

20020937

厚生労働科学研究研究費補助金
食品・化学物質安全総合研究事業

内分泌かく乱物質 PCB と
子宮体がん発生リスクに関する症例対照研究

平成14年度 総合研究報告書

主任研究者 八重樫伸生 (東北大学大学院医学系研究科)

平成15年4月

目次

I.研究組織

II.総合研究報告書

内分泌かく乱物質 PCB の子宮体がん発生リスクに関する症例対照研究 …………… 1

III.分担研究報告書

1, PCB 曝露と子宮体がん発症に関する疫学の文献的レビュー…………… 6

2, 子宮体がんの高危険因子の抽出 …………… 14

参考資料 1 : 研究プロトコール …………… 25

参考資料 2 : 健康と日常生活についてのおたずね …………… 43

参考資料 3 : 食物摂取頻度調査票 …………… 53

IV.研究成果の刊行に関する一覧表 …………… 69

V.研究成果の刊行物・別刷 …………… 71

研究組織

	氏名	所属（職）
主任研究者	八重樫伸生	東北大学大学院医学系研究科婦人科学（教授）
分担研究者	佐藤 洋	東北大学大学院医学系研究科環境保健学（教授）
	坪野 吉孝	東北大学大学院医学系研究科公衆衛生学（助教授）
	伊藤 潔	東北大学大学院医学系研究科婦人科学（助教授）
	岡村智佳子	東北大学大学院医学系研究科婦人科学（助手）
研究協力者	阿部 遵子	東北大学大学院医学系研究科婦人科学（大学院生）

厚生労働省科学研究補助金（食品・化学物質安全総合研究事業）
総合研究報告書

内分泌かく乱物質 PCB と子宮体がん発生リスクに関する症例対照研究

主任研究者 八重樫伸生（東北大学大学院医学系研究科 婦人科学教授）

研究要旨

内分泌かく乱物質は環境中に微量で長期間存在するのみでなく、人体内に残留性・蓄積性があることから、公衆衛生上解明すべき最重要課題の一つである。中でも polychlorinated biphenyls (PCB) は熱交換媒体や粘着剤、絶縁溶液などの工業用途から一般家庭の家電製品にいたるまで広い用途で長期間にわたって使われてきた。しかも環境残留性と毒性が強いために人の健康に及ぼす影響が懸念されている。特に PCB にはエストロゲン様作用があるために、エストロゲン暴露がリスク因子である乳がんや子宮内膜症、子宮体がんとの関連が議論を呼んでいるが、科学的に質の高い検証は未だ行われていない。

本研究は子宮体がんの発生に関してホルモンや環境要因、栄養素、植物エストロゲンなどを含む危険因子を考慮し、PCB や塩素系農薬のリスク評価を目的とした症例対照研究である。3年計画の初年度にあたる平成14年度は研究開始にあたってまず、文献レビューをおこなった。PCB と内分泌関連がんに関する疫学研究は多くはなく、その中でも子宮体がんに関する報告は欧米人を対象とした2件のみであった。これは同じエストロゲンを危険因子に持つ乳がんと比較してもきわめて少なかった。また予備調査として前年より「生活習慣に関するアンケート調査」と「食物頻度摂取調査票」を用いて子宮体がんの高危険因子の抽出を施行してきたが、今年度はその解析をおこなった。その結果、日本人における子宮体がん罹患の高危険因子は、高年齢、肥満であり、一方経口避妊薬の使用と授乳歴はリスクを低くすることが明らかになった。それらの結果を踏まえて、症例対照研究のプロトコルを作成し、東北大学医学部の倫理委員会による倫理審査を受け、実際の症例対照の収集を開始した。本研究の最終的な目標サンプル数は症例150、対照300程度を見込んでいるが、これまでの参加率は90%を超えており、十分に達成可能な数字であると確認された。

このように本年度は症例対照研究として十分な体制を整備し、研究対象者の登録や検体収集も順調に進んでいることから、当初の3年計画の研究遂行は十分に可能な状況にある。

分担研究者	伊藤潔	・東北大学大学院医学系研究科 婦人科学助教授	
佐藤洋	・東北大学大学院医学系研究科 環境保健学教授	岡村智佳子	・東北大学大学院医学系研究科 婦人科学助手
坪野吉孝	・東北大学大学院医学系研究科 公衆衛生学助教授		

研究協力者

阿部遵子・東北大学大学院医学系研究科
婦人科学大学院生

A. 研究目的

内分泌かく乱化学物質はヒトの健康および生態系に取り返しのつかない重大な悪影響を及ぼす危険性を持ち、環境保健上の重要課題である。健康問題としては 1)女性生殖器系および乳腺への影響（子宮体がん、子宮内膜症、乳がんなど）、2)男性生殖器系への影響（精子数の低下、前立腺がん、尿道下裂など）3)甲状腺系への影響（身体の発育、知能の発達）などの可能性が指摘されている。しかし、これまでの内分泌かく乱化学物質と健康被害に関する報告は欧米の人口集団を対象に行われており、日本人に関する知見は乏しい。

内分泌かく乱化学物質にはダイオキシン、PCB、農薬など極めて多種多様の化学物質が含まれる。特に PCB は安定性と電気絶縁性が非常に高いことから電氣的な用途に使用され、日本では 1972 年に製造中止になるまでの間に推定 5.6 万トンが生産されたといわれている。PCB にはエストロゲン様作用があることから、エストロゲン暴露がリスク因子である乳がんや子宮内膜症、子宮体がんとの関連が議論を呼んでいる。近年欧米から PCB と乳がんに関する大規模な研究が報告されているが、子宮体がんに関する報告は少ない。

子宮体がんは日本人女性に増加傾向が目立つ悪性腫瘍のひとつである。欧米人を対象とした研究では、子宮体がんの危険因子として肥満、少ない妊娠回数、エストロゲン単独のホルモン療法など、エストロゲンの体内レベルに影響を与える要因が考えられている。これらに関連してカロリーの過剰摂取、特に高脂肪食はリスクを高めると考えられている。また、大豆製品の摂取量が多い日本人は欧米人に比べて子宮体がんが少ないことから、植物エストロゲンが生

体内のエストロゲンに拮抗することによって子宮体がんの発生を抑制しているのではないかという意見もある。

本研究では子宮体がん症例 150 例と、それに対して年齢、居住地、農作業従事の有無などの諸条件を合わせた対照 300 例を集積し、血液中の PCB や植物エストロゲンなどを測定する。それぞれに身体状況、既往歴、妊娠出産歴、不妊歴、授乳歴、ホルモン療法や経口避妊薬の使用などを含む 50 項目に及ぶアンケートと食事摂取頻度調査票を使用した調査を行う。これらにより、子宮体がんの発生に関してホルモンや環境要因、栄養素、植物エストロゲンなどを含む危険因子を抽出するとともに、PCB や塩素系農薬の子宮体がんに対するリスク評価をすることが本研究の目的である。

B. 研究方法

本研究は子宮体がん症例と、それに年齢や居住地をマッチングさせた対照のあいだで比較する症例対照研究である。症例、対照の登録期間は 3 年とする。平成 14 年度には登録システムを確立し、実際の登録を開始する。同 15 年度以降も登録を継続し、同 16 年度に結果の解析評価を行う。

PCB と子宮体がん発生リスクに関する症例対照研究

1) 対象の選択と登録 (資料 1)

○症例の登録

2002 年 4 月～2005 年 3 月までに東北大学医学部附属病院にて手術を施行し、病理組織学的に endometrioid adenocarcinoma と診断された者（推定症例数 150 人）。

○対照の登録

同期間内に同施設にて人間ドックを希望受診した女性から、症例 1 人につき対照 2 人登録する。推定対照数は 300 人である。対象者の選別は年齢や居住地などの諸条件を症例と合わせることにする。

2) 血液検査 (資料1)

対象者より血液 30ml を SRL 規定の真空管に採血を行う。PCB はガストロクロマトグラフィで測定する (SRL に委託)。カロテノイド、ビタミン C、ビタミン E、エストロゲン、植物性エストロゲンの血中濃度を測定する。

3) アンケート調査 (資料2)

調査項目：身長、体重、月経歴、妊娠出産歴、授乳歴、経口避妊薬の使用、ホルモン補充療法、子宮内避妊具の使用、不妊歴、既往症、年取、学歴、喫煙歴などについて 50 項目に及ぶ記述式アンケートを施行する。

4) 食物摂取頻度調査票 (FFQ) (資料3)

再現性と妥当性について検証された食品摂取頻度調査票を用いて、141 の食品項目について摂取頻度を調査する。最終年度に栄養素はエネルギー、たんぱく質、脂質、炭水化物、カルシウム、リン、鉄、ナトリウム、カリウム、レチノール、カロテン、ビタミン B1、ビタミン B2、ナイアシン、ビタミン C の摂取量を残差法で補正して求める。

5) 解析方法

症例群と対照群で PCB 曝露量を比較検討する。子宮体がんの発生に関与すると考えられる生活習慣、栄養素、エストロゲンや植物性エストロゲンの血中濃度を交絡要因として補正する。

(倫理面への配慮)

本研究を遂行するにあたり、研究計画書を東北大学医学部倫理委員会に提出しその承諾を得た (平成 14 年 9 月 10 日)。

文献レビュー

文献検索には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](#))を用いた

(Endometrial cancer) AND (PCBs OR organochlorines)のキーワードで文献を検索した。ヒト集団を対象とする疫学研究の原著論文を同定した。

(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。

高危険因子の抽出

症例対照研究のデザインで、予備調査として症例 155 人、対照 (子宮がん検診受診者) 96 人に対し、ホルモンや環境要因などについて 50 項目に及ぶ記述式アンケートと食品摂取頻度調査票を用いて、141 の食品項目について摂取頻度を調査した。

(倫理面への配慮)

文書と口頭で研究説明を行い、研究参加の同意を得た。

C. 研究結果

文献レビューによる PCB と子宮体がん発症に関する現状

これまでに内分泌かく乱物質 PCB と子宮体がん発生についての疫学的な検討は 2 件報告されていた。いずれも欧米人を対象とした人口ベースの症例対照研究であり、PCB を含めた有機塩素系化合物について血清レベルの比較を行ったが、子宮体がんとの有意な関連は認めなかったという報告であった (分担研究報告書 1)。

高危険因子の抽出

日本人における子宮体がん罹患の高危険因子は、高年齢、肥満であり、一方経口避妊薬の使用と授乳歴はリスクを低くすることが明らかになった (分担研究報告書 2)。

PCB と子宮体がん発生リスクに関する症例対照研究

①交付申請時に提出した子宮体がんの高危険因子抽出に関する症例対照研究のプロトコールを再度吟味し、交付額を考慮に入れながら子宮体がんとPCBとの関連性を科学的に検証するために必要十分なプロトコールを作成した。(資料1)

②症例および対照の方々に研究の意義を十分に説明し同意を得ることが最優先課題であった。そこで研究協力者に対する説明文書と同意書を東北大学倫理委員会の指導の下に作成した承諾を得た。

③アンケート調査がスムーズに進むように、アンケート調査を施行するために専任の看護師をひとり訓練した。

④対照は人間ドッグの受診者であるが、実際にはそれら全員に依頼するのではなく年齢や居住地域、職業がマッチしたもののみ依頼することになる。その場合、同じドッグ受診者間で不公平感が出る可能性がある。そこでドッグ受診予定者全員に研究の趣旨を理解させる文書を作成し事前に配布することにした。

⑤人間ドッグを施行する医療機関（東北公済病院、エスエスクリニック）に協力を要請し承諾を得るとともに、現場の職員に本研究の趣旨とプロトコールを十分理解させ協力を得た。

⑥前年度より50項目のアンケート調査を使用して子宮体がんの高危険因子抽出の症例対照研究を行ってきたが、その使用経験を生かした上で本研究にこの調査票を使用するために内容を多少変更した。

⑦食事摂取頻度調査票についても前年度より子宮体がんの高危険因子抽出の研究で使用してきたが、前項と同様に本研究の趣旨に添うように若干の変更を加えて使用することにした。

PCB と子宮体がん発生リスクに関する症例対照研究の登録状況

以上の態勢が整った上で平成14年10月より症例および対照の登録・調査を開始したが、これまで順調に登録が行われ研究がスムーズに遂行されているといえる。さらに症例収集を継続している。(研究参加率90%)

D. 考察

日本人の子宮体がんは欧米諸国と比較して罹患率が低いが、年々増加してきている。我が国における子宮体がんの漸増の原因を探究する意味でも、PCBを含む様々な交絡因子と子宮体がん発生に関する検討は有益な情報をもたらし、国民の健康確保や内分泌かく乱物質対策に資するものと考えられる。しかし本研究のような前方視的な研究にあっては、中途での解析は研究結果に影響する恐れがあるために解析を行ってはならないとされている。そこで結果の統計学的解析は研究計画書にあるように最終年度の最後に行う予定である。

また、予備調査で明らかになった高年齢、肥満などの子宮体がんの危険因子は、現在の日本社会が抱える問題の一面を浮き彫りにしており、本研究の最終結果が保健行政に与える影響は大きいと思われる。

E. 結論

3年計画の初年度であり、かつ解析が最終年度に施行されるため今年度の実績のみからはPCBと子宮体がんの関連性に関する結論を導き出すことはできない。しかし、文献レビューによるエビデンスの検討では内分泌かく乱物質と子宮体がん発生リスクに関する疫学研究は極めて乏しいことがわかった。すなわち、血中エストロゲン濃度、植物性エストロゲン濃度などの交絡要因を

十分考慮した質の高い疫学調査を施行することが、PCB など微量な化学物質の健康への影響を明らかにする上では重要であり、本研究を遂行する社会的意義は大きいと言える。

厚生労働省科学研究補助金（食品・化学物質安全総合研究事業）
分担研究報告書

内分泌かく乱物質PCBと子宮体がんの発生リスクに
関する疫学の文献学的レビュー

研究協力者 阿部遵子（東北大学大学院医学系研究科 婦人科学大学院生）
分担研究者 岡村智佳子（東北大学大学院医学系研究科 婦人科学助手）

研究要旨

有機塩素系化合物等の内分泌かく乱物質とエストロゲン暴露が危険因子とされる子宮体がん、乳がんに関する疫学研究について文献的レビューを行った。子宮体がんに関しての報告は2件あり、両者とも人口ベースの症例対照研究であった。いずれの研究でも内分泌かく乱物質と子宮体がんの因果関係は示唆されなかった。一方、乳がんの疫学研究では数々の報告がなされていたが、その発がん性のリスクに対しては見解の一致はみられないのが現状であった。また、これらの疫学研究では日本人を対象とした報告はなかった。エストロゲン作用を有する内分泌かく乱物質の発がん性を評価するためには信頼性の高い疫学研究を行うことが重要と考えられた。

A. 研究目的

本邦の子宮体がんの年齢調整罹患率は人口10万対4.2（1995年）であり増加傾向にあると推定される。また、近年生活環境に存在する多くの化学物質がホルモン類似作用あるいは拮抗作用をもつことがわかってきた。これらの物質は内分泌かく乱物質と称され、そのいくつかはエストロゲン作用を有すると考えられている。

現在、エストロゲン作用をもった内分泌かく乱物質とエストロゲン暴露が危険因子である乳がんや子宮体がんの関連が議論されているなか、我々は内分泌かく乱物質と子宮体がんの発生リスクに関する疫学研究を開始した。症例対照研究を進めるにあたり、現在の疫学研究の現状を把握すること、および研究の計画を具体化し、研究デザインをより高めることを目的としてこれまでに報告されている疫学研究についての文献的レビューを行った。

B. 研究方法

有機塩素系化合物等の内分泌かく乱物質PCBと子宮体がん発生についての報告を検索した。また、子宮体がんと同様にエストロゲン暴露が危険因子とされる乳がんについても研究デザイン、調査した化合物名、発がんリスクの有無などに的をしぼり比較的近年の症例対照研究を中心に検索を行った。

なお文献検索には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>)を用いた。(Endometrial cancer) AND (PCBs OR organochlorines)のキーワードで文献を検索し、ヒト集団を対象とする疫学研究の原著論文を同定した。

C. 研究結果

検索文献のなかで、1995年に Adami らが「子宮内膜癌は乳癌よりも外因性エストロゲンに対してより強い関連性がある。子宮内膜癌は弱いエストロゲン作用により感受性の高いマーカーであるので今後は子宮内膜癌における研究が重要である。」と述べていた。その後これまでに有機塩素系化合物等の内分泌かく乱物質 PCB と子宮体がん発生についての疫学的な検討は2件報告されていた。いずれも人口ベースの症例対照研究であった（表1を参照）。

1) Sturgeon らは米国の5地域における7つの病院での症例対照研究について1998年に報告している。症例90例、対照90例の人口ベースの研究で1987年から1990年に行われた。PCBを含めた有機塩素系化合物について血清レベルの比較をしている。すなわち、p,p'-DDE, o,p'-DDT, p,p'-DDT, Total PCBs, Betahexachlorocyclohexane, Dieldrin, Hexachlorobenzene, Heptachlor epoxide, Oxychlorane, Trans-nonachlor についての血清レベルを調査した。p,p'-DDT と Dieldrin では子宮内膜癌で有意に血清レベルが高かった。しかし、血清レベルの上昇に従いオッズ比が有意に高くなる化合物は認めなかったと報告している。

2) Weiderpass らが2000年にスウェーデンで行われた人口ベースの症例対照研究についての報告をしている。研究は1996年から1997年にかけて50歳から74歳の女性を対象に症例154例、対照205例で行われた。塩素系殺虫剤やPCB化合物など p,p'-DDT, o,p'-DDT, p,p'-DDE, p,p'-DDD, HCB, Alfa-HCH, Beta-HCH, Gamma HCH, Oxychlorane, Transnonachlor, PCB28, 52, 101, 105, 118, 138, 153, 156, 167, 180, All PCBs, の血清濃度に

つき検討を行ったが子宮内膜癌の発がんリスクは示唆されなかった。

内分泌かく乱物質 PCB と子宮体がん発生についての疫学研究の報告は以上である。

一方、乳がんに関する疫学研究は表2に示すように数々の報告がある。後ろ向きコホート研究、症例対照研究、コホート内症例対照研究が報告されていた。米国、カナダでの研究報告が多く、他はメキシコ、ノルウェー、スウェーデン、デンマーク等の報告があった。内分泌かく乱物質の乳がんの発がんリスクに関してはリスクありと結論づけている報告もみられた。1999年、Dorgan は一部の化合物（HCB）で、また1998年に Moysich は total PCB、PCB ピーク数、中程度塩素化 PCBs で有意なリスクの上昇を認めている。Moysich は1999年に PCBs の高濃度暴露群、かつ CYP1A1 遺伝子多型キャリアーでの有意なリスク上昇を報告した。2000年、米国での白人、黒人における研究で Millikan は黒人でのリスク上昇を観察している。このほか、1993年および2000年の Wolff、1998年の Hoyer、1998年の Liljegren、2000年の Romieu でリスクを指摘する報告がなされている。最近では2002年にカナダの Demers が PCB99, PCB118, PCB156 での乳がんの発がんとの関連を報告している。しかし、その一方では内分泌かく乱物質の乳がんの発がんリスクに関して否定的な報告も少なくない。現在のところ、内分泌かく乱物質と乳がんの発生の因果関係については見解の一致は得られていないのが実状であった。

また、子宮体がん、乳がんともに日本人を対象に行われた報告はなかった。

D. 考察

エストロゲン作用をもった内分泌かく乱物質とエストロゲン暴露が危険因子である乳がんや子宮体がんの関連が問題となって

いるものの現在のところ、発がんリスクに関しては意見の一致をみないといえる。子宮体がんでの疫学研究は報告も少なく、内分泌かく乱物質が子宮体がんの発がんリスクを高めるかについての評価は困難と思われる。内分泌かく乱物質とエストロゲン暴露が危険因子とされるがんとその因果関係を実証するためにはより信頼性の高い研究デザインでの疫学研究が求められているといえよう。また日本人を対象とした疫学研究の報告は皆無であり、日本人におけるPCBなど有機塩素系化合物の暴露の実態も明確でないのが現状である。日本人は固有の食文化を有することから本邦における独自の疫学研究が必要と考えられる。

E. 結論

内分泌かく乱物質とエストロゲン暴露が危険因子である乳がんや子宮体がんに関する疫学研究のレビューを行ったが、発がんリスクについては未だ意見の一致をみないのが現状である。子宮体がんでの疫学研究は特に報告が少なく、現時点で発がんのリスクを評価するのは困難と思われた。今後、子宮体がんに関してはその発生のリスクとなる交絡要因も十分に考慮に入れたうえで、より信頼性の高い疫学研究を行う必要性があると思われた。

F. 参考文献：

<子宮体がん>

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. 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.
 3. 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.
- ##### <乳がん>
1. Dorgan JF, Brock JW, Rothman N, Needham LL, Miller R, Stephenson HE, Jr., Schussler N, Taylor PR. Serum organochlorine pesticides and PCBs and breast cancer risk: results from a prospective analysis(USA). *Cancer Causes Control*;1999;10(1):1-11
 2. Hunter DJ, Hankinson SE, Laden F, Colditz GA, Manson JE, Willett WC, Speizer FE, Wolff MS. Plasma organochlorine levels and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 1997; 337(189):1253-8.
 3. Ward EM, Schulte P, Grajewski B, Andersen A, Patterson DG, Jr., Turner W, Jellum E, Deddens JA, Friedland J, Roeleveld N, waters M, Bulter MA, DiPietro E, Needham LL. Serum organochlorine levels and breast cancer : a nested case-control study of Norwegian woman. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9(12):1357-67.
 4. Wolff MS, Zeleniuch-jacquotte A, Dubin N, Toniolo P. Risk of breast cancer and organochlorine exposure. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9 (3):271-7
 5. Moysich KB, Ambrosone CB, Vena JE, Shields PG, Mendola P, Kostyniak P, Greizerstein H, Graham S, Marshall JR, Schisterman EF, Freudenheim JL. Environmental organochlorine exposure and postmenopausal breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998;7 (3): 181-8
 6. Moysich KB, Shields PG, Freudenheim JL, Schisterman EF, Vena JE, Kostyniak P,

- Greizerstein H, Marshall JR, Graham S, Ambrosone CB. Polychlorinated biphenyls, cytochrome P4501A1 polymorphism, and postmenopausal breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999;8(1):41-4.
7. Aronson KJ, Miller AB, Woolcott CG, Sterns EE, McCready DR, Lickley LA, Fish EB, Hiraki GY, Holloway C, Ross T, Hanna WM, SenGupta SK, Weber JP. Breast adipose tissue concentrations of polychlorinated biphenyls and other organochlorines and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9(1):55-63.
 8. Millikan R, De Voto E, Duell EJ, Tse CK, Svaitz DA, Beach J, Edmiston S, Jackson S, Newman B. Dichlorodiphenyldichloroethane, polychlorinated biphenyls, and breast cancer among African-American and white in North Carolina. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9(11):1233-40.
 9. Hoyer AP, Jorgensen T, Grandjean P. Organochlorine exposure and breast cancer survival. *J Clin Epidemiol* 2000; 53(3):323-30
 10. Helzlsouer KJ, Alberg AJ, Huang HY, Hoffman SC, Strickland PT, Brock JW, Burse VW, Needham LL, Bell DA, Lavigne JA, Yager JD, Comstock GW. Serum concentrations of organochlorine compounds and the subsequent development of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999;8(6):525-32.
 11. Hoyer AP, Jorgensen T, Brock JW, Hartvig HB. Organochlorine exposure and risk of breast cancer.
 12. Laden F, Hankinson SE, Wolff MS, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Hunter CJ. Plasma organochlorine levels and the risk of breast cancer: an extended follow-up in the Nurses' Health Study. *Int J Cancer* 2001; 91(4):568-74.
 13. 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(8):648-52.
 14. Aschengrau A, Coogan PF, Quinn M, Cashins LJ. Occupational exposure to estrogenic chemicals and the occurrence of breast cancer: an exploratory analysis. *Am J Ind Med* 1998;34(1):6-14
 15. Liljegren G, Hardell L, Lindstrom G, Dahl P, Magnuson A. Case-control study on breast cancer and adipose tissue concentrations of congener specific polychlorinated biphenyls, DDE and hexachlorobenzene. *Eur J Cancer Prev* 1998;7(2):135-40.
 16. Wolff MS, Berkowitz GS, Brower S, Senie R, Bleiweiss IJ, Tartter P, Pace B, Roy N, Wallenstein S, Weston A. Organochlorine exposures and breast cancer risk in New York City women. *Environ Res* 2000;84(2): 151-61.
 17. Romieu I, Hernandez-Avila M, Lazcano-Ponce E, Weber JP, Dewailly E. Breast cancer, lactation history, and serum organochlorines. *Am J Epidemiol* 2000;152(4):363-70.
 18. Laden F, Collman G, Iwamoto K, Alberg AJ, Berkowitz GS, Freudenheim JL, Hankinson SE, Helzlsouer KJ, Holford TR, Huang HY, Moysich KB, Tessari JD, Wolff MS, Zheng T, Hunter DJ. 1,1-Dichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)ethylene and polychlorinated biphenyls and breast cancer: combined analysis of five U.S.

- studies. *J Natl Cancer Inst* 2001;93(10):768-76.
19. Demers A, Ayotte P, Brisson J, Dodin S, Robert J, Dewailly E. Risk and aggressiveness of breast cancer in relation to plasma organochlorine concentrations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9(2):161-6.
 20. Gammon MD, Wolff MS, Neugut Ai, Eng SM, Teitelbaum SL, Britton JA, Terry MB, Levin B, Stellman SD, Kabat GC, Hatch M, Senie R, Berkowitz G, Bradlow HL, Garbowski G, Maffeo C, Montalvan P, Kemeny M, Citron M, Schnabel F, Schuss A, Hajdu S, Vinceguerra V, Niguidula N, Ireland K, Santella RM. Environmental toxins and breast cancer on Long Island. II. Organochlorine compound levels in blood. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002 Aug;11(8):686-97.
 21. Lopez-Carrillo L, Lopez-Cervantes M, Torres-Sanchez L, Blair A, Cebrian ME, Garcia RM. Serum levels of beta-hexachlorocyclohexane, hexachlorobenzene and polychlorinated biphenyls and breast cancer in Mexican woman. *Eur J Cancer Prev* 2002 Apr;11(2):129-35.
 22. Demers A, Ayotte P, Brisson J, Dodin S, Robert J, Dewailly E. Plasma concentrations of polychlorinated biphenyls and risk of breast cancer: a congener-specific analysis. *Am J Epidemiol* 2002 Apr 1;155(7):629-35.
 23. Woolcott CG, Aronson KJ, Hanna WM, SenGupta SK, McCready DR, Sterns EE, Miller AB. Organochlorines and breast cancer risk by receptor status, tumor size, and grade (Canada). *Cancer Cases Control*. 2001 Jun; 12(5):395-404.

表2. 乳がんと内分泌かく乱物質に関する文献

報告者	発表年	対象・研究デザイン	地域	化学物質	結果	発がんリスク
Dorgan	1999	コホート内 血清バンクドナー7224人 1977-1987(9.5年)		total DDT p,p'-DDT P,p'-DDE Beta-HCH Dieldrin HCB	p=0.05	あり
Hunter	1997	nurse's health study コホートP:case372人 control372人	米国	DDE PCBs		なし
Ward	2000	血清バンクドナー コホートP:case150人 control150人	ノルウェー	BetaHCH heptachlor epoxide trans-nonachlor DDE DDT PCB		なし
Wolf	2000	コホート内 Woman's health study 健康女性14275人 1985-1991 case148-control295	米国ニューヨーク	DDE PCBs		なし
Moysich	1998	1966-1991 閉経後 病院ベース case 154人 control 192人 授乳経験あり(case 85-control 106) 授乳経験なし(case 46-control 61)	米国WesternNY	DDE HCB mirex total PCBs PCBビーク数 中程度塩素化PCBs 高塩素化PCBs		あり total PCBs、PCBビーク数、中程度塩素化PCBsで有意差あり
Moysich	1999	閉経後白人のcase-control 933名の対象者の一部 病院ベース case 154-control 191	米国WesternNY	PCBs		あり 高塩素化塩素化PCB(CYP1A1遺伝子多型(exon7) キャリアーで有意差あり
Milikan	2000	人口ベース 白人 case 456-control 369 黒人 case 292-control 270	米国ノースカロライナ州	DDE PCB		黒人でリスクあり
Hoyer	2000	Copenhagen city Heart Study 10317人 1976年- 2.5-8.0歳	デンマーク	Beta-HCH total PCBs congener 118 138 153 180 total DDT p,p'-DDT p,p'-DDE	0.02	あり

報告者	報告年	対象国	対象・研究デザイン	地域	化学物質	結果	発がんリスク
Aronson	2000	カナダ	研究デザイン カナダ、オンタリオ	橋樑ベース case 217-control 213 肺がん症例	PCB153 PCB99 PCB105 PCB118 PCB138 PCB153 PCB156 PCB170 PCB180 PCB183 PCB187 Arochlor1260 p,p'-DDE p,p'-DDT cis-nonachlor trans-nonachlor oxychlorodane HCB mirex Beta-HCH total DDE total PCB 血清脂質中濃度の平均値		あり
Mezissouer	1999	米国		CLUE1 25802名 1974年 サンプルリング CLUE2 32892名 1989年 サンプルリング 1994年まで追跡 コホート内 CLUE1 235/235 CLUE2 105/105			なし
Hoyer	1998	デンマーク		Copenhagen city Heart Study 7712名 268名がMMK コホート内 case 24 0-control 477	total PCB total DDT DDE HCH Dieldrin 血清中脂肪調整レベル	0.01	あり
Laden	2001	米国	カリフォルニア州	Nurse's Health Study コホート内 case 381-control 381	DDE total PCBs PCB118 PCB138 PCB153 PCB180 血清平均値		なし
Wolf	1993	米国		Woman's Health Study 対象者 (14290名) の一部	DDE PCBs		あり

報告者	報告年	対象・研究デザイン	地域	化学物質	結果	発がんリスク	
Aschengrau	1998	対象・研究デザイン 米国マサチューセッツ	人口ベース 5つのCape cod town 1993-1986年に診断された乳がん患者の職業から case 261-control 753 職業物質は職業から	化学物質 外傷性エストロゲン methoxychlor endosulfan PCB 4-sec-butylphenol 4-tert- 4-hydroxybiphenyl nonylphenol 4-octylphenol butylbenzylphthalate BHA bisphenolA 全非コプラナーPCB	3.3	あり	閉経後のエストロゲンレセプター陽性例のみで PCB77、HCBでリスクあり
Ljeregren	1998	スクエエテン	癌患者 ひとつの病院 1993-1995年 深溝癌 43. 急性疾患35	PCB77 PCB126 PCB169 DDE HCB 脂肪組織中濃度	7.1		
Wolff	2000	米国	癌患者 case 175-control 355	DDE DDT DDT(脂肪調整なし) HPCB LPCB trans-nonachlor 全体・閉経前・閉経後		あり	DDTでリスクあり
Romieu	2000	メキシコ	癌患者、人口ベース case 120-control 126	DDE DDT	全体DDE: 0.02 閉経DDE: 0.03	あり	
Laden	2001	北米	白人、5つの研究のプール分析 case 1400-control 1642	PCBs DDE		なし	
Demers	2000	カナダ	癌患者ベースと人口ベース case 315-control 219 (癌患者ベース)・307(人口ベース)	beta HCH DDT oxychlorane trans-nonachlor PCB153		なし	
Gammon	2002	米国	人口ベース case 646-control 429	p,p'-bis DDE chlordane dieldrin PCB congeners		なし	
Lopez-Camillo	2002	メキシコ	癌患者ベース case 95-control 95	beta HCH HCB PCBs		なし	

報告者	報告年	対象・研究デザイン	物質	化学物質	結果	発がんリスク	結果
Demers	2002	カナダ 対象・研究デザイン	case314-control523	PCB28 PCB52 PCB99 PCB101 PCB105 PCB118 PCB128 PCB138 PCB153 PCB156 PCB170 PCB180 PCB183 PCB187	p=0.02 p=0.03 p=0.006	あり	
Woolcott	2001	カナダ	case217-control213	PCB99 PCB138 PCB153 PCB156 PCB170 PCB180 PCB183 PCB187 totalPCB DDE DDT cis-Nonachlor trans-Nonachlor HCB beta-HCH		なし	ER;negativeの乳癌患者の方がPCB/DDEで高値を示す

子宮体がんの高危険因子に関する症例対照研究

分担研究者 岡村智佳子（東北大学大学院医学系研究科 婦人科学助手）

研究要旨

内分泌かく乱物質と子宮体がんの発生リスクに関する疫学調査を開始しているが、PCB や農薬などの影響を独立した因子として評価するためには、子宮体がんの発生に関わるその他の高危険因子で補正する必要がある。

本研究は症例対照研究のデザインで症例収集期間の3年間で、ケース155人、コントロール（子宮がん検診受診者）96人を収集して行われた。高危険因子は年齢、肥満であり、経口避妊薬の使用と授乳歴はリスクを低くすることが明らかになった。

A. 研究目的

我が国における子宮体がんはここ子宮体がんの罹患率は、わが国では欧米諸国に比べて低率であるとされていたが、近年上昇傾向にある。がん・統計白書によると、1977年の子宮体がんの年齢調整罹患率は1.6(人口10万対)だったが1997年には5.7(人口10万対)へと増加している¹⁾。また、日本産科婦人科学会腫瘍委員会の集計では子宮がん全体に占める子宮体がんの割合は1970年代には10%、1980年代には20%、1990年代以降の現在においては30%を占めるほどになっている²⁾。

子宮体がんの危険因子に関しては従来より、エストロゲン刺激と関連した様々な危険因子が指摘されているが、日本人を対象にした疫学研究は数少なく、日本における子宮体がんの増加要因として、食生活をはじめとした、ライフスタイルの欧米化、高齢者の人口増加、少産、少子の傾向などがあげられるが、詳細については不明である。子宮体がんの危険因子を明らかにし、それらを考慮して予防や早期診断に繋げることが望まれている。

B. 研究方法

本研究は子宮体がん症例と対照のあいだで比較する症例対照研究である。

1) 症例の登録

1998年4月～2000年12月までに東北大学医学部附属病院、北里大学医学部附属病院、慶応義塾大学医学部附属病院にて手術を施行し、病理組織学的に endometrioid adenocarcinoma と診断された者155人。

2) 対照の登録

同期間内に同施設にて子宮がん検診を希望受診した女性96人。

研究対象者に以下の調査を実施した。

2) アンケート調査

調査項目：身長、体重、月経歴、妊娠出産歴、授乳歴、経口避妊薬の使用、ホルモン補充療法、子宮内避妊具の使用、不妊歴、既往症、年収、学歴、喫煙歴などについて50項目に及ぶ記述式アンケートを施行した。

3) 食事摂取頻度調査票 (FFQ)

再現性と妥当性について検証された食品摂取頻度調査票を用いて、141の食品項目について摂取頻度を調査した。栄養素はエネルギー

ギー、たんぱく質、脂質、炭水化物、カルシウム、リン、鉄、ナトリウム、カリウム、レチノール、カロテン、ビタミン B1、ビタミン B2、ナイアシン、ビタミン C の摂取量を残差法で補正して求めた。

4) 解析

症例群と対照群で子宮体がんの発生に関与すると考えられる生活習慣、栄養素についてオッズ比を求めた。解析には SAS/STAT のソフトウェア PHREG を用いた。

C. 研究結果

両群の平均年齢は症例 56.1 歳、外来群 49.5 歳であった。進行期分類 (FIGO ; 1988) による Stage 別と分化度は I 期は 104 例 (Grade 1 (高分化) : 77 例、Grade 2 (中分化) : 16 例、Grade 3 (低分化) : 10 例) であった。II 期は 14 例 (Grade1 : 11 例、Grade2 : 1 例、Grade3 : 2 例)、III 期 33 例 (Grade1 : 18 例、Grade2 : 6 例、Grade3 : 9 例)、IV 期は 4 例 (Grade1 : 2 例、Grade2 : 0 例、Grade3 : 2 例) であった。

独立した危険因子は高齢と BMI が高いことであり、経口避妊薬の使用と授乳歴はリスクを低くすることが明らかになった。年齢に関しては 45 才未満を 1.0 とすると、45-55 才、55-65 才、65 才以上のオッズ比は 7.64, 7.28, 9.83 であり trend では統計学的に有意に増加していた ($p=0.0001$)。

BMI に関しては、20.04 未満を 1.0 とすると、21.64-23.92、23.93 以上のオッズ比は 1.62, 2.25 であり trend では統計学的に有意に増加していた ($p=0.03$)。

経口避妊薬の使用に関しては、服用したことがある場合はない場合にくらべてオッズ比が 0.2 (95%信頼区間 0.052-0.76) と低くなり統計学的に有意にリスクが低下していた ($p=0.018$)。また、服用期間は 2 年以上では服用したことがない場合にくらべてオ

ッズ比は 0.11 (95%信頼区間 0.01-1.00) と 10 分の 1 まで低下し統計学的に有意にであった ($p=0.05$)。

授乳歴に関しては、授乳したことがある場合はない場合にくらべてオッズ比が 0.46 (95%信頼区間 0.23-0.88) と低くなり統計学的に有意にリスクが低下していた ($p=0.019$)。また、授乳期間が 1 年以上の場合は授乳したことがない場合にくらべてオッズ比は 0.36 (95%信頼区間 0.17-0.76) と低下し統計学的に有意にであった ($p=0.013$)。また、初回授乳からの期間を検討したところ経過年数が多いほど、リスクは上昇した。1-20 年を 1.0 とすると 20-30 年、30-40 年、40 年以上ではそれぞれオッズ比は 11.3、12.1、16.4 となっており trend も統計学的に有意さを認め、上昇していた ($p=0.007$)。

栄養素に関する検討では Calcium では一番多く摂取した群でオッズ比が 0.26 (95%信頼区間 0.11-0.59) と低下し統計学的に有意であった ($p=0.003$)。Phosphorus では一番多く摂取した群でオッズ比が 0.33 (95%信頼区間 0.15-0.76) と低下し統計学的に有意であった ($p=0.01$)。

D. 考察

我が国の報告では肥満はリスク因子にならないという報告もある³⁾が、世界的には BMI が高いことは高危険因子としてこれまでも数多くの報告がある。特に体幹部の肥満や思春期の肥満のリスクが高いとする報告もある。今回は BMI が上昇すればするほどリスクが有意に上昇することがみられ、これまでの緒家の報告と一致した結果が得られた。肥満と子宮体がんのリスクについてのメカニズムはエストロゲン代謝の変化、脂肪細胞でのアロマターゼによるアンドロステンジオンからエストロンへの転換の増加、肥満による性ホルモン結合グロブリン濃度の低下などにより、unopposed