

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

内分泌かく乱化学物質の健康影響に関する
疫学研究

(H14－食品・化学－015)
平成15年度 総括・分担研究報告書

主任研究者

津 金 昌一郎 国立がんセンター研究所支所

分担研究者

高 橋 謙 産業医科大学産業生態科学研究所
加 藤 貴 彦 宮崎大学医学部
坪 野 吉 孝 東北大学大学院医学研究科
花 岡 知 之 国立がんセンター研究所支所

平成16(2004)年4月

目次

I. 総括研究報告書

内分泌かく乱化学物質の健康影響に関する疫学研究 津金昌一郎	————	1
----------------------------------	------	---

II. 分担研究報告書

1. 健康影響に関する疫学研究の総括、子宮内膜症症例 対照研究、コホート内症例対照研究 津金昌一郎	————	17
---	------	----

2. 職業性曝露による健康影響に関する疫学研究 高橋 謙	————	27
---------------------------------	------	----

3. 疫学研究における個人の素因 の評価に関する研究 加藤 貴彦	————	36
--	------	----

4. 乳癌の症例対照研究 花岡 知之	————	51
-----------------------	------	----

5. 健康影響に関する疫学研究の文献的検討 坪野 吉孝	————	59
--------------------------------	------	----

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	————	142
---------------------	------	-----

IV. 研究成果の刊行物・別刷	————	143
-----------------	------	-----

厚生労働科学研究費補助金(食品・化学物質安全総合研究事業)
総括研究報告書

内分泌かく乱化学物質の健康影響に関する疫学研究

主任研究者 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）の曝露が人の健康影響（生殖器系及び乳腺の悪性新生物、子宮内膜症、体内ホルモン環境への影響）と関連するか否かを疫学研究で検討する。平成15年度は、EDCと乳癌との関連を検証するために、既存の前向きコホート研究において収集された保存生体試料を用いた乳癌のコホート内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ついて倫理審査委員会の承認を得た後に、対照者の選択をマッチング条件に基づいて行い、また、血中ホルモン類への長期保存の影響についての検討を開始した。さらに、平成13年度より開始した乳癌の多施設症例対照研究における症例および対照の収集を継続し、平成16年2月までに有効症例305例を収集した。子宮内膜症とEDCの関連を調べるために、症例（腹腔鏡検査でStage II以上）と対照（Stage I以下）について、血清中のダイオキシン類、PCB類、有機塩素系農薬類、尿中のイソフラボノイド、ビスフェノールA、および関連が予想される遺伝子多型など、と子宮内膜症リスクとの関連を詳細に検討した。有機塩素系化合物の総TEQの最も低い4分位群に対する最も高い4分位群のオッズ比は0.41（95%信頼区間（CI）0.14～1.27）であった。また、血清中有機塩素系化合物濃度と魚の摂取頻度に関連がみられた。イソフラボノイドの尿中濃度の最も低い4分位群に対する最も高い4分位群のオッズ比は、ダイゼイン0.3（95%CI 0.1～0.8）、ゲニステイン0.3（95%CI 0.1～0.9）、グリシテイン0.9（95%CI 0.3～2.5）、総イソフラボノイド0.4（95%CI 0.1～1.0）であった。尿中ビスフェノールA量の最も低い3分位群に対する最も高い3分位群のオッズ比は0.7（95%CI 0.3～1.7）で有意な関連はみられなかった。ERβAlu Iの遺伝子多型においてオッズ比が0.35倍と有意に低下していた。成人男性の生殖系への影響に関しては、昨年度に引き続いて化学物質の職業性曝露の影響に関連する疫学知見の文献的検討を行った。また、ビスフェノールAとフタル酸エステル類の男性内分泌系への影響を検証するための職域曝露集団（ビスフェノールAおよび関連する樹脂の曝露者57名、フタル酸エステル類曝露者112名、対照者134名）での横断面研究を、倫理審査委員会の承認を得た後に開始し、質問票調査、採尿、採血を行った。EDCに関する国民への情報提供に資する目的で、平成13年度に厚生労働省内分泌かく乱化学物質の健康影響に関する検討会・曝露疫学等調査作業班・疫学サブ班が刊行した報告書以降に出版された、ヒト健康影響に関する疫学原著論文80件を同定し、その内容を要約したデータベースを作成し、国立がんセンターがん予防・検診研究センター予防研究部のウェブサイト上で公開した（<http://epi.ncc.go.jp/> およびミラーサイトとして <http://www2.ttcn.ne.jp/~epidemiology>）。

分担研究者

高橋 謙・産業医科大学産業生態科学
研究所・環境疫学・教授
加藤貴彦・宮崎大学医学部・衛生公衆
衛生学・教授
坪野吉孝・東北大学大学院医学研究
科・公衆衛生学・助教授
花岡知之・国立がんセンター研究所支
所・臨床疫学研究部・室長

研究協力者

春日好雄・厚生連長野松代総合病院・
外科部長
横山史朗・長野赤十字病院・外科部長
小沼 博・長野赤十字病院・外科副部
長
西村秀紀・長野市民病院・外科部長
中尾裕之・宮崎大学医学部・衛生公衆
衛生学講座・助手
土谷雅紀・宮崎大学医学部・衛生公衆
衛生学講座

A. 研究目的

内分泌かく乱化学物質(EDC)の曝露が、人の健康影響(生殖器系及び乳腺の悪性新生物、子宮内膜症、体内ホルモン環境への影響)と関連するか否かを疫学研究で検討することを目的とする。生殖器系及び乳腺の悪性新生物とEDC曝露との関連については症例対照研究および既存の前向きコホート研究(厚生労働省多目的コホート研究)において収集された保存生体試料を用いたコホート内症例対照研究で検証する。子宮内膜症とEDC曝露との関連については、既に収集した症例について横断面的に検証する。体内ホルモン環境への影響については、職域でEDCに曝露されている集団を対象とした横断面研究で検証する。また、11年度から続けている疫学研究の文献的検討について情報公開を行う。

B. 研究方法

1. EDCの人の健康影響に関する疫学研究

(1) EDC曝露とその健康影響に関するコホート内症例対照研究

(1-1) EDCの曝露評価に関する基礎検討

生体サンプル中のフタル酸エステル類の分析法について、高速液体クロマトグラフ質量分析器による検討を行う。

有機フッ素系化合物(Perfluorooctane sulfonate: PFOS、Perfluorooctanoate: PFOA、Perfluorooctane sulfonylamide: PFO SA)の血漿中濃度を、本コホート研究の妥当性研究の対象者について測定する。1994年から1997年にかけて採血されたコホート研究の11地域の各約30名、合計272名の地域住民男性の匿名化した血漿サンプルを試料とした。分析は、オンライン前処理-LC-MS法を用いた(倫理面への配慮)

分析法の検討については、基礎検討のため、生体サンプルは利用しない。

有機フッ素系化合物の分析については、サンプルを匿名化して分析を行う。個人情報については、厚生労働省多目的コホート研究・個人情報保護安全管理措置マニュアルに准じて、研究対象者に危険・不利益が及ばないように厳格に管理する。解析は、個人識別情報を外したデータを用いて集団として統計的な解析を行う。

(1-2) 乳癌のコホート内症例対照研究

(1-2-1) 対象者

岩手県二戸、秋田県横手、長野県佐久、沖縄県中部(以上、1990年開始のコホートⅠ)、茨城県水戸、新潟県柏崎、高知県中央東、長崎県上五島、沖縄県宮古、大阪府吹田市(以上、1993年開始のコホートⅡ)の10保健所管内に研究開始時点に在住していた女性の地域住民67520人(40~69歳)のうち、ベースライン調査の質問票に回答しかつ血液検体の提供のあった者から、追跡開

始後に判明した不適格者(外国人、調査開始前の転出者、対象年齢外の者、重複登録者)、乳がんまたは卵巣嚢腫の既往がある者を除外した24227人が研究対象者である。

本研究の症例は、ベースライン調査後から2001年12月31日末までの追跡期間中に組織学的に診断された初発の乳がん患者のうち、ベースライン調査の質問票に回答かつ血液検体の提供のあった131人(コホートⅠ:87人、コホートⅡ:44人)である。対照は、研究対象者24227人のうち症例の乳がん発症日(診断日)の時点で乳がんにかかっている者から、症例と年齢が±3歳以内、管轄保健所が一致、市部または郡部在住が一致、採血年月日が±90日以内、採血時間が±3時間以内、空腹時間が±3時間以内、閉経状況が一致する条件でマッチングし、条件にあう対象者の中からさらに無作為に2名を選び対照とする。

(1-2-2) 調査方法

これまでにベースライン調査(生活習慣アンケート調査、血液の採取・保存)およびフォローアップ調査(異動、死亡、疾病罹患の把握)を実施してきた。

(1-2-3) 測定対象物質

血漿中のイソフラボノイド、ビスフェノールA、フタル酸エステル類。血漿中エストロジオール、性ホルモン結合グロブリン。

(1-2-4) 解析方法

測定対象物質の暴露量による乳がん罹患リスク(相対危険度)をConditional logistic modelを用いて検討する。必要に応じて多変量解析を行い、交絡要因を調整する。また、期間(採血時期から乳がん発症まで)で層別化した解析を行う。

(倫理面への配慮)

研究プロトコルは、国立がんセンター倫理審査委員会により平成13年5月22日に承認された。

研究計画全体については国立がんセンター倫理審査委員会に平成13年10月18日

に承認されている。また、パンフレットやニュースレター、インターネット・ホームページを通じて、具体的方法などについて研究対象者個人および広く社会に広報している。血液検体については主として1990年から1994年にかけてすでに収集されているが、対象者に対してすべての地域で説明文書の個別配布、保健所職員による口頭説明、あるいは説明文書の掲示もしくは配布によって説明を行った。一部地域(秋田横手、沖縄石川、大阪吹田)は同意書を用いて被験者本人の署名を得た。他の地域でも口頭による同意は受けている。

追跡調査によって収集される死亡・住所異動・疾病罹患などの個人情報や既に収集されている生活習慣・健康診査・血液などの個人情報については、厚生労働省多目的コホート研究班・個人情報保護安全管理措置マニュアルに従って、コホート研究対象者に危険・不利益が及ばないように厳格に管理する。解析は、個人識別情報を外したデータを用いて集団として統計的な解析を行う。

(2) 乳癌の症例対照研究

乳癌とEDCとの関連を解明するために、12年度に倫理審査を受けたプロトコルにしたがって、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4病院(長野松代総合病院、長野赤十字病院、長野市民病院、北信総合病院)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)と居住地域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分析し、乳癌発生とEDCとの関連について検討を行う。

症例収集数を増やすために、本年度より新たに一病院を加え、症例収集期間を延長

することとした。

(倫理面への配慮)

研究計画について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日に承認されている。全研究対象者に文書と口頭で研究の説明を行い、文書により研究参加の同意を得た。本年度に改訂したプロトコールについては、平成15年7月23日に国立がんセンター倫理審査委員会に承認された。

(3) 子宮内膜症の断面研究(症例対照研究)

(3-1) 調査対象者および調査方法

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た、不妊症治療を目的として受診した20～45歳の未経産婦で、腹腔鏡検査を行った全員を把握、登録し、研究参加に同意した者を研究対象者とした。症例は、腹腔鏡検査によって子宮内膜症Stage II以上(AFS1985の基準に従う)と診断された者であり、ただし、妊娠3ヶ月以上の妊娠経験者は除いた。対照例は、腹腔鏡検査によって子宮内膜症Stage I以下と診断された者とした。ただし、この場合も妊娠3ヶ月以上の妊娠経験者は除いた。出産と授乳は内分泌系に影響をおよぼすため、対象者についても出産と授乳の経験がないことを条件とした。

不妊治療または腹腔内視鏡検査以前の時期に採血(約40 mL)と採尿(約30 mL)を行った。採血・採尿と同時期に面接による質問票調査を行った。

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、腹腔鏡下に脂肪組織も採取した。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り、脂肪組織の採取を含む説明と同意は腹腔鏡検査前に行った。患者が検査の前に同意した場合のみ、脂肪組織を腹腔鏡検査中に

採取した。

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、患者が検査の前に同意した場合に収集した。

(3-2) ダイオキシン類、ポリ塩化ビニル類、有機塩素系農薬類、イソフラボノイド、ビスフェノールAに関する検討

ダイオキシン類(PCDDs/PCDFs/cPCBs)22種類、ポリ塩化ビニル(PCB)36種類、有機塩素系農薬11種の内訳と分析方法については、14年度に報告したとおりである。

尿中イソフラボノイド(ダイゼイン、ゲニステイン、グリシテイン、イコール)とビスフェノールAの分析は高速液体クロマトグラフィー電気化学検出器で行った。子宮内膜症の罹患リスク(オッズ比)はロジスティック回帰分析によって算出した。

(3-3) 子宮内膜症発症における個人差の要因に関する検討

末梢白血球より、ゲノムDNAを抽出し、遺伝子多型をPCR-RFLP法にて分析した。子宮内膜症の罹患リスク(オッズ比)はロジスティック回帰分析によって算出した。

子宮内膜症発症における個人差と遺伝要因の関連性、および有機塩素系化合物に対する個人の感受性については、エストロゲンの分解に関与する酵素の遺伝子多型、Cytochrome P450 (CYP) 1A1 (Ile-Val多型、Map I 多型)、CYP1B1 (Codon432多型)、Catechol-o-methyl-transferase (COMT、Val-Met多型)、Glutathione S-transferase (GST) M1 (欠損型多型)、GSTT1 (欠損型多型)、エストロゲン合成に関与する酵素の遺伝子多型、CYP17 (MspA I 多型)、エストロゲンレセプター (ER)のER α (Pvu II 多型、Xba I 多型)、ER β (Rsa I 多型)、を解析対象とした。

さらに、対象者を子宮内膜症による不妊症群と子宮内膜症以外の機序による不妊症群の

2つに分け、女性不妊症と有機塩素系化合物との関連性についても検討を行った。その際には、不妊の原因が男性側に認められるものは解析から除外した。

(倫理面への配慮)

本研究は、日本および米国の関連4施設(東京慈恵会医科大学、国立がんセンター、国立環境研究所、米国疾病管理予防センター)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の間でProject Assuranceが取り交わされた。また全研究対象者に文書と口頭で研究の説明を行い、文書により研究参加の同意を得た。

(4) 職域集団での横断面研究

(4-1) EDCの職業性曝露による成人男性の生殖系への影響に関する総説研究

PUBMED(MEDLINE)を利用し、職業性曝露、男性生殖機能・がん等に関するMeSHキーワードを組み合わせて文献検索を行った。検索段階では1990年以降の和英両論文を採用したが、原文の引用文献リストからそれ以前の重要論文については個別に抽出した。なお、現時点ではMeSHキーワードとしてEndocrine Disruptor / Endocrine Disrupting Chemicals等は採用されていない。リストアップした約200文献の抄録・書誌事項から、最終的に103文献を総説に採用した。

男性生殖影響の生物学的エンドポイントとして想定され、かつ報告実績のある1)生殖系臓器のがん; 2)内分泌系(ホルモン)影響; 3)生殖機能; 4)次世代影響に分類して、各知見をまとめた。

(倫理面への配慮)

該当しない。

(4-2) EDCの男性内分泌系への影響に関する横断面研究

曝露状況と曝露者について対象工場の予備調査を行った後、以下の調査を行う。

(4-2-1) 対象者

エポキシ樹脂製造工場で原料であるビスフェノールAを取り扱う作業員約100名、フタル酸エステル類の製造に従事する作業員約100名および対照者100名、を対象とする。対照者については、性、年齢、喫煙歴の頻度マッチングを行う。研究への参加については、インフォームドコンセントを得る。

(4-2-2) 調査項目

職歴や作業年数などに関する事項、生活環境の情報、喫煙など生活習慣、生殖歴などを含む聞き取りによる質問票調査を行う。また、作業終了後(1シフトの初日以外の日)に尿を約45mL採取する。午前中の空腹時(1シフトの初日以外の日)に約10mL採血し、血清を分離する。尿および血液は分析まで-80℃で保存する。

(4-2-3) 測定項目

分析は16年度に行う。作業終了後の尿中ビスフェノールA、フタル酸エステル類、およびそれらの代謝物(LC-MS法)、午前中空腹時(1シフトの初日以外の日)の血清中ゴナドトロピン類およびテストステロン(RIA法)の分析を行う。

(4-2-4) 解析方法

曝露者と対照者について、曝露指標と交絡要因を考慮して、血清ホルモンレベルを比較する。

(倫理面への配慮)

産業医科大学倫理審査委員会(15年3月24日)の承認を得た。研究への参加については、原則として書面でインフォームドコンセントを得る。本研究には生殖細胞系列の遺伝子多型の調査は含まれない。生体試料の分析は、全データ収集後、匿名化されて行われるため、分析担当者が個人を特定する事はできない。本研究の協力者である中国遼寧省疾病予防管理センター医師(フィールド調査総括者)が個人を特定できるリストを厳重に管理する。他の研究者が個人を特定する事はできない。本研究で得られた全てのデータは集団として解析するため、個

人のデータが公表されプライバシーが侵害されることはない。

2. ヒト健康影響についての情報提供に関する研究

14年度に、「内分泌かく乱化学物質と人への健康影響との関連－疫学研究からの知見－（平成13年12月、厚生労働省内分泌かく乱化学物質の健康影響に関する検討会・暴露疫学等調査作業班（班長：紫芝良昌）・疫学サブ班（サブ班長：津金昌一郎）報告書）」の全文をインターネット上で公開した。本年度は、この報告書の刊行以降に出版された、内分泌かく乱化学物質のヒト健康影響に関する疫学原著論文を検索し、そのデータベースを作成し、インターネット上で公開する。検索は、米国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、2004年1月18日に行った。13年度の報告書と同じキーワードを用いて、2001年1月1日から2003年12月31日までの期間に出版された文献を検索した。候補文献のなかから、ヒト健康影響に関する疫学原著論文を抽出した。前報告書ですでに取り上げた論文は除外した。それぞれの論文について、「英文タイトル」「タイトル翻訳」「著者」「書誌事項」「目的」「対象と方法」「結果」「結論」「研究デザイン」「アウトカム」「曝露要因」の項目を要約して、データベースを作成した。

（倫理面への配慮）
該当しない。

C. 研究結果

1. EDCの人の健康影響に関する疫学研究

(1) EDC暴露とその健康影響に関するコホート内症例対照研究

(1-1) EDCの暴露評価に関する基礎検討
生体試料中のフタル酸エステル類の液体クロマトグラフ質量分析器による分析方法の検討を行った。尿中のフタル酸エステル

類の代謝物については質量検出器（シングルMS）で分析可能であったが、血中のフタル酸エステル類代謝物についてはさらに高感度な分析法が必要であった。

有機フッ素系化合物の暴露状況の検討については、PFOSは2.8～271.1 ng/ml（平均26.8 ng/ml、検出率100%）であった。PFOAは検出範囲0.5以下～10.2 ng/ml（平均1.8 ng/ml、検出率42%）であり、PFOSAはすべて検出限界（1.0 ng/ml）以下であった。地域差および年齢とともに増加する傾向がみられた。

(1-2) 乳癌のコホート内症例対照研究

プロトコールについて国立がんセンター倫理審査委員会の承認を得た後、対照者の選択をマッチング条件に基づいて行い、サンプルを準備した。今回のサンプルと同時期に採血された匿名化血液を利用して、血中エストラジオールと性ホルモン結合グロブリンの分析への長期保存の影響について検討を開始した。

(2) 乳癌の症例対照研究

プロトコールにしたがって研究を継続し、16年2月までに有効症例305例（305ペア）を収集した。さらに継続しており、16年中に400ペアを収集できる見込みである。

(3) 子宮内膜症の断面研究（症例対照研究）

(3-1) ダイオキシン類、ポリ塩化ビニル、有機塩素系農薬に関する検討

ダイオキシン類、ポリ塩化ビニル（PCB）類、有機塩素系農薬の血清中濃度と子宮内膜症罹患との関連を詳細に検討したところ、これらの有機塩素系化合物が子宮内膜症のリスクを上昇させるという所見は得られなかった。総TEQの最も低い4分位群に対する最も高い4分位群の調整オッズ比は0.41（95%信頼区間0.14～1.27）であった（表1）。また、血清中有機塩素系化合物濃度と生活習慣

との関連について検討したところ、魚の摂取頻度が高くなると血中濃度が高くなる傾向がみられた(表2)。

ダイゼイン、ゲニステイン、グリシテインの尿中濃度の平均は、対照に比較して症例で低かった(表3)。尿中濃度の最も低い4分位群に対する最も高い4分位群の子宮内膜症罹患の調整オッズ比は、ダイゼイン0.3(95%信頼区間0.1~0.8)、ゲニステイン0.3(95%信頼区間0.1~0.9)、グリシテイン0.9(95%信頼区間0.3~2.5)、総イソフラボノイド0.4(95%信頼区間0.1~1.0)であった(表4)。

尿中ビスフェノールA量と子宮内膜症罹患との関連については、尿中濃度の最も低い3分位群に対する最も高い3分位群の子宮内膜症罹患のオッズ比は0.7(95%信頼区間0.3~1.7)で、有意な関連はみられなかった。

(3-2) 子宮内膜症発症における個人差の要因に関する検討

子宮内膜症発症とエストロゲン代謝に関与する薬物代謝酵素やエストロゲンレセプターの遺伝子多型との関連では、ER β Alu I の遺伝子多型で G allele を持つ場合に子宮内膜症の発症リスクが 0.35 倍 (95%信頼区間 0.15 -0.79)と統計学的に有意に低下した。他の遺伝子多型については統計学的に有意な関連は認められなかった。

対象者を子宮内膜症による不妊症群と子宮内膜症以外の機序による不妊症群の2つに分け、子宮内膜症以外の機序による女性不妊症と有機塩素系化合物との関連性についても検討を行なった。ダイオキシンとPCBそれぞれについて低暴露量群高暴露量群の2群に分け、さらに遺伝子多型に層別して調整オッズ比を求めると、いくつかの組み合わせにおいて統計学的に有意なリスクの上昇がみられた。

(4) 職域集団での横断面研究

(4-1) EDCの職業性曝露による成人男性の

生殖系への影響に関する総説研究 (4-1-1) 男性生殖系がん

前立腺がんのリスクと農業または農薬散布従事の間に関連を認めるとする疫学研究は少なくないが、内分泌系の影響、さらにはEDCを機序として想定しているものはわずかである。Fleming, 1999は回顧的コホート研究で男性農薬散布従事者において前立腺がんの死亡リスクの上昇を認め、有機リン系農薬によるエストロゲン様作用、すなわちEDC的作用に起因すると考察した。生態学的な観察として世界的に認められる精巣がんの増加が、他の男性生殖系影響に関するトレンドと合わせ、共通の内分泌的機序に起因しているとするEDC仮説を提示している研究論文のほとんどは一般環境汚染との関連を述べており、職業曝露との関連について触れたものはわずかである。その一例はMoline, 2000であり、アトラジンやN,N-diethyl-m-toluamideの農薬、炭化水素化合物やポリ塩化ビニルがEDCを介した精巣がんの起因物質である可能性を示唆した。

(4-1-2) 男性内分泌系影響

重金属の職業性曝露に係る多くの疫学研究がある中、鉛によるEDC機序の可能性評価を企図して研究が実施されたが、男性生殖内分泌系影響を介さず精子能が悪化したと結論した。カドミウムは米国EPAによりEDCの一つに分類されているが、職業性曝露は考慮されていない(野生生物の知見を基にしている)。有機溶剤も職業疫学研究の重要なテーマを占めるが、Chia, 1996はトリクロエチレンに曝露し、精子形成不全を認めた労働者で内分泌影響を調査した結果、TCE曝露量に応じて血清FSH、テストステロン、性ホルモン結合グロブリンが減じたこと、およびその機序として末梢性の内分泌機能の障害が想定されることを報告した。

Hanaoka, 2002はビスフェノールAに曝露しているエポキシ・レジン吹き付け者を対象と

した疫学調査で、LHやfree テストステロンは一定だったものの尿中BPAレベルに応じてFSHが低下することを見出し、BPAが男性性腺刺激ホルモンに影響する可能性を示した。

(4-1-3)男性生殖機能

男性生殖機能の評価指標としては、精子濃度・精子無力症・精子奇形率等に関する精子能一般、生殖成功率、妊娠までの期間等がある。鉛曝露のある男性労働者でこれらの指標が悪化していることは多くの疫学研究が報告しているが、その機序として生殖臓器への直接作用、内分泌系を介する作用、両者の作用など、一定の結論には至っていない。有機溶剤曝露に関する疫学研究として、工業的に白色蛍光原料の中間産物として生じるスチルベン誘導体が、有害作用が既知のジエチルスチルベストールと構造的類似性を有することから、労働者にエストロゲン様作用を及ぼす可能性のあることが報告されている(米国NIOSH,1996)。近年、農業による男性生殖系影響が懸念されているが、男性の生殖細胞への直接作用にとどまらず、内分泌かく乱等の、より繊細なメカニズムを介する可能性があるとの認識に基づいている。このため農業の健康影響に関する最近の研究には精巣毒性のみならず内分泌かく乱の視点が導入されている。米国の農業製造現場で1977年にDBCP(1,2-dibromo-3-chloropropane)曝露事故が起き、男性労働者の精子能に重大な障害が起きたことは世界的に注目された。農業取り扱い(製造・散布等)と男性生殖能の関連を評価した研究としては、ネガティブ研究も少なくないが、WHOが精子能を評価するためのガイドラインを作成するなど、研究手法の標準化へ向けた動きにもつながっている。近年では、WHOガイドラインに基づく研究で、農業取り扱い業務による男性生殖機能の影響が、むしろ途上国において顕在化しているとする報告が増えている。

(4-1-4)次世代影響

Sharpe & Shakkeback, 1993は停留辜丸と尿道下裂を「男性における軽度の女性化兆候」として捉え、「男性の成長に対する内分泌かく乱や環境影響を評価する上で重要な指標と位置づけている。多くの研究は生態学的観察に基づいて、世界各国で停留辜丸と尿道下裂が増加している現象をEDCとの関連において指摘しているが、疫学的に複数世代を対象に直接的評価を試みた研究は少ない。一例としては、中国で父親の農業曝露と男児の停留辜丸リスクが関連するという最近の症例-対照研究がある。このほか、出生児の性比や出生児のその後の精巣がんに関する研究も散見されるが、初期的知見にとどまっている。

(4-2)EDCの男性内分泌系への影響に関する横断面研究

倫理審査委員会の承認を得た後、調査を開始した。ビスフェノールAおよび関連する樹脂の曝露者57名、フタル酸エステル類曝露者112名、対照者134名について、同意を得た後、質問表調査、採尿、採血を行った。

一方、血中のホルモンレベルの日内変動を確認するために、同意を得たボランティア(研究担当者)2名について、8時から13時まで1時間ごとに採血を行い、血清中LH、FSH、フリーテストステロン、エストラジオールの変動を調べたところ、FSHは変動が少なく、その他には変動が認められた。本研究のデータの解釈に際して参考とする予定である。

2. ヒト健康影響についての情報提供に関する研究

合計で726件の候補文献を同定した(がん403、甲状腺機能92、尿道下裂15、停留精巣19、小児神経発達127、精子数58、子宮内膜症12)。このうち、疫学原著論文を80件を抽出した(がん30、甲状腺機能16、尿道下裂2、停留精巣3、小児神経発達12、精子数15、子宮内膜症2)。

それぞれの文献の要約を作成し、これらの情報を、国立がんセンターがん予防・検診研究センター予防研究部のウェブサイト上で公開した (<http://epi.ncc.go.jp/>およびミラーサイトとして<http://www2.tten.ne.jp/~epidemiology>)。

D. 考察

EDCに焦点を当てたこれまでの乳癌の疫学研究は、PCBなどの有機塩素系化合物についての欧米諸国の症例対照研究が大部分で、わが国からの報告はない。コホート内症例対照研究は追跡開始時点での暴露情報を正確に評価できる優れた研究デザインであり、日本人の乳癌発生とEDCの関係を検証するうえで有益な情報をもたらすと考えられる。本コホート内症例対照研究の元となるコホート研究では、生活習慣や食習慣の詳細な情報、さらに植物エストロゲンの推定摂取量などの情報が把握されており、すでにデータベース化されている。また、腫瘍のホルモンレセプターの状況や罹患時の閉経状況を考慮した解析は、EDCの影響の有無をさらに明確にすると考える。保存してある限られた量の生体試料を使用して微量化学物質を分析するために分析法の検討を継続しているが、血中のフタル酸エステル類代謝物についてはMS-MS分析法など高感度の分析法が必要である。有機フッ素系化合物の一般住民における暴露状況の調査においてPFOSがすべての対象者から検出され、蓄積性も示唆されたことから、コホート内症例対照研究の測定項目に加えるかどうか内外の研究成果を参考にしながら検討する必要がある。

乳癌の症例対照研究では、計画通りに症例が収集されてきたが、対象者の年齢の制約から登録数が予想よりも若干少なかったため、本年度より協力病院を増やした。本年度に行った基礎検討をもとにして代謝酵素の遺伝子多型などを利用した層別解析を行

う予定であり、統計学的な検出力を確保するために400ペアまで症例収集を続ける。

子宮内膜症の横断面研究では、血清中のダイオキシン類、PCB、有機塩素系農薬類のレベルと子宮内膜症罹患との関係はみられなかった。むしろ、レベルが高い群ではリスクが下がる傾向がみられた。これはダイオキシンの低濃度暴露が抗エストロゲン作用を示すという過去の報告と一致する所見であった。経口摂取されたイソフラボノイドの半減期は比較的短い、尿中のイソフラボノイド排泄量は習慣的な摂取を反映するという報告がある。本研究では尿中イソフラボノイドが高い群では子宮内膜症の罹患リスクが有意に低く、植物エストロゲンであるイソフラボノイドが子宮内膜症の予防要因となりうることを示唆された。なお、本研究は米国CDCでの研究と同じプロトコールで行われており、生活習慣や環境が異なる日米間の比較から、EDCの影響について有益な知見が得られることが期待できる。米国の研究結果が公表され次第、この点について検討する予定である。

遺伝子多型の存在が、薬物代謝酵素やレセプターの発現量・活性に影響を及ぼすことが知られている。子宮内膜症と遺伝子多型の関連性を調べたこれまでの研究では、ER α やGSTMなどの遺伝子多型で子宮内膜症の発症リスクが異なることが報告されている。本年度は、ER β Alu Iの遺伝子多型でG alleleを持つ場合に子宮内膜症の発症リスクが低下することを観察した。今後はさらにエストロゲン合成の律速酵素であるCYP19, 17HSD1やダイオキシン類の毒性発現に関与しているAhR, ARNT, AhRRの遺伝子多型を解析する予定である。これらはエストロゲン代謝やダイオキシン類の毒性発現において最も重要な役割を担っており、内分泌攪乱物質の暴露量とあわせ興味深い知見が得られることが期待される。また、これらの遺伝子多型が暴露を修飾す

る要因となりうるかをさらに検討する必要がある。

職域での疫学研究においては、職業性曝露の特徴として複合微量曝露という実態があり、一意関係を前提にした疫学研究手法には困難を伴う。つまり、研究デザインに欠点があるためというより、制御できない因子の存在が制約条件となる場合が多い。それだけに、標準化された男性生殖機能評価法の導入や、より鋭敏な研究デザインを取り入れていく必要があるのはもちろんのこと、データの論理的解釈や動物実験を含めた関連知見との整合性について、妥当かつ慎重な検討が求められる。EDCはホルモンの生成、放出、体内移動、代謝に作用するほか、レセプター結合を阻害またはレセプター機能に影響を与えるなど様々な機序を通じて血中ホルモン値を変化させると考えられている。ここでの成人男性の生殖系影響はあくまで研究上のend-pointであり、EDCが受精前精子、また母親を介して受精卵や胎児期に影響を与える場合、あるいは新生児期にホルモン調節機能を乱した場合でも、成人男性の生殖機能に悪影響が及ぶことに留意する必要がある。ヒト集団での化学物質曝露に関する疫学的研究は、総体として、内分泌攪乱作用を通じた生殖系影響の可能性、すなわち、いくつかのEDCが存在する可能性を示している。今後は内分泌かく乱作用の可能性のある化学物質の探索範囲を広げるとともに、関連の知見を十分に活用しながら、職業性曝露が疑われる集団を対象に、より精緻な疫学研究を行う必要がある。労働者の個人別あるいは作業単位別の経時的曝露データなどを活用し、前向きな追跡研究を行う余地は大きい、と言える。職業疫学研究の趨勢を概観すると、1990年代初頭を境として、ED概念導入前と導入後という区分が成り立つ。この区分に基づけば、ED概念の導入前時期は、職業性曝露と男性のリプロダクティ

ブ・ヘルスを扱った研究は専ら生殖毒性研究という枠組みを与えられている。導入後時期には、毒性に代わって内分泌かく乱という機序が想定されるようになるが、同概念が個別の研究単位でどの程度デザインに反映されていたか（あるいは研究者に意識されていたか）を読み取ることは容易ではない。しかしながら、明らかにEDCの概念に立脚して実施されている最近の職業疫学研究においては、男性生殖機能を評価する上で、標準的手法や、より鋭敏な研究デザインを導入する試みが定着してきていることは明らかである。現在の研究の制約はEDC候補物質の職業性曝露のある集団を同定することの困難や曝露評価の困難に由来しているため、関連領域の知見を加味しつつ、慎重なプロトコールに基づいた職業疫学研究の立案につなげなくてはならない。

EDCの中でも健康への影響が懸念されているビスフェノールAとフタル酸エステル類の男性生殖系への影響に関する横断面研究として、職業曝露者への調査を行った。調査時期に感染症(SARS)の流行が起り対象工場での従業員の異動等があったために、調査時期を延ばすなどの対策を講じたが、ビスフェノールA曝露者については当初予定した対象者を集めることができなかった。化学物質の職業性曝露は、通常、一般環境よりも曝露レベルが高く、化学物質の健康影響を観察しやすい。しかし、職域においてビスフェノールAやフタル酸エステル類に曝露されている集団における研究は国内外を問わずこれまでほとんどない。本研究の職域での観察研究からは重要な知見が得られるものと考えられる。16年度内に分析結果がでる予定である。

内分泌かく乱化学物質の環境や健康への影響に対する国民の懸念の高まりを反映して、多量の情報がマスメディア等を通して報道されている。しかしこれらの情報の一部には、十分な科学的根拠を持たないものや、バランスを欠いたものがある。そのため、科

学的根拠に基づく適切な情報を提供することの重要性が増大している。こうした状況に対応するため、平成13年度厚生労働省検討会暴露疫学等調査班疫学サブ班は、内分泌かく乱化学物質のヒト健康影響に関する研究の現状を報告書にまとめた。昨年度われわれは、本報告書の全文をインターネット上で公開した。今年度は、報告書の刊行以後、2003年末までの期間に出版された原著論文を検索し、その内容を要約したデータベースを作成した。新規の研究報告は80件あり、がんを中心にさまざまなアウトカムについて、活発に研究が行われている状況が明らかになった。これらの情報を、インターネットを通して一般に公開することにより、内分泌かく乱化学物質のヒト健康影響に関する国民の理解を向上させることが期待される。今後の課題として、新たに報告される論文を同定し、データベースの更新を継続的に行うことが必要である。さらに、これらの疫学研究の知見を総括して、個別の化学物質の健康影響の有無と程度について、総括的な判定を示すことが重要である。

E. 結論

内分泌かく乱化学物質の健康影響を検証するために、乳癌と男性内分泌系への影響をエンドポイントとした疫学研究、および文献レビューを前年度から継続的して遂行した。子宮内膜症の横断面研究では、有機塩素系化合物とビスフェノールAは罹患と関連がなく、尿中イソフラボノイドが高い群で罹患リスクが有意に低かった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Hanaoka T, Takai O, Takahashi K, Tsugane

S. Chip ligating human genomic DNA serves as storage material and template for polymerase chain reaction. *Biotechnol Lett* 2003;25:509-512.

Yamamoto S, Sobue T, Kobayashi M, Sasaki S, Tsugane S for the JPHC Study Group. Soy, isoflavones, and breast cancer risk in Japan. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:906-913.

Takahashi K, Hanaoka T, Pan G. Male reproductive health in relation to occupational exposure to endocrine disrupting and other potent chemicals. A review of the epidemiologic literature. *J UOEH* 2004;26:23-40.

Tsuchiya M, Imai H, Nakao H, Kuroda Y, Katoh T. Potential links between endocrine disrupting compounds and endometriosis. *J UOEH* 2003;25:307-316.

Tsukino H, Kuroda Y, Nakao H, Imai H, Inatomi H, Osada Y, Katoh T. Cytochrome P450 (CYP) 1A2, sulfotransferase (SULT) 1A1, and N-acetyltransferase (NAT) 2 polymorphisms and susceptibility to urothelial cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004;130:99-106.

2. 学会発表

井之上浩一, 花岡知之, 岡田文雄, 伊藤里恵, 小林実夏, 月野浩昌, 津金昌一郎, 中澤裕之. 有機フッ素系化合物のヒトへの暴露状況. -日本人の地域・食事摂取と血液濃度の分析-. 第6回環境ホルモン学会研究発表会. 仙台. 2003.12.

小林弥生, 早川亨, 菅野さな枝, 崔星, 山本恵, 加藤貴彦, 平野靖史郎. ヒ素メチル化酵素Cyt19の遺伝子情報について. 日本薬学会. 大阪. 2003.3.

深津孝英, 山田泰司, 広川佳史, 杉村芳樹, 渡辺昌俊, 加藤貴彦, 白石泰三, 矢谷隆一. ステロイドホルモン関連遺伝子多型と前立腺発癌リスク. 第14回前立腺がんワークショップ. 東京. 2003.9.

渡辺昌俊, 深津孝英, 村田哲也, 矢谷隆一, 杉村芳樹, 加藤貴彦, 白石泰三. 日本におけるホルモン関連遺伝子多型と前立腺がんリスクの関連についての解析. 第62回日本癌学会. 名古屋. 2003.9.

丸山浩平, 根本越男, 田中剛, 依田聖, 加藤貴彦, 竹山春子, 松永是: バイオナノ磁性粒子を用いた全血からのTGF- β 1遺伝子SNP検出システムの開発. 日本化学会第18回生体機能関連化学部会・第7回バイオテクノロジー部会合同シンポジウム. 熊本. 2003.10.

土谷雅紀, 中尾裕之, 今井博久, 加藤貴彦. 内分泌攪乱物質の暴露量の評価について. 統計数理研究所 医学・看護学分野における統計解析研究会. 宮崎. 2003.11.

花岡知之, 原邦夫, 川村則行. 職域における内分泌かく乱化学物質の曝露と健康影響に関する研究. 第76回日本産業衛生学会. 山口. 2003.4.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

該当せず

表1. 血清中ダイオキシン類とポリ塩化ビフェニール類の全毒性等量による子宮内膜症のオッズ比

変数	人数 (人)	血清中ダイオキシン類とポリ塩化ビフェニール類の全毒性等量値 (pg TEQ/g lipid)			P 値 (傾向検定)	
		25%tile以下の群 ≤20.27	25%tile-50%tile以下の群 >20.27-25.07	50%tile-75%tile以下の群 >25.07-31.84		75%tile-100%tile以下の群 >31.84
症例	56	17	17	12	10	
対照	80	20	20	20	20	
粗オッズ比 (95%信頼区間)	56/80	1.00 (reference)	1.00 (0.40, 2.50)	0.71 (0.27, 1.85)	0.59 (0.22, 1.59)	0.23
症例	51	17	16	10	8	
対照	70	17	16	18	19	
補正オッズ比 (95%信頼区間) ^a	52/70	1.00 (reference)	0.97 (0.36, 2.63)	0.38 (0.12, 1.17)	0.41 (0.14, 1.27)	0.06

^aオッズ比は月経周期の規則性 (規則的または不規則) と平均月経周期日数 (日) で補正した。

表2. 日本人女性における血清中ダイオキシン類、ポリ塩化ビフェニール類と有機塩素系農薬類の濃度と食品の摂取頻度との関連性

食品の摂取頻度	人数 (人)	全毒性等毒 (pg TEQ/g lipid)		ダイオキシン類 (pmol/g lipid)		ポリ塩化ビフェニール類 (nmol/g lipid)		有機塩素系農薬類 (nmol/g lipid)	
		中央値 (25%tile, 75%tile)	中央値 (25%tile, 75%tile)	中央値 (25%tile, 75%tile)	中央値 (25%tile, 75%tile)	中央値 (25%tile, 75%tile)	中央値 (25%tile, 75%tile)		
魚									
≤3 回/月	7	17.9 (12.2, 27.7)	0.75 (0.62, 0.99)	0.36 (0.26, 0.61)	0.92 (0.63, 1.38)				
1-4 回/週	58	24.8 (20.5, 32.0)	1.16 (0.86, 1.46)	0.43 (0.34, 0.61)	1.25 (0.89, 1.83)				
≥5 回/週	11	30.7 (23.3, 42.9)	1.41 (0.81, 2.34)	0.73 (0.53, 0.88)	2.27 (1.72, 2.70)				
P 値		0.001	0.002	0.0002	0.001				
P 値 (傾向検定)		0.002	0.003	0.0003	0.006				
肉									
≤2 回/週	12	24.6 (21.0, 30.9)	1.05 (0.98, 1.29)	0.57 (0.35, 0.64)	1.42 (1.11, 1.84)				
3-4 回/週	42	25.7 (19.8, 32.0)	1.18 (0.84, 1.44)	0.44 (0.33, 0.61)	1.33 (0.85, 1.96)				
≥5 回/週	22	24.9 (21.5, 36.5)	1.16 (0.83, 2.10)	0.48 (0.37, 0.77)	1.32 (0.92, 2.70)				
P 値		0.80	0.39	0.69	0.57				
P 値 (傾向検定)		0.63	0.35	0.46	0.13				
米									
≤6 回/週	9	29.2 (20.1, 31.7)	1.12 (0.71, 1.29)	0.47 (0.34, 0.66)	1.23 (0.93, 1.64)				
1日1回	24	25.8 (21.1, 36.7)	1.23 (0.91, 1.55)	0.46 (0.35, 0.73)	1.32 (0.82, 2.16)				
≥2 回/日	43	24.6 (19.8, 29.6)	1.13 (0.84, 1.46)	0.46 (0.36, 0.63)	1.42 (0.92, 1.95)				
P 値		0.38	0.81	0.94	0.87				
P 値 (傾向検定)		0.41	0.55	0.99	0.85				
野菜									
≤6 回/週	9	25.9 (19.6, 29.6)	1.18 (1.07, 1.27)	0.44 (0.27, 0.63)	1.52 (1.07, 1.70)				
1日1回	18	23.6 (20.5, 32.3)	1.15 (0.83, 1.36)	0.46 (0.35, 0.66)	0.96 (0.78, 1.72)				
≥2 回/日	49	25.7 (20.7, 32.2)	1.13 (0.85, 1.46)	0.49 (0.37, 0.66)	1.38 (0.98, 2.27)				
P 値		0.56	0.59	0.35	0.73				
P 値 (傾向検定)		0.64	0.35	0.53	0.78				
果物									
≤3 回/月	17	26.0 (20.5, 30.1)	1.04 (0.83, 1.44)	0.43 (0.35, 0.57)	1.07 (0.78, 1.64)				
1-4 回/週	34	23.9 (18.8, 32.2)	1.13 (0.84, 1.27)	0.47 (0.29, 0.66)	1.44 (0.93, 1.95)				
≥5 回/週	25	25.7 (23.3, 32.3)	1.24 (0.86, 1.61)	0.47 (0.41, 0.71)	1.38 (0.91, 2.27)				
P 値		0.31	0.31	0.18	0.37				
P 値 (傾向検定)		0.27	0.49	0.19	0.54				
乳製品									
≤6 回/週	23	26.2 (20.0, 31.7)	1.18 (0.99, 1.63)	0.61 (0.34, 0.72)	1.42 (0.93, 2.51)				
1日1回	40	25.8 (20.6, 32.8)	1.13 (0.84, 1.32)	0.45 (0.36, 0.64)	1.41 (0.87, 1.90)				
≥2 回/日	13	24.6 (20.6, 25.8)	1.06 (0.82, 1.46)	0.43 (0.33, 0.52)	1.18 (1.01, 1.61)				
P 値		0.76	0.31	0.09	0.31				
P 値 (傾向検定)		0.70	0.46	0.04	0.33				

表3 子宮内膜症例者（53人）と対照者（76人）における
尿中フィトエストロゲン濃度（平均値±標準偏差、 $\mu\text{mol/g}$ クレアチニン）

	子宮内膜症例	対照	P 値
ダイゼイン	4.1±4.0	4.8±3.6	0.11
ゲニシテイン	3.2±3.6	3.9±3.1	0.04
グリシテイン	0.8±0.8	0.8±0.8	0.28
イコール	0.4±1.0	0.4±1.0	1.00
総イソフラボノイド ^a	8.4±8.0	9.9±7.1	0.10

結果は平均値±標準偏差を示す。

^a4種類のイソフラボノイド（ダイゼイン、ゲニステイン、グリシテイン、イコール）の合計値を示す。

表4 尿中フィトエストロゲン濃度の四分位に基づく子宮内膜症のリスク

	子宮内膜症例数 (人)	対照数 (人)	オッズ比 (補正なし) (95% 信頼区間)	補正オッズ比 ^a (95%信頼区間)
ダイゼイン (umol/g クレアチニン)				
≤2.11	21	19	1.0 (基準カテゴリー)	1.0 (基準カテゴリー)
2.12-4.01	10	19	0.5 (0.2, 1.3)	0.4 (0.1, 1.1)
4.02-8.02	14	19	0.7 (0.3, 1.7)	0.6 (0.2, 1.6)
≥8.03	8	19	0.4 (0.1, 1.1)	0.3 (0.1, 0.8)
傾向検定			p=0.10	p=0.04
ゲニステイン (umol/g クレアチニン)				
≤1.59	21	19	1.0 (基準カテゴリー)	1.0 (基準カテゴリー)
1.60-2.83	16	19	0.8 (0.3, 1.9)	0.9 (0.3, 2.6)
2.84-6.21	8	19	0.4 (0.1, 1.1)	0.3 (0.1, 0.9)
≥6.22	8	19	0.4 (0.1, 1.1)	0.3 (0.1, 0.9)
傾向検定			p=0.03	p=0.01
グリシテイン(umol/g クレアチニン)				
≤0.16	17	19	1.0 (基準カテゴリー)	1.0 (基準カテゴリー)
0.17-0.60	14	19	0.8 (0.3, 2.1)	0.8 (0.3, 2.2)
0.61-1.30	7	19	0.4 (0.1, 1.2)	0.4 (0.1, 1.2)
≥1.31	15	19	0.9 (0.3, 2.3)	0.9 (0.3, 2.5)
傾向検定			p=0.55	p=0.65
総イソフラボノイド^b				
≤4.58	21	19	1.0 (基準カテゴリー)	1.0 (基準カテゴリー)
4.59-8.06	13	19	0.6 (0.2, 1.6)	0.5 (0.2, 1.5)
8.07-15.13	8	19	0.4 (0.1, 1.1)	0.4 (0.1, 1.1)
≥15.14	11	19	0.5 (0.2, 1.4)	0.4 (0.1, 1.0)
傾向検定			p=0.11	p=0.05

^a 月経周期の規則性と月経周期期間の長さを補正

^b 4種類のイソフラボノイド（ダイゼイン、ゲニステイン、グリシテイン、イコール）の合計値を示す。

厚生労働科学研究費補助金(生活安全総合研究事業)
分担研究報告書

健康影響に関する疫学研究の総括、子宮内膜症症例対照研究、コホート内症例対照研究

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 日常の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証することを目的として、既存
の前向きコホート研究において収集された保存生体試料を用いた乳癌のコホート
内症例対照研究を開始し、また、子宮内膜症とEDCの関連を調べるために、症
例(腹腔鏡検査でStage II以上)と対照(Stage I以下)について、血清中のダイ
オキシン類、PCB類、有機塩素系農薬類、尿中イソフラボノイド、ビスフェノールA
と子宮内膜症リスクとの関連を検討した。コホート内症例対照研究については倫
理審査委員会の承認を得た後、対照者の選択をマッチング条件に基づいて行い、血
中ホルモン類への長期保存の影響について検討を開始した。また、生体試料中の
微量化学物質の分析法の検討を継続的に行った。コホート対象地域の一般住民
を対象とした有機フッ素系化合物の暴露調査では、すべての対象者の血液サン
プルからPFOSが検出された。子宮内膜症の横断面研究では、有機塩素系化合
物の総TEQの最も低い4分位群に対する最も高い4分位群の調整オッズ比は
0.41 (95%信頼区間0.14~1.27)であった。また、血清中有機塩素系化合物濃度
と魚の摂取頻度に関連がみられた。ダイゼイン、ゲニステイン、グリシテインの尿中
濃度の平均は、対照に比較して症例で低かった。尿中濃度の最も低い4分位群に
対する最も高い4分位群の子宮内膜症罹患の調整オッズ比は、ダイゼイン0.3
(95%信頼区間0.1~0.8)、ゲニステイン0.3 (95%信頼区間0.1~0.9)、グリシテイン
0.9 (95%信頼区間0.3~2.5)、総イソフラボノイド0.4 (95%信頼区間0.1~1.0)であ
った。尿中ビスフェノールA量の最も低い3分位群に対する最も高い3分位群の子
宮内膜症罹患のオッズ比は0.7 (95%信頼区間0.3~1.7)で有意な関連はみられ
なかった。

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室長

A. 研究目的

日常の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証することを
目的として、既存の前向きコホート研究(厚
生労働省多目的コホート研究)において収

集された保存生体試料を用いたコホート内
症例対照研究を行う。15年度は14年度に
引き続いて乳癌のコホート内症例対照研究
を行う。コホート内症例対照研究における暴
露評価の基礎検討として、生体試料中のE
DCの高感度分析法の検討を行い、また、撥
水剤、フッ素樹脂、界面活性剤等の原料とし
て広く利用されている有機フッ素系化合物
の日本人での暴露状況を検討する。

また、13年度までに収集された子宮内膜
症の症例および対照例について、EDCとの

関連を横断面的に検証することを継続する。15年度は血清中ダイオキシン、PCB、農薬と子宮内膜症罹患との関連について詳細に検討するとともに、尿中イソフラボノイド、ビスフェノールAと子宮内膜症罹患との関連についても検討する。

B. 研究方法

1. EDC暴露とその健康影響に関するコホート内症例対照研究

(1) EDCの暴露評価に関する基礎検討

生体サンプル中のフタル酸エステル類の分析法について、高速液体クロマトグラフ質量分析器による検討を行う。

有機フッ素系化合物(Perfluorooctane sulfonate: PFOS、Perfluorooctanoate: PFOA、Perfluorooctane sulfonylamide: PFO SA)の血漿中濃度を、本コホート研究の妥当性研究の対象者について測定する。1994年から1997年にかけて採血されたコホート研究の11地域の各約30名、合計272名の地域住民男性の匿名化した血漿サンプルを試料とした。分析は、オンライン前処理-LC-MS法を用いた

(倫理面への配慮)

分析法の検討については、基礎検討のため、生体サンプルは利用しない。

有機フッ素系化合物の分析については、サンプルを匿名化して分析を行う。個人情報については、厚生労働省多目的コホート研究・個人情報保護安全管理措置マニュアルに准じて、研究対象者に危険・不利益が及ばないように厳格に管理する。解析は、個人識別情報を外したデータを用いて集団として統計的な解析を行う。

(2) 乳癌のコホート内症例対照研究

(1) 対象者

岩手県二戸、秋田県横手、長野県佐久、沖縄県中部(以上、1990年開始のコホートI)、茨城県水戸、新潟県柏崎、高知県中

央東、長崎県上五島、沖縄県宮古、大阪府吹田市(以上、1993年開始のコホートII)の10保健所管内に研究開始時点に在住していた女性の地域住民67520人(40~69歳)のうち、ベースライン調査の質問票に回答しかつ血液検体の提供のあった者から、追跡開始後に判明した不適格者(外国人、調査開始前の転出者、対象年齢外の者、重複登録者)、乳がんまたは卵巣嚢腫の既往がある者を除外した24227人が研究対象者である。

本研究の症例は、ベースライン調査後から2001年12月31日末までの追跡期間中に組織学的に診断された初発の乳がん患者のうち、ベースライン調査の質問票に回答しかつ血液検体の提供のあった131人(コホートI:87人、コホートII:44人)である。対照は、研究対象者24227人のうち症例の乳がん発症日(診断日)の時点で乳がんにかかっていない者から、症例と年齢が±3歳以内、管轄保健所が一致、市部または郡部在住が一致、採血年月日が±90日以内、採血時間が±3時間以内、空腹時間が±3時間以内、閉経状況が一致する条件でマッチングし、条件にあう対象者の中からさらに無作為に2名を選び対照とする。

(2) 調査方法

ベースライン調査(生活習慣アンケート調査、血液の採取・保存)およびフォローアップ調査(異動、死亡、疾病罹患の把握)は、「厚生省コホート研究班コホートI実施要綱」「厚生省コホート研究班コホートII実施要綱」「多目的コホートによるがん・循環器疾患の疫学研究研究計画書—平成13年度改訂版—」(国立がんセンター倫理審査委員会平成13年10月承認)に基づいて実施してきた。

(3) 測定対象物質

血漿中のイソフラボノイド、ビスフェノールA、フタル酸エステル類、血漿中エストラジオール、性ホルモン結合グロブリン。

(4) 解析方法

測定対象物質の暴露量による乳がん罹