

200401244A

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
(H14-食品・化学-017)

平成16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17 (2005) 年 3 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	1
------------------------------------	---

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	7
—測定結果報告—	

2、有機塩素系化合物と子宮体がん発症に関する疫学の文献的レビュー	11
----------------------------------	----

3、栄養素と子宮体がん発生リスクに関する症例対照研究	29
----------------------------	----

4、高分解能GC/MSを用いた特定異性体によるPCB簡易分析への試み	37
------------------------------------	----

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	41
--------------------	----

V. 研究成果の刊行物・別刷	43
----------------	----

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	東北大学大学院法学系研究科 (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)
	藤田 愛	東北大学大学院医学系研究科婦人科学 (大学院生)
	上瀧 智巳	SRL株式会社医科学分析センター

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

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

1) 今年度はまず子宮体がんの発生と農薬との関連性に関する疫学的知見の文献レビューを行った。その結果、この問題に関する疫学的研究は非常に少なく、特に遺伝的素因も異なる可能性のある日本人における研究は行われていないことがわかった。2) 食物摂取頻度調査票を用いて「栄養素と子宮体がんの症例対照研究」を行った。その結果、脂肪摂取と炒め物、揚げ物の摂取頻度が高いほど子宮体がんの発生リスクが上がることを示された。3) 高分解能 GC/MS を用いた特定異性体による PCB 簡易分析法の開発に期待し、UNEP-7 異性体または UNEP-30 異性体を用いて、相関式より得られたファクターより全異性体の Total-PCBs 濃度が推測可能であることを確認した。これにより UNEP-7 異性体または UNEP-30 異性体を用いる簡易分析の有用性が示唆された。4) 症例対照研究として、事前説明を 292 名に実施した。その 90%にあたる 262 名より同意が得られ、アンケート調査と検体採取は 100%実施された。5) 血液検体の測定結果では、症例群で Tri-PCBs、Tetra-PCBs が多く、ビタミン E が少なかった。また症例群は対照群よりも Mono-PCBs が多く、βカロテンが少ないという傾向がみられた。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ため、最終的な多変量解析をおこなうことができず、PCB などの各因子の影響についてはまだ言及できていない。

以上、本年度は 3 年計画の最終年に当たり目標症例数にはまだ達していないものの、症例対照研究として十分な体制が確立し登録も順調に行われており、今後十分なサンプル数を確保することが明らかな状況にある。研究体制の続行により、各種内分泌かく乱物質との関連性を検証するとともに、一般住民における PCB や農薬、植物エストロゲンなどの化学物質の暴露状況について、厚生行政に有用なデータを提供することが可能と期待され、研究の継続が強く望まれる。

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 ・東北大学大学院法学系研究科
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
藤田 愛・東北大学大学院医学系研究科
婦人科学大学院生
上瀧 智巳・SRL株式会社
医科学分析センター

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。

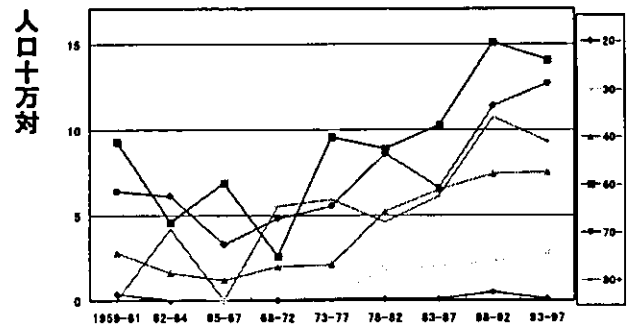
内分泌かく乱化学物質にはダイオキシン、PCB、農薬など極めて多種多様の化学物質が含まれる。特にPCBは安定性と電気絶縁性が非常に高いことから電氣的な用途に使用され、日本では1972年に製造中止になるまでの間に推定5.6万トンが生産されたといわれている。PCBにはエストロゲン様作用があることから、エストロゲン暴露がリスク因子である乳がんや子宮内膜症、子宮体がんとの関連が議論を呼んでいる。近年欧米からPCBと乳がんに関する大規模な研究が報告されているが、子宮体がんに関する報告は少ない。

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。宮城のがん登録によると子宮体がんの年齢調整罹患率は1959年～1961年には2(人口10万対)であったが1993年～1997年には4.2(人口10万

対)になり、2倍に増加している。すべての年齢層で漸増しているが、50代、60代の増加が目立っている(図1)。

図1.

子宮体がんの年齢階級別罹患率の年次推移



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91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171例を集積し、血液中のPCB, dichlorodiphenyl trichloroethane (DDT), hexachlorobenzene (HCB), beta-hexachlorocyclohexane (β -HCH), 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3年目の最終年度にあたり疫学研究の到達点を報告した。

B. 研究方法

1、文献レビュー

農薬と子宮体がん発症に関する疫学研究の現状を分析するために、文献レビューを行った。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 OR Insecticides OR Pesticides OR Chlorinated Hydrocarbons OR Bisphenol OR Phenol OR Phthalate OR Styrene OR Furan OR Organotin OR Diethylstilbestrol OR Ethinyl Estradiol OR phytoestrogen OR genistein OR isoflavones OR soy))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、倫理的な問題はなかった。

2、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月から2005年3月までに東北大学病院にて手術を施行し、病理組織学的に endometrioid adenocarcinoma と診断された者とした。

○対照の登録

同期間内にエスエスサーティ健康管理センター、東北公済病院健康医学センター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人を登録した。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した。

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った。PCB はガストロクロマトグラフィーで測定した。カロテノイド、ビタミンC、ビタミンE、などの血中濃度を測定した。

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した。

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した。

⑤解析方法

症例群と対照群でPCB曝露量を比較検討した。

(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)。

3、子宮体がんの高危険因子の抽出

食物摂取頻度調査票と生活習慣に関するアンケート調査を解析することにより、子宮体がんの高危険因子の抽出を試みた。

解析対象数を増やすために、同じ食物摂取頻度調査票と生活習慣に関するアンケート調査を行った先行研究(子宮体癌検診の有効性に関する症例対照研究、平成10年4月ー平成12年12月実施、岡村智佳子、他)の症例155人と対照96人を追加して研究対象者とした。すなわち症例231名(今回76例、先行研究155名)、対照234名(今回138例、先行研究96名)の間で解析した。

4、高分解能 GC/MS を用いた特定異性体による PCB 簡易分析法の検討

HRGC/HRMS を用いた PCBs 分析法により、Muir と Morita らが UNEP (国連環境計画) に提言している 7 異性体および 30 異性体を用いて、(1) 簡易分析の検証と (2) 暴露評価指標としてこれらの異性体の適用が可能かどうかを検討した。

測定検体は子宮体がん症例 32 例と、それに年齢や居住地をマッチングさせた対照 28 例の血液検体とした。

前処理操作として試料を秤量し、クリーンアップスパイクを添加後、1mol/L の水酸化カリウム/エタノールにて加水分解処理した。その後、ヘキサンにて 3 回抽出を行い、ヘキサン抽出液を蒸留水にて 3 回水洗し、無水硫酸ナトリウムにて脱水後、フロリジルカラムによる精製を行った。精製後のヘキサン溶出液を濃縮し、シリンジスパイクを添加、HRGC/HRMS 測定用試料とした。

C. 研究結果

1、農薬 (有機塩素系化合物) と子宮体がん発症に関する文献レビュー

これまでに、有機塩素系化合物と子宮体がん発生についての疫学的な検討は 9 件報告されていた。その中で、症例対照研究が 3 件、コホート研究 3 件、地域相関研究やエコロジカル研究が 3 件であった。症例対照研究は、人口ベース 2 件、病院ベース 1 件であった。平成 14 年度総合研究報告書において、人口ベースの症例対照研究を行った Sturgeon ら (1998) や Weiderpass ら (2000) の研究については、いずれも子宮体がんの発がんリスクは示唆されなかったと報告されており、その後の有機塩素系化合物と子宮体がん発生についての症例対照研究は 1 件報告が追加されたのみであった。コホート研究、地域相関研

究や疫学研究はいずれも子宮体がん以外のがん発生についても報告されていた。

日本人を対象に、内分泌かく乱化学物質 (有機塩素系化合物) と子宮体がんとの関連を検討した疫学研究はなかった。(分担研究報告書「有機塩素系化合物と子宮体がん発症に関する疫学の文献的レビュー」)

2. 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

本研究の登録状況を表 1 にまとめ、登録状況を図 1 に集計した。2005 年 1 月 31 日の時点で、事前説明を 292 名に実施し、その 90% にあたる 262 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 4 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、現在の登録状況は安定している (表 1) (図 2)

(登録の問題点)

平成 14 年 11 月からおよそ 2 年間の登録期間を経て、平成 17 年 2 月現在 262 例の研究対象者から同意を得ており、順調に症例数を増加させてきている。しかし当初計画していた症例数には不足している。統計学的にも必要なサンプル数は 400 検体以上と考えられ、現時点で登録を終了して解析作業を開始したとしても、その研究結果は証拠の質としては低いものになることが予測される。

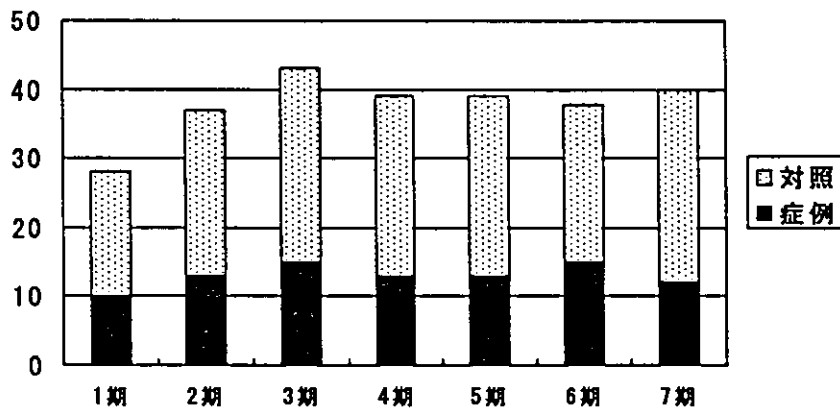
本研究は研究開始時点から研究プロトコールの改訂を重ね、スタッフも充実し、より確実に症例を集積することが可能な体制になってきている。環境が整った状況で今後、今のペースで登録を 3 年間継続できれば、目標を上回るサンプルサイズを解析することができ、科学的に質の高い疫学研究を実施することが可能になる。そのために新規に平成 17 年度厚生労働省科学研究費補助金研究事

業を申請手続き中である。

表 1. 症例対照研究の到達点

	事前説明	同意数	同意率(%)
症例	93	91	97.8
対照	199	171	88.9
合計	292	262	89.7

図 2. 症例と対照の登録状況



1期：2002年11月～2003年2月
 2期：2003年3月～2003年6月
 3期：2003年7月～2003年10月
 4期：2003年11月～2004年2月
 5期：2004年3月～2004年6月
 6期：2004年7月～2004年10月
 7期：2004年11月～2005年1月
 *7期は3ヶ月間

3. 血液検体の測定結果

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。症例と対照の2群間に統計学的な有意差を認めた物質は Tri-PCBs、Tetra-PCBs、ビタミンEの3つであった。症

例群では Tri-PCBs、Tetra-PCBs が多く、ビタミンEが少ない。また症例群は対照群よりも Mono-PCBs が多く、βカロテンが少ないという傾向がみられた。すなわち、Tri-PCBs、Tetra-PCBs はリスクを上昇させる因子、ビタ

ミンEとβカロテンがリスクを低下させる因子である可能性が示唆された。最終的な結論は多変量解析をおこなってから出す予定である。(分担研究報告書「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—測定結果—」)

4. PCB簡易分析の試み

高分解能GC/MSを用いた特定異性体による簡易分析の結果から、PCBsの暴露に対してUNEP-7異性体やUNEP-30異性体測定が、暴露評価の指標となり得る可能性が示唆された。(分担研究報告書「高分解能GC/MSを用いた特定異性体によるPCB簡易分析への試み」)

5. 子宮体がんの高危険因子の抽出

植物摂取頻度調査票とアンケート調査の結果から、症例と対照の背景を比較した。

平均値の比較では年齢はコントロール群のほうが有意に若かった。食事以外の因子の多変量解析の結果は教育年数が長いこと、高BMI、高血圧、他臓器癌の既往あり、授乳歴がないこと、などが高危険因子だった。

栄養素の解析では脂肪の摂取量が多いほど、リスクが上昇することがわかった。食品に関しての摂取頻度を検討したところ、肉や魚の摂取量とリスクには有意な関連は見られなかったが、調理方法による有意な差をみとめた。炒め物や揚げ物の摂取頻度が多い群は子宮体癌のリスクが上昇することがわかった。(分担研究報告書「栄養素と子宮体がん発生リスクに関する症例対照研究」)

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、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おいては、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。問題点でも提示したように、現在のサンプルサイズは統計学的パワー(検出力)が十分ではない。今後さらに研究を継続できる可能性が残されており、現時点での最終的な解析作業に入ることを見合わせたため、本研究の結論は得られていない。日本の環境行政に資するような研究報告をするためにも研究継続が望まれる。

E. 結論

3年計画の最終年であるが、解析が研究終了をもって施行されるためこれまでの結果のみからは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データは不足しているのが現状であり、植物エストロゲンが危険因子なのか、逆に抑制因子になりうるのかどうかは未だ明らかになっていない。有機塩素系化合物に関しても同様に子宮内膜に対する発がん性についての知見は十分とはいえなかった。

最近の20年間で内分泌かく乱物質の人体への影響に関する科学的な関心が一般住民の間でも高まってきており、世界的にも様々な条件下で膨大な数の幅広い研究が実施され、種々の結果が検討されている。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ことは重要な課題であり、本研究を遂行する社会的意義は大きい。

III. 分担研究報告書

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
—測定結果報告—

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。

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 や栄養素、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3年目にあたり、2004年2月において、事前説明を292名に実施し、その90%にあたる262名より同意が得られている。2004年11月の時点でPCBは115例、ビタミンC、ビタミンE、βカロチンは252例の測定結果が得られた。今回は、現時点での測定結果について症例と対照の測定値の平均値の比較を統計学的に解析した結果を報告する。

A. 研究目的

本研究では子宮体がん症例と、それに対し年齢、居住地、農作業従事の有無などの諸条件を合わせた対照を集積し、血液中のPCBやビタミン類、βカロチン、血中エストロゲン濃度などを測定し、症例と対照の測定値のばらつきに有意な差があるかを検定する。

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年であり、本年度は2年目に当たる。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。研究プロトコールにしたがって、東北大学付

属病院にて子宮体癌症例を収集し、東北公済病院健診センター、エスエスサーティー健診センター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人を対照として登録することとし、およそ2年が経過しPCBは115例、ビタミンC、ビタミンE、βカロチンは252例の測定結果が得られたので、t検定をもちいて解析した。

（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

① 測定結果

PCB は 2 個のベンゼン環と塩素を含む化合物で塩素の数によって 10 種類に分けられる。

Mono-PCBs (ng/g-fat)

	データ数	平均値	標準偏差	p 値
症例	39	0.38	0.55	0.06
対照	76	0.22	0.14	

Di-PCBs (ng/g-fat)

	データ数	平均値	標準偏差	p 値
症例	39	0.5	0.83	1.71
対照	76	0.3	0.08	

Tri-PCBs (ng/g-fat)

	データ数	平均値	標準偏差	p 値
症例	39	2.14	3.27	0.02
対照	76	1.82	1.47	

Tetra-PCBs (ng/g-fat)

	データ数	平均値	標準偏差	p 値
症例	39	16.48	13.691	0.004
対照	76	14.97	8.39	

Penta-PCBs (ng/g-fat)

	データ数	平均値	標準偏差	p 値
症例	39	33.88	26.69	0.12
対照	76	30.95	15.83	

Hexa-PCBs (ng/g-fat)

	データ数	平均値	標準偏差	p 値
症例	39	115.15	76.74	0.52
対照	76	116.32	54.66	

Hepta-PCBs (ng/g-fat)

	データ数	平均値	標準偏差	p 値
症例	39	64.71	39.11	1.36
対照	76	69.18	32.03	

Octa-PCBs (ng/g-fat)

	データ数	平均値	標準偏差	p 値
症例	39	15.4	9.39	2.07
対照	76	16.4	7.48	

Nona-PCBs (ng/g-fat)

	データ数	平均値	標準偏差	p 値
症例	39	2.25	1.84	2.68
対照	76	2.29	0.95	

Deca-PCBs (ng/g-fat)

	データ数	平均値	標準偏差	p 値
症例	39	0.94	0.73	4.61
対照	76	1.02	0.48	

total PCBs (ng/g-fat)

	データ数	平均値	標準偏差	p 値
症例	39	251.44	117.13	0.67
対照	76	252.94	115.51	

2. 栄養素

β カロテン ($\mu\text{g/dl}$)

	データ数	平均値	標準偏差	p 値
症例	88	59.4	41	0.07
対照	164	70.7	59.9	

ビタミンE (μg/ml)

	データ数	平均値	標準偏差	p 値
症例	88	1.19	0.22	0.02
対照	164	1.29	0.31	

ビタミンC (μg/ml)

	データ数	平均値	標準偏差	p 値
症例	88	9.95	3.73	0.29
対照	164	10.08	2.53	

D. 考察

現在のところ測定が終了している検体の結果を表1にまとめた。case と control の2群間には統計学的な有意差は認められた物質は Tri-PCBs、Tetra-PCBs、ビタミンEの3つであった。症例群では Tri-PCBs、Tetra-PCBs が多く、ビタミンEが少ない。また症例群は対照群よりも Mono-PCBs が多く、βカロテンが少ないという傾向があることがみられた。すなわち、Tri-PCBs、Tetra-PCBs はリスクを上昇させる因子、ビタミンEとβカロテンがリスクを低下させる因子である可能性が示唆された。

E. 結論

3年計画の3年目であり、かつ解析は症例登録が目標件数まで施行されてから行う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く、データは不足しているのが現状である。また、日本人に関する知見は1件もみられなかった。わが国における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。

有機塩素系化合物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 藤田 愛 (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 婦人科助手)

研究要旨

有機塩素系化合物などの内分泌かく乱物質とエストロゲン曝露が危険因子である子宮体がんや乳がん、さらに卵巣がんに関する疫学研究についての文献レビューを行った。子宮体がんに関しては9件報告されていた。その中で、症例対照研究が3件、コホート研究3件、地域相関研究やエコロジカル研究が3件であった。いずれも子宮体がんの発がんリスクは示唆されなかったと報告されていた。一方、卵巣がんとの関連を検討した疫学研究は非常に少なく、症例対照研究2件、横断面研究(エコロジカル研究を含む)4件であり、乳がんに関する疫学研究は、子宮体がんと比較し数々の報告があったが、いずれも発がんリスクについての実証的知見は少なく、両者の因果関係を評価するのは困難であった。また、これらの疫学研究では日本人を対象にした報告はなかった。エストロゲン作用を有する有機塩素系化合物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必要があると考えられた。

A. 研究目的

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曝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目的として平成14年度には内分泌かく乱物質PCBと子宮体がん発生について、さらに平成15年度は植物エストロゲン

と子宮体がん発生について、これまでに報告されている疫学研究についての文献レビューを行った。研究3年目の平成16年度は、内分泌かく乱物質のひとつとして本研究で曝露因子として調査する有機塩素系化合物と子宮体がん発生について報告されている疫学研究の文献レビューを行った。

B. 研究方法

有機塩素系化合物などの内分泌かく乱物質(PCBは除く)と子宮体がん発生についての報告を検索した。また、卵巣がんおよびその他の婦人科がん

発生についての報告も検索した。さらに、子宮体がんと同様にエストロゲン曝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ば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 OR Ovarian cancer) AND (Insecticides OR Pesticides OR Chlorinated Hydrocarbons OR Bisphenol OR Phenol OR Phthalate OR Styrene OR Furan OR Organotin OR Diethylstilbestrol OR Ethinyl Estradiol) AND (human) 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

1. 子宮体がん

これまでに、有機塩素系化合物と子宮体がん発生についての疫学的な検討は9件報告されていた。その中で、症例対照研究が3件、コホート研究3件、地域相関研究やエコロジカル研究が3件であった。症例対照研究は、人口ベース2件、病院ベース1件であった。

1) Lennertら(2004)は、1997年から1998年にスウェーデンの2つの病院において子宮体がん症例79例と、病院対照として異型のない

子宮内膜増殖症39例を対象に行われた症例対照研究を報告している。脂肪組織内の p, p' -DDE、HCB、chlordanes、polybrominated biphenyls 濃度を分析し、さらに年齢、初経・閉経年齢、妊娠回数、出産回数、授乳期間、経口避妊薬やエストロゲン製剤の経口ならびにBMIを比較しロジステック回帰分析にて統計学的に分析している。エストロゲン製剤の経口している群において症例群のオッズ比が高くなる傾向があった。p, p' -DDEと子宮体がんの発がんリスクの関連に有意差はみられないと報告している。しかし、本研究ではコントロールとして子宮内膜増殖症の患者をコントロールにしている点が懸念される。子宮内膜増殖症が子宮体がんの前がん病変であることは広く知られており、増殖症と子宮体がんのリスク因子は重なると考えられるためバイアスが大きいと思われる。

2) Gerardら(2004)は、オランダで除草剤とがんによる死亡率との関連について1988年から2001年までの13年間、前向きコホート研究を行なっている。生殖器におけるがんは観察数が少なく、SMRは不明であり、性別の分類もされてないと報告している。

3) Yung-Mingら(2003)は、台湾北部の電気系工場で働く人を対象に、塩素系有機溶媒とがんによる死亡率との関連について後ろ向きコホート研究を行っている。子宮体がんのSMR:0.91、子宮頸がんのSMR:0.80といずれも低いことが観察されている。

4) Ying Wangら(2002)は、米国ニューヨーク州で農業地域に住む女

性のがん発生率の後ろ向きコホート研究を行っている。1980年から1993年の期間を5年ごとにSIRでがん発生率を検証し、子宮体がんのSIR:1.05、子宮頸がんのSIR:0.61、卵巣がんのSIR:0.48でいずれも低いことが観察されている。

- 5) Schreinemachers (2000) は、米国の4つの地域で、クロロフェノキシ除草剤を使用している小麦作付面積別にSRRを算出した横断面研究を行っている。子宮体がんは、作付面積が大きくなっても、SRRの上昇は観察されず、子宮頸がんは、作付面積 $\geq 111,000$ でSRR:1.53と上昇が観察されていた。
- 6) Pia ら (2004) は、フィンランドのがん登録センターに1981年から2000年に登録された農業従事者とそれ以外の人々を対象に、汚染流域範囲ごとにごがん発生率の地域相関研究を行っている。5.0km未満の居住者に、皮膚がんの有意な上昇を認め、子宮頸がんや乳がんはやや上昇を認めている。Polychlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans を使用する農業従事者でも、子宮体がんや子宮頸がん、乳がんの発生がやや上昇していたが、汚染流域の居住者や農業従事者のがん発生が高くなるという推測は支持されていない。
- 7) Acquavella ら (2004) は、Iowa州の一般の人々とアラクロール製造労働者の死亡率とがん発生率の関連について、地域相関研究の疫学調査を行なっている。婦人科がんはアラクロールの曝露全体においてO/E=2/1.5, SIR=136, 95%CI17-492と報

告しているが、人口ベースが小さく、がん発生率とアラクロール曝露の地域や期間との関連性は明らかにされていない。

2. 卵巣がん

有機塩素系化合物について卵巣がんとの関連を検討した疫学研究は非常に少なかった。症例対照研究2件、横断面研究(エコロジカル研究を含む)4件、前向きコホート研究は該当する文献がなかった。

- 1) Donna ら (1989) は病院の患者と人口対照を利用した症例対照研究で、農業労働者の triazine 確実曝露群で有意なリスクの上昇 (OR: 3.0) を観察している。
- 2) Donna ら (1984) は病院ベースの症例対照研究で農薬曝露と卵巣中皮腫の関係を調べたところ、確実曝露を含む曝露の可能性のある群で有意なリスクの上昇 (OR: 4.38) を観察している。ただし、農薬の種類は不明である。
- 3) Schreinemacher ら (1999) の横断面研究では米国、ミネソタ州の4つの地域で、都市・森林地域に対して除草剤の使用が多い農業地域のSRRを算出したが、リスクの上昇はみられなかった。
- 4) Schreinemacher ら (2000) のエコロジカル研究では、米国の3つの州の152の郡について、クロロフェノキシ除草剤で処理する麦の作付面積別にSRRを算出したが、有意なリスクの上昇は観察しなかった。

- 5) Hopenhayn-Rich(2002)らのエコロジカル研究では、米国ケンタッキー州の120の郡について、トウモロコシ栽培面積や atrazine 販売量などから計算した atrazine 曝露の程度別に OR を算出し、曝露が大きい地域で有意なリスクの低下を観察している。
- 6) Koifman(2002)らのエコロジカル研究では、ブラジルの11州における1980年代の農薬販売量と1990年代の卵巣がん死亡率の間には有意な相関性 ($r=0.71$) を認めている。

3. 乳がん

有機塩素系化合物と乳がんに関する疫学研究は、子宮体がんと比較し数々の報告があった。コホート研究、症例対照研究、コホート内症例対照研究、断面研究、エコロジカル研究があったが、日本人を対象とした研究は1件もなかった。

- 1) エジプトのコホート内症例対照研究では、Ahmedら(2002)が、DDEで有意な上昇はないと報告している。
- 2) インドの後ろ向き症例対照研究では、Mathurら(2002)が DDT、DDE、DDD、HCH、dieldrin、heptachlor について乳がん患者に有意に高いことを報告している。
- 3) Anne tら(2001)のコホート内症例対照研究において、エストロゲン性有機塩素系化合物曝露がエストロゲン陽性の乳がんリスクを誘

発したと報告している。

- 4) メキシコの後ろ向き症例対照研究では、Lopezら(2002)が、 β -HCH、HCB、PCBsの関連性を否定している。
- 5) Janssensら(2001)によるエコロジカル研究では、ベルギーの農薬曝露および作物栽培地域と乳がんによる死亡率の関連性を否定している。
- 6) Schreinemacherら(2000)のエコロジカル研究では、米国でクロロフェノキシ除草剤を処理する麦の作付面積別にSRRを算出したが、リスクの上昇は観察していない。
- 7) Charlierら(2003)の後ろ向き研究では、農薬と乳がんリスクについて農薬の血中濃度を検出し、特定の残留汚染物質が高濃度に存在することを観察している。

以上、乳がんについての疫学研究をレビューしたところ、有機塩素系化合物に関しては明確なリスク上昇についての一貫した証拠は見出せなかった。

D. 考察

有機塩素系化合物には、エストロゲン作用をもつ外因性内分泌かく乱物質が存在することは明らかにされている。

子宮体がんは、内・外因性エストロゲンの長期曝露が危険因子であり、内分泌かく乱物質曝露が子宮体がんのリスクを高めることが推測される。

しかし、今回我々がレビューした研

究では、いずれも有意にリスクを高める結果は得られていない。症例対照研究において、残留農薬類が多く検出されているが、発がんリスクの関連に有意差はみられず、対象者数の少なさが影響していると考えられる。また、横断面研究において発がんリスクの上昇を報告しているが、影響因子としての喫煙などを検討しておらず除草剤のみによるがん発生の増加とはいえない。

以上のように、子宮体がんと有機塩素系化合物に関する疫学研究は極めて少なく、残留農薬などが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。有機塩素系化合物とエストロゲン曝露が危険因子とされるがんとの因果関係を実証するために、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る。また、日本人における研究は1件もなく、食生活や生活習慣などの環境要因や遺伝的な差違を考慮すると、本邦における疫学研究が必要であると考えられる。

子宮体がんと同様、エストロゲン依存性のある乳がんは数々の報告はあるが、対象者のサブグループに関する結果は不一致な点が多く検討が必要である。

E. 結論

有機塩素系化合物とエストロゲン曝露が危険因子である子宮体がんや乳がん、さらに卵巣がんなどの婦人科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の実証的知見は少なく、両者の因果関係を評価するのは困難であった。今後は、大規模なより信頼性の高い疫学研究を行う必要がある。

参考文献

- 1) SR Sturgeon, JW. Brick, N Potischman, LL. Needlham, N Rothman, LA. Brinton, RN. Hoover. Serum concentrations of organochlorine compounds and endometrial cancer risk (United States). *Cancer Causes and Control* 1998;9:417-424.
- 2) E Weiderpass, H O Adami, J A. Baron, A Wicklund-Glynn, M Aune, S Atuma, and I Persson. Organochlorines and Endometrial Cancer Risk. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 2000 9 487-493.
- 3) L Hardell, B van Bavel, G Lindstrom, H Bjornfoth, P Orgum, M Carberg, C S Sorensen, M Graflund. Adipose tissue concentrations of *p,p'*-DDE and the risk for endometrial cancer. *Gynecologic Oncology* 2004; 95: 706-711.
- 4) Gerard M. H. Swaen, Ludovic G. P. M. van Amelsvoort, Jos J. M. Slangen, Danielle C. L. Mohren. Cancer mortality in a cohort of licensed herbicide applicators. *Int Arch Occup Environ Health* 2004; 77:293-95.
- 5) Titus-Ernstoff, RN Hoover, J Palmer, W Ricker, R Kaufman, K Noller, AL Herbst, T Colton and P Hartage. Long-term cancer risk in women given diethylstilbestrol