997年のMayaniらの報告は、症例44例と、不妊患者の対照35例を用いて、イスラエルで行われた。血清中で2,3,7,8-TCDDが検出された者の割合は、症例が18%（8/44）、対照が3%（1/35）で、症例の方が有意に高かった。1998年のLebelらの報告は、症例86例と、腹腔鏡検査を行った病院対照70例を用いて、カナダで行われた。症例と対照で、各種化合物の血漿濃度にはすべて有意差がなく、オッズ比にもすべて有意差がなかった。

この他、1976年にイタリア・セブソで発生した化学工場の爆発事故により、高濃度の2,3,7,8-TCDDに曝露した女性集団を対象とする、子宮内膜症についてのコホート内症例対照研究が、現在進められている（10）。

また、細胞内でダイオキシンと結合するAhレセプターや、ダイオキシンにより誘導されると考えられているCYP1A1などの、子宮内膜組織におけるmRNAの発現を、子宮内膜症患者と対照群で比較した小規模な研究が、二つ報告されている（11、12）（表2下段）。1999年にIgarashiらが報告した日本の研究は、症例20例と対照13例（主に不妊患者で、腹腔鏡検査を施行）を対象に行われた。症例と対象で、子宮内膜組織におけるAhR、Arnt、CYP1B1、p62(dok)のmRNA発現レベルに、差を認めなかった。2000年にBulunらが報告した米国の研究は、症例10例と、腹腔鏡検査を行った対照33例を対象に行われた。症例と対象で、子宮内膜組織におけるAhR、Arnt、CYP1A2、CYP1B1のmRNA発現レベ



ルには、差を認めなかった。一方、8例の対象者について、内膜症の部位の内膜と、健常部位の内膜で、CYP1A1のmRNAを比較したところ、内膜症の部位での発現レベルが高かった。

#### 〔考察〕

内分泌かく乱化学物質と、子宮体がんおよび子宮内膜症についての疫学研究をレビューしたところ、1992年以降に報告された、比較的少数の研究が存在するのみであることが明らかになった。子宮体がんに関する二つの研究は、いずれも人口ベースの症例対照研究であり、DDTやPCB等の血清レベルによる明らかになりリスク上昇を認めない点でも共通していた。より方法論的な信頼性の高い、コホート内症例対照研究の報告はなかった。

一方、子宮内膜症に関する四つの研究は、内膜症の症例数が15、28、44、86例と、小規模であった。結果は、症例でPCBレベルの上昇を認めるもの(6)、認めないもの(7、9)、ダイオキシンレベルの上昇を認めるもの(8)、認めないもの(9)と不一致だった。

このように、内分泌かく乱化学物質と子宮体がんおよび子宮内膜症との関連についての疫学研究の知見は、現状ではきわめて少なく、両者の因果関係を適切に評価するには不十分である。今後は、子宮体がんに関するコホート内症例対照研究や、子宮内膜症に関するより大規模な症例対照研究を行う必要がある。

#### 〔結論〕

内分泌かく乱化学物質と、子宮体がんおよび子宮内膜症についての疫学研究をレビューしたところ、現時点での実証的知見はきわめて乏しく、両者の因果関係を適切に評価することは困難であった。より大規模で、信頼性の高い研究デザインを用いた研究の必要性が示唆された。

#### 〔参考文献〕

1. Adami HO, Lipworth L, Titus-Ernstoff L, et al. Organochlorine compounds and estrogen-related cancers in women. *Cancer Causes Control* 1995;6:551-6.
2. Rier SE, Martin DC, Bowman RE, Dmowski WP, Becker JL. Endometriosis in rhesus monkey (*Macaca mulatta*) following chronic exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-dioxin. *Fundam Appl Toxicol* 1993;21:433-41.
3. Zeyneloglu HB, Arici A, Olive DL. Environmental toxins and endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1997;24:307-29.
4. Sturgeon SR, Brock JW, Potishman N, Needham LL, Rothman N, Brinton LA, Hoover RN. Serum concentrations of organochlorine compounds and endometrial cancer risk (United States). *Cancer Causes Control* 1998;9:417-24.
5. Weiderpass E, Adami HO, Baron JA, Wicklund-Glynn A, Aune M, Atuma S, Persson

- I. Organochlorines and endometrial cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarker Prev* 2000;9:487-93.
6. Gerhard I, Runnebaum G. [The limits of hormone substitution in pollutant exposure and fertility disorders]. *Zentralbl Gynakol* 1992;114:593-602. (in German)
  7. Boyd J, Clark G, Walmer D, Patterson D, Needham L, Lucier G. Endometriosis and the environment: biomarkers of toxin exposure. *Endometriosis 2000*, Nethesda, MD, 1995.
  8. Mayani A, Barel S, Soback S, Almagor M. Dioxin concentrations in women with endometriosis. *Hum Reprod* 1997;12:373-375.
  9. Lebel G, Dobin S, Ayotte P, Marcoux S, Ferron LA, Dewailly É. Organochlorine exposure and the risk of endometriosis. *Fertil Steril* 1998;69:221-8.
  10. Eskenazi B, Mocarelli P, Warner M, Samuels S, Vercellini P, Olive D, Needham L, Patterson D, Brambilla P. Seveso women's health study: a study of the effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin on reproductive health. *Chemosphere* 2000;40:1247-53.
  11. Igarashi T, Osuga Y, Tsutsumi O, et al. Expression of Ah receptor and dioxin-related genes in human uterine endometrium in women with or without endometriosis. *Endocr J* 1999;46:765-772.
  12. Bulun SE, Zeitoun KM, Kilic G. Expression of dioxin-related transactivating factors and target genes in human eutopic endometrial and endometriotic tissue. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:765-75.

表1 内分泌攪乱化学物質と子宮体がんに関する症例対照研究

地域・対象者数	化合物	血清レベルの比較			カテゴリー毎のオッズ比				P trend
		症例	対照	P値	1(低)	2	3	4(高)	
Sturgeon, 1998		中央値 (ng/g lipid)							
米国5地域	p,p'-DDE	1417	1358	0.58	1.0	0.5(0.2-1.2)	1.0(0.4-2.5)	0.7(0.2-2.0)	
症例90	o,p'-DDT	11	19	0.09	1.0	0.9(0.4-2.1)	0.5(0.1-1.9)		
住民対照90	p,p'-DDT	69	0	0.03	1.0	0.6(0.2-1.6)	1.8(0.7-4.4)		
	Tatal PCBs	302	350	0.48	1.0	1.1(0.4-3.0)	0.7(0.3-2.0)	0.9(0.4-2.5)	
	Estrogenic PCB <sup>1)</sup>	1	1	0.84	1.0	1.1(0.5-2.4)	1.3(0.5-3.2)		
	Antiestrogenic PCB <sup>2)</sup>	166	176	0.86	1.0	1.2(0.5-3.2)	1.2(0.4-3.0)	1.1(0.4-3.1)	
	Enzyme-inducing PCB <sup>3)</sup>	81	102	0.08	1.0	0.6(0.2-1.5)	0.7(0.3-1.8)	0.6(0.2-1.6)	
	Beta-HCH	38	35	0.37	1.0	0.8(0.3-2.3)	0.5(0.1-1.4)	0.9(0.3-2.6)	
	Dieldrin	8	0	0.03	1.0	2.1(0.9-4.2)	1.9(0.7-4.8)		
	HCB	43	45	0.32	1.0	0.6(0.2-1.8)	0.5(0.2-1.7)	0.8(0.2-2.6)	
	Heptachlor epoxide	0	0	0.08	1.0	0.6(0.3-4.6)	1.2(0.5-3.0)		
	Oxychlorane	0	1	0.56	1.0	0.6(0.2-1.5)	0.7(0.3-1.9)		
	Trans-nonachlor	2	10	0.54	1.0	0.6(0.2-2.0)	1.0(0.4-2.7)		
Weiderpass, 2000		中央値 (ng/g lipid)							
スエーデン	p,p'-DDT	17.8	13.9	0.01	1.0	1.1(0.6-2.2)	0.8(0.4-1.6)	1.1(0.5-2.1)	0.95
症例154	o,p'-DDT	2	2	0.37					
住民対照205	p,p'-DDE	582.5	497	0.04	1.0	0.9(0.5-1.8)	1.1(0.6-2.0)	1.0(0.6-2.0)	0.78
	p,p'-DDD	2	2	0.84					
	HCB	66.8	64.9	0.08	1.0	1.2(0.6-2.2)	1.0(0.5-1.9)	1.0(0.5-1.9)	0.76
	Alfa-HCH	1	1	0.81					
	Beta-HCH	57.8	51.1	0.02	1.0	0.8(0.4-1.5)	1.0(0.5-2.0)	0.9(0.5-1.9)	0.87
	Gamma-HCH	1	1	0.17					
	Oxychlorane	14.4	12.8	0.01	1.0	1.1(0.6-2.2)	1.0(0.5-2.0)	1.4(0.7-2.8)	0.33
	Trans-nonachlor	25.0	22.5	0.06	1.0	1.2(0.6-2.3)	1.3(0.7-2.7)	1.2(0.6-2.5)	0.56
	PCB28	3.8	3.0	0.02					
	PCB52	1	1	0.45					
	PCB101	1	1	0.10					
	PCB105	6.1	5.6	0.14	1.0	1.2(0.6-2.3)	1.0(0.5-1.8)	0.8(0.4-1.6)	0.42
	PCB118	50.2	43.0	0.01	1.0	0.6(0.8-3.0)	1.2(0.6-2.4)	1.4(0.7-2.8)	0.58
	PCB138	107.5	101	0.30	1.0	0.8(0.4-1.6)	1.2(0.6-2.2)	0.9(0.5-1.7)	0.95
	PCB153	226.5	223	0.74	1.0	0.9(0.5-1.7)	1.2(0.6-2.2)	0.9(0.5-1.7)	0.94
	PCB156	17.4	18.1	0.75	1.0	1.6(0.8-2.9)	1.4(0.7-2.6)	1.0(0.5-2.0)	0.90
	PCB167	9.3	8.7	0.06	1.0	2.0(1.0-3.9)	1.4(0.7-2.9)	1.9(0.9-3.9)	0.24
	PCB180	147	152	0.80	1.0	1.1(0.6-2.0)	1.1(0.6-2.2)	1.2(0.6-2.2)	0.67
	All PCBs <sup>4)</sup>				1.0	1.1(0.6-2.2)	1.1(0.6-2.2)	1.2(0.6-2.2)	0.72
	Estrogenic compounds <sup>5)</sup>				1.0	1.1(0.6-2.1)	0.9(0.4-1.7)	1.1(0.6-2.2)	0.90
	Antiestrogenic compounds <sup>6)</sup>				1.0	1.7(0.9-3.3)	1.4(0.7-2.8)	1.5(0.7-3.0)	0.48
	Compounds with no known hormonal effect <sup>7)</sup>				1.0	1.2(0.6-2.2)	1.4(0.7-2.7)	1.3(0.7-2.4)	0.39

1) PCB 52, 101, 187, 177, 201.

2) PCB 66, 74, 105, 118, 156, 138.

3) PCB 99, 153, 203, 183.

4) PCB 28, 52, 101, 105, 118, 138, 153, 156, 167, 180.

5) o,p'-DDT, p,p'-DDT, p,p'-DDD, beta-HCH, gamma-HCH, trans-nonachlor, oxychlorane, PCB 28, 52, 101, 153.

6) PCB 105, 118, 156, 167.

7) p,p'-DDE, alfa-HCH, HCB, PCB 138, 180.

表2 内分泌攪乱化学物質と子宮内膜症に関する症例対照研究

地域・対象者数	化合物等	レベルの比較		
		症例	対照	P値
Gerhard, 1992 ドイツ 症例28 対照441	PCBs Chlorinated pesticides	PCB 138, 153, 180の血清レベルが、症例で有意に高い。		
Boyd, 1995 米国 症例15 対照15	Dioxins Furans PCBs	関連なし		
Mayani, 1997 イスラエル 症例44(不妊患者) 対照35(不妊患者)	2,3,7,8-TCDD	血清陽性率(%) <sup>1)</sup> 18 3 (8/44) (1/35) 0.04		
Lebel, 1998 カナダ 症例86 対照70	PCB28 PCB52 PCB99 PCB101 PCB105 PCB118 PCB138 PCB153 PCB156 PCB170 PCB170 PCB183 PCB187 Beta-HCH HCB Mirex Oxychlordane Trans-nonachlor p,p'-DDE p,p'-DDT Total PCB <sup>3)</sup> Total chlordane <sup>4)</sup> Total DDT <sup>5)</sup>	血漿幾何平均値(mcg/g lipid) <sup>2)</sup> 2.2 2.2 NS 2.3 2.1 NS 8.3 7.5 NS 2.7 2.5 NS 2.0 1.9 NS 8.3 8.5 NS 23.0 22.1 NS 30.7 29.7 NS 4.2 4.3 NS 6.4 6.3 NS 18.3 17.8 NS 2.3 2.1 NS 6.5 6.4 NS 13.4 11.6 NS 16.9 16.9 NS 3.4 3.1 NS 6.7 6.9 NS 9.9 9.9 NS 227.4 218.2 NS 9.2 9.1 NS 123.5 119.3 NS 22.4 22.3 NS 238.2 229.0 NS		
Igarashi, 1999 日本 症例20 対照13(主に不妊患者)	Arylhydrocarbon receptor(AhR) AhR nuclear translocator(Arnt) CYP1B1 p62(dok)	内膜組織でのmRNA発現 <sup>6)</sup> 1.09 1.14 NS 1.05 1.21 NS 0.71 0.89 NS 0.76 0.84 NS		
Bulun, 2000 米国 症例10 対照33 <sup>7)</sup>	AhR Arnt CYP1A2 CYP1B1 CYP1A1 <sup>7)</sup>	内膜組織でのmRNA発現 <sup>6)</sup> - - NS - - NS - - NS - - NS 11.1 1.3 0.008		

1) オッズ比(95%信頼区間)=7.6(0.87-169.7)。

2) 多変量オッズ比はすべて有意差なし。

3) PCB 28, 52, 99, 101, 105, 118, 128, 138, 153, 156, 170, 180, 183, 187の合計。

4) alpha-chlordane, gamma-chlordane, trans-nonachlor, oxychlordane, cis-nonachlorの合計。

5) p,p'-DDE, p,p'-DDTの合計。

6) Ratios of relative optical densities of each mRNA and GAPDH expression.

7) 対照33例中の8例では、子宮内膜症患者の健常内膜から組織を採取。CYP1A1の結果は、この8例に関するもの。

平成12年度厚生科学研究費補助金による  
生活安全総合研究事業

内分泌かく乱化学物質の人の生殖機能等への影響に関する研究  
エストロゲン代謝系への影響評価に関する研究

分担研究者 兜 真徳 環境省国立環境研究所 上席研究官

研究要旨 内分泌かく乱物質類(EDC)によるエストロゲン(E)代謝系への影響評価を目的として、各種内分泌かく乱物質類の母乳、尿中、血中の濃度とリンパ球のCYP類のmRNA発現量、E代謝物である2-及び16 $\alpha$ -ヒドロキシ・エストロン、あるいは甲状腺ホルモン等との関連についての研究を進めている。これまで、職業性のダイオキシン(DXN)高曝露集団の調査では、3種のCYP類の遺伝子発現と血中DXNとの間に関連は明らかでなかったが、別途焼却炉周辺住民の調査では、DXNレベルの高い群のみでCYP1a1のmRNA発現量が多く、また甲状腺ホルモンが若干低下する傾向が示唆された。一方、北海道1漁港の主婦7名の母乳中DXNは、平均値は他地域より低値である一方、魚摂取推定量と相関する傾向を示した。しかし、例数が少なく、また、尿中フタル酸エステルとビスフェノールはすべて検出限界以下であった。後者については、測定感度等の問題があることから、植物性エストロゲンの測定も可能な新たな測定システムをセットしているところである。また、魚摂取量が多いと予想される沖縄と長崎の離島住民から母乳、血液、尿(一部では臍帯血)を採取し、上記項目のほか農薬類をも対象とした調査を進めているところである。

A. 研究目的

本分担研究では、EDCとしてダイオキシン(DXN)類、脂溶性農薬類、フタル酸エステル、ビスフェノールA等を取り上げ、それらへの曝露によるエストロゲン代謝系(CYP類のmRNA発現、尿中エストロン分画、あるいは甲状腺ホルモン等)への影響評価を行うことを目的としている。初年度(昨年度)は、これらバイオマーカー(候補)への影響を調べるため、職業性のDXN高曝露集団を対象に、リンパ球のエストロゲン代謝酵素CYP1a1, CYP1a2, CYP1b1のmRNA発現量と、血中DXN濃度との関連性を検討したが、関連性は示唆されなかった。一方、別途進めている焼却炉周辺住民についての調査結果では、全体の母乳中DXN濃度はその他集団のデータと比較して高くないが、高レベル者の

間で、CYP1a1のmRNA発現量がやや多くなり、また甲状腺ホルモンの若干低下する傾向が示唆された。別途、脂肪摂取量とこれら内分泌かく乱物質曝露量との関係があるかどうかを調べるため、北海道1漁村の産科病院の協力を得て、出産のため入院中の妊婦46名に食品別摂取頻度調査を行い、魚・肉・ミルク類の摂取量を推定した後、さらに、摂取量の多い人と少ない人7名から母乳と尿サンプルを採取し、上記内分泌かく乱物質類を測定した。さらに沖縄と長崎の離島で魚の摂取量が多いと考えられる集団から約40名の母乳提供者を選出し、さらに残留性農薬類の測定を加えた同様な調査を進めている。後者については、分析測定に時間を要しているため、後日報告することとし、ここでは前者の7名についての結果を示す。

いるところである。

## B. 研究方法

北海道 1 漁港の産科病院に出産入院中の妊婦 46 名を対象として、国立がんセンターで開発された栄養調査用紙（食品別の摂取頻度と量を聞く形式のもの）を用いた食品摂取両調査を実施するとともに、母乳・尿調査への参加協力をお願いした。承諾の得られた 7 名を対象に母乳および尿を採取し、母乳中 DXN 類および尿中フタル酸エステル、ビスフェノール A とエストロジェン代謝物 (2-OH-estrone, 16 $\alpha$ -OH-estrone) を測定した。

(倫理面への配慮)

研究参加者に対して口頭と書面で研究の説明を行い、自署によって研究参加の同意を得た。

## C. 研究結果

7 名の母乳中 DXN 濃度は、International-TEF および WHO (1998)-TEF (いずれも Co-PCB12 種を含む) を用いた場合の平均値はそれぞれ 15.3 (min-max: 4.8-25) pg/g-fat および 17.4 (min-max: 5.6-28) pg/g-fat であった。なお、尿中フタル酸エステル、ビスフェノール A は測定値はいずれも検出限界以下であった。上記母乳中 DXN 濃度について、5 名の初産例と 2 名の第 2 子出産例とに分けてみると、それぞれの平均値は 10.8 と 4.3 pg/g-fat となり、授乳による低下傾向が認められた。

初産 5 名の間で、魚摂取量及び肉類摂取量との相関を見てみると、図 1 と図 2 に示すように、とくに魚摂取量が多いほど高くなる傾向は示されるが、統計的には有意ではなかった。対象者数が多くなれば相関が有意となることも示唆されるため、さらに調査の拡大が望まれる。

一方、尿中フタル酸エステルとビスフェノール A については、すべての対象者について検出限界以下であった。しかし、電子検出器—液体クロマトグラムシステムを用いた別の方法によれば、測定可能であるとのデータもあり、急遽同測定システムを導入し、基礎的な検討を進めて

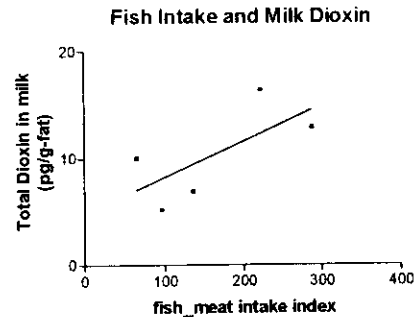


図 1 : 魚摂取量と母乳 DXN 濃度との関係 (初産例 5 名のみ)

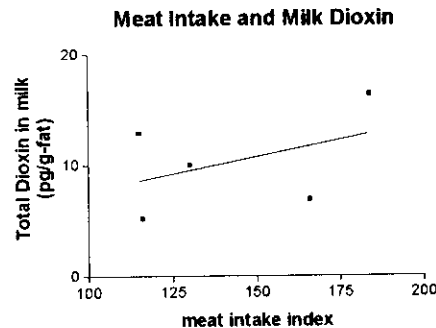


図 2 : 肉摂取量と母乳 DXN 濃度との関係 (初産例 5 名のみ)

## D. 考察

以上、北海道 1 漁港での調査では、母乳中 DXN 濃度は、他地域に比較してやや低値であるが、授乳や魚摂取量との関連が示唆され、さらに調査の拡大が望まれる。本調査に用いた食品別摂取量調査は、すでに国立がんセンターのコホート調査等において広範囲に利用されており、今回と同様な魚や肉の摂取量推定を行うことによって、ハイリスク集団を推定することが可能となる可能性も示唆される。しかし、とくに DXN については分析費用が高価であるため、大規模な調査を展開するには、自ずから制約がある。現在、

同様な調査（ただし、血液の採取や、農薬類の測定を含む）を、その他魚摂取量の多いと予想される沖縄と長崎・上五島地域に拡大して実施しているが、今後の基本的な課題として、生体試料中 DXN の簡便かつ安価な測定法の開発が望まれる。そのため、別途 Ah-immunoassay 法と名付けられている方法と GC-MS 法による測定値の比較を行い、前者の利用可能性について基礎検討を進めている。また、その他の内分泌かく乱物質候補についても、フタル酸エステルやビスフェノール A のほか、ダイゼインやジェニステインなどについての液クロを用いた測定系の整備を急いでいる。

#### E. 結論

残留性を示す脂溶性の内分泌かく乱物質類について、魚や肉などの摂取量と生体負荷量との関係を示すことができれば、リスク評価の基礎的情報となることは言うまでもないであろう。さらに、これまでも指摘しているように、バイオマーカやエストロゲン代謝系の変化をエンドポイントとした低容量・長期曝露のよるリスクモニタリング手法についても、これまで以上の高レベル曝露者を対象として、継続して検討していくことが必要と思われる。

また、これらを推進するためには、測定法の簡便化やシステム化が重要であり、また、食品別摂取量調査法についての吟味も必要であるところから、それらの開発も同時並行して進めているところである。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Kabuto M, Sone H, Imai H, Kurokawa Y, Yonemoto J. Dioxins in milk and blood in relation to thyroid hormones and other possible biomarkers among people in a highly polluted area in Japan. The

Proceedings of Dioxin 2000, vol. 48, 9-12, 2000, Monterey, CA.

##### 2. 学会発表

兜 真徳. 環境リスク研究の新たな展開—電磁波とダイオキシンを中心に. 第18回環境工学連合会, 2000年1月.

兜 真徳, 他. ダイオキシンの生体負荷とバイオマーカーとの関連(第1報). 日本衛生学会, 福島, 2001年4月(予定).

H. 知的所有権の出願・登録状況(予定を含む)

該当しない

食事・飲料水由来の内分泌かく乱化学物質のヒト体脂肪蓄積量

分担研究者 山本 正治 新潟大学医学部長

研究要旨 昨年度はマーケットバスケット法を用い、新潟地域住民の食品及び飲料水由来の内分泌かく乱化学物質（EDC）の1日摂取量を推測した。そこで今年度は県内に長年居住する住民の食生活、職業、地域環境特性（水道水源、ごみ焼却場）別にヒト体脂肪中の蓄積量を分析した。なお体脂肪は胃がん及び大腸がん患者から術前にインフォームドコンセントを得た後、摘出組織の非がん部から脂肪を採取した（2000年8月開始）。現在ヒト体脂肪中のEDC濃度について分析中であり、近々EDC残留に及ぼす諸要因について解明を行う予定である。

#### A. 研究目的

昨年度は食品及び飲料水（料理使用）由来の内分泌かく乱化学物質（EDC）が現実にもどの程度量あるのかを知る為、1994年から1999までにマーケットバスケット方式で集めた食品中のEDCの10物質を分析した。そして各EDCの1日摂取量を推測した。

その結果、PCB、BHC、DDT、DDEは魚介類群、肉類・卵群に濃度が高かったが、1994年に比べ近年は漸減傾向を示した。1999年時点の1日摂取量（ $\mu\text{g}/\text{day}$ ）は、PCBで0.1318、DDE（DDT代謝物）は0.3031であった。その他のEDCは食品由来の暴露は無視できるとの結論を得た。

本年度は新潟県内に居住する地域住民を対象に、実際にどれだけのEDC体内蓄積量があるか、ヒト体脂肪を用いて分析した。そして住民のライフスタイル（食生活等）、職業、地域環境特性（水道水源、ごみ焼却場）との関連を明らかにする。本調査は体脂肪中のEDC濃度はがん罹患の結果でなく、かつがんの種類によって差がないとの前提に基づく（この前提については、分析の際に検証する）。

#### B. 研究方法

##### 1. 対象

新潟県内のある病院の外科で、2000年9月以降に胃がん又は大腸がんの手術を行った患者37名について、手術前に調査の目的等を説明し、調査協力の同意を得た。

##### 2. 食事等に関する調査票

食事等に関する自記式調査票を配付し、本人から30項目の食事（入院前に自宅での食事内容）、今まで最も長く従事した職業、居住地の環境特性（前述）等について記載を求めた。

##### 3. 体脂肪組織の採取

胃がん又は大腸がんの手術の際に摘出した臓器の非がん部（大網）の脂肪組織約100gを3分割し、洗浄ガラス瓶に $-20^{\circ}\text{C}$ で保存した。今回はうち約30gを分析に供した。

##### 4. 分析EDCの種類及び分析法

魚介類摂取等によって今だ人体暴露の危険性があるPCB、DDT、BHC（ヘキサクロロシクロヘキサン）及びクロルデンの有機塩素化合物を分析対象とした。これら化学物質は脂肪に極めて高い親和性を有することから、ヒト脂肪組織中残留量を分析した。

PCB分析は抽出した脂肪を加水分解し、カラムクロマトグラフィーによる精製の後、電子捕獲型検出器付きのガスクロマトグラフィー（ECD-GC）を用いて、キャピラリーカラム分離係数法で定量を行った。

DDT、BHC及びクロルデンの農薬類の分析は、抽出脂肪をドライフロリジルカラムクロマトグラフィーを用いて、これら化学物質を脂肪と分離した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで共存するPCBと分け、カラムクロマトグ



ラフィーによる精製の後、ガスクロマトグラフ質量分析計(GC/MS)で定性及び定量を行った。

(倫理面への配慮)

本研究に関する倫理的問題点については、予め新潟大学医学部倫理委員会に対して文書及び口頭で説明し、実施の承認を得ている(2000年8月17日)。対象となった患者へは手術前に主治医から口頭による調査計画の説明と調査協力への要請を行い同意をされた場合は署名を求めた。なお最終的な分析結果を得た場合、本人に説明する予定である。

## C. 研究結果

### 1. 患者に関する基本情報

37名の患者の性別は男性18名、女性19名であった。37名の平均年齢は $72.1 \pm 8.99$ 歳(52-87歳)であった。男女間の差はなかった。がんの部位別には、胃がん患者20名(男9名、女11名)の平均年齢は $71.8 \pm 8.48$ 歳、大腸がん16名(それぞれ9、7名)は $72.4 \pm 10.13$ 歳であった。この間にも男女に差がなかった。また胃がんと大腸がんの合併例が1例あった(女性、74歳)。このように患者36名(合併例の1例を除く)のがん部位別の性差、年齢差はなかった。

### 2. 食事等に関する調査票

食事内容に関する調査は、いわゆる自記式の簡易法(自宅での食物摂取頻度調査)を用いた。質問項目は、昨年度のマーケットバスケット法による食品13群の中で最もEDC濃度の高かった魚介類、肉類・卵類を中心に記載を求めた。また水道水源(河川、地下水、ダム等)、生涯最も長く従事した職業、近くのごみ焼却場の有無等についても質問した。これらの情報は、脂肪中の各種EDC濃度(目的変数)に及ぼす要因(説明変数)となるものである。

### 3. 体脂肪中のEDC濃度

2001年3月8日時点で、非がん部の組織から脂肪抽出を終わり、PCB、DDT、BHC及びクロルデンについて分析中である。現在未だ所期の計画目標に達していないが、近々、体脂肪中のEDC濃度分析を行い、残留に寄与する要因について説明を行う予定である。

## D. 考察

今年度はヒト体脂肪中のEDC分析を、がん患

者を対象に行うための倫理的問題の解決に手間取り、スタートが大幅に遅れてしまった。そこで現時点で、37症例しか試料が集まっておらず、EDC分析も遅れている。

本報告書作成の現時点では、今年度の所期の目的を達成する為にあと1ヶ月を要し、別途報告を行いたい。

## E. 結論

現在体脂肪中のEDC濃度について分析中であり、近々EDC残留に寄与する食生活等の要因について明らかにする予定である。

## F. 健康危険情報

現在のところ確認していない。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

山本正治, 遠藤和男, 中平浩人, 中村和利. 主要臓器癌の疫学研究の現状. 胆道癌. 癌と化学療法 2001;28:155-8.

Yamamoto M, et al. Comparative epidemiological studies on gallbladder cancer between Chile and Japan. Universidad Catolica del Norte, Chile, 2001.

Nakamura K, Nashimoto M, Yamamoto M: Summer/winter differences in the serum 25-hydroxyvitamine D<sub>3</sub> and parathyroid hormone levels of Japanese women. International Journal of Biometeorology 2000;44:186-9.

Nakadaira H, Nakamura K, Mutoh K, Yamamoto M, Katoh K: Arsenic residues in well 36y after endemic arsenic poisoning. Archives of Environmental Health 2000;55:364.

### 2. 学会発表

山本正治. 内分泌攪乱化学物質のヒトへの影響に関する疫学的アプローチ. Forum Ecology 2000, 東京, 2000年2月.

## H. 知的所有権の出願・登録状況

該当せず

厚生科学研究費補助金(生活安全総合研究事業)  
分担研究報告書

子宮内膜症との関連についての症例対照研究

分担研究者 佐々木 寛 東京慈恵会医科大学 産婦人科 助教授

研究要旨 EDCの健康影響を検証するための疫学研究として、子宮内膜症の症例対照研究を開始した。昨年度に作成したプロトコールにしたがって子宮内膜症及び対照例の症例収集を行った。今年度は、研究参加者の同意のもとに不妊症84症例(対照群49例、内膜症群35例)が登録された。腹腔鏡下の内膜症進行期分類の内訳は、内膜症群:Ⅱ期5例、Ⅲ期12例、Ⅳ期18例、対照群:I期13例、内膜症なし36例であった。現在予定通り患者収集が進行中である。

A. 研究目的

環境中に存在する化学物質が、出産年齢にある多くの女性を悩ませている。かつ、不妊症の一因となっている。子宮内膜症の発症に関与しているかは確定していない。またもし内膜症の発症、増悪に内分泌攪乱物質の関与が明らかになったならば、本研究の結果は母性保健に大きな影響を与えるものになると考えられる。環境中に存在するPCB、農薬、ダイオキシンなどの内分泌攪乱物質の曝露がわが国において子宮内膜症の発症に関与しているかどうかを検討することが目的である。

また、内分泌攪乱物質が健康におよぼす影響について、子宮内膜症が鋭敏な健康影響の指標となりうるかを明らかにする。

B. 研究方法

(総括研究報告書別添資料参照)

(1) 調査対象者

症例および対照例は東京慈恵会医科大学産婦人科で収集し、収集目標はそれぞれ75例づつ、計150例である。

症例は、不妊症治療を目的として受診した20-45歳の未経産婦で、腹腔鏡検査によって子宮内膜症StageⅡ以上と診断された者(AFS's 1985の基準

に従う)。ただし、妊娠3ヶ月以上の妊娠経験者は除く。研究参加に同意した者を症例とする。

対照例は不妊症治療を目的として受診した20-45歳の未経産婦で、腹腔鏡検査によって子宮内膜症StageⅠ以下と診断された者か、不妊の原因が男性側にあることが判明している者。ただし、妊娠3ヶ月以上の妊娠経験者は除く。

子宮内膜症と診断された女性の通常の再生産年齢は20-45歳である。また、通常、子宮内膜症と診断された女性は満期まで妊娠を継続できない。出産と授乳は内分泌系に影響をおよぼすため、対照者も出産と授乳の経験がないことが必要である。

(2) 調査方法

佐々木、許山、広島、田中(東京慈恵会医科大学産婦人科)が不妊治療または腹腔鏡検査以前の診断時に該当する女性に研究の説明をすることを東京慈恵会医科大学産婦人科婦長に指導する。婦長は、本調査の対象者の条件の合う患者に対して、不妊治療または腹腔鏡検査以前の時期に、外来または病棟で書面で本調査の内容を説明する。説明内容について自署による同意が得られた場合に本調査の対象者とする。医師は患者氏名、カルテ番号、確認日、説

明日、同意の有無の一覧表を保管する。同意書は研究者と調査対象者が各一部ずつ持つ。

内分泌攪乱物質曝露を把握するために、血清中、尿中、脂肪組織中の内分泌攪乱物質およびその代謝物の濃度、ダイオキシン等に関係が示唆されている代謝酵素類の遺伝子多型およびそれらのmRNA発言量の測定を行う。後者はこのような遺伝子情報が内分泌攪乱物質やホルモンの代謝や影響を修飾する可能性があるためである。

同意を得られた場合、不妊治療または腹腔内視鏡検査以前の時期に、東京慈恵会医科大学産婦人科医師の一人が、採血（約40ml）と採尿（約30ml）を行う。血清15ml（全血30ml）は血清中ダイオキシン、フラン、コプラナーPCBs、PCB同族体、残存農薬、血清脂質の測定に、血清1.5ml（全血3ml）と血漿1.5ml（全血3ml）は血清あるいは血漿中のホルモン類、植物エストロゲンなどの測定に使用される。血清1ml（全血2ml）と血漿1ml（全血2ml）は凍結保存される。Buffy Coat

は全血5mlから分離され、分析まで凍結保存される。尿15mlはビスフェノールA、フタル酸エステル類、農薬類の分析に使用され、残りの尿15mlは凍結保存される。

血清中ダイオキシン濃度に差がみられた場合に、それを確認する目的で脂肪組織中のダイオキシン量の測定を行う。このために、腹腔鏡検査施行例については、脂肪組織も採取する。腹腔鏡検査は研究目的ではなく、主治医の判断で診断あるいは治療目的で行われるものである。脂肪組織の採取を含む説明と同意は腹腔鏡検査前に行われる。患者が検査の前に同意した場合のみ、脂肪組織が腹腔鏡検査中に採取される。脂肪組織を採取するために再度、腹腔鏡検査が行われることはない。血清、尿、脂肪

組織は、国立がんセンター研究所支所臨床疫学研究部に最長25年後まで保存され、将来の科学進歩が本研究の目的達成を助けると考えられた場合、必要に応じて倫理委員会の承認を得た後に使用される。

採血・採尿と同時期に、プライバシーが守られる場所で、1名のインタビュアーによる面接で対象者に質問票に回答してもらう。インタビュアーは東京慈恵会医科大学産婦人科婦長で、十分な医学的トレーニングを受け、患者のプライバシー保護の知識も十分に持っている。

また、血液および尿採取の性周期における時期を確認するために、治療目的のために記録された調査時期の基礎体温データを収集する。

子宮内膜症の進行度は米国不妊学会の基準に沿って診断し、臨床情報とともに記録する。

### （3）サンプル採取方法

採血は午前中空腹時に、10ml血清用採血管3本、5ml血清用採血管1本、5ml EDTA-2Na採血管1本を行う。速やかに、血清用採血管から血清を分離する。EDTA-2Na採血管からは血漿、Buffy coatを分離する。これらは別に定めるようにそれぞれの容器に分注して、-80℃で保存する。

### （4）調査項目

血清：

ダイオキシン、フラン、コプラナーPCBs、PCB同族体、残存農薬、血清脂質  
Buffy coat：

ダイオキシン等に関係が示唆されている代謝酵素類の遺伝子多型およびそれらのmRNA発言量（CytochromeP450 1B1および1A1、AhRなど）。

血清、血漿：

ホルモン類（LH、FSH、TSH、T3、T4など）植物エストロゲンなど。

尿：

ビスフェノールA、フタル酸エステル類など尿中の内分泌攪乱物質。

農薬類。

その他：

質問票、基礎体温データ

#### (5) 調査期間

調査期間は2年を予定とする。対象者の収集に18ヶ月程度、研究所における測定・分析に3-6ヶ月程度、統計学的解析と論文作成に4ヶ月程度を要する。インタビューとデータ入力、研究参加者の収集と同時に行う。

(倫理面への配慮)

本研究は、日本および米国の倫理委員会で研究が承認され、かつ日本側の研究機関と米国Centers for Disease Control and Preventionの間でProject Assuranceが取り交わされた。また全症例、文書でのInformed Consentを得た。

#### C. 研究結果

2001年2月28日までに84症例うち内膜症群35例、対照群49例を登録した。月平均7.6例の登録率であった。検体採取および問診聴取状況は、内膜症では、血液35/35(100%)、尿35/35(100%)、脂肪組織32/35(91%)、基礎体温表15/35(43%)、質問表34/35(97%)であった。一方対照群では、血液49/49(100%)、尿49/49(100%)、脂肪組織38/49(78%)、質問表49/49(100%)であった。これら検体は、86°Cフリーザーで保存し、質問表は金庫に保管した。腹腔鏡下の内膜症進行期分類の内訳は内膜症群：Ⅱ期5例、Ⅲ期12例、Ⅳ期18例。対照群：Ⅰ期13例、内膜症なし36例であった。

#### D. 考察

対照群、内膜症群とも75例ずつ登録予定であるが、10ヶ月で過半数に達する登録数を得た。月間7例以上の現在のペースで登録が今後も可能と考えられ予定通りに

研究を遂行できるものと期待できる。

アンケート調査は84例中1例のみが拒否したが、高率に聴取が可能であった。脂肪組織の採取率が悪いが、血液中の脂肪で代替が可能であり、内分泌攪乱物質の検討は十分可能と示唆された。

#### E. 結論

不妊症84例(内膜症群35例:対照群49例)が登録され、患者登録は予定通り行なわれている。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Mori K, Hasegawa M, Nishida M, Toma H, Fukuda M, Kubota T, Nagasue N, Yamana H, Hirakawa YSC, Ikeda T, Takasaki K, Oka M, Kameyama M, Toi M, Fujii H, Kitamura M, Murai M, Sasaki H, Ozono S, Makuuchi H, Shimada Y, Onishi Y, Aoyaki S, Mizutani K, Ogawa M, Nakao A, Kinoshita H, Tono T, Imamoto H, Nakashima Y, Manabe T. Expression levels of thymidine phosphorylase and dihydropyrimidine dehydrogenase in various human tumor tissues. International Journal of Oncology 2000;17:33-38.

Watanabe T, Harada N, Sasaki H. Quantitative analysis of mRNA expression of estrone sulfatase in endometrial carcinoma and benign endometrium. Jikeikai Medical Journal 2000;47:121-127.

##### 2. 学会発表

佐々木寛. リンパ節郭清術は開腹か内視鏡