

厚生労働科学研究費補助金  
化学物質リスク研究事業

内分泌かく乱化学物質と  
子宮体がん発生リスクに関する症例対照研究  
(H17-化学-一般-015)

平成18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19年（2007）3月

## 目次

I. 研究組織	1
II. 総括研究報告書	
内分泌かく乱化学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、内分泌かく乱化学物質と子宮体がん発生リスクに関する症例対照研究 ……	9
—測定結果中間報告—	
2、コーヒー摂取と子宮体がん発症リスクに関する症例対照研究 ……	14
3、肥満と子宮体がん、卵巣がん、乳がん罹患リスクとの関連 ……	29
4、メタボリックシンドローム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 ……	36
参考資料 1: 研究プロトコール ……	46
参考資料 2: 説明文書 ……	48
参考資料 3: 健康と日常生活についてのおたずね ……	50
参考資料 4: 食物摂取頻度調査票 ……	53
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	57
V. 研究成果の刊行物・別刷	59

# 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医学（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	南 優子	東北大学医学部保健学科 教授
	仲井 邦彦	東北大学大学院医学系研究科環境保健医学 助教授
	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

## 内分泌かく乱化学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 19 年 1 月末の時点で、症例は 105 例、対照は同時点で 186 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、97.5% (284/291)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) 症例対照研究の交絡因子として可能性のある基本特性と生活習慣について、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用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)。4) 飲料と子宮体がんとの関連については、コーヒーの摂取頻度が高まるに従い、子宮体がんのリスクは低下し (P=0.003)、交絡因子を加えた多変量解析においても、コーヒー摂取頻度が増加するに従い子宮体がんの発生リスクが有意に低下した (p-trend=0.002)。5) 肥満と子宮体がんの発生リスクには有意な相関があることから、メタボリックシンドロームと関連のあるインスリン、IGF や adiponectin と子宮体がん発生に関する疫学的知見の文献レビューを行った。日本人を対象にした報告はひとつもなく、本邦におけるメタボリックシンドロームの増加を考慮すると子宮体がんに与える影響を評価する信頼性の高い疫学研究を行う必要があると考えられた。

本年度は3年計画の2年目に当たるが、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  
環境保健医学教授  
伊藤潔・東北大学大学院医学系研究科  
婦人科学助教授  
永瀬智・東北大学大学院医学系研究科  
婦人科学助手

坪野吉孝・東北大学大学院法学系研究科  
教授  
新倉仁・東北大学大学院医学系研究科  
婦人科学講師  
岡村智佳子・仙台市立病院産婦人科医長

## 研究協力者

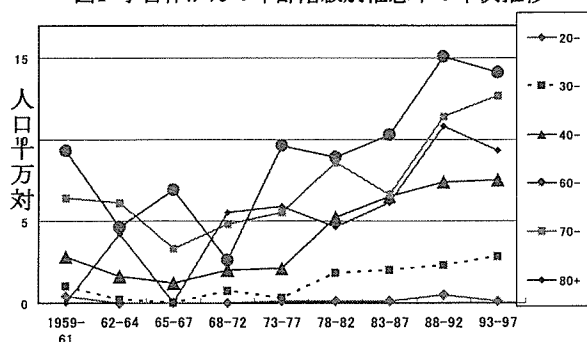
小泉俊光・東北大学大学院医学系研究科  
婦人科学大学院生  
藤田愛・東北大学大学院医学系研究科  
婦人科学大学院生

仲井邦彦・東北大学大学院医学系研究科  
環境保健医学助教授  
南優子・東北大学医学部保健学科 教授

## 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な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曝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( $\beta$ -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. 食品および生活習慣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、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。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107名、対照214名の間で解析した。この結果得られた交絡要因を補正し、多変量解析にてコーヒー摂取頻度と子宮体がん発生の関連について解析した。

### 4. 肥満と女性がん罹患リスクとの関連についての検討

ホルモン関連がんとされる女性がん(子宮体がん、卵巣がん、乳がん)罹患リスクと肥満との関連を明らかにするため、病院症例対照研究を行った。症例は30歳以上のがん罹患例(乳がん485、子宮体がん103、卵巣がん141)、対照は30歳以上のがん以外の患者2016名とした。肥満度の指標としてBody mass index (BMI)を用いた。BMIを4つのカテゴリー( $<21$ ,  $21 \leq <23$ ,  $23 \leq <26$ ,  $26 \leq$ )に分け、低位を基準に、交絡要因を補正したオッズ比を算出した。

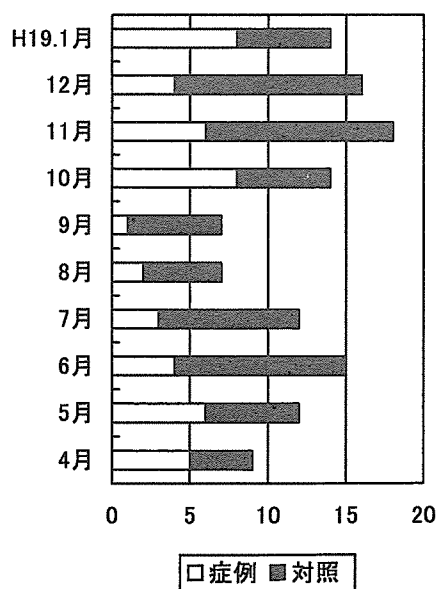
## D. 研究結果

### 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19年1月末の時点で、症例は47例、対照は77例の登録を得ており、それぞれ単年度の目標の94%、77%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%(118/124)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205例、対照は367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19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。農薬濃度については 300 検体の測定を終了しているが、症例群において、pp' - DDT 濃度が高い傾向がみられた。血中ビタミン類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一測定結果一」)。

### 3.生活習慣、基本特性と子宮体がんとの関連についての症例対照研究

症例と対照について、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。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)、また、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=0.002、P<0.001)。教育歴では、対照群で高学歴を示していた (p<0.001)。母乳授乳歴をみると、症例群において有意に授乳歴を有していたが、アンケートに記載がない例が相当数にのぼるため、今回の研究から関連を断定することはできないと考えられた。その他の変数については、両群間の有意な差は示されなかった。(分担研究報告書「コーヒー摂取頻度と子宮体がん発症に関する症例対照研究」)

### 4. コーヒー摂取頻度と子宮体がん発生リスクについての解析

食物摂取頻度調査票の回答からコーヒー摂取頻度を調べ、それをもとに対象者数を3群に分類した。オッズ比は、最小コーヒー摂取群に対する他の群の類内膜腺がん発症リスクを算出した。コーヒー摂取頻度と類内膜腺がん発症リスクの関連について、「週3-4回以下」を基準にした時の、「週5-6回~毎日1杯」の多変量解析オッズ比 (95% 信頼区間) は、0.5 (0.2 - 1.1)、

「毎日2-3杯以上」では0.5 (0.2 - 1.0) であった (P trend=0.035)。また、閉経の有無により層別化して解析を行った結果、閉経前の者ではコーヒー摂取頻度と類内膜腺がん発症リスクとの間に関連がなかったが (P trend=0.19)、閉経後の者では、「週3-4回以下」を基準にした時の、「週5-6回~毎日1杯」の多変量解析オッズ比 (95% 信頼区間) は、0.4 (0.2 - 1.0)、「毎日2-3杯以上」では0.3 (0.1 - 0.8) であり有意な負の関連が示された (P trend=0.015)。日本人を対象とした症例対照研究デザインにより、コーヒー摂取頻度が増すほど類内膜腺がん発症リスクが有意に低下を示すといった量-反応関係が示された。特に、閉経後の者でより強い関連が示された。コーヒー摂取により類内膜腺がん発症リスクを予防する可能性が示された。(分担研究報告書「コーヒー摂取頻度と子宮体がん発症に関する症例対照研究」)

### 5. 肥満と女性がん罹患リスクとの関連についての検討

乳がん・子宮体がんでは BMI が増加するにつれて罹患リスクが上昇していた (p for trend 乳がん 0.07、子宮体がん 0.06)。また、50歳以上に限って解析した場合、乳がん罹患リスクと BMI との関連はより明瞭となり、量反応関係は有意であった (p for trend=0.01)。卵巣がんでは、乳がん・子宮体がんとはリスクの方向が異なり、BMI が増加するにつれて罹患リスクは低下していた (p for trend (50歳以上) =0.06)。肥満は閉経後のホルモン環境と密接な関連のあることが知られており、今後、閉経期 (50歳以上) 前後の肥満と女性がんとの関連をさらに検討する必要があると思われる。

### **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、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。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、糖尿病既往、高血圧症既往が抽出されたが、これらはこれまでの報告を裏付けるものであった。また、授乳歴が子宮体がんのリスクを低下させ、学歴が高いほど罹患リスクが減少した。肥満については、子宮体がん以外の女性がんについても関連を検討したところ、子宮体がんと乳がんは肥満により罹患リスクが上昇し、逆に卵巣がんでは罹患リスクが減少することが明らかになった。

栄養素や食品においては、飲料と子宮体がんとの関連について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、豆由来の植物エストロゲンが子宮体がんの発生リスクを低下させる可能性も考えられる。コーヒーに含まれる植物エストロゲン以外の成分が生体に及ぼす作用として、交感神経活性化による代謝促進作用やインスリン反応性を高める事による糖代謝促進作用、また、抗酸化作用などが知られており、今後はそれらの作用も考慮にいった更なるメカニズムの解明が必要と考えられる。

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。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

内分泌かく乱化学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—

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 佐藤 洋 (東北大学大学院医学系研究科 環境保健医学 教授)  
分担研究者 伊藤 潔 (東北大学大学院医学系研究科 婦人科学 助教授)  
分担研究者 新倉 仁 (東北大学大学院医学系研究科 婦人科学 講師)  
研究協力者 仲井 邦彦  
(東北大学大学院医学系研究科 環境保健医学 助教授)  
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2年目にあたり、先行研究とあわせて2007年1月末時点で、症例205例、対照367例の登録が得られている。PCBは209例、農薬は300例、ビタミン類は560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2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284例、農薬は300例、ビタミンC、ビタミンE、ベータカロテンは560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 student の t

検定を用いて解析した。PCB とビタミン類の測定は 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) 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、承諾を得た(平成 14 年 9 月 10 日)。

## C. 研究結果

### ① 測定結果

#### 1. PCB

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-PCBとDi-PCBは、測定した384例中、それぞれ36例のみ測定可能であり、それ以外の検体では測定感度以下であった。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	11	0.23	0.15	0.89
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	12	0.26	0.07	0.20
対照	36	0.30	0.08	

Tri-PCBs (ng/g-fat)

	データ数	平均値	標準偏差	p 値
症例	99	1.85	2.22	0.47
対照	185	1.69	1.42	

Tetra-PCBs (ng/g-fat)

	データ数	平均値	標準偏差	p 値
症例	99	16.55	10.75	0.40
対照	185	15.28	12.67	

Penta-PCBs (ng/g-fat)

	データ数	平均値	標準偏差	p 値
症例	99	34.44	22.91	0.27
対照	185	31.07	25.49	

(ng/g-fat)

## Hexa-PCBs

	データ数	平均値	標準偏差	p 値
症例	99	114.28	63.90	0.79
対照	185	111.60	88.58	

## Hepta-PCBs (ng/g-fat)

	データ数	平均値	標準偏差	p 値
症例	99	63.83	33.91	0.76
対照	185	65.63	54.08	

## Octa-PCBs (ng/g-fat)

	データ数	平均値	標準偏差	p 値
症例	99	14.85	7.91	0.66
対照	185	15.47	12.74	

## Nona-PCBs (ng/g-fat)

	データ数	平均値	標準偏差	p 値
症例	99	2.16	1.35	0.61
対照	185	2.29	2.39	

## Deca-PCBs (ng/g-fat)

	データ数	平均値	標準偏差	p 値
症例	99	0.96	0.62	0.51
対照	185	1.07	1.56	

## total PCBs (ng/g-fat)

	データ数	平均値	標準偏差	p 値
症例	99	248.18	141.16	0.85
対照	185	243.96	196.02	

## 2. 農薬

農薬については、農薬中の HCB, pp'-DDT, pp'-DDE について測定した。農薬の測定結果を表に示す。

## HCB (ng/ml)

	データ数	平均値	標準偏差	p 値
症例	82	0.29	0.10	0.19
対照	140	0.51	2.34	

pp'-DDT (ng/ml)

	データ数	平均値	標準偏差	p 値
症例	109	2.22	3.35	0.06
対照	190	1.63	2.05	

pp'-DDE (ng/ml)

	データ数	平均値	標準偏差	p 値
症例	100	3.65	5.48	0.72
対照	175	3.38	6.07	

### 3. 栄養素

栄養素のうち、ビタミン類の測定結果を表に示す。

ベータカロテン ( $\mu\text{g}/\text{dL}$ )

	データ数	平均値	標準偏差	p 値
症例	197	69.20	58.88	0.03
対照	363	59.56	42.79	

ビタミン E ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )

	データ数	平均値	標準偏差	p 値
症例	197	1.22	0.27	0.005
対照	263	1.31	0.35	

ビタミン C ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )

	データ数	平均値	標準偏差	p 値
症例	197	9.32	3.05	0.18
対照	360	9.02	3.00	

#### 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。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が、

pp'-DDT において症例群において高値の傾向が認められた。ビタミン類では、症例群で有意にビタミンEとベータカロテンの血清濃度が少なかった。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2年目であり、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。



厚生労働科学研究費補助金(化学物質リスク研究事業)  
分担研究報告書

コーヒー摂取と子宮体がん発症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)  
分担研究者 坪野 吉孝 (東北大学大学院法学系研究科 教授)  
分担研究者 岡村 智佳子 (仙台市立病院 産婦人科医長)

研究要旨

コーヒー摂取により子宮体がん(子宮内膜がん)リスクを低下させる可能性が示唆されているが、未だ結論は得られていない。本研究では、日本人を対象とした症例対照研究により、コーヒー摂取と子宮体がんの中でもホルモン(エストロゲン)依存性に発症すると考えられている類内膜腺がん組織型を限定して、その発症リスクの関連を検討した。症例は、宮城県内の2つの施設で子宮体がんと診断され、子宮全摘出手術を施行されて病理組織診断により類内膜腺がんと診断された80歳未満の女性107例であった。対照は、子宮体がん既往歴が無く、症例1例に対する2名の対照を選択(年齢、居住地域をマッチング)した214名であった。症例及び対照に対して基本特性、生活習慣、生殖関連項目に関する調査票及び食物摂取頻度調査票を配布し回答を求めた。食物摂取頻度調査票の回答からコーヒー摂取頻度を調べ、それをもとに対象者数を3群に分類した。オッズ比は、最小コーヒー摂取群に対する他の群の類内膜腺がん発症リスクを算出した。コーヒー摂取頻度と類内膜腺がん発症リスクの関連について、「週3-4回以下」を基準にした時の、「週5-6回～毎日1杯」の多変量解析オッズ比(95%信頼区間)は、0.5(0.2-1.1)、「毎日2-3杯以上」では0.5(0.2-1.0)であった(P trend=0.035)。また、閉経の有無により層別化して解析を行った結果、閉経前の者ではコーヒー摂取頻度と類内膜腺がん発症リスクとの間に関連がなかったが(P trend=0.19)、閉経後の者では、「週3-4回以下」を基準にした時の、「週5-6回～毎日1杯」の多変量解析オッズ比(95%信頼区間)は、0.4(0.2-1.0)、「毎日2-3杯以上」では0.3(0.1-0.8)であり有意な負の関連が示された(P trend=0.015)。日本人を対象とした症例対照研究デザインにより、コーヒー摂取頻度が増すほど類内膜腺がん発症リスクが有意に低下を示すといった量-反応関係が示された。特に、閉経後の者でより強い関連が示された。コーヒー摂取により類内膜腺がん発症リスクを予防する可能性が示された。

研究背景

2002年「世界がん統計: Global Cancer Statistics」によると、全世界の子宮体がん発症例は約199,000例(女性の全発症が

ん数に占める割合の3.9%)である。子宮体がん罹患率は地域格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、日本を含む東南アジア及びアフリカで 3.5 人以下と低い<sup>1)</sup>。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いる<sup>2)</sup>。我が国における子宮体がん年齢調整罹患率は 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。このような近年の子宮体がん罹患率上昇の背景には、経済成長によりもたらされたライフスタイルの変化が強く関連している可能性があると考えられる。

子宮体がん罹患率増加の背景にあるリスク要因及び予防要因を特定することが急務であり、その要因を子宮体がん予防対策につなげる取り組みが望まれる。

東北大学病院では厚生労働省科学研究補助金のもとに、食品・化学物質安全総合研究事業の一環として 2002 年 11 月より食物摂取頻度調査票と日常生活に関するアンケートをもとに症例対照研究を実施している。2005 年 4 月からは、宮城県内の子宮体がん症例を効率よく収集するために宮城県立がんセンターが研究協力施設として認可されている。アンケートの対象者は、症例としては、宮城県内の上記 2 つの施設で子宮体がんと診断され、子宮全摘出手術を施行されて病理組織診断により類内膜腺がんと診断された 80 歳未満の女性であり、対照は、子宮体がん既往歴が無く、症例 1 例に対する 2 名の対照を選択 (年齢、居住地域をマッチング) している。これらの条件を満たした症例 96 例及び対照 192 名に対して基本特性、生活習慣、生殖関連項目に関する調査票及び食物摂取頻度調査票を配布し回答を求めたところ、嗜好品として広く嗜まれるコーヒーの摂取頻度が多くなる程、類内膜腺がん発症リスクが低下する傾向が見られ、その傾向性にも有意な関連が示さ

れるという興味深い結果が得られた<sup>3)</sup>。しかし、この研究結果は生殖関連項目及び代謝関連項目などの、類内膜腺がんの交絡因子の補正は行っていないため、それらを加味した更なる解析が必要であった。

これまでの研究報告において、子宮体がん発症リスクを上昇させる要因として、加齢、エストロゲン補充療法、メタボリック症候群 (肥満、糖尿病)、長期の月経年数、未出産、乳がん既往歴、タモキシフェン使用、遺伝性非腺腫性大腸がん、母親の子宮体がん家族歴が挙げられている。また、子宮体がん発症リスクを低下させる要因として、多産、喫煙、経口避妊薬使用、植物エストロゲン摂取が挙げられている<sup>4)</sup>。

コーヒーには、植物エストロゲン物質 (Daidzein、Genistein、Formonon、Mat、Secoiso) が含まれている<sup>5), 6)</sup> ので、子宮体がん発症リスクと関連があるかもしれないと考えられている。しかし、ヒトにおいてコーヒー摂取による癌化抑制効果のメカニズムについては未だ明らかではない。

コーヒー摂取と子宮体がん発症リスクとの関連について 6 件の先行研究が報告されている<sup>7), 8), 9), 10), 11), 12)</sup>。このうち 1 件が前向きコホート研究デザインであり<sup>7)</sup>、他の 5 件が症例対照研究デザインである<sup>8), 9), 10), 11), 12)</sup>。6 件の研究のうち、1 件の症例対照研究でコーヒー摂取と子宮体がん発症リスクとの間で有意な負の関連があったと報告され<sup>8)</sup>、2 件の症例対照研究では有意ではないが負の関連があったと報告され<sup>9), 10)</sup>、さらに残りの 3 件では、両者の間に有意な関連は示されなかったと報告されている<sup>7), 11), 12)</sup>。以上のように、コーヒー摂取と子宮体がん発症リスクに関するこれまでの研究は一致していない。

コーヒー摂取と子宮体がん発症リスクに

関するこれまでの結果が一致していない理由として以下のことが考えられる。第1に子宮体がんの原因は組織型により異なると考えられるが、これまでの研究ではすべての組織型を1つにまとめて扱っている点、第2に子宮体がん発症リスクと関連する生殖関連項目<sup>7), 9), 11)</sup>、代謝関連項目(肥満・糖尿病既往歴)<sup>7), 11)</sup>を考慮していなかった点、第3に2つの症例対照研究では子宮体がん以外の婦人科疾患患者を対照に選んでいるためにセレクションバイアスの影響を受けている点<sup>8), 11)</sup>である。

本研究では、日本における症例対照研究デザインにて、コーヒー摂取と子宮体がんの主要な組織型であり、ホルモン(エストロゲン)依存性に発症すると考えられている類内膜腺がんに限定して、その発症リスクの関連を検討した。本研究は、一般住民を対照群として設定したうえで、先に述べた厚生労働省科学研究補助金のもとに行った食品・化学物質安全総合研究事業の一環研究<sup>3)</sup>を基に、生殖関連項目及び代謝関連項目を考慮した解析を行った。またアジア圏では本研究がコーヒー摂取と子宮体がん発症リスクに関する最初の研究である。

## 研究目的

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化が強く関連している可能性があり、一次予防医学という観点から何らかの子宮体がん関連因子を抽出する事が今後必要不可欠と考えられる。

本研究は、子宮体がん症例と、症例の研究登録時の年齢及び居住地をマッチングさせた対照を比較する症例対照研究である。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、子宮体がんの発症リスクについて検討することを目的とした。

## 研究方法

### 症例及び対照の選択について

本研究は、ホルモン(エストロゲン)依存的に腫瘍形成に働くとされている類内膜腺がん症例と、症例の研究登録時の年齢及び居住地域をマッチングさせた対照を比較する症例対照研究である。

本研究では、東北大学病院において2002年11月から2005年11月末までに子宮体がんと診断されて子宮全摘出手術を受けた者、及び宮城県立がんセンターで2005年4月から2005年11月末までに子宮体がんと診断されて子宮全摘出手術を受けた者、合計188例全員に対して研究対象としての適格性を検討した。これらの症例のうち以下の基準に該当する者を除外した。(1) 80歳以上の者(N=6)、(2) 宮城県外に居住する者(N=2)、(3) 子宮体がん治療のために化学療法を受けた者(N=1)、(4) 子宮内膜生検で類内膜腺がん以外の組織型と診断が確定された者(N=25)。したがって、本研究対象に適格と判断された者は154例であった。彼ら全員に研究への参加を依頼し、同意した者139例について調査を実施した。その後、(1) 子宮摘出標本で類内膜腺がん以外の組織型であると診断が確定された者(N=21)、(2) 宮城県外に引っ越した者(N=2)、(3) 研究への参加後に離脱の意思を表明した者(N=9)を除外して、最終的に107例が解析の対象者となった。

対照は、症例の研究への参加に同意が得られた時点から6ヶ月以内に、症例1例に対して対照2名が得られるまで収集された。

対照の選択は、宮城県内の 2 つの検診施設（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）で定期的な健康診断（血液、呼吸循環機能、消化器機能の医学的検査）やがん検診を目的に受診（人間ドック）した者のうち、特に自覚症状を有さず、過去に子宮体がんと診断されたことがない者の中から収集した。症例と年齢（±5 歳）と 居住地（県北部地域、仙台市内、県南部地域）をマッチングした 214 名が解析の対象となった。

本研究は、東北大学大学院医学系研究科倫理委員会の承諾を得ている。また、研究参加者に対して、本研究内容に関する説明が行われ、文書による研究参加への同意が得られている。本研究の説明と同意書の取得に関して、子宮体がん症例については入院時に婦人科医師により行われ、対照では健康診断・がん検診（人間ドック）受診時に熟練した看護師によって行われた。

#### 調査項目について

本研究では、症例及び対照に対して自己記入式調査票を配布した。症例では入院期間中に回収され、対照では後日郵送によって回収された。両調査票の記入不備については、婦人科医師、看護師、研究アシスタントが電話調査による聞き取りを行った。

調査の内容は以下のとおりである。基本特性として、生年月日、身長、体重、居住地、職業、教育歴、慢性疾患既往歴（高血圧、糖尿病、がん）、生殖関連項目として、初潮年齢、月経歴、閉経年齢、妊娠歴、妊娠回数、出産歴、出産回数、経口避妊薬使用歴、経口避妊薬使用期間、婚姻歴、母乳授乳歴が含まれている。生活習慣として、

喫煙習慣（喫煙本数、喫煙開始年齢、喫煙中止年齢）等の約 50 項目の質問が含まれている。食物摂取頻度調査票については、下記に詳細を示す。

#### 食物摂取頻度調査票について

コーヒー摂取に関する項目は、「飲まない（週 1 回未満）」「週 1-2 回」「週 3-4 回」「週 5-6 回」「毎日 1 杯」「毎日 2-3 杯」「毎日 4-6 杯」「毎日 7-9 杯」「毎日 10 杯以上」の 9 つの回答項目から選択するものである。本食物摂取頻度調査票は 141 品目の食品や飲料に関する 1 年間の平均的な摂取頻度及び摂取量を評価するものである。食生活については、思い出し記憶の限界及び子宮体がん罹患する以前の食生活を反映させるという点をふまえ、約 5 年前の食生活について尋ねる形式としている。本調査票の信頼性及び妥当性に関する調査は既に行われている<sup>13)</sup>。

#### 統計解析について

コーヒー摂取頻度について、本解析対象者数が均等になるよう 3 群に分類した。まず、コーヒー摂取頻度と類内膜腺がん発症リスクの関連を検討するため、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、単変量解析（t-検定、 $\chi^2$  検定）を行い、症例群と対照群についてそれらの変数の差異を検定した。

コーヒー摂取頻度と類内膜腺がん発症リスクの関連に関する解析は、条件付きロジスティック回帰分析を行い、SAS version 8.2 統計解析ソフトウェアパッケージにおける SAS PHREG procedure (SAS Institute, Cary, NC) を使用した。オッズ比は、最小コーヒー摂取群に対する他の群の類内膜腺がん発症リスクを算出した。共変量としては