

200501164-A

厚生労働科学研究研究費補助金
化学物質リスク研究事業

内分泌かく乱物質と
子宮体がん発生リスクに関する症例対照研究
(H17-化学-015)

平成17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18 (2006) 年 3 月

目次

I. 研究組織	1
II. 総括研究報告書	
内分泌かく乱物質と子宮体がん発生リスクに関する症例対照研究	3
III. 分担研究報告書	
1、内分泌かく乱物質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—	9
2、子宮体がんの高危険因子に関する症例対照研究	14
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	17
4、有機塩素系化合物、植物エストロゲン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	28
参考資料 1: 研究プロトコール	47
参考資料 2: 説明文書	49
参考資料 3: 健康と日常生活についてのおたずね	51
参考資料 4: 食物摂取頻度調査票	54
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	59
V. 研究成果の刊行物・別刷	61

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（講師）
	永瀬 智	東北大学大学院医学系研究科婦人科学（助手）
	岡村智佳子	仙台市立病院産婦人科（医長）
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）

II. 総括研究報告書

内分泌かく乱物質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) 先行研究(内分泌かく乱物質 PCB と子宮体がん発生に関する症例対照研究、平成14年4月～平成17年3月実施、八重樫伸生、他)で確立した登録システムを運用し研究対象者の登録を行った。平成17年4月1日から平成18年1月末の時点で、症例は52例、対照は同時点で84例の登録を得た。生活習慣などに関する記述式アンケートと食物摂取頻度調査票(FFQ)を用いた食品項目の摂取頻度調査は、95%(129/136)の高い割合で回収されている。2) 血液検査項目について症例群と対照群の平均値の差を比較したが、血中PCB(Polychlorinated biphenyl)濃度と血中農薬濃度には両群間に有意な差は認められなかった。血中ビタミン濃度では、ビタミンEとベータカロテン濃度が症例群において有意に低値を示していた。3) 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を抽出した。年齢、肥満が子宮体がんの高危険因子であり、経口避妊薬の使用と授乳歴はリスクを低下させることが明らかになった。4) 栄養素と子宮体がんとの関連については、レチノールの摂取量が多くなるほどリスクが上昇し、ナイアシンの摂取頻度が多くなるほど子宮体がんのリスクが低下していた($P=0.012$, $P=0.028$)。また、コーヒーと緑茶摂取頻度が高まるに従い、それぞれ子宮体がんのリスクは低下した($P=0.002$, $P=0.009$)。5) 内分泌かく乱物質と子宮体がん、卵巣がん、乳がん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。乳がんに関する疫学的研究は数多くみられたが、子宮体がんや卵巣がんに関する疫学的研究は非常に少なく、日本人における信頼性の高い研究が必要であることがわかった。

本年度は3年計画の初年度に当たるが、すでに十分な登録体制が確立しており登録は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。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 や農薬などの各因子の影響については現時点では言及できない。研究体制の継続により各種内分泌かく乱物質との関連性が明らかになり、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と影響について、厚生行政に有用なデータを提供することが可能となる。

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
婦人科学講師

永瀬智・東北大学大学院医学系研究科
婦人科学助手

岡村智佳子・仙台市立病院産婦人科医長

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

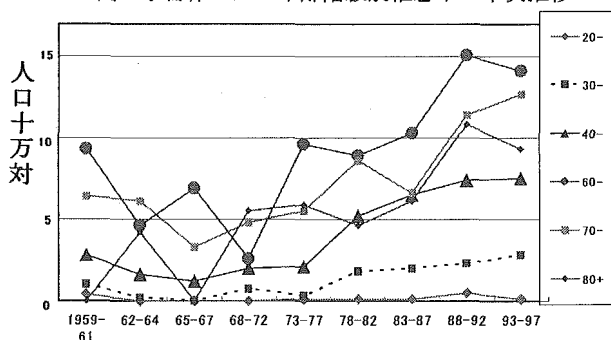
小泉俊光・東北大学大学院医学系研究科
婦人科学大学院生

藤田愛・東北大学大学院医学系研究科
婦人科学大学院生

A. 研究背景

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



子宮体がんの発生には、黄体ホルモンで拮抗されない長期的なエストロゲン刺激が大きく関与するとされる。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。しかしながら、日本人を対象とした質の高い疫学的検証はまだ行われていない。

一方、内分泌かく乱化学物質は食物や環境中にごく微量に存在する物質であるが、環境残留性が高いことからヒトの健康および生態系に重大な影響を及ぼす危険性をはらんでいる。中でもPCBや農薬中のdichlorodiphenyltrichloroethane (DDT)は国内で長期間使用され環境残留性が高いことに加え、エストロゲン様作用を持つことからエストロゲン依存性の癌とされる子宮体がん発生が日本で急増している事実との関連性が懸念される。内分泌かく乱化学物質によ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。

このような化学物質のヒト健康影響を評価するためには、ヒトそのものを対象とする疫学研究による証拠が不可欠であるが、子宮体がんと内分泌かく乱物質に関する疫学的研究は世界的にも極めて少ない。また、これまで我が国では多量のPCBに曝露した油症患者での検討が報告されているだけで、食物や環境中に低濃度で存在するPCBやDDTに長期間曝露する一般集団を対象とした研究は報告されていない。

子宮体がん発症と内分泌かく乱物質との関連性を、特に日本人女性を対照とした研究で明らかにすることは、国民の不安を解消し安全な生活を確保するためにも重要な課題であり迅速な対応が求められている。

B. 研究目的

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。本研究は一般的な日本人女性を研究対象とし、①食物中や環境中に存在する低濃度の内分泌かく乱物質への長期暴露と子宮体がん発生との因果関係を症例対照研究により明らかにすること、②日本人における子宮体がんの発症危険因子や予防因子を明らかにすること、③国民の食生活の改善や環境行政への提言とすることを目的とした。

C. 研究方法

1. 概要

本研究は、子宮体がん症例と、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。本年度は、3年計画の初年度になるが、先行研究の登録システムをそのまま運用した。症例、対照の登録期間は2年半とし、最終年度にすべての解析を行う。検査項目としては、血液中のPCBs(10種類)、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。

2. PCB及び農薬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

2005年4月から2007年10月までに東北大学病院および宮城県立がんセンターにて手術を施行し、病理組織学的にendometrioid adenocarcinomaと診断された者を症例とした。

目標登録数:25例/6か月

○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。

目標登録数:50例/6か月

2) 血液検査

研究対象者より血液30mlをSRL規定の真空管に採血を行った。PCBや農薬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および農薬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解析

1998年4月～2000年12月までに東北大学病院、北里大学医学部附属病院、慶応義塾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155人を症例とし、同期間内に同施設に

て子宮がん検診を希望受診した女性 96 人を対照とした。研究対象者に対して、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と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、子宮体がんの高危険因子の解析を行った。

4. 栄養素と子宮体がんとの関連についての症例対照研究

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と栄養素との関連を解析した。解析は、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(内分泌かく乱物質 PCB と子宮体がん発生に関する症例対照研究、平成 14 年 4 月～平成 17 年 3 月実施、八重樫伸生、他)の症例と対照を追加して研究対象者とした。すなわち症例 96 名、対照 192 名の間で解析した。

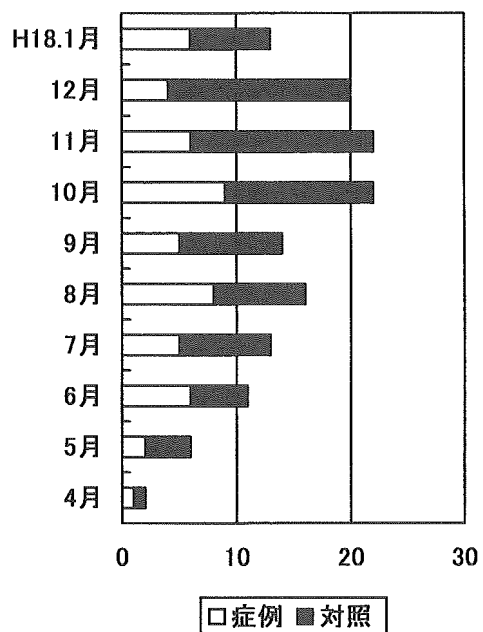
D. 研究結果

1. 症例と対照の登録状況

今年度の登録状況を図2に示した。平成 18 年 1 月末の時点で、症例は 52 例の登録を得ており、すでに単年度の目標を達成している。また、対照は同時点で 84 例の登録を得ており、単年度の目標の 84% に達しており単年度目標の達成は確実と思われる。生活習慣などに関する記述式アンケートと食物摂取頻度調査票 (FFQ) を用いた食品項目の摂取深度調査は、95%(129/136) の高い割合で回収されている。先行研究(内分泌かく乱物質 PCB と子宮体がん発生に関する症例対照研究、平成 14 年 4 月～平成 17 年 3 月実施、八重樫伸生、他)の登録開始である平成 14 年 11 月からおよそ 3 年間の登録期間を経て、現在症例が 152 例、対照は 268 例に達している。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。統計学的にも必要なサンプル数は 450 検体以上と考えられ、アンケート回収率や脱落症例などを鑑みても、今のペースで登録を継続できれば、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。そのために平成 18 年度厚生労働省科学研究費補助金研究事業を申請中である。

図2 平成17年度 登録状況



2. 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。それぞれの項目について症例群と対照群の平均値の差を Student t-test で検定した。血中 PCB 濃度については、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なかったが、症例群において血中 PCB 濃度が高い傾向が認められた。農薬濃度については 150 検体の測定を終了しているが、これまでのところ統計学的有意差はみとめていない。血中ビタミン濃度についてであるが、ビタミン E とベータカロテン濃度は症例において有意に低値を示し

ていた。すなわち、ビタミン E とベータカロテンが子宮体がんの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—」)。

3. 子宮体がんの高危険因子の抽出

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行う場合、PCB や農薬などの影響を独立した因子として評価するためには、子宮体がんの発生に関わるその他の高危険因子で補正する必要がある。本研究では、症例群と対照群で子宮体がんの発生に関与すると考えられる生活習慣、栄養素についてオッズ比を求めた。両群の平均年齢は症例 56.1 歳、外来群 49.5 歳であった。BMI に関しては、20.04 未満を 1.0 とすると、21.64-23.92、23.93 以上のオッズ比は 1.24、1.92 であり trend では統計学的に有意に増加していた ($p=0.01$)。授乳歴に関しては、授乳したことがある場合はない場合にくらべてオッズ比が 0.37 (95%信頼区間 0.17-0.82) と低くなり統計学的に有意にリスクが低下していた ($p=0.013$)。経口避妊薬の使用に関しては、服用したことがある場合はない場合にくらべてオッズ比が 0.16 (95%信頼区間 0.04-0.66) と低くなり統計学的に有意にリスクが低下していた ($p=0.01$)。独立した危険因子は高齢と BMI が高いことであり、経口避妊薬の使用と授乳歴はリスクを低くすることが明らかになった(分担研究報告書「子宮体がんの高危険因子に関する症例対照研究」)。

4. 栄養素と子宮体がん発症との関連

食事と子宮体がんとの関連について、肉類・魚類・野菜・揚げ物・天ぷら摂取頻度項目について解析した。野菜摂取頻度の上昇により子宮体がんのリスクが低下した ($P=0.062$)。しかし、摂取総カロリーや BMI、高血圧症、糖尿病などの交絡因子を考慮し解析すると有意差は消失した。一方、天ぷらの摂取頻度の上昇が危険率を高める傾向にあった。

栄養素の解析ではレチノールおよびナイア

シンの摂取量が子宮体がんのリスク上昇と関連していた ($P=0.012$, $P=0.028$)。統計学的有意差はなかったものの、ビタミン A の摂取量がリスクを上昇させる傾向にあり ($P=0.064$)、ビタミン C の摂取量はリスクを低下させる傾向にあった ($P=0.065$)。

飲料と子宮体がんのリスクとの関連では、コーヒー摂取頻度と緑茶摂取頻度が高まるに従い、子宮体がんのリスクは低下していた ($P=0.002$, $P=0.009$)。(分担研究報告書「栄養素と子宮体がん発症に関する症例対照研究」)

D. 考察と結論

日本人における子宮体がんの罹患率は欧米諸国と比較すると低いですが、年々増加している。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 を含む内分泌かく乱物質と子宮体がんの関連を解明することは重要であり、本研究の結論が国民の生活、行政指導に有益な情報をもたらすものと考えられる。

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。前述したように、現在のサンプルサイズでは十分な統計学的パワー(検出力)が得られないため、PCB や農薬の内分泌かく乱物質と子宮体がんとの関連について結論を導き出すことはできず、結論は最終年度まで待つ必要がある。

本研究をすすめるのと同時に、栄養素や生活習慣に関する子宮体がんの高危険因子の抽出を行った。子宮体がんの高危険因子としては、肥満、高齢が抽出されたが、これらはこれまでの報告を裏付けるものであった。また、授乳歴と経口避妊薬の使用が子宮体がんのリスクを低下させることが明らかとなった。

栄養素との関連ではレチノールの摂取がリスクを上昇させ、ナイアシンの摂取がリスクを低下させることが多変量解析の結果から証明された。これらの生物学的意義については今後検証していく必要があると思われる。飲料と子宮体がん

との関連については興味深い結果が得られた。コーヒーの摂取は肝臓がんのリスクも低下させることがいわれており、子宮体がんにおいてもリスクを低下させることが明らかになった。コーヒーは豆類がもとになっており、このことがリスクを低下させる要因となっているのかもしれない。緑茶については、他のがんでの症例対照研究でも発症のリスクを低下させることがいわれているが、より信頼性の高いコホート研究では有意な差は認めないため、結論を出すにはより慎重な解析が必要と思われる。

これまで報告された文献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長期暴露と健康への影響を明らかにすることは重要な課題であり、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 永瀬 智(東北大学大学院医学系研究科 婦人科学助手)
分担研究者 岡村智佳子(仙台市立病院産婦人科医長)
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)

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、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、子宮体がんの発生に関する 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行うことを目的とした症例対照研究である。本年度は 3 年計画の初年度にあたり、先行研究とあわせて 2006 年 1 月末時点で、症例 152 例、対照 268 例の登録が得られている。PCB は 209 例、農薬は 150 例、ビタミン類は 348 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を集積し、血液中の PCB や農薬、ビタミン類、血中エストロゲン濃度などを測定し、子宮体がんの発生と内分泌かく乱物質、ビタミン類との関連について解析することを目的としている。

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 2 年 6 か月であり、本年度は 1 年目にあたる。先行研究(内分泌かく乱物質 PCB と子宮体がん発生に関する症例対照研究、平成 14 年 4 月～平成 17

年 3 月実施、八重樫伸生、他)により確立した登録システムを継続運用し、実際の登録を行っている。研究プロトコールにしたがって、東北大学病院および宮城県立がんセンター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 人の割合で、対照として登録することとしている。先行研究とあわせ PCB は 209 例、農薬は 150 例、ビタミン C、ビタミン E、ベータカロテンは 348 例の測定結果が得られたので、症例群と対照群におけるそれぞれの平均値の比較を t 検定を用いて解析した。

PCB の測定は SRL 社に、農薬の測定は日本農村医学研究所に委託した。どちらも、ガスクロマトグラフィーを用いて測定した。

(倫理面への配慮)

諾を得た(平成 14 年 9 月 10 日)。

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、承

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 種類にわけられる。
各 PCB の測定結果を表に示す。

Mono-PCBs (ng/g-fat)				
	データ数	平均値	標準偏差	p 値
症例	75	0.38	0.55	0.06
対照	134	0.22	0.14	

Di-PCBs (ng/g-fat)				
	データ数	平均値	標準偏差	p 値
症例	75	0.5	0.83	1.71
対照	134	0.3	0.08	

Tri-PCBs (ng/g-fat)				
	データ数	平均値	標準偏差	p 値
症例	75	1.86	2.44	0.47
対照	134	1.68	1.19	

Tetra-PCBs (ng/g-fat)				
	データ数	平均値	標準偏差	p 値
症例	75	16.64	11.10	0.10
対照	134	14.47	7.85	

Penta-PCBs (ng/g-fat)				
	データ数	平均値	標準偏差	p 値
症例	75	33.70	26.69	0.09
対照	134	29.30	15.00	

Hexa-PCBs (ng/g-fat)

	データ数	平均値	標準偏差	p 値
症例	75	114.89	65.06	0.26
対照	134	105.72	50.72	

Hepta-PCBs (ng/g-fat)

	データ数	平均値	標準偏差	p 値
症例	75	65.64	35.31	0.54
対照	134	62.86	29.56	

Octa-PCBs (ng/g-fat)

	データ数	平均値	標準偏差	p 値
症例	75	15.26	8.36	0.63
対照	134	14.73	6.90	

Nona-PCBs (ng/g-fat)

	データ数	平均値	標準偏差	p 値
症例	75	2.21	1.48	0.56
対照	134	2.10	0.89	

Deca-PCBs (ng/g-fat)

	データ数	平均値	標準偏差	p 値
症例	75	0.98	0.67	0.63
対照	134	0.94	0.44	

total PCBs (ng/g-fat)

	データ数	平均値	標準偏差	p 値
症例	75	251.07	144.36	0.27
対照	134	231.49	107.73	

2.農薬

HCB (ng/ml)

	データ数	平均値	標準偏差	p 値
症例	52	0.42	0.34	0.26
対照	98	70.7	59.9	

pp'-DDT (ng/ml)

	データ数	平均値	標準偏差	p 値
症例	52	0.46	0.39	0.50
対照	98	0.54	0.85	

pp'-DDE (ng/ml)

	データ数	平均値	標準偏差	p 値
症例	52	6.47	6.40	0.54
対照	98	5.73	7.31	

3.栄養素

ベータカロテン ($\mu\text{g/dl}$)

	データ数	平均値	標準偏差	p 値
症例	129	57.78	38.56	0.03
対照	219	70.09	56.19	

ビタミンE ($\mu\text{g/ml}$)

	データ数	平均値	標準偏差	p 値
症例	129	1.18	0.22	0.002
対照	219	1.29	0.31	

ビタミンC ($\mu\text{g/ml}$)

	データ数	平均値	標準偏差	p 値
症例	129	9.52	3.58	0.15
対照	219	9.99	2.52	

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。PCB については症例と対照の2群間に統計学的な有意差は認められた物質はなかったが、Mono-PCBs、Penta-PCBs、Tetra-PCBs が症例で高い傾向があった。農薬については、両群間には明らかな差は認められなかった。ビタミン類では、症例群で有意にビタミンEとベータカロテンが少なかった。すなわち、ビタミンEとベータカロテンが子宮体がんの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年計画の初年度であり、かつ解析は症例の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内分泌かく乱物質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。ビタミン類では平均値に有意差のある項目が抽出されたが、目標登録数が得られた時点で交絡因子を考慮した解析が必要となってくる。本研究のような質の高い疫学調査を施行することが、長期低濃度内分泌かく乱化学物質暴露による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。

子宮体がんの高危険因子に関する症例対照研究

分担研究者 岡村智佳子(仙台市立病院産婦人科)

研究要旨

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調査を開始しているが、PCB や農薬などの影響を独立した因子として評価するためには、子宮体がんの発生に関わるその他の高危険因子で補正する必要がある。

本研究は症例対照研究のデザインで症例収集期間の3年間で、ケース155人、コントロール(子宮がん検診受診者)96人を収集して行われた。高危険因子は年齢、肥満であり、経口避妊薬の使用と授乳歴はリスクを低くすることが明らかになった。

A. 研究目的

我が国における子宮体がんはここ子宮体がんの罹患率は、わが国では欧米諸国に比べて低率であるとされていたが、近年上昇傾向にある。がん・統計白書によると、1977年の子宮体がんの年齢調整罹患率は1.6(人口10万対)だったが1997年には5.7(人口10万対)へと増加している¹⁾。また、日本産科婦人科学会腫瘍委員会の集計では子宮がん全体に占める子宮体がんの割合は1970年代には10%、1980年代には20%、1990年代以降の現在においては30%を占めるほどになっている²⁾。

子宮体がんの危険因子に関しては従来より、エストロゲン刺激と関連した様々な危険因子が指摘されているが、日本人を対象にした疫学研究は数少なく、日本における子宮体がんの増加要因として、食生活をはじめとした、ライフスタイルの欧米化、高齢者の人口増加、少産、少子の傾向などがあげられるが、詳細については不明である。

子宮体がんの危険因子を明らかにし、それらを考慮して予防や早期診断に繋げることが望まれている。

B. 研究方法

本研究は子宮体がん症例と対照のあいだで比較する症例対照研究である。

1) 症例の登録

1998年4月～2000年12月までに東北大学医学部附属病院、北里大学医学部附属病院、慶応義塾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155人。

2) 対照の登録

同期間内に同施設にて子宮がん検診を希望受診した女性96人。

研究対象者に以下の調査を実施した。

2) 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。

3) 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。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た。

4) 解析

症例群と対照群で子宮体がんの発生に関与すると考えられる生活習慣、栄養素についてオッズ比を求めた。解析には SAS/STAT のソフトウェア PHREG を用いた。

C. 研究結果

両群の平均年齢は症例 56.1 歳、外来群 49.5 歳であった。進行期分類 (FIGO ; 1988) による Stage 別と分化度は I 期は 104 例 (Grade1 (高分化) : 77 例、Grade2 (中分化) : 16 例、Grade3 (低分化) : 10 例) であった。II 期は 14 例 (Grade1 : 11 例、Grade2 : 1 例、Grade3 : 2 例)、III 期 33 例 (Grade1 : 18 例、Grade2 : 6 例、Grade3 : 9 例)、IV 期は 4 例 (Grade1 : 2 例、Grade2 : 0 例、Grade3 : 2 例) であった。

独立した危険因子は高齢と BMI が高いことであり、経口避妊薬の使用と授乳歴はリスクを低くすることが明らかになった。

各因子の年齢で補正した結果を以下のおりであった。

BMI に関しては、20.04 未満を 1.0 とすると、21.64-23.92、23.93 以上のオッズ比は 1.24、1.92 であり trend では統計学的に有意に増加していた ($p=0.01$)。

経口避妊薬の使用に関しては、服用したことがある場合はない場合にくらべてオッズ比が 0.16 (95%信頼区間 0.04-0.66) と低くなり統計学的に有意にリスクが低下していた ($p=0.01$)。

授乳歴に関しては、授乳したことがある場合はない場合にくらべてオッズ比が 0.37 (95%信頼区間 0.17-0.82) と低くなり統計学的に有意にリスクが低下していた ($p=0.013$)。また、最終授乳からの期間を検討したところ経過年数が多いほど、リスクは上昇した。1-19 年を 1.0 とすると 20-29 年、30 年以上ではそれぞれオッズ比は 3.10、3.85 となっており trend も統計学的に有意さを認め、上昇していた ($p=0.045$)。

D. 考察

我が国の報告では肥満はリスク因子にならないという報告もある³⁾が、世界的には BMI が高いことは高危険因子としてこれまでも数多くの報告がある。特に体幹部の肥満や思春期の肥満のリスクが高いとする報告もある。今回は BMI が上昇すればするほどリスクが有意に上昇することがみられ、これまでの緒家の報告と一致した結果が得られた。肥満と子宮体がんのリスクについてのメカニズムはエストロゲン代謝の変化、脂肪細胞でのアロマターゼによるアンドロステンジオンからエストロンへの転換の増加、肥満による性ホルモン結合グロブリン濃度の低下などにより、unopposed estrogen への曝露が増加することによるといわれている。⁴⁾

エストロゲンとプロゲステロンからなる経口避妊薬の服用が子宮体がんの発生リスクを下げることは広く知られている⁵⁾。長期投与によりさらにリスクは下がる傾向があり、未産婦では特に予防効果が大きいとされる⁶⁾。本研究では服用経験がある場合はない場合にくらべて 5 分の 1 にまでリスクが低下し、服用期間が 2 年以上ではリスクが 10 分の 1 にまで低下した。服用していた者の数が少ないこともあり trend では有意な関連が認められなかった。これに対して、エストロゲン単剤によるホルモン補充療法を行うと 2-12 倍にリスクが上昇するといわれ、長期間になればさらにリスクは上昇し 10-20 倍に達するといわれている⁵⁾。今回の検討ではホルモン補充療法に関する有意な関連は認められなかった。また、ホルモン療法の内容について回答できない者が大多数であり、その薬剤がエストロゲン単剤であったか否かの情報が十分ではなかったため、エストロゲン単剤のホルモン補充療法の影響を検討できなかった。

授乳歴と子宮体癌の発生リスクに関する報告はこれまで 7 つある。その中で有意な関連を報告したものはこれまで 5 つある。Rosenplantt KA ら⁷⁾は授乳期間が長期になるほどリスクが低下することを報告し、72 ヶ月以上の授乳期間は授乳歴のない場合に比べて、リスクが有意に下がり、3 分の 1 になるといっている。また、初回授乳から

の年数が長期になるほどリスクが上昇することを報告している。同様に Polly ら⁸⁾は 1-5 ヶ月以内に授乳している者のリスクがおよそ半分になることを報告している。また、授乳から期間が長期になるほどリスクが上昇することは有意に関連があることがわかった。授乳と子宮体がんの発生に関するメカニズムは授乳期間中にエストロゲン作用が低下することにより、子宮内膜への unopposed estrogen 曝露が弱まり、癌発生リスクを低下させることがいわれている。

今回の研究では症例と対照の症例数が多くはなく年齢のマッチングを行わなかったため、結果に対するバイアスを考慮しなければならないが、日本人の子宮体癌の増加の背景には、少ない出生率とそれによって減少する授乳機会があることが示唆された。

E. 結論

今回の検討では、肥満、経口避妊薬の使用、授乳に関して有意な結果がえられた。

これらの結果を踏まえて今後の子宮体がんの予防、早期発見に繋げていく必要がある。

参考文献

- 1) がん・統計白書—罹患／死亡／予後—1999. 篠原出版：東京、1999.
- 2) 子宮癌登録実務委員会：昭和 60 年度～平成 10 年度婦人科腫瘍委員会報告.
- 3) 野田起一郎ほか：子宮体癌の患者対象研究—日本人女性における危険因子—。癌の臨床 29:1773-1739, 1983.
- 4) Burke TW, et al: Endometrial hyperplasia and endometrial cancer. Gynecologic Cancer Prevention. 23 : 411-456, 1996.
- 5) Britton LA, et al : Epidemiology of gynecologic cancers. In : principles and practice of gynecologic oncology (ed by Hoskins WJ , et al), Lippincott-Raven, philadelphia, p3-29, 1997.
- 6) Cancer and Steroid Hormone Study of Center for Disease Control and the National Institute

of Child Health and Human Development. Combination oral contraceptive use and risk of endometrial cancer. JAMA 257: 796, 1987.

7) Rosenblatt KA , et al : Prolonged lactation and endometrial cancer. WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid contraceptives. Int J Epidemiol 24: 499, 1995.

8) Polly AN, et al : Breast feeding practice in relation to endometrial cancer risk , USA. Cancer Causes and Control 11: 663, 2000.

9) Sho XO, et al : A population-based case-control study of dietary factors and endometrial cancer in Shanghai, people's republic of China. Am J Epidemiol 137: 155, 1993.

栄養素と子宮体がん発生リスクに関する症例対照研究

研究協力者 小泉俊光(東北大学大学院医学系研究科 婦人科学大学院)
分担研究者 永瀬 智(東北大学大学院医学系研究科 婦人科学助手)

研究要旨

子宮体がん症例と、症例の登録時の年齢及び居住地をマッチングさせた対照を研究対象とし、食物摂取頻度調査票と日常生活に関するアンケートにより、栄養素と子宮体がんの発生リスクについて検討した。交絡要因として可能性がある基本特性及び生活習慣について比較したところ、症例群は対照群に比べて有意に肥満者 (BMI \geq 25.0) の割合が多く (P<0.001)、高血圧既往者及び糖尿病既往者の割合が多かった (それぞれ、P=0.001、P<0.001)。栄養素に関しての摂取量による解析では、レチノールで、摂取頻度が多くなる程リスクが上昇する傾向が見られ、その傾向に有意な関連が示された (P for trend 0.012)。逆にナイアシンでは摂取頻度が多くなる程リスクの有意な低下が示された (P for trend 0.028)。飲料に関しての摂取頻度に関する解析では、コーヒーと緑茶で、それぞれの摂取頻度が多くなる程有意にリスクが低下することが明らかになった (それぞれ P for trend 0.004、0.001)。

A. 研究背景

子宮体がん発症は閉経前に比較して閉経後の発症割合高く、その罹患率は地域による差が大きいことが報告されている。年齢調整罹患率 (10 万対) は、北アメリカで 22.0 人、ヨーロッパで 11.8 から 12.5 人と高く、東南アジア及びアフリカで 3.5 人以下と低い。しかし、近年、日本を含むアジア・太平洋地域での子宮体がん罹患率は増加傾向を示しており^{1) 2)}、わが国の子宮体がんの年齢調整罹患率は、1975 年時点で 1.8 人(10 万対)であっ

たのが、1998 年では 5.8 人 (10 万対)と増加傾向にある (2003 年時子宮体がん死亡数は 1374 人、年齢調整死亡率は 1.4 人 (10 万対)と増加傾向あり)。宮城県でも子宮体がん年齢調整罹患率は 1959～1961 年時には 2.0 人 (10 万対)であったが、1993～1997 年には 4.2 人 (10 万対)と 20 年あまりで約 2 倍に上昇している。

このような近年の子宮体がん罹患率上昇の背景には、特に日常生活面での食生活をはじめとするライフスタイルの変