

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15年5月22日に承認された(添付資料)。

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. 子宮内膜症の断面研究

### (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。

### (2) 分析対象物質と分析方法

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。

(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。

## C. 研究結果

### 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。

#### (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、血中エストロ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. 子宮内膜症の断面研究

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。

## 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られる。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。

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が示唆された。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。

#### E. 結論

EDCと乳癌発症の関連を検証するためのコホート内症例対照研究は、倫理審査委員会の承認を得た後、対照の選択を行い、ホルモン類の分析への長期保存の影響について検討を開始した。また保存生体試料中の微量化学物質の分析法の検討を行った。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、血清中のダイオキシン類、PCB類、有機塩素系農薬類、および尿中ビスフェノールAと罹患リスクの関連はみられなかったが、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.

##### 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回環境ホルモソ学会研究発表会．仙台．2003.12.

#### 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置による子宮内臓症のオッズ比

| 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置値 (pg TEQ/g lipid) |                                     |                                     |                                | P 値<br>(傾向検定) |
|-------------------|--------|--|-------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------|---------------|
|                   |        | 25%tile以下の群<br>≤20.27                          | 25%tile-50%tile以下の群<br>>20.27-25.07 | 50%tile-75%tile以下の群<br>>25.07-31.84 | 75%tile-100%tile以下の群<br>>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)* | 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          |

\*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<br>(人) | 全毒性等量 (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) | 中央値 (25%tile, 75%tile)  | 中央値 (25%tile, 75%tile) |
| <b>魚</b>   |           |                        |                        |                        |                        |                            |                        |                         |                        |
| ≤2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                  | 0.002                  | 0.001                  |                            |                        |                         |                        |
| P値 (傾向検定)  |           | 0.002                  | 0.003                  | 0.003                  | 0.006                  |                            |                        |                         |                        |
| <b>肉</b>   |           |                        |                        |                        |                        |                            |                        |                         |                        |
| ≤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                   |                            |                        |                         |                        |
| <b>米</b>   |           |                        |                        |                        |                        |                            |                        |                         |                        |
| ≤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                   |                            |                        |                         |                        |
| <b>野菜</b>  |           |                        |                        |                        |                        |                            |                        |                         |                        |
| ≤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                   | 0.55                   | 0.53                   | 0.78                   |                            |                        |                         |                        |
| <b>果物</b>  |           |                        |                        |                        |                        |                            |                        |                         |                        |
| ≤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                   |                            |                        |                         |                        |
| <b>乳製品</b> |           |                        |                        |                        |                        |                            |                        |                         |                        |
| ≤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、umol/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 <sup>a</sup> | 8.4±8.0 | 9.9±7.1 | 0.10 |

結果は平均値±標準偏差を示す。

<sup>a</sup>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。

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<br>(人) | 対照数<br>(人) | オッズ比 (補正なし)<br>(95% 信頼区間) | 補正オッズ比 <sup>a</sup><br>(95%信頼区間) |
|-------------------------------|----------------|------------|---------------------------|----------------------------------|
| <b>ダイゼイン (umol/g クレアチニン)</b>  |                |            |                           |                                  |
| ≤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                           |
| <b>ゲニステイン (umol/g クレアチニン)</b> |                |            |                           |                                  |
| ≤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                           |
| <b>グリシテイン(umol/g クレアチニン)</b>  |                |            |                           |                                  |
| ≤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                           |
| <b>総イソフラボノイド<sup>b</sup></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                           |

<sup>a</sup> 月経周期の規則性と月経周期期間の長さを補正

<sup>b</sup> 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。

様式Ⅱ

国立がんセンター倫理審査委員会審査結果通知書

平成15年 5月22日

津金 昌一郎 殿

倫理審査委員長

野村 和 弘



受付番号 15 - 3

課題名 多目的コホートにおける血液を用いた乳がんのコホート内症例・対照研究

研究者名 津金 昌一郎

上記について、別添の試験研究等審査小委員長の審査結果報告書及び規程 第6条2号に基づき、研究計画~~・出版公表原稿~~・報告書を、平成15年5月22日の委員会（開催~~または稟議~~）で審査し、下記のとおり判定した。

記

|                 |  |
|-----------------|--|
| 判定              | <input checked="" type="checkbox"/> 承認    条件付承認    不承認    非該当<br>差し戻し再審査 |
| 勧告<br>或いは<br>理由 |  |



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

職業性曝露による健康影響に関する疫学研究

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

研究要旨 「内分泌かく乱およびその他の化学物質の職業性曝露に関連する男性リプロダクティブ・ヘルス—疫学的知見の総説」を行った。職業性曝露に関連するヒト、特に男性生殖系影響に関する研究の趨勢は、1990年代初頭頃に内分泌かく乱化学物質(EDC)の概念が普及して以来、分岐している。それ以前の研究の過半は、限られた範囲の化学物質を対象に実施され、単一かつ比較的高濃度の曝露による生殖毒性の評価という枠組みを有していた。この範疇の研究は現在も認められるが、EDCの概念の普及以来、男性生殖系に関する研究については、内分泌かく乱作用の可能性をもった広範な化学物質の探索および化学物質の複合微量曝露の影響評価という新しい枠組みが与えられている。また両方の枠組みをもった研究もある。新しい枠組みをもった近年の研究では、男性生殖機能を評価するための標準的検査手法や、より鋭敏な検出力をもった研究計画が採用されるようになった。その結果、職業環境中に内分泌かく乱化学物質の存在が示唆されている。しかしながら、職業性曝露を有する集団の同定や曝露評価に伴う困難から、疫学的知見の解釈は制約を受ける。今後は、知見の統合とともに、慎重なプロトコールに立脚し、職業曝露集団に関する疫学研究の範囲を拡大する必要があることが明らかとなった。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での横断面研究を、倫理審査委員会の承認を得た後、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、質問票調査、採尿、採血を行った。

研究協力者  
花岡知之・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ゲノム予防  
研究室室長  
潘国偉・中国遼寧省疾病予防管理センタ  
ー主任医師

A. 研究目的

1. 総説研究

内分泌攪乱物質(EndocrinEDisruptors、  
以下ED)は、「正常な生物およびその子孫  
において、内分泌機能への有害影響をもた  
らす外来物質」と定義され、内分泌かく乱化

学物質(以下、EDC)とはほぼ同義に扱われる。  
本概念は科学界や一般社会で長年の間に  
定着したものであるが、職業性曝露との関  
連を評価する領域においては1990年代初  
頭にその萌芽が見られる。特に、従来、職  
業性曝露による生殖毒性の範疇で行われ  
ていた研究に枠組みの変化(パラダイム・シ  
フト)をもたらした。このような背景を鑑みて、  
本総説では、EDCに焦点を当てた職業疫  
学研究、および従来の範疇で職業曝露によ  
る生殖毒性を評価しつつも、EDCの概念の  
影響下にあると思われる研究を概観し、職  
業性曝露に関連する男性リプロダクティブ・  
ヘルスについての最近の知見をまとめる。

すなわち職業性曝露に起因する男性生殖系影響を評価した最新の疫学研究全般について、現時点での知見や問題点、および今後の方向性を探ることを目的とする。

## 2. フィールド研究

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に、中国遼寧省疾病予防管理センターと職域暴露集団の協力を得て横断面研究を行う。

## B. 研究方法

### 1. 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EndocrinEDisruptor / EndocrinEDisrupting 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)

本研究は総説研究であるため該当しない。

## 2. フィールド研究

### (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。

### (2) 調査項目

(1) 質問票調査: 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(添付資料)。

(2) 採尿・採血: 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°Cで保存する。

### (3) 測定項目

分析は16年度に行う。

(1) 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の分析(LC-MS法)。

(2) 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分析(RIA法)。

### (4) 解析方法

データの分析は16年度に行う。

暴露者と対照者について、暴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(添付資料)。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。

## C. 研究結果

### 1. 総説研究

#### (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者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PVC(polyvinyl chloride)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。

#### (2) 男性内分泌系(ホルモン)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trichloroethylene (TCE)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, testosterone, 性ホルモン結合グロブリン(SHBG)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(BPA)に曝露しているエポキシ・レジンを吹き付け者を対象とした疫学調査で、LHやfree testosterone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。

#### (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(TTP)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diethylstilbestrol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、農薬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。このため農薬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。米国の農薬製造現場で1977年にDBC(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。農薬取り扱い(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、農薬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)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、中国で父親の農薬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。

## 2. フィールド研究

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暴露者57名、フタル酸エステル類暴露者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。内訳を表に示した。

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。

## D. 考察

### 1. 総説研究

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、慎重なプロトコルに基づいた職業疫学研究の立案に欠かせなくてはならない。

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、職業暴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暴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。

## E. 結論

職業性曝露に起因する男性生殖系影響を評価した最新の疫学研究全般について、現時点での知見と問題点をまとめた。職業曝露集団に関する疫学研究を詳細に検討する必要性が明らかとなった。EDCの男性生殖系への影響を明らかにするために職業曝露者について横断面調査を行った。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

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

##### 1. 学会発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

該当せず

表 職域における男性内分泌機能に関する横断面研究 調査対象者

|                   | 作業                | 人数 |
|-------------------|-------------------|----|
| フラル酸エステル類曝露者      |                   |    |
|                   | 製造作業              | 23 |
|                   | ビニールシート製造における混合作業 | 32 |
|                   | シート製造ラインのその他の作業   | 57 |
| ビスフェノールおよび関連樹脂曝露者 |                   |    |
|                   | エポキシ樹脂製造          | 4  |
|                   | エポキシ樹脂塗料塗装        | 32 |
|                   | エポキシ樹脂塗料製造        | 21 |
| 対照者               |                   |    |
|                   | 他の工場              | 63 |
|                   | 他の化学工場            | 71 |

Questionnaire For EDC Study

ID: \_\_\_\_\_

**Part One: General Information**

Name : \_\_\_\_\_ Birthday: \_\_\_ Y \_\_\_ M \_\_\_ D Weight: \_\_\_\_\_ Kg Height: \_\_\_\_\_ cm

Plant: \_\_\_\_\_ Workshop: \_\_\_\_\_

Telephone: \_\_\_\_\_

Marriage status:

(1) Unmarried (2) Married Age \_\_\_\_\_ (3) Divorce Age \_\_\_\_\_ (4) Lost Age \_\_\_\_\_

How many children do you have? \_\_\_\_\_

How old are you when the children were born?

First child: \_\_\_\_\_ Second child: \_\_\_\_\_ Third child: \_\_\_\_\_ Fourth child: \_\_\_\_\_

Are you suffering any serious or chronic disease now? (1) Yes (2) No

Disease 1: \_\_\_\_\_ Disease 2: \_\_\_\_\_

Disease 3: \_\_\_\_\_ Disease 4: \_\_\_\_\_

Have you have ever been diagnosed as sterility by doctor? (1) Yes (2) No

Has your wife ever been diagnosed as sterility by doctor? (1) Yes (2) No

**Part Two: Occupational History**

Please recall all the jobs you have experienced over 1 year in your working life.

| Order   | Year/month<br>Start | Year/month<br>End | Plant | Workshop | Job | Activity | Chemicals used/exposed |
|---------|---------------------|-------------------|-------|----------|-----|----------|------------------------|
| Current |                     |                   |       |          |     |          |                        |
| 2       |                     |                   |       |          |     |          |                        |
| 3       |                     |                   |       |          |     |          |                        |
| 4       |                     |                   |       |          |     |          |                        |
| 5       |                     |                   |       |          |     |          |                        |

Detailed description of your current job and responsibilities:

\_\_\_\_\_

How many hours do you work actually every working day for the current job? \_\_\_\_\_

Do you take personal protective matters while you are working? (1) often (2) sometimes (3) never

What do you take: (1) work clothes (2) glove (3) respirator (4) mask 5) others \_\_\_\_\_

**Part Three: Smoking**

Have you ever smoked continuously more than 6 month? (1) Yes (2) No

Are you smoking now? (1) Yes (2) No

On average, how many cigarettes do you smoke per day? \_\_\_\_\_

How old are you when you started smoking? \_\_\_\_\_

Have you stopped smoking now? (1) Yes (2) No

How old are you when you stopped smoking successfully? \_\_\_\_\_

**Part Four: Drinking**

Do you drink now? (1) Yes (2) No

How many years have you drunk? \_\_\_\_\_

Please recall the frequency and amount of alcohol drunk

| Alcohol | Almost not | days/week | Amount     |
|---------|------------|-----------|------------|
| beer    |            |           | bottle/day |
| spirit  |            |           | gram/day   |
| wine    |            |           | gram/day   |

**Part Five: Others**

Please recall the frequency and amount of consumption of PET bottle water/tea, canned coffee, soybean product and usage of plastic tableware.

| Materials            | Almost not | days/week | Amount     |
|----------------------|------------|-----------|------------|
| PET bottle water/tea |            |           | bottle/day |
| Canned coffee        |            |           | can/day    |
| Soy bean product     |            |           | gram/day   |
| Plastic tableware    |            |           | times/day  |

**Part Six: Quality of the interview**

(1) excellent (2) good (3) not bad (4) bad

Time of the interview: \_\_\_\_\_ minutes

Date of the interview: \_\_\_\_\_

Signature of the interviewer: \_\_\_\_\_



審査結果通知書

平成15年3月24日

申請者

環境疫学 高橋 謙 殿

産業医科大学  
学長 大久保 利 晃 印

受付番号 第02-41号

課題名：内分泌攪乱化学物質の職業性曝露による成人男性の内分泌系への影響に関する研究

研究者名：高橋 謙、潘 国偉、張 久松、花岡 知之、原 邦夫、津金 昌一郎

上記課題の実施の可否については、平成15年 3月 5日の産業医科大学倫理委員会の審査結果を踏まえ、下記のとおり決定したので通知します。

記

| 決定内容         | 承認 条件付承認 変更の勧告 不承認 非該当 その他  |
|--------------|---|
| 承認<br>附帯条件   | 1 実施事項等の対象となる者の同意書の写しを、速やかに提出すること。<br>2 実施結果等は、速やかに報告すること。<br>なお、一定期間経過観察を必要とするものについては、適宜経過報告を行うこと。 |
| 条件・変更・不承認の理由 |   |

疫学研究における個人の素因の評価に関する研究

分担研究者 加藤貴彦 宮崎大学 医学部 衛生・公衆衛生学講座 教授

研究要旨 子宮内膜症発症における個人差の要因を解明するため、エストロゲン合成・分解酵素やエストロゲンレセプターの遺伝子多型を解析した。腹腔鏡検査によって診断された子宮内膜症患者群とその対照群で発症リスクを解析したところ、ERβ Alu I の遺伝子多型において調整オッズ比が 0.35 倍と有意に低下した。内分泌攪乱物質と女性不妊症の関連性を明らかにする目的で、女性不妊症集団を子宮内膜症による群と子宮内膜症以外の機序による群の 2 つに分け、内分泌攪乱物質の暴露量による解析を行った。内分泌攪乱物質としてはダイオキシン類、PCB 類の 2 つについて解析を行っている。その結果、ダイオキシン類の暴露量が多い群で子宮内膜症以外の機序による女性不妊症のリスクが高くなることを確認した。同様の解析を PCB 類でも行ったが、統計学的に有意な差は認められなかった。エストロゲン分解酵素やエストロゲンレセプターは、内分泌攪乱物質の作用発現にも関与している。内分泌攪乱物質に対する個人の感受性を明らかにする目的で、女性不妊症集団における内分泌攪乱物質の暴露量と遺伝子多型との関連性について解析を行った。ダイオキシン類の暴露量が多い群では CYP1A1, CYP1B1, GSTM1, ERα Xba I, ERβ Alu I で、PCB 類の暴露量が多い群では GSTM1, ERβ Rsa I, ERβ Alu I で遺伝子多型が子宮内膜症以外の機序による女性不妊症のリスクに関与している可能性を明らかにした。これらの結果は内分泌攪乱物質による生殖障害の影響を明らかにするものであり、また個人差という観点から内分泌攪乱物質の作用機序に新たな知見を与えるものである。

研究協力者

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

健康上有害な影響を及ぼす外因性物質もしくは混合物」(WHO, 1998) と定義される。現在も内分泌攪乱物質に関する多くの研究が行われており、内分泌攪乱物質は内分泌系への影響のみでなく、生殖や中枢神経系、免疫系など広く生体の恒常性維持全般に影響を及ぼしていることがわかってきている。

A. 研究目的

本研究の目的は女性不妊症集団を対象として (1) 子宮内膜症発症における個人差と遺伝要因の関連性 (2) 内分泌攪乱物質と女性不妊症との関連性 (3) 内分泌攪乱物質に対する個人の感受性と遺伝要因の関連性を評価することにある。

内分泌攪乱物質は「内分泌系に変化をもたらし、無処置の生物もしくはその子孫に

少子高齢社会の日本において不妊症と診断される夫婦は 10 組に 1 組とされており、女性不妊症の原因の一つとして子宮内膜症が知られている。子宮内膜症は女性不妊症の原因の約 4 割をしめるとされるが、その詳細な病態は未だ解明されていない。

内分泌攪乱物質はエストロゲン様作用を持つものが多く、動物実験などからエスト

ロゲン依存性疾患である子宮内膜症と内分泌攪乱物質の関与が示唆されている。生殖系や次世代への影響は種の存続に関わる問題であり、一般社会に与える不安もきわめて大きいといえる。それにも関わらず、内分泌攪乱物質が人類に対して実際にどのような影響を及ぼしているのか、その作用機序はどのようになっているのか、現時点では多くの問題が未解決のままである。

内分泌攪乱物質と女性不妊症との関連性を示唆する知見も少なく、その作用機序も子宮内膜症を介する間接的なものなのか、生殖細胞や免疫系への影響によるものなのか詳細は不明である。今回の研究によって、内分泌攪乱物質による生殖障害の有無とその作用機序ならびに個人差という観点からみた内分泌攪乱物質の作用機序が明らかになると期待される。

## B. 研究方法

症例および対照例は東京慈恵会医科大学産婦人科および関連病院で収集した。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 Stage II (r-AFS 分類) 以上と診断された 56 例である。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 Stage I 以下と診断された 80 例である。

子宮内膜症発症における個人差の要因を解明するため、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の解析を行った。同意を得ることのできた被検者の末梢血よりゲノム DNA を抽出し、PCR-RFLP 法にて遺伝子多型を解析している。統計解析にはロジス

ティック回帰分析を用いた。

内分泌攪乱物質として被検者血清中のダイオキシン類 22 項目、PCB 類 36 項目、農薬類 13 項目の測定を行っている。内分泌攪乱物質と女性不妊症の関連性を明らかにする目的で、女性不妊症集団を子宮内膜症による群と子宮内膜症以外の機序による群の 2 つに分け、内分泌攪乱物質の暴露量による解析を行った。その際、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。

さらに内分泌攪乱物質に対する個人の感受性を評価する目的で、内分泌攪乱物質の暴露量と遺伝子多型との関連性について解析を行った。

### (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ている。また全研究対象者に文書と口頭で研究の説明を行い、文書によって研究参加の同意を得ている。本施設においては匿名化されたサンプルとデータのみを用いている。

## C. 研究結果

### (1) 子宮内膜症発症における個人差と遺伝的要因の関連性

子宮内膜症はエストロゲン依存性疾患であり、エストロゲンの存在によって病態が進行していくと考えられている。子宮内膜症発症における個人差の要因を解明するため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を解析した。

エストロゲンの分解に関与する酵素とし

て Cytochrome P450 (CYP) 1A1, CYP1B1, Catechol-o-methyl-transferase (COMT), Glutathione S-transferase (GST) M1, T1 の遺伝子多型を、エストロゲン合成に関与する酵素として CYP17 の遺伝子多型を、エストロゲンレセプター (ER) では ER $\alpha$ , ER $\beta$  の遺伝子多型を解析している。

それぞれの遺伝子多型で子宮内膜症発症との関連性を確認したが、統計学的に有意な差は認められなかった (Table 1, 2)。しかし子宮内膜症のリスクファクター (年齢、BMI、初潮年齢、月経周期の間隔、月経の持続日数) でオッズ比の調整を行ったところ、ER $\beta$  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, Table 3) と統計学的に有意に低下した。

## (2) 内分泌攪乱物質と女性不妊症との関連性

内分泌攪乱物質と女性不妊症との関連性を明らかにする目的で、女性不妊症集団を子宮内膜症による群と子宮内膜症以外の機序による群の 2 つに分け、内分泌攪乱物質の暴露量による解析を行った。その際、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ている。

内分泌攪乱物質としてダイオキシン類、PCB 類の解析を行っている。ダイオキシン類と PCB 類はともに脂溶性の化学物質であり、暴露量の単位としてダイオキシン類では毒性等量 (Toxic Equivalent, TEQ) を、PCB 類では血清中の濃度 (ng) を脂肪で補正した値を用いた。

解析の結果、2 つの群においてダイオキシン類、PCB 類の暴露量で統計学的に有意

な差は認められなかった (Table 4)。しかし内分泌攪乱物質の暴露量を中央値で Low と High に分け、2 層に分けて解析を行ったところダイオキシン類の暴露量が High の場合、子宮内膜症を除く群で調整オッズ比が 2.72 倍 (95%信頼区間 1.18 - 6.24, Table 5) と上昇した。その一方、PCB 類では統計学的に有意な差は認められなかった。

## (3) 内分泌攪乱物質に対する個人の感受性と遺伝要因の関連性

内分泌攪乱物質に対する個人の感受性を評価する目的で、女性不妊症における内分泌攪乱物質の暴露量と遺伝子多型の関連性について解析を行った。内分泌攪乱物質の暴露量は中央値で Low と High の 2 層に分け、遺伝子多型はダイオキシン類、PCB 類の薬物代謝や作用発現に関与する CYP1A1, CYP1B1, GSTM1, GSTT1 ならびに ER $\alpha$ , ER $\beta$  について解析を行った。

### i) ダイオキシン類

#### 1. CYP1A1 Ile-Val

ダイオキシン類の暴露量が Low で遺伝子多型が Ile/Ile の群を対照とした場合、暴露量が High で遺伝子多型が Ile/Val, Val / Val の群で子宮内膜症以外の機序による女性不妊症のリスクがオッズ比で 4.87 倍 (95%信頼区間 0.97 - 24.44)、調整オッズ比で 7.78 倍 (95%信頼区間 1.32 - 45.99) と上昇した (Table 6)。

#### 2. CYP1B1 Codon432

ダイオキシン類の暴露量が Low で遺伝子多型が Leu/Leu の群を対照とした場合、暴露量が High で遺伝子多型が Leu/Val, Val / Val の群で子宮内膜症以外の機序による女