

2003/287

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15年度 総括・分担研究報告書

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16年4月

目次

I. 研究組織

II. 総括研究報告書

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

—2年目の到達点と中間報告— 1

(参考資料1) 研究プロトコール 7

III. 分担研究報告書

1、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

—測定結果中間報告—19

2、植物エストロゲン曝露と子宮体がん発症に関する疫学の文献的レビュー24

3、宮城県地域がん登録からみた女性のがん罹患の概況32

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表43

V. 研究成果の刊行物・別刷49

I. 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）
	新倉 仁	東北大学大学院医学系研究科婦人科学（助手）
	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）
	小泉 俊光	東北大学大学院医学系研究科婦人科学（大学院生）

II. 総括研究報告書

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）
総括研究報告書

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
－ 2年目の到達点と中間報告－

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、植物エストロゲンのリスク評価を目的とした症例対照研究である。本年度は 3 年計画の 2 年目にあたり、疫学研究の到達点を報告し問題点を見直すとともに、症例対照研究で必要な研究方法について具体化を実施した。到達点は 2004 年 2 月において、事前説明を 161 名に実施し、その 90.6% にあたる 145 名より同意が得られ、アンケートと検体採取は 100% 実施されている。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。

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
新倉仁 ・東北大学大学院医学系研究科
婦人科学助手
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
小泉俊光 ・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気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ために症例対照研究を計画した。本年度は調査 2 年目にあたり疫学研究の到達点を整理し、問題点を見直すとともに、必要な研究方法について具体化した。

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、実際の登録を開始した。およそ 1 年が経過し、登録作業に関する到達点をまとめた。また、その研究プロトコールについて必要に応じて見直した。

PCB と子宮体がんの発生リスクを検討する上で様々な交絡因子を把握しておく必要がある。植物エストロゲンと子宮体がんの発生リスクに関する文献レビューを行った。

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

○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

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。カロテノイド、ビタミン C、ビタミン E、エストロゲンの血中濃度を測定する、植物性エストロゲンの尿中濃度を測定する。(SRLに委託)

dichlorodiphenyl trichloroethane(DDT), hexachlorobenzene(HCB), beta-hexachlorocyclohexane(β -HCH)の血清濃度を測定する。(日本農村医学研究所に委託)

3) 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する。

4) 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)。

C. 研究結果

文献レビューによる植物エストロゲンと子宮体がん発症に関する現状

これまでに植物エストロゲンと子宮体がん発生についての疫学的な検討は 5 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り、そのうちの 1 件は米国で行われたもので、植物エストロゲン(イソフラボン)の血清レベルの上昇につれてオッズ比が有意に低くなるという報告であった。4 件は大豆類などイソフラボンの含有量が高い食品の摂取量が多い群と少ない群を比較した研究であったが、1 件は摂取量が増加するにつれてオッズ比が有意に低くなるという報告であった。3 件は特に統計学的に有意な差を認めていなかった。その中には日本人を対照にした報告もある。(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 研究の到達点

本研究の到達点を表 1 にまとめ、登録状況を図 1 に集計した。2004 年 2 月の時点で、事前説明を 161 名に実施し、その 90.1%にあたる 145 名より同意が得られ、アンケートと検体採取は 100%実施されている。拒否された症例の中には、同意は得られたが、採血が困難で十分な検体量が採血できなかった 1 名も含まれている。

研究当初から登録数は上昇している。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。

表.1 症例対照研究の到達点

	事前説明	同意数	同意率(%)
症例	52	51	98.1
対照	109	94	86.2
合計	161	145	90.1

図.1 症例と対照の登録状況

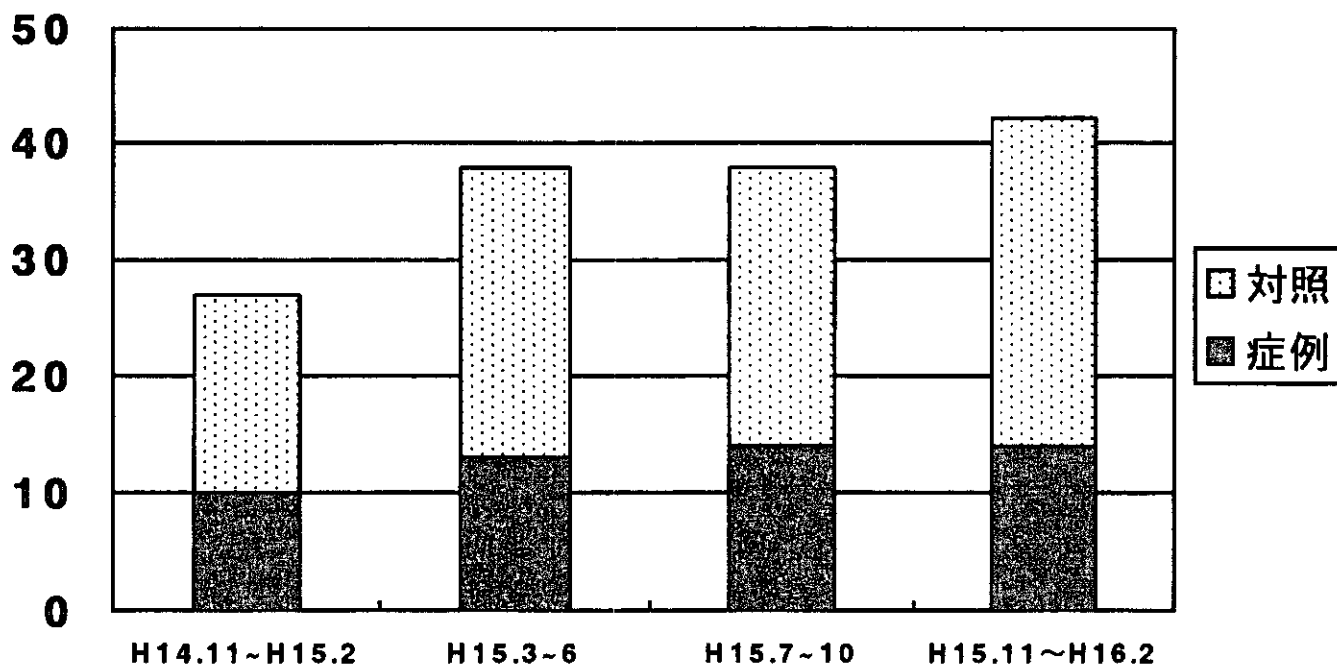


図.2 症例の進行期の内訳

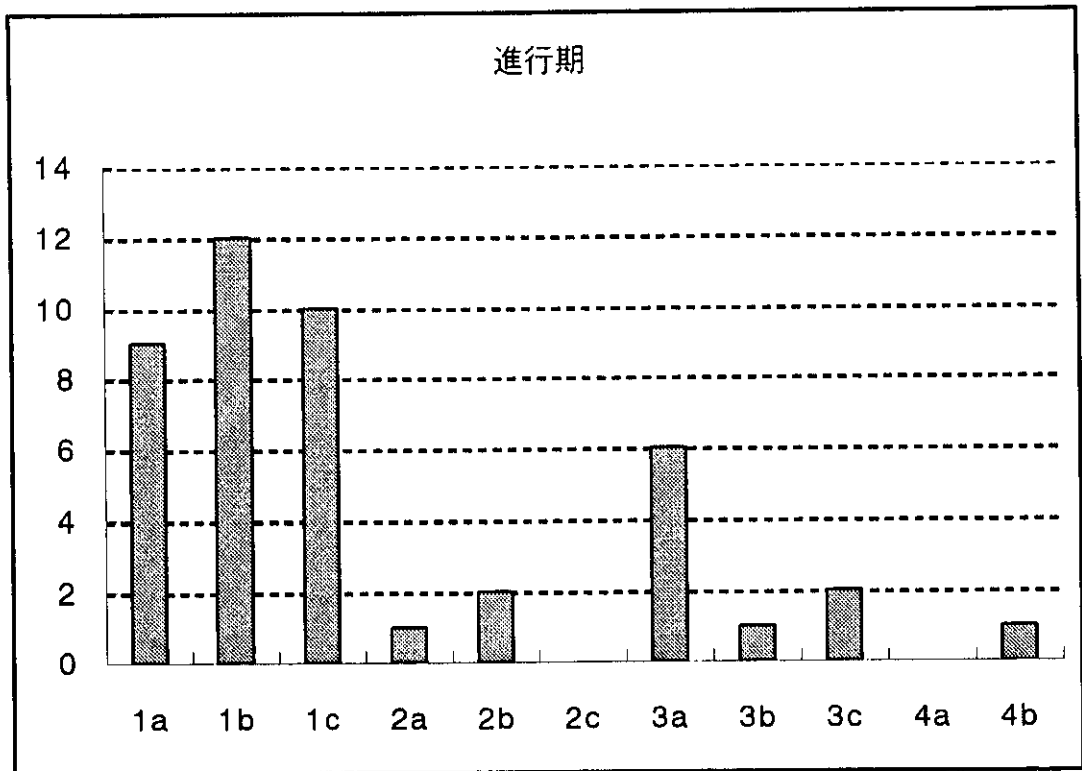
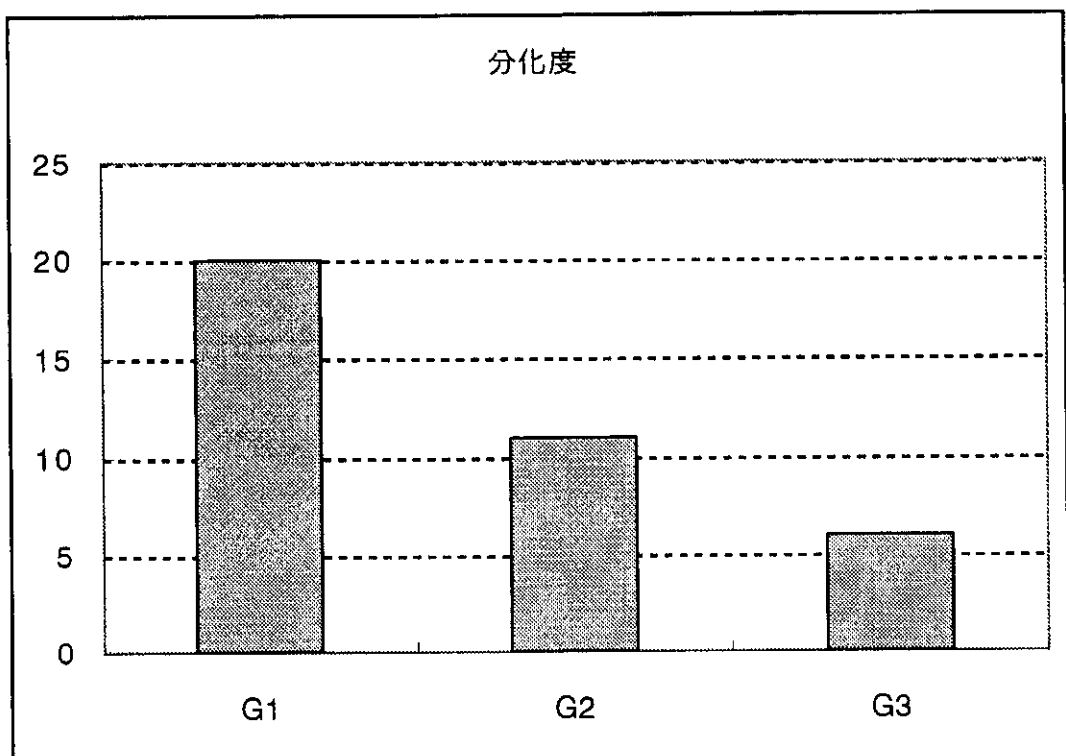


図.3 症例の分化度の内訳



② 研究結果

現在のところ測定が終了している検体の結果を分担研究報告書にまとめた。現在のところ症例登録継続中であり、数が少ないため case と control の 2 群間には統計学的な有意差は認められていない。最終年度で全測定結果がそろってから各因子の子宮体がん発生リスクを解析する

(分担研究報告書 1)

問題点

結果の通知

倫理問題として、対象者から検査結果の告知を求める意見が多いことを明記したい。道義的な責任として検査結果をなんらかの方法で返還することが必要と考えられ、その具体的な方法を検討することにした。しかし血中の PCB 濃度などにはいわゆる「安全域」というものがなく、検査結果を通知する際には慎重な取扱いが必要と思われた。具体的に研究最終年度に測定結果が出た場合、どのような形式で伝えるか、具体的な方法の検討が必須と考えられた。

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ですが、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す、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。そこで今回の中間報告では、これまで測定した数値のみを報告し、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ことにした。

E. 結論

3 年計画の 2 年目であり、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、初年度に行った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。さらに植物エストロゲンについても同様にデータは不足しているのが現状であり、抑制因子になりうるのかどうかを明らかにすること、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、微量な内分泌かく乱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。

(参考資料1)

2002年10月1日第1版

2004年11月10日改定第2版

「子宮体がんと内分泌かく乱物質に関する調査」

東北大学医学部産婦人科

子宮体がんと内分泌かく乱物質に関する調査

研究プロトコール

1. 研究名

平成 14 年度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）
「内分泌かく乱化学物質 PCB と
子宮体がん発生リスクに関する症例対照研究」

2. 背景

わが国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、欧米諸国よりは少ないものの増加傾向にあると推定されている。子宮体がんのリスク要因としては閉経の遅延、少ない出産回数、高齢初産、肥満、エストロゲン製剤単独によるホルモン補充療法など、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。これらに関連してエネルギーの過剰摂取、動物性脂肪の過剰摂取なども子宮体がんのリスクを高めると考えられている。一方、野菜や果物の摂取の多いことが抑制因子であることが示唆されているが、栄養素としてなにが関連しているかは不明である。

近年、環境に存在する多くの化学物質がホルモンに似た作用あるいは拮抗作用を示す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持っていると考えられている。子宮内膜はエストロゲンの影響によって増殖するため、エストロゲン作用を持つ物質は子宮体がんの危険因子と考えられる。

1995 年に Adami らが子宮内膜と乳腺ではエストロゲンの作用のメカニズムが違うことなどから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、子宮体がんに関する研究を行うことが重要であると指摘した。その後 1998 年に Sturgeon らが、2000 年に Weiderpass らが症例対照研究を報告した。前者はアメリカの 5 地域の子宮体がん症例 90 例と住民対照 90 例を対象にしている。後者はスウェーデンで行われ、症例 154 例と住民対照 205 例を用いている。いずれの結果でも DDT や PCB など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。これまでの報告はこの 2 つしかなく、日本人を対象にした報告は皆無である。

子宮体がんの予防方策を確立するためには、ホルモンや環境要因の代謝の個人差を考慮して、食習慣や環境要因のリスク評価を行う疫学調査が必要である。

3. 目的

本研究の目的は、症例対照研究の手法を用いてヒトにおいて子宮体がんが発生と血清 PCB レベルの関連を検討することである。今回の研究では血中の PCB 濃度、内因性のエストロゲン濃度、有機塩素系農薬、尿中植物エストロゲン濃度を測定し、生活習慣や食事摂取頻度に関するアンケート調査を行うことにより、子宮体がんのリスクといわれている交絡要因も十分考慮し、より確実に疾病発生と PCB の関連を調査する。

4. 調査研究者及び協力者の役割

本研究は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）の中の「内分泌かく乱化学物質 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分野教授）において実施されるものである。

東北大学大学院医学系研究科婦人科学（伊藤、岡村、阿部）：

研究計画作成、データ管理

症例、対照例の収集、質問票調査、診断情報の収集、生体試料の採取、測定（LH, FSH, Estrogen, Progesteron、尿中植物エストロゲン濃度、内分泌かく乱物質；PCB, DDT, DDE, β -HCH, HCB,）

東北大学大学院医学系研究科環境保健学（佐藤）：

本研究のプロトコール、研究デザインの作成

データ解析、報告書作成に関する助言

東北大学大学院医学系研究科公衆衛生学（坪野）：

本研究のプロトコール、研究デザインの作成、質問票および疫学的方法の原型作成。疫学的方法、データ解析、報告書作成に関する助言。

5. 対象と方法

(1) 研究デザイン；

症例対照研究

(2) 対象者；

症例；

2003年1月～2005年12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

対照；

上記症例に対して、人間ドックを受診予定者の女性

症例1人につき対照を2人登録する。年齢±5才、閉経の有無、居住地（仙台市内は区、県北地区、県南地区）、職業（農業の有無、農業を取り扱うかどうか）をマッチングさせた者。

調査にあたっては年齢80才以上のものは除外する。同意書の説明、採血は訓練を受けた医療従事者によって施行するものとする。

それぞれ収集開始後の150例、300例を目標とする。

(3) 調査方法；

症例については、質問票記入は(1)入院予約時に問診票を渡して記入してきてもらう、あるいは(2)入院して早い時期に記入してもらう。採血は入院時におこなう。質問票チェックは入院中に行う。

対照については、質問票記入は対応する症例の記入日から2ヶ月以内に行う。質問票チェックと採血はドッグ受診中に行う。対照者において人間ドッグの結果、いずれかの部位のがんが発見された場合は、対照者の取り直しを行う。

また、アンケート協力者には1000円相当の謝礼をおこなう。

(4) サンプル採取方法；血液 30ml（事務局指定の真空採血管を使用）

(5) 調査項目；

質問票（添付資料）：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。担当医師または担当看護師がこれを担当する。

血清中のホルモン類（LH,FSH,E2,PG）内分泌かく乱物質（PCB、残存農薬）尿中の植物由来のエストロゲンを測定する。

ホルモン類の測定値の評価の為に採血時の月経周期等について質問票で聴取する。

(6) インフォームドコンセント；

本研究全体について、文書による説明と自署による同意を得る。

(7) 結果報告について；

個人の分析結果が予後や治療に有用な情報をもたらすと考えられた場合には、主治医や人間ドック担当医に返され、個人の医療に利用されることがある。研究の結果、危険要因やよりよい予防方策が明かとなった場合には広く社会に還元する。

(8) 調査期間；

2003 年 1 月 1 日から 2005 年 12 月 31 日を症例収集期間とし、症例 150 例、対照 300 例が収集された時点で症例収集を終了とする。その後の分析、解析に約 6 ヶ月かかる予定である。

(9) 記録管理について；

A：説明文書及び同意文書（インフォームドコンセント）

B：対象者一覧表

C：対象者の臨床情報記録用紙

D：質問票（「食事摂取頻度調査票」、「健康と日常生活についてのおたずね」）

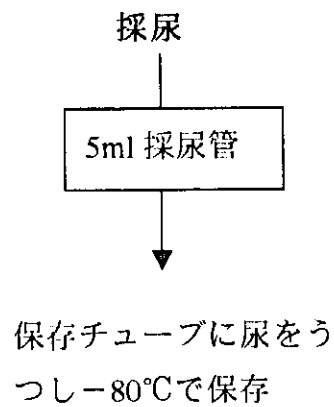
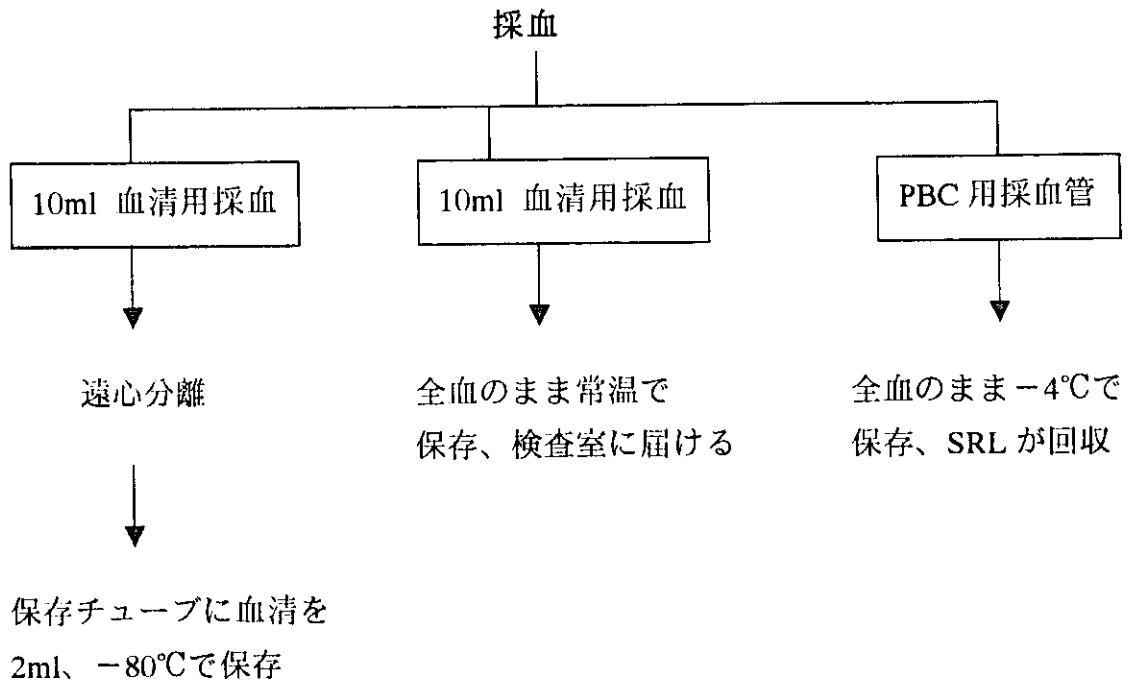
E：サンプル測定結果

A～E の書類及びサンプルは東北大学大学院医学系研究科婦人科学教室で保管する。

個々の対象者については B の書類で研究用 ID を付ける。同じ ID 番号を C,D,E の書類およびサンプルに付ける。

C,D,E の書類及びサンプルでは、個人が特定できるような氏名、住所等の情報は削除され、すべて ID 番号で管理される。共同研究者のみが B の書類で ID 番号と氏名をリンクすることができる。このため共同研究者は医師の倫理に則ってプライバシーを厳重に守る。

採血、採尿プロトコール



子宮体がんと環境ホルモンに関する研究 調査のご説明

私どもは、最近問題になっていますダイオキシン類や農薬をはじめとする環境ホルモンと子宮体がんに関する調査を開始することになりました。

<子宮体がんについて>

子宮体がんは近年増加傾向にあり、女性にとって重要な疾患です。子宮体がんになりやすい要因として、女性ホルモンの量に影響を与えるさまざまな要因が考えられています。

<環境ホルモンについて>

環境中にごく微量存在するある種の化学物質がヒトや野生動物にホルモンのような働きをして生殖機能を障害したりガンを引き起こしたりする可能性が指摘されています。ダイオキシン類の一種であるポリ塩化ビフェニル（PCB）や農薬のDDT、食事に含まれる植物エストロゲンなども女性ホルモン作用を持っており環境ホルモンの一つです。

<研究の目的>

この研究ではあなたの周りに存在するダイオキシン類の一つでありますポリ塩化ビフェニル（PCB）、農薬などの化学物質を摂取することが、子宮体がんの発症に関してどの程度の危険因子になるかを調べます。

<方法>

調査はつぎの項目からなります。

1) 質問票

もし、あなたがこの研究への参加に同意されたら、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、喫煙歴などや食習慣についてお聞きします。あなたが答えたくない質問は飛ばして構いませんし、いつでも質問に答えることを止めることができます。質問を飛ばしたり、回答を途中で止めてもあなたが受ける治療には影響しません。

2) 分析

○血液サンプル

治療や診断に必要な検査の為の採血を行う際に 30ml ほど余分に採血させていただきますが、採血中に針を刺すのは全部で一回のみです。血液中の PCB、農薬などの化学物質、ホルモン類などを測定します。

○尿サンプル

治療や診断に必要な検査のための採尿を行う際に 10ml ほど余分に採尿させていただきます。植物エストロゲンのレベルを測定します。

○サンプルの保存

血液と尿は東北大学医学部産婦人科に 10 年後まで保存されます。

サンプルは子宮体がんについてより知るために化学物質の測定に使われる予定です。

<結果>

あなたの個人データや測定結果は東北大学医学部産婦人科において、施錠されたキャビネットに厳重に保護されます。

あなたの結果については、ご希望に応じてあなただけ（場合により代理人）にお知らせすることができます。解析結果をお知りになりたい場合は、その旨をお知らせ下さい。

調査の結果は集団として解析されます。個人の秘密は厳守され、個人の情報が調査以外の目的に使われることはありません。

<リスク、負担>

質問のいくつかは個人の情報です。

採血の際にわずかな痛みと出血があるかもしれません。

<利益>

ポリ塩化ビフェニルや農薬などの化学物質の体内のレベルがわかることは、あなたやあなたの主治医があなたの健康管理を考える際の助けとなるでしょう。つまり、この調査に参加することによって、高額で、かつ得られ難い測定を無料で受けることができるということにもなります。

<秘密性>

あなたに関するすべてのデータについてプライバシーが保護されます。あなたに関するデータは、法的手続きに要請がある場合以外は公になることはありません。あなたは、氏名ではなく、研究用の ID 番号で識別されます。分析やデータ解析は匿名で行われます。担当研究者のみがあなたの氏名と研究用 ID 番号をリンクすることができます。

<費用>

あなたはこの調査で行われる血液等の検査について費用を支払う必要はありません。

<任意での参加／中止>

この研究に参加されるかどうかは、あなたの自由です。お断りになっても、今後の診療に不都合が生ずることはなく、これからも担当医が誠意を持って対応します。

<この研究の責任者について>

この研究は厚生労働科学研究の研究事業のひとつとして行われます。

本研究の研究内容についてより詳しい情報が知りたい、あるいは質問がある場合下記に連絡して下さい。

趣旨を御理解いただいた上で、研究参加に同意される場合には、別紙の同意書に自署をお願いいたします。

研究代表者：東北大学大学院医学系研究科婦人科 八重樫伸生
連絡先 TEL 022-717-7254