

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14年度～平成16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17(2005)年3月

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

polychlorinatedbiphenyls (PCB) は広い用途で長期間にわたって使われてきたが、環境残留性と毒性が強いため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。

本研究の目的は、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であった。そのために 1) 疫学的知見に関する文献レビューを行った。その結果、子宮体がんの発生と PCB、植物エストロゲン、農薬などとの関連性に関する疫学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かった。2) 次に本研究で施行した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) さらに高分解能 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、アンケートと検体採取は 100%実施された。5) 血液検査の測定結果では、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なかった。6) 地域がん登録の分析による婦人科がん罹患率の推移を報告した。

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ことは厚生行政に有用なデータを提供する可能が高く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

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。

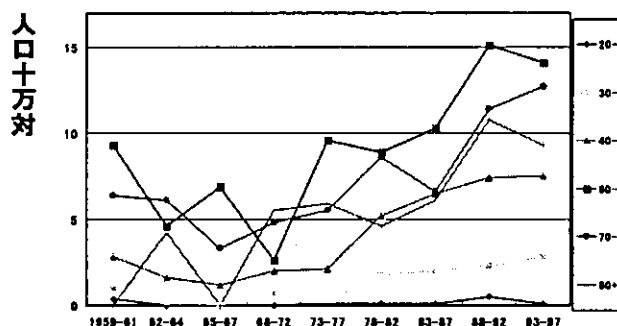
内分泌かく乱化学物質にはダイオキシン、PCB、農薬など極めて多種多様の化学物質が含まれる。特にPCBは安定性と電気絶縁性が非常に高いことから電氣的な用途に使用され、日本では1972年に製造中止になるまでの間に推定5.6万トンが生産されたといわれている。PCBにはエストロゲン様作用があることから、エストロゲン暴露がリスク因子である乳がんや子宮内膜症、子宮体がんとの関連が議論を呼んでいる。近年欧米からPCBと乳がんに関する大規模な研究が報告されているが、子宮体がんに関する報告は少ない。

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。

子宮体がんと内分泌かく乱物質暴露の関連性を調査する重要性について、厚生労働省医薬局化学物質安全対策室は「内分泌かく乱物質の健康影響に関する検討会・中間報告書追補、4-2-5 項疫学研究—必要な研究」の中で以下の提言を行っている。すなわち「内分泌かく乱物質(EDC)の曝露状況、健康影響が懸念されている疾病の罹患状況、あるいは、エストロゲンなどの内因性ホルモンのレベル、経口避妊薬などの合成ホルモンの使用状

況、大豆など植物由来のエストロゲンの摂取量など、交絡要因となり得る要因が大きく異なり、更には、遺伝的素因も異なる可能性のある日本人において、EDC曝露による健康影響が存在するか否かを検証する事は、極めて重要と考える。」というように大きな問題として提起した。その上で、1) EDC曝露と疾病の現状把握とモニタリングの必要性、2) 症例対照研究やコホート研究などの疫学を方法論の基盤とした人を対象とした研究の推進、などを提言した。

本研究の目的は、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である。そのために子宮体がん症例と、それに年齢や居住地、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、症例対照研究を計画した。血液中のPCBを測定する一方で、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アンケートと食事摂取頻度調査票を使用した調査を行った。

本研究報告書では3年間の成果として、1) 文献レビューによる子宮体がん発症リスクと内分泌かく乱物質に関する疫学研究の現状分析、2) PCB 簡易分析方法の検討、3) 症例登録のフィールドの確保と登録状況、4) 血液検査結果と解析、5) 子宮体がんの高危険因子の抽出、6) 地域がん登録の分析による婦人科がん罹患率の推移、などを報告する。

B. 研究方法

1. 文献レビュー

内分泌かく乱物質や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～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。

5) 地域がん登録の分析による婦人科がん罹患率の推移

一定地域におけるがん罹患率の測定は、わが国では宮城県がさきがけを果たした。昭和 34 年に本格的ながん登録としてスタートし、その成果は国際的にも日本の代表的ながん罹患の資料として評価されている。今回の資料は 1959 年から 1997 年の 38 年間の宮城県がん登録に基づき、女性のがん (子宮頸がん、子宮体がん、卵巣がん、乳がん) について、その罹患の動向を年齢調整罹患率の年次推移、5 歳階級別罹患率の推移としてまとめた。

C. 研究結果

1. 内分泌かく乱物質と子宮体がん発症に関する疫学研究の現状分析 (文献レビュー)

① PCB と子宮体がん

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。

- 1) Sturgeon ら (1998) 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 では子宮体がんが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た。

- 2) Weiderpass ら(2000)が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た。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, GammaHCH, 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体がんの発がんリスクは示唆されなかった。

② 植物エストロゲンと子宮体がん

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。もう1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。統計学的に有意な差を認めなかった報告も3件あり、その中には日本人を対象にしたものも含まれていた。過量の植物エストロゲンサプリメントの摂取は子宮内膜の増殖及び新生物の発生を促進する可能性を示した知見もみられた。

- 1) Horn-Rose ら(2003)は、米国サンフランシスコで行われた人口ベースの症例対

照研究を報告していた。年齢は35才から79才までの、子宮体がん症例1310人と対照647人についてであり、初経年齢、出産数、妊娠歴、経口避妊薬使用歴、ホルモン補充療法歴、閉経有無、BMIなどの子宮体がんのリスク要因を年齢、人種/民族おのおのにつき評価しているがケース群とコントロール群ではこれらについて有意差は認められなかった。また、両群の植物エストロゲンの一日平均摂取量の比較では、イソフラボン、リグナンの摂取量が増加するとリスクが有意に低下すると報告していた。一方、非肥満閉経婦人(BMI32.3未満)のイソフラボン高摂取群(1500 μ g/day以上)のリスクを1とすると肥満閉経婦人(BMI32.3以上)でイソフラボン低摂取群(1500 μ g/day未満)のリスクは6.9倍(95%信頼区間:3.3-14.5)であった。また、リグナンについても肥満閉経婦人(BMI32.3以上)のリグナン低摂取(177 μ g/day未満)は非肥満閉経婦人のリグナン高摂取群(177 μ g/day以上)に比して子宮体がんのリスクが上昇していた(オッズ比4.7、95%信頼区間:2.4-9.0)。しかしながら、肥満と植物エストロゲンの相互作用については明らかなものは見出せなかった。

- 2) Goodman ら(1997)は、米国ハワイの多民族(日本人、コーカサス系人種、ハワイ原住民、フィリピン人、中国人)についての症例対照研究を報告した。研究は1985年-1993年にハワイで登録された子宮体がん症例332例とオアフに住む年齢 \pm 2.5才にマッチングした511例が無作為に選出された。結果は豆製品などの植物エストロゲンを含む食品の高摂取はリスクを有意に低下させた。また、食物繊維、ビタミンA、ビタミンCの摂取はリスクを有意に低下すると報告していた。結論で彼等は日本や中国などの地域では子宮体がんの罹患者が少ない理由

は大豆製品の消費が高い地域であるためではないかと推測していた。

- 3) 以下は実験的なデータや症例報告例に関してのべる。Balk ら (2002) は、27 人に対して 6 ヶ月間のプラセボ-コントロール試験(プラセボシリアル 14 例、ソイシリアル 13 例)を報告していた。プラセボ投与群とソイシリアル投与群の年齢、体重、身長、閉経年、妊娠数、高血圧や糖尿病の有無、人種についての差はなかった。6 ヶ月間の調査後の子宮内膜生検の結果、植物エストロゲンは子宮内膜に刺激を及ぼさなかったと結論とした。この他にも植物エストロゲンや豆製品等の人体への影響をのべた文献はあるが、総じて利益としての報告であり、明らかな子宮体がん発生との関連について言及した文献はみられなかった。

Blair ら (2001) は、やや不妊期間が長い事以外に医学的既往や家族歴及び肥満等子宮体がんのリスク要因のない 39 才の未産婦の子宮体がん(術後期別分類 Ia, grade 1)について報告していた。この女性には 2 年間以上におよぶハーブやビタミン類など種々の植物エストロゲンサプリメントの過量摂取の既往があった。植物エストロゲンの作用の一つとしてエストロゲン様作用または抗エストロゲン様作用が知られているので、この過量の植物エストロゲン摂取が子宮内膜の増殖や新生物の発生を促進した可能性があるとして述べていた。しかし、この症例のみで子宮体がんは植物エストロゲンの直接的な因果関係を立証は出来ないとも述べていた。

- ③ 農薬(有機塩素系化合物)と子宮体がん
これまでに、農薬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、その後の農薬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。

- 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た。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た。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た。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た。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た。

- 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

ないと報告した。

- 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た。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た。
- 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た。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 SRI:0.48 でいずれも低いことが観察された。
- 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た。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ん発生率の地域相関研究を行った。5.0 km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た。Polychlorinated dibenzo-p-dioxins 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なかった。
- 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た。

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 と報告したが、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かった。

2、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

以下のような結果から、PCBs の曝露に対して UNEP-7 異性体や UNEP-30 異性体が、曝露評価の指標となり得る可能性が示唆された。

① UNEP-7 および UNEP-30 異性体による簡易分析の試み

血漿 60 例を用いて UNEP-7 異性体および UNEP-30 異性体のそれぞれの Total-PCBs 濃度と全異性体の Total-PCBs 濃度との相関を調べた。その結果、共に $R = 0.997$ 以上の相関が認められた (図 2)。また、定量値としても UNEP-7 異性体の Total 値は全異性体 Total 値の約 5 割を占めており、UNEP-30 異性体の Total 値では約 8 割を占めていることが判明した。

このことから、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が確認され、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。

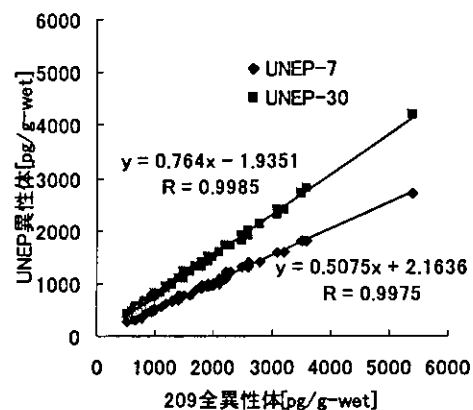


図 2 209 全異性体と UNEP 異性体との相関

②PCBs 暴露指標としての UNEP-7 および UNEP-30 異性体の活用

PCBs 暴露を想定し、血漿中 PCBs 濃度の約 4 ~ 30 w/w %程度量になるよう、血漿に PCB 標準溶液としてカネクロール 300 (以下 KC300) およびカネクロール 400 (以下 KC400) を 50pg、100pg、200pg、400pg 添加し、KC 無添加血漿と PCBs 濃度の比較を行った。その結果、全異性体の Total-PCBs 濃度において、KC 添加量に対し増加の傾向が見られたものの、KC 添加量 0~100 pg の少量添加域では良好な直線性が認められなかった (図 3)。そこで、UNEP-7 および UNEP-30 異性体における KC 添加量に対する 3 塩素化同族体 (T3) および 4 塩素化同族体 (T4) の濃度変化を確認したところ、KC 少量添加域においても直線性が認められた (図 4)。更に、個々の異性体に着目した場合は KC300 の添加に対して #8、#18、#28、#31、#44、#49、#52 で直線性のある濃度変化が確認され、また KC400 では #18、#28、#31、#44、#49、#52、#87、#95、#101、#110 において同様の濃度変化が確認された。KC300 および KC400 の添加に対する各異性体の濃度変化の一例を図 5 および図 6 に示した。

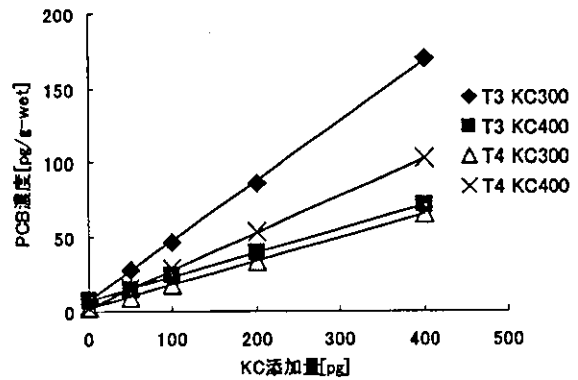


図 4 KC 添加量と UNEP-30 異性体における 3 塩素化および 4 塩素化同族体 Total 値との相関

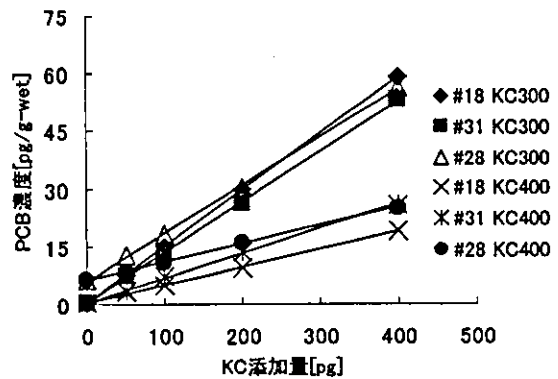


図 5 KC 添加量と 3 塩素化異性体との相関

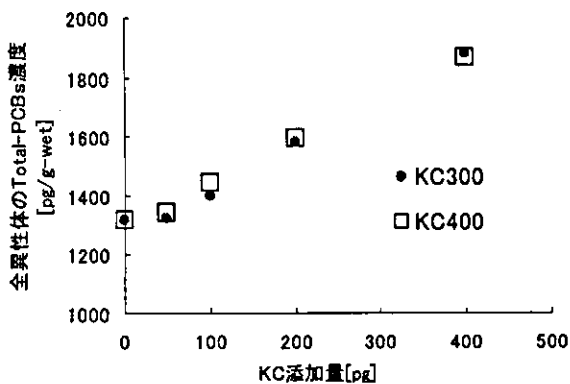


図 3 KC 添加量に対する全異性体 Total-PCBs 濃度

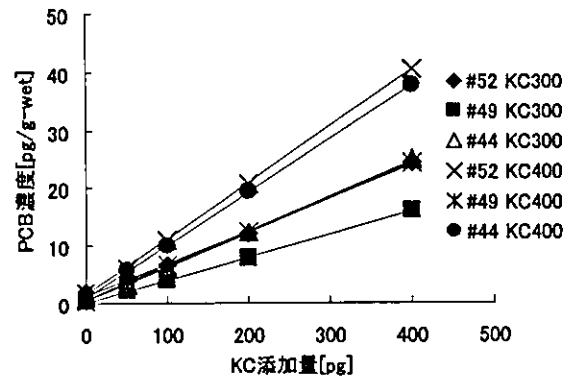


図 6 KC 添加量と 4 塩素化異性体との相関

3、症例対照研究の登録体制の確立とフィールドの確保

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ルを作成した。

② 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ルを十分理解させ協力を得た。

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、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した。

⑤ 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。平成17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（図7）（表1）。

図7

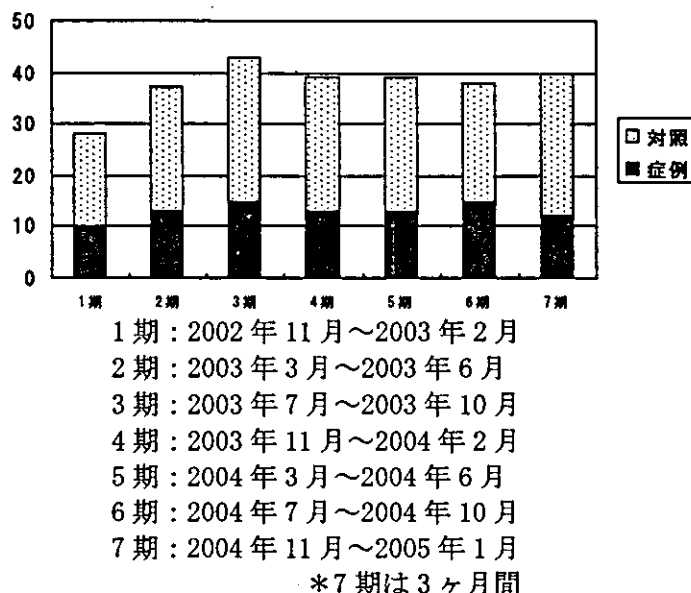


表1

	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

4、血液検査の測定と解析

平成16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。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表2に示した。PCBについては高分解能ガスクロマトグラフィー質量分析装置による分析を行い、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種類にわけて測定した。

症例と対照の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カロチンが少ないという傾向があることがみられた。

表 2.

Mono-PCBs (ng/g-fat)				
	データ数	平均値	標準偏差	p 値
症例	11	0.38	0.55	0.06
対照	25	0.22	0.14	

Di-PCBs (ng/g-fat)				
	データ数	平均値	標準偏差	p 値
症例	11	0.5	0.83	1.71
対照	23	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	

βカロテン (μg/dl)				
	データ数	平均値	標準偏差	p 値
症例	87	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	86	9.95	3.73	0.29
対照	164	10.08	2.53	

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。

多変量解析の結果を表 3 に示した。

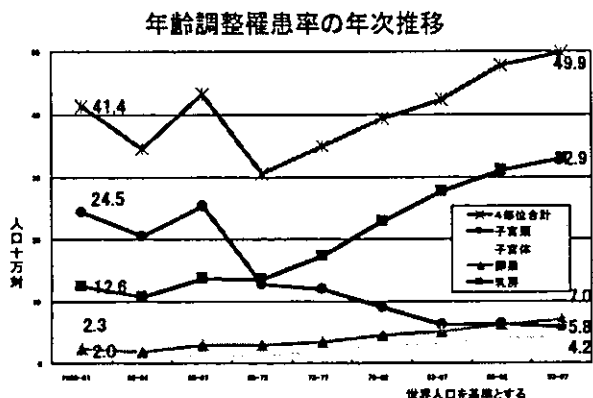
表 3

Fat (g)	OR	95%CI
1 (<28.25)	1.0	
2 (28.25-37.97)	0.81	0.46-1.45
3 (37.97-50.90)	1.07	0.58-1.97
4 (≥50.90)	1.26	0.59-2.73
p=0.04		
Stirr fried foods consumption, %		
Few	1.0	
1-2 times/weeks	1.52	(0.99-2.32)
3-4 times/ weeks	1.71	(0.86-3.83)
Almost every day	1.22	(0.35-4.15)
p=0.007		
Deep fried foods consumption, %		
Few	1.0	
1-2 times/weeks	1.91	(0.47-3.01)
3-4 times/ weeks	1.54	(0.65-3.63)
Almost every day	1.96	(0.53-2.68)
p=0.039		

6) 地域がん登録の分析による婦人科がん罹患率の推移

宮城県のがん登録では、子宮頸がんの減少、子宮体がん、卵巣がん、乳がんの増加が明らかになった。特に子宮頸がんでは浸潤がんが減少し、上皮内がんが増加するという特徴がみられた。本報告書では子宮体がんの罹患状況について抜粋して報告する。(図8)

図 8



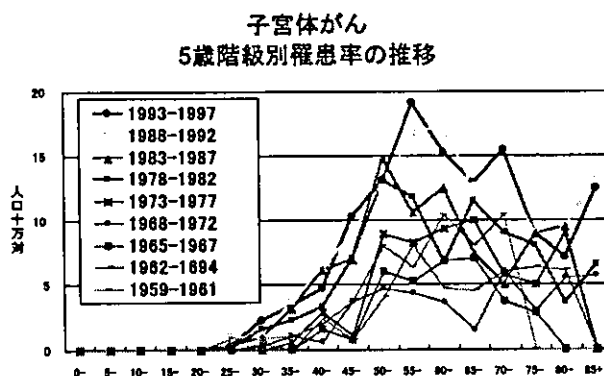
①子宮体がんの年齢調整罹患率の年次推移
子宮体がんの年齢調整罹患率は 1959 年～

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 倍に増加していた。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た。50 代の年齢調整罹患率 1968 年～1972 年には 4.5 (人口 10 万対) であったが 1993 年～1997 年には 16.1 (人口 10 万対) とおよそ 4 倍になった。また、昨今若年体がんの増加が論議をよんでいるが 30 代の年齢調整罹患率 1965 年～1967 年には 0.2 (人口 10 万対) と極少数であったが 1993 年～1997 年には 2.8 (人口 10 万対) と 14 倍になっていた。(図 1)

②子宮体がんの 5 歳階級別罹患率の推移

子宮体がんは年々増加してきたため、グラフ上でもピークが立ち上がってきており、その好発年齢が明らかになってきた。一番最近の 1993 年～1997 年では 55 歳で年齢調整罹患率 19 (人口 10 万対) になり、最も高くなっていた。(図 9)

図 9



D. 考察

①本研究で行ってきた文献レビューにより、子宮体がんの発生と PCB、植物エストロゲン、農薬などとの関連性に関する疫学研究は非常に少ないことがわかった。しかも報告のほとんどが欧米人を対象としたもので、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。これまで本邦におけ

る子宮体がんに関する疫学研究自体が少なく、その生活習慣や食生活に関連する高危険因子を抽出する症例対照研究やコホート研究がいくつかあるのみである。欧米人と日本人では交絡要因となり得る要因も大きく異なると予想され、このような交絡要因を抽出することも本研究を進める上で重要な要素と考えられた。

②本研究で解析する際に問題となる交絡要因の一つとして栄養素の摂取の問題がある。そこで本研究で施行した植物摂取調査票を用いて「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。1994年、世界がん研究基金と米国がん研究機関は栄養とがんに関する研究を総括し報告した。「食事・栄養とがん予防—国際的視点から— (Food, Nutrition and the Prevention of Cancer: a Global Perspective)」と題する報告書の中で、子宮体がんに関しては肥満、動物性脂肪摂取頻度が多いことは確実にリスクを上昇すること、野菜、果物の摂取頻度が多いことはリスクを低下させる可能性があることを報告している。発がん脂肪に関しては脂肪が内因性のホルモンの産生にかかわっていること、脂肪の高摂取が肥満と強く関連すること、また、調理された肉や魚などには突然変異が数多く見られることが関連するともいわれてきた。しかし本研究では肥満度で補正しても脂肪のリスクが有意に高かったことから、脂肪そのものの発がん作用が子宮体がんの発がん過程に影響を及ぼしている可能性が高いと思われた。

③本研究ではガスクロマトグラフィーによる数百検体のPCBの化学物質分析が必要になるが、この分析費用は高価であり分析費だけで研究費が膨大になるために、一日も早くより安価で高感度の分析方法の確立が待たれる。今回は、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、研究に試料を提供した。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が確認され、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。しかし現在のGC/MS分析は必要とする試料が多めであり血液を採取することの負担は大きい。また方法はまだ研究段階であり、PCBs分析はなお高額な分析方法で行わざるを得ない。化学物質の分析に関しては、行政的な支援を望みたい。

④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られた。しかし当初計画していた症例数には不足しており、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。研究の体制を確立しフィールドを確保した現段階では、順調に症例数を増加させてきているので、このペースで症例登録を重ねていけば疫学研究として必要なサンプル数の確保は可能になると推測される。PCB測定が特殊なために業者に委託せざるを得ない状況では、今後の研究継続のために財政的な支援が必須である。

⑤血液検査の測定結果では症例群では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つては、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。そのため、最終的な多変量解析をおこなっていないので、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。

⑥日本における子宮体がんの罹患率は欧米に比べて低いですが、近年急速に増加していることが地域のがん登録でも明らかになった。その疫学的な背景を明らかにすることは女性の疾病予防と健康増進の拡充につながると思われる。

本研究では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だけでなく、宮城県における一般住民のPCB暴露の実態をモニタリングすることにもなり、国民にとって有益な情報をもたらし、健康確保や行政の内分泌かく乱物質対策に資するものと考えられる。

E. 結論

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、症例対照研究を3年間にわたって実施してきた。現在262例が登録され、さらに登録作業を継続中である。今後症例数を確保するための環境が整備されており、十分なサンプル数を確保できることが推測される。本研究の遂行により、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。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

- 1) Murata K, Satoh H. et al. Effects of methylmercury on neurodevelopment in Japanese children in relation to Madeiran study. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 2004; 77:571-579.

- 2) Nakai, K, Satoh H. et al. The Tohoku Study of Child Development: A Cohort Study of Effects of Perinatal Exposures to Methylmercury and Environmentally Persistent Organic Pollutants on Neurobehavioral Development in Japanese Children. *Tohoku J. Exp. Med.* 2004; 202: 227-237.
- 3) Nakai K, Satoh H. et al. Organochlorine pesticide residues in human breast milk and placenta in Tohoku, Japan. *Organohalogen Compounds.* 2004;66:2567-2572.
- 4) Suzuki K, Nakai K, Oka T, Hosokawa T, Okamura K, Sakai T, Kurokawa N, Satoh H. Effects of perinatal exposure to environmentally persistent organic pollutants and heavy metals on neurobehavioral development in Japanese children: IV. thyroid hormones and neonatal neurobehavioral status. *Organohalogen Compounds.* 2004; 66:3195-3201.
- 5) Sakamoto M, Satoh H. et al. Maternal and fetal mercury and n-3 polyunsaturated fatty acids as a consumption to fetus. *Environmental Science & Technology* 2004; 38: 3860-3863.
- 6) Satoh, H. et al. A cohort study of effects of perinatal exposures to methylmercury and environmentally persistent organic pollutants on neurobehavioral development in Japanese children: Study design and status report. *RMZ-Materials and Geoenvironment* 2004; 51: 512-515.
- 7) Satoh H. Behavioral teratology of mercury and its compounds (Invited Review). *Tohoku J. Exp. Med.* 2003;

- 201: 1-9.
- 8) Satoh H. et al Evaluation of environmental and biological impact of Pb-free solders. *EcoDesign*
 - 9) 仲井邦彦, 佐藤洋. 重金属中毒学—消滅しない元素の毒性学 1 鉛と水銀、その古くて新しい重金属の中毒学—周産期および乳幼児期曝露に起因する行動奇形. *医学のあゆみ* 2002;202;891-894
 - 10) 仲井邦彦, 佐藤洋. 内分泌攪乱物質の健康影響に関する疫学研究から—周産期曝露の影響を中心として—. *最新医学*. 2002;57; 227-235.
 - 11) Nakai K, Satoh H. et al. Effects of perinatal exposure to environmentally persistent organic pollutants and heavy metals on neurobehavioral development in Japanese children: II. Protocol and description of study cohort. *Organohalogen Compounds*. 2002: 59; 389- 390.
 - 12) Nakai K, Satoh H. et al. Developmental neurotoxicity following prenatal exposures to methylmercury and PCBs in humans from epidemiological studies. *Tohoku J Exp Med*. 2002: 196; 89-98.
 - 13) Nakamura T, Satoh H. et al. A comparative analysis of certified environmental reference materials using CALUX™ assay and high resolution GC/MS. 2002;58; 381-384.
 - 14) Niikura H, Yaegashi N. et al. Sentinel Lymph Node Detection in Patients with Endometrial Cancer. *Gynecol Oncol*, 2004;92: 669-674.
 - 15) Utsunomiya H, Yaegashi N. et al. Steroid sulfatase and estrogen sulfotransferase in human endometrial carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2004;10: 5850-6.
 - 16) Aida T, Yaegashi N. et al. Expression of copper-transporting P-type adenosine triphosphatase (ATP7B) as a prognostic factor in human endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2004, In press.
 - 17) Abe Y, Yaegashi N. et al. Cervical cytologic examination during physical checkup of pregnant women: cervical cancer screening in women under the age of thirty. *Tohoku J Exp Med*. 2004;204:221-8.
 - 18) Utsunomiya H, Yaegashi N. et al. The correlation between the response to progestogen treatment and the expression of progesterone receptor B and 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 in human endometrial carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003 ;58:696-703.
 - 19) Ito K, Yaegashi N. et al. Expression of androgen receptor and 5alpha-reductases in the human normal endometrium and its disorders. *Int J Cancer*. 2002 ;99:652-7.
 - 20) Kuriyama S, Tsubono Y, et al. Obesity and risk of cancer in Japan. *Int J Cancer*. 2005 :148-57.
 - 21) Tsubono Y, Hisamichi S. A halt to neuroblastoma screening in Japan. *N Engl J Med*. 2004 ;350:2010-1.
 - 22) Koizumi Y, Tsubono Y, et al. Cigarette smoking and the risk of gastric cancer: a pooled analysis of two prospective studies in Japan. *Int J Cancer*. 2004 ;112:1049-55.
 - 23) Kuriyama S, Tsubono Y, et al. Joint impact of health risks on health care charges: 7-year follow-up of National Health Insurance beneficiaries in Japan (the Ohsaki

- Study). *Prev Med.* 2004 ;39:1194-9.
- 24) Kobayashi M, Tsubono Y, Otani T, Hanaoka T, Sobue T, Tsugane S; JPHC Study Group. Fish, long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids, and risk of colorectal cancer in middle-aged Japanese: the JPHC study. *Nutr Cancer* 2004;49:32-40.
- 25) Tsubono Y, et al. Health practices and mortality in Japan: combined effects of smoking, drinking, walking and body mass index in the Miyagi Cohort Study. *J Epidemiol.* 2004 ;14 Suppl 1:S39-45.
- 26) Suzuki Y, Tsubono Y, et al. Green tea and the risk of breast cancer: pooled analysis of two prospective studies in Japan. *Br J Cancer.* 2004;90:1361-3.
- 27) Suzuki Y, Tsubono Y, et al. Green tea and the risk of breast cancer: pooled analysis of two prospective studies in Japan. *Br J Cancer.* 2004;90:1361-3.
- 28) Sasazuki S, Tsubono Y, et al. The effect of 5-year vitamin C supplementation on serum pepsinogen level and *Helicobacter pylori* infection. *Cancer Sci.* 2003;94:378-82.
- 29) Tsubono Y, et al. Validity and reproducibility of a self-administered food frequency questionnaire used in the baseline survey of the JPHC Study Cohort I. *J Epidemiol.* 2003 ;13(1 Suppl):S125-33.
- 30) Ogawa K, Tsubono Y, et al. Validation of a food-frequency questionnaire for cohort studies in rural Japan. *Public Health Nutr.* 2003 ;6:147-57.
- 31) Kobayashi M, Tsubono Y. et al. Vegetables, fruit and risk of gastric cancer in Japan: a 10-year follow-up of the JPHC Study Cohort I. *Int J Cancer.* 2002 ;102:39-44.
- 32) Nakagawa-Okamura C, Tsubono Y, et al. Effectiveness of mass screening for endometrial cancer. *Acta Cytol.* 2002 ;46:277-83.

研究成果の刊行に関する一覧表

論文発表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
佐藤洋	メチル水銀と健康リスク評価 —シンポジウム.	日本衛生学雑誌	59	In press	2004
Murata, K, Satoh H. et al.	Effects of methylmercury on neurodevelopment in Japanese children in relation to Madeiran study	Int. Arch. Occup. Environ. Health	77.	:in press	2004
Suzuki K, Satoh H. et al.	Effects of perinatal exposure to environmentally persistent organic pollutants and heavy metals on neurobehavioral development in Japanese children: IV. thyroid hormones and neonatal neurobehavioral status.	Organohalogen Compounds	66	3195-32 01	2004
Nakai, K, Satoh H. et al.	Organochlorine pesticide residues in human breast milk and placenta in Tohoku, Japan.	Organohalogen Compounds	66	2572-25 67	2004
Satoh H, et al.	A cohort study of effects of perinatal exposures to methylmercury and environmentally persistent organic pollutants on neurobehavioral development in Japanese children: Study design and status report.	RMZ-Materials and Geoenvironment	51	512-515	2004
Miyazaki Y., Satoh H. et al.	Dietary habits and selenium intake of residents in mountain and coastal communities in Japan.	J. Nutr. Sci. Vitaminol.	50	in press.	2004
Nakai, K, Satoh H. et al.	The Tohoku Study of Child Development: A Cohort Study of Effects of Perinatal Exposures to Methylmercury and Environmentally Persistent Organic Pollutants on Neurobehavioral Development in Japanese Children.	Tohoku J. Exp. Med.	202	227-237	2004
Sakamoto M, Satoh H. et al.	Maternal and fetal mercury and n-3 polyunsaturated fatty acids as a consumption to fetus.	Environmental Science & Technology	38	3860-38 63	2004

<u>Tsubono Y.</u> et al	Health practices and mortality in Japan: combined effects of smoking, drinking, walking and body mass index in the Miyagi Cohort Study. 2004 Feb;14 Suppl 1:	J Epidemiol.	S39-45.	1- 9	2004
Kuriyama S., <u>Tsubono Y.</u> et al.	Body mass index and mortality in Japan: the Miyagi Cohort Study.	J Epidemiol.	S33-8.	312-313	2004
Niikura H., <u>Yaegashi N.</u> et al.	Sentinel Lymph Node Detection in Patients with Endometrial Cancer.	Gynecol Oncol	92	669-674	2004,:
Abe Y, <u>Yaegashi N.</u> et al.	Cervical cytologic examination during physical checkup of pregnant women: cervical cancer screening in women unger the age of thiry.	Tohoku J. Exp. Med.	204	221-228	2004
Utsunomiya H., <u>Yaegashi N.</u> et al.	Steroid sulfatase and estrogen sulfotransferase in human endometrial carcinoma.	Clin Cancer Res	10	5850-6.	2004
Aida T, Yaegashi N. et al.	Expression of copper-transporting P-type adenosine triphosphatase(ATP7B) as a prognostic factor in human endometrial carcinoma.	Gynecol Oncol		Im press	2004
<u>Satoh, H.</u>	Behavioral teratology of mercury and its compounds. Tohoku	Journal of Experimental Medicine.	201	1- 9	2003
<u>Satoh H.</u> et al	Evaluation of environmental and biological impact of Pb-free solders.	EcoDesign		312-313	2003
Tsuji I, Takahashi K, <u>Tsubono Y.</u> , Hisamichi S. et al.	Impact of walking upon medical care expenditure in Japan: the Ohsaki Cohort Study.	Int J Epidemiol.	32	809-814	2003
Sasazuki S, Sasaki S, <u>Tsubono Y.</u> , et al.	The effect of 5-year vitamin C supplementation on serum pepsinogen level and Helicobacter pylori infection.	Cancer Sci.	94	378-382	2003
Ogawa K, <u>Tsubono Y.</u> , et al.	Validation of a food-frequency questionnaire for cohort studies in rural Japan.	Public Health Nutr.	6	147-157	2003
<u>Satoh, H.</u>	Behavioral teratology of mercury and its compounds. Tohoku	Journal of Experimental Medicine.	201	1- 9	2003