

200736014A

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19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20 (2008) 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	生化学測定結果および PCB・農薬濃度と年齢の相関	11
2	内分泌かく乱物質と子宮類内膜腺がん発生リスクに関する症例対照研究	16
3	緑茶摂取と子宮類内膜腺がん罹患リスクに関する症例対照研究	25
4	メタボリック症候群関連因子と子宮体がん発症リスクに関する症例対照研究	35
5	妊娠出産歴、ホルモン剤使用歴とホルモン関連女性がんリスクに関する症例対照研究	46
	参考資料 1 : ポリクロロビフェニル分析	62
	参考資料 2 : 農薬分析	65
IV	研究成果の刊行に関する一覧表	67
V	研究成果の刊行物・別刷	69

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（准教授）
	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（助教）
	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（准教授）
	角田 雪香	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平成 19 年 9 月末まで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 9 月末までに、症例は 126 例、対照は 237 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、98.6% (358/363)の高い割合で回収された。

2) PCB、DDT および DDE は、年齢が上昇するに従いそれらの血中濃度も有意に増加しており、体内への蓄積性が確認された。PCB 類を4分位に分け EEA 発症リスクのオッズ比を検討した。年齢と居住地域のマッチ以外補正をしていない粗オッズ比では、4分位最小群を基準にしたとき4分位最大群では HeptaCB で 0.40 (95% 信頼区間:0.20 - 0.81) (P for trend=0.043)、DecaCB で 0.41 (0.22 - 0.78) (P for trend=0.08)と有意なリスク低下を示し、負の量-反応関係も認められた。一方、多変量解析では、同様に4分位最小群を基準にしたとき4分位最大群では TriCB でオッズ比 0.37 (0.15 - 0.93) (P for trend=0.10)と有意なリスク低下を示したが、量-反応関係は有意ではなかった。農薬においても同様に血中の濃度を4分位に分け検討した。4分位最小群を基準にした時、粗オッズ比、多変量オッズ比共に有意なものは認めなかった。

3) 血中脂質濃度では、トリグリセライドが、症例群において有意に高値を示し、反対に、リン脂質や総コレステロールは対照群において高値を示していた。ビタミン類ではビタミン E が症例群で有意に低値であった。

4) 飲料と子宮体がんとの関連については、緑茶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-trend =0.017)、交絡因子を加えた多変量解析においても、緑茶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=0.036)。

5) メタボリック症候群構成関連因子である肥満、高血圧、糖尿病とその合併形態が、どのように子宮体がん発症の危険に関わっているかに焦点を当てた検討を行った。基本特性、生活習慣、生殖関連項目を補正した多変量解析では、肥満、高血圧、糖尿病の3者はいずれも独立した子宮体がんの発症危険因子であった。肥満、糖尿病、高血圧のいずれかをいくつ合併しているかと子宮体がん発症危険率の比較では、何も合併していない症例に比べて、いずれか一つをもっている群の発症危険率は 2.61 倍、いずれか二つ以上を合併しているものの発症危険率は 7.60 倍であった。

6) 妊娠出産歴、ホルモン剤使用歴と乳がん、子宮体がん、卵巣がん罹患リスクとの関連を同時に評価し、関連の大きさを比較するために病院ベースの症例対照研究を行った。子

宮体がん、卵巣がんにおいて、「出産歴がない」、「初経年齢が低い」とリスク上昇との関連が認められた。乳がんでは、「初産年齢が高い群(29歳以上)」でリスクの上昇が認められた。「出産回数」については、それぞれのがんにおいて回数が多いほどリスクの減少がみられた。

分担研究者

佐藤洋・東北大学大学院医学系研究科
環境保健医学教授
伊藤潔・東北大学大学院医学系研究科
婦人科学准教授
永瀬智・東北大学大学院医学系研究科
婦人科学助教

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

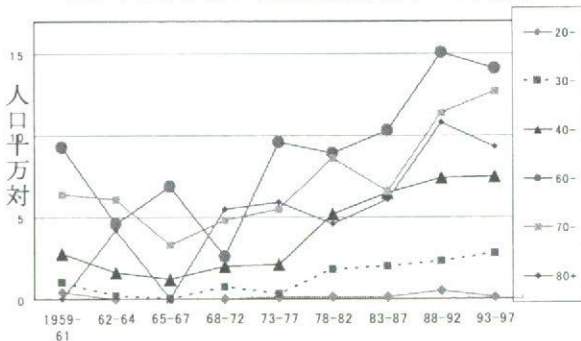
角田雪香・東北大学大学院医学系研究科
婦人科学大学院生
藤田愛・東北大学大学院医学系研究科
婦人科学大学院生
小泉俊光・東北大学大学院医学系研究科
婦人科学大学院生

仲井邦彦・東北大学大学院医学系研究科
環境保健医学准教授
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ははらんでいる。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、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年計画の最終年度になるが、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、血液中の PCBs (10種類)、DDT, hexachlorobenzene (HCB), beta-hexachlorocyclohexane (β -HCH)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。測定条件については参考資料として添付した。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

PCB および農薬血中濃度を対象者が均等になるように 4 分位に分類し、条件付ロジスティック回帰分析にて 4 分位最小群に対する他の群の子宮体癌の発症リスクを算出した。

(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. 緑茶摂取と子宮体がんリスクに関する症例対照研究

緑茶摂取と子宮類内膜腺がん(endometrial endometrioid adenocarcinoma; EEA)の関連について日本における症例対照研究を用いて検討した。症例は 152 人の EEA と診断された 80 歳以下の患者 158 人、対照は各症例に年齢と居住地域をマッチさせた一般女性 285 人とした。症例および対照は、身長、体重、喫煙歴、妊娠歴、疾患既往歴など、生活習慣に関する約 50 項目におよぶ調査票と、141 品目の食物摂取頻度調査表 (FFQ) に回答した。症例 152 名、対照 285 名の間で解析した。はじめに子宮体がん発症リスクの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条件付きロジスティック回帰分析を行い、それらの変数における子宮体がん発症リスク(オッズ比)を検討した。次に、最小緑茶摂取群に対する他の群の子宮体がん発症リスク(オッズ比)を算出した。

4. メタボリック症候群関連因子と子宮体がん発症リスクに関する検討

メタボリック症候群構成関連因子である肥満、高血圧、糖尿病とその合併形態が、どのように子宮体がん発症の危険に関わっているかについて検討した。症例は二つの施設で手術を施行した類内膜腺癌 163 例とした。対照は、検診を受診した女性の中から年齢と居住地でマッチングさせた 312 名とした。研究対象者に対し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実施し子宮体がんの交絡要因を選出し解析した。

5. 妊娠出産歴、ホルモン剤使用歴とホルモン関連女性がんリスクに関する症例対照研究

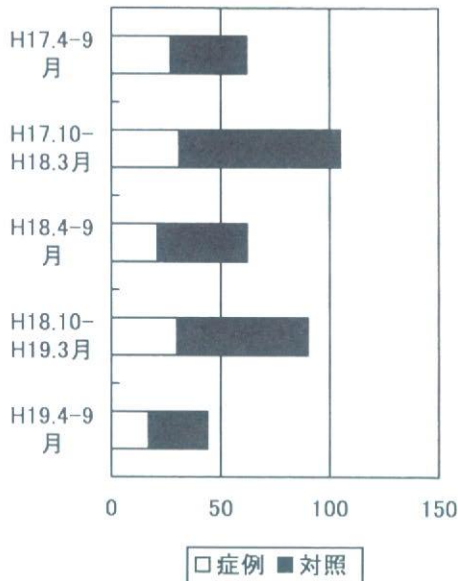
妊娠出産歴、ホルモン剤使用歴と乳がん、子宮体がん、卵巣がん罹患リスクとの関連を同時に評価し、関連の大きさを比較するために病院ベースの症例対照研究を行った。症例は、30 歳以上のがん罹患症例(乳がん; 485 名、子宮体がん; 103 名、卵巣がん; 141 名)、対照は、がん以外の患者 2016 名とした。居住地、来院経路、職業、がん家族歴、妊娠出産歴、ライフスタイルなどに関する要因を自記式質問紙により収集した。解析にはロジスティックモデルを用いた。全体の解析のほか、閉経後と考えられる 50 歳以上に限定したオッズ比も算出した。

D. 研究結果

1. 症例と対照の登録状況

研究期間の登録状況を図 2 に示した。平成 17 年 4 月から平成 19 年 9 月までの登録期間で、症例は 126 例、対照は 237 例の登録を得た。それぞれ期間中の目標の 100.8%、94.8% に達した。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深度調査は、98.6%(358/363) の高い割合で回収された。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)の登録とあわせて、症例が 226 例、対照は 418 例に達し、統計解析を行う上でも十分なサンプルサイズが得られた。

図2 平成17年-19年度 登録状況



2. 血液検体の測定結果

PCB は 317 例、農薬は 559 例の測定を、ビタミン類は 560 例の測定を完了した。脂質類では、トリグリセリドが、症例群において有意に高値を示していた。反対に、リン脂質や総コレステロールは、対照群において高値を示していた。ビタミン類ではビタミン E が症例群で有意に低値であった。PCB、DDT および DDE は、年齢が上昇するに従いそれらの血中濃度も有意に増加しており、体内への蓄積性が確認された。また、総 PCB 濃度と農薬濃度は正の相関関係を示していた。(分担研究報告書「生化学測定結果および PCB・農薬濃度と年齢の相関」)。

3. 内分泌かく乱物質と子宮体がん発症リスクに関する症例対照研究

PCB 類の血中濃度の中央値は症例が対照よりも低値の傾向にあった。DecaCB の血中濃度において、症例が対照よりも低下しており、有意な差を認めた(Wilcoxon 検定 $P=0.019$)。その他 PCB 類で有意差は認めなかった。また、農薬においては、 p,p' -DDE で症例が対照より高値であったが、有意差は認めなかった(Wilcoxon 検

定 $P=0.054$)。HCB、 p,p' -DDT においては有意差は認めなかった。PCB 類を4分位に分け EEA のオッズ比を検討した。年齢と居住地のマッチ以外補正をしていない粗オッズ比では、4分位最小群を基準にしたとき4分位最大群では HeptaCB で 0.40 (95% 信頼区間:0.20 - 0.81) (P for trend=0.043)、DecaCB で 0.41 (0.22 - 0.78) (P for trend=0.08)と有意なリスク低下を示し、負の量-反応関係も認められた。一方、多変量解析では、同様に4分位最小群を基準にしたとき4分位最大群では TriCB でオッズ比 0.37 (0.15 - 0.93) (P for trend=0.10)と有意なリスク低下を示したが、量-反応関係は有意ではなかった。

農薬においても同様に血中の濃度を 4 分位に分け検討した。4 分位最小群を基準にした時、粗オッズ比、多変量オッズ比共に有意なものは認めなかったが、どちらかという HCB と p,p' -DDE ではリスク増加、 p,p' -DDT ではリスク減少の傾向を認めた。(分担研究報告書「内分泌かく乱物質と子宮頸内腺がん発症リスクに関する症例対照研究」)

4. 緑茶摂取と子宮体がんリスクに関する症例対照研究

緑茶摂取頻度と子宮体がん発症リスクの関連を条件付きロジスティック回帰分析により解析した結果、粗オッズ比(95%信頼区間)は、最も頻度の少ない群「4 回/週以下」を基準にした場合、最も頻度の多い群「4 杯/日以上」で 0.51 (0.28-0.92)、3 番目の群「2-3 杯/日」では 0.60 (0.35-1.03)、2 番目の群「5-6 杯回/週-1 杯/日」では 0.85 (0.49 - 1.45)であった(P trend=0.017)。さらに、多変量解析では、最も頻度の少ない群「4 回/週以下」を基準にした場合、最も頻度の多い群「4 杯/日以上」で 0.36 (0.16-0.79)、3 番目の群「2-3 杯/日」では 0.70 (0.35-1.40)、2 番目の群「5-6 杯回/週-1 杯/日」では 0.82 (0.41-1.63)であった(P trend=0.036)。

緑茶摂取に関して、年齢(<55歳、 ≥ 55 歳)、教育歴(高校卒業以下、短大/大学卒業以上)、BMI(kg/m^2)(<25、 ≥ 25)、喫煙(非喫煙者、過

去・現在喫煙者)、妊娠回数(なし、1または2回、3回以上)、経口避妊薬の使用(あり、なし)、初経年齢(<13歳、≥13歳)、閉経状況(閉経前、閉経後)、糖尿病既往歴(なし、あり)、コーヒー摂取頻度(4回/週以下、5-6回/週-1杯/日、2杯/日以上)、総カロリー摂取量(kcal)(<1451.27、≥1451.27)のそれぞれで層別化解析を行った。緑茶摂取最小4分位群(4回/週以下)を基準とした時、緑茶摂取最大4分位群(4杯/日以上)においてはそれぞれの層でも一致して負の関連を認めた(OR=0.07)。

(分担研究報告書「緑茶摂取と子宮頸内腺がん罹患リスクに関する症例対照研究」)

5. メタボリック症候群関連因子と子宮体がん発症リスクに関する症例対照研究

基本特性、生活習慣、生殖関連項目を補正した多変量解析では、肥満、高血圧、糖尿病の3者はいずれも独立した子宮体がんの発症危険因子であった。次に、肥満、高血圧と糖尿病の有無からみた発症危険率を比較した。肥満がない症例では、糖尿病の有無による発症危険率の有意な差は見られないのに対し、肥満がある症例では、糖尿病群はそうでない群に比して9.18倍の発症危険率であった。また、高血圧がない症例では、糖尿病の有無による発症危険率の有意な差は見られないのに対し、高血圧がある症例では、糖尿病群はそうでない群に比して20.97倍の発症危険率であった。また、肥満、糖尿病、高血圧のいずれかをいくつ合併しているかと子宮体がん発症危険率の比較では、何も合併していない症例に比べて、いずれか一つをもっているものの発症危険率は2.61倍、いずれか二つ以上を合併しているものの発症危険率は7.60倍であった。すなわち、肥満、糖尿病、高血圧は単独でもリスク因子として重要であるが、複数を合併した場合は、さらに危険率が上昇することが今回、本邦では初めて明らかとなった。(分担研究報告書「メタボリック症候群関連因子と子宮体がん発症リスクに関する症例対照研究」)

6. 妊娠出産歴、ホルモン剤使用歴とホルモン関連女性がんリスクに関する症例対照研究

子宮体がん、卵巣がんにおいて、「出産歴がない」、「初経年齢が低い」とリスク上昇との関連が認められた。乳がんでは、「初産年齢が高い群(29歳以上)」でリスクの上昇が認められた。「出産回数」については、それぞれのがんにおいて回数が多きほどリスクの減少がみられた。特に、子宮体がんと卵巣がんでその傾向が明瞭であった。また、「ホルモン剤使用歴」に関しては、卵巣がんで罹患リスクとの関連が示唆された(避妊薬;OR0.41,95%CI:0.13-1.34 その他のホルモン;OR1.92,95%CI:1.01-3.63)。50歳以上の女性に限定した評価では、乳がんにおいて「初経年齢」、「出産回数」、「初産年齢」との関連がより明らかとなった。解析の結果、ホルモン剤使用とがん罹患リスクとの関連は部位による差異が認められたが、初経年齢、未産、出産回数、初産年齢などの妊娠出産歴では、対象としたすべてのホルモン関連女性がん罹患リスクとの関連が示唆された。(分担研究報告書「妊娠出産歴、ホルモン剤使用歴とホルモン関連女性がんリスクに関する症例対照研究」)

E. 考察と結論

PCBや農薬に代表される内分泌かく乱物質と子宮体がん発症リスクに関する報告は少なく、本研究報告が本邦における最初の症例対照研究となる。PCBと農薬の血中濃度は、年齢の上昇に伴い増加しており、生体内への蓄積性が示唆されたものの、PCB類、農薬(HCB、p,p'-DDT、p,p'-DDE)が子宮内膜がんのリスクを上昇させるという証拠は得られなかった。PCBについては1974年に製造および輸入が原則禁止となっており、今後暴露量が急激に増加することは考えにくい。しかしながら、妊娠・分娩を通しての次世代への健康被害については、新生児期から経時的な測定を行う前向き研究が必要であり、長期的な視野に立った研究が今後必要になると考えられる。一方、農薬については、祖オッズ比、多変量オッズ比共に有意なものは認めなかった

が、どちらかというとHCBとp,p'-DDEではリスク増加、p,p'-DDTではリスク減少の傾向を認めた。子宮体がんの発症はエストロゲン暴露と強い相関があるが、低濃度のエストロゲン様物質に暴露されることにより、本来のエストロゲン作用が拮抗されたためにこのような結果となった可能性がある。本研究により、現時点では、方法的限界はあるものの、日本の一般住民レベルにおいて、PCBや農薬への長期的曝露が子宮体がんの原因にはならないことが初めて明らかとなった。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いるが、本研究により科学的根拠に基づいた環境ホルモンに対する正しい情報の発信が可能となった。

本研究をすすめるのと同時に、メタボリックシンドロームとの関連という視点から子宮体がんの高危険因子の抽出を行った。その結果、基本特性、生活習慣、生殖関連項目を補正した多変量解析では、肥満、高血圧、糖尿病の3者はいずれも独立した子宮体がんの発症危険因子であった。肥満、糖尿病、高血圧のいずれかをいくつ合併しているかと子宮体がん発症危険率の比較では、何も合併していない症例に比べて、いずれか一つをもっているものの発症危険率は2.61倍、いずれか二つ以上を合併しているものの発症危険率は7.60倍であった。メタボリックシンドロームの観点からの検証は、子宮体がん発症危険群の選別に有用な可能性が高く、また、メタボリックシンドロームを予防するような生活習慣が子宮体がん発症を抑制することも可能と考えられた。今後、子宮体がん検診で

の効率的なハイリスク群の選定、精度向上にもつながる重要な知見が得られたと考えられる。

栄養素や食品においては、コーヒーの摂取量が子宮体がん発症に抑制的に働くことを昨年度の報告書で明らかにした。今年度はさらに、緑茶の摂取が子宮体がんにおいて発症リスクを低下させることが明らかになった。茶ポリフェノールとして知られるカテキンは、紅茶やウーロン茶と違い、発酵させないで作られる緑茶に多く含まれ、抗がん作用のある物質として広く研究されてきた。in vitroでの実験や動物実験からは、がんを抑制するエビデンスが多く報告されているにもかかわらず、ヒトにおける緑茶摂取とがん予防との関連は明確ではない。これまでの前向き研究において、緑茶摂取は胃がん・大腸がん・前立腺がん・乳がんの各がん罹患リスクと関連していない報告がある。一般的に、症例対照研究のような後ろ向き研究デザインよりも、前向き研究デザインの方がよりエビデンスレベルの高いデザインである。一方、症例対照研究デザインでは、子宮体がんのような稀な疾患（日本での年齢調整罹患率[10万対]は6.2 [2001年])を比較的短時間で集めて検討できる利点がある。しかし、このデザインでは5年前の摂取状況を思い出し回答させるというためにリコールバイアスや、対照群の選定にバイアスが生じることがあり、これらデザイン上の限界のために、症例対照研究から得られる知見の解釈は慎重でなければならない。今後は緑茶に含まれるカテキンなどの作用も考慮にいたった更なるメカニズムの解明が必要と考えられる。

Ⅲ. 分担研究報告書

生化学測定結果と PCB・農薬濃度および年齢の相関

分担研究者 永瀬 智 (東北大学大学院医学系研究科 婦人科学助教)
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)
研究協力者 仲井 邦彦
(東北大学大学院医学系研究科 環境保健医学准教授)
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、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。本項では、ビタミン類・脂質・ステロイドホルモンの測定結果を示し、さらに、PCB 濃度 DDT 濃度の年齢との相関関係についての結果をしめす。本年度は 3 年計画の最終年にあたり、先行研究と合わせ PCB は 317 例、農薬は 559 例の測定を、ビタミン類は 560 例の測定を完了した。脂質類では、トリグリセライドが、症例群において有意に高値を示し、リン脂質や総コレステロールは、反対に対照群において高値を示していた。ビタミン類ではビタミン E が症例群で有意に低値であった。PCB、DDT および DDE は、年齢が上昇するに従いそれらの血中濃度も有意に増加しており、体内への蓄積性が確認された。また、総 PCB 濃度と農薬濃度は正の相関関係を示していた。これまでの報告とあわせ、内分泌かく乱物質の蓄積は化学物質に依存するのではなく、個人における感受性に規定されることが示唆された。

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、脂質、血中ホルモ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、本年度は最終年度にあたる。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、実際の登録を行った。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た。先行研究とあわせ PCB は317例、農薬は559例の測定結果が得られた。ビタミンC、ビタミンE、ベータカロテン、脂質、ホルモン値については、症例と対照をマッチさせた475例の測定結果を対象にした。各項目に対して症例群と対照群における平均値の比較をstudentのt検定を用いて解析した。さらに、農薬とPCB濃度に対しては、年齢や居住地との相関についても解析した。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。測定方法の詳細は、資料に添付している。

(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、承諾を得た(平成14年9月10日)

C. 測定結果と考察

1. 血清中のビタミン、脂質、ホルモン値

測定結果を表1に示す。トリグリセライドが、症例群において有意に高値を示していた。しかし、リン脂質や総コレステロールは、反対に対照群において高値を示していた。いずれの測定値も平均値は正常範囲内であり、脂質の測定値により子宮体癌の発症を予知すること、または、危険度を判定することは困難であると考えられた。肥満が子宮体癌の危険因子となっていることは本研究などでも明らかとなっているが、血清脂質値ではなく肥満を含めたメタボリックシンドロームを予防するような生活習慣の確立が必要と考えられた。一方、ビタミン類ではビタミンEが症例群で有意に低値であった。ビタミンEの生体内の役割として抗酸化作用と生体膜安定化作用が知られている。さらに、生体膜安定化作用を通じビタミンEとホルモン分泌調節との関連性についても知られている。子宮体癌と同様にホルモンの影響をうける臓器である前立腺がんでは、ビタミンEの摂取が前立腺がんへの進行を予防する

可能性が示唆されている(文献1)。低下が子宮体癌の発症と関連している可能性が示唆された。

2. PCBおよび農薬濃度の測定

PCBおよび農薬濃度と子宮体癌の発症リスクについては他項でのべる。本項ではPCBと農薬濃度の相関、それぞれと年齢や地域との相関について、症例群と対照群とは区別せずに解析し考察する。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種類に分けられるが、本解析では脂肪換算でのTotal PCBについて解析した。農薬については、HCB、DDT、DDEの濃度で解析した。PCBに代表されるダイオキシン類は長期暴露による生体内への蓄積が問題となっている。そこで、年齢分布とPCB濃度および農薬濃度の相関について解析した。結果を図1に示す。脂肪換算したTotal PCB濃度は、年齢が増加するに従い上昇し、正の相関が認められ(相関係数:0.374)、有意にPCB濃度は増加していた($P<0.001$ 、スピアマン順位相関係数検定)。一方、DDT(図2)と年齢との間にも生の相関が得られ(相関係数:0.228)、年齢の上昇に従い有意にDDT濃度が増加していた($P<0.001$ 、スピアマン順位相関係数検定)。年齢との相関については、症例群と対照群とにわけて比較したが、両群とも年齢の増加により血清中濃度が上昇していた。これらの結果から、PCBでは年齢とともに蓄積が進んでいる可能性が高いことが示唆され、その蓄積は農薬よりもPCBに顕著であると考えられた。地域間でPCB濃度や農薬濃度に違いがあるかについて、仙台市住民、宮城県北部、宮城県南部の三つの地域で比較したが、地域間に有意差はなかった。宮城県北部や南部は仙台市内に比較して田園地帯であり、農薬散布などによる経皮暴露による影響を強く受けている可能性を考慮したが、地域間差はなかったことから農薬の蓄積は居住地域よりも食物摂取による影響を受けると考えられた。しかしながら、今回の研究では血清の農薬濃度を測定しているだけであるため、農薬自体が健康に悪影響を与えているかどうかについては言及できない。血中PCB濃度と毛髪

中ミネラル濃度とは相関があることが報告されている(文献2)。そこで、本研究で測定した PCB 濃度と農薬濃度についての相関を検討した。図3、図4に PCB 濃度と DDT および DDE 濃度の相関を示した。DDT および DDE 濃度は、PCB 濃度と有意な正の相関(相関係数:0.223、0.322)があることが判明した(どちらも $P < 0.001$ 、スピアマン順位相関係数検定)。症例群と対照群とにわけて解析しても同様の相関がみられた。PCB と農薬の血中濃度には正の相関関係があることが判明したが、総 PCB 濃度とダイオキシン濃度、総 PCB 濃度と水銀濃度も有意に相関することが知られている。このことは生体内における蓄積しやすさには個人差が大きいことを意味しており、分子生物学的にそのメカニズムが解明されることが待たれる。さらに、今回測定した対象者をコホート集団として血中濃度と健康について長期的な観察を行うことにより、より確かな情報が得られるものと考ええる。

D. 結論

PCB、DDT および DDE は、年齢が上昇するに従いそれらの血中濃度も有意に増加しており、体内への蓄積性が確認された。また、総 PCB 濃度と農薬濃度は正の相関関係を示していた。これまでの報告とあわせ、内分泌かく乱物質の蓄積は化学物質に依存するのではなく、個人における感受性に規定されることが示唆された。

参考文献

- 1) Heinonen OP, Albanes D, Virtamo J, et al. Prostate cancer and supplementation with alpha-tocopherol and beta-carotene: incidence and mortality in a controlled trial. J Natl Cancer Inst. 1998; 90: 440-6.
- 2) 深田秀樹、川城由紀子、松野義晴他 血中 PCB 濃度と毛髪ミネラル濃度の関連性について 第10回研究発表会要旨集、日本内分泌攪乱化学物質学会、2007

表1

	Cases	Controls	P-value
ビタミン C (μ g/ml) (S.D.)	10.24 (3.66)	10.31 (2.63)	0.81
ビタミン E (mg/dL) (S.D.)	1.19 (0.26)	1.31 (0.36)	<0.001
β -カロチン (μ g/dl) (S.D.)	55.82 (38.03)	64.10 (50.97)	0.07
トリグリセライド (mg/dL) (S.D.)	123.91 (70.8)	95.42 (52.76)	<0.001
リン脂質 (mg/dl) (S.D.)	219.86 (29.51)	230.7 (28.97)	<0.001
総コレステロール (mg/dl) (S.D.)	204.36 (31.92)	213.46 (34.80)	0.005
遊離型コレステロール (mg/dl) (S.D.)	52.26 (7.99)	53.34 (8.78)	0.19
LH (mIU/ml) (S.D.)	19.27 (17.03)	21.54 (21.44)	0.24
FSH (mIU/ml) (S.D.)	51.79 (37.27)	58.85 (40.03)	0.06
E2 (pg/ml) (S.D.)	44.02 (66.72)	48.71 (68.03)	0.47
P (ng/ml) (S.D.)	0.74 (1.78)	1.56 (3.77)	0.001
S.D.: standard deviation			

図1 年齢とTotal PCBsとの相関

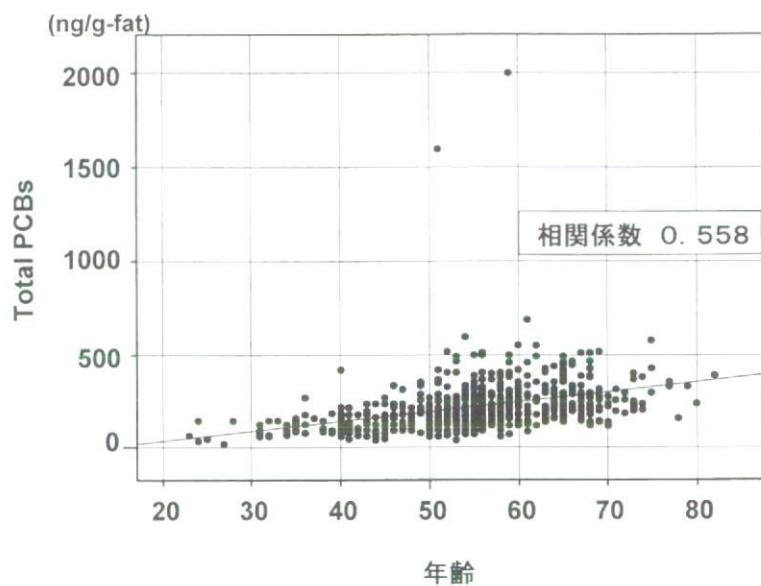


図2 年齢とDDTとの相関

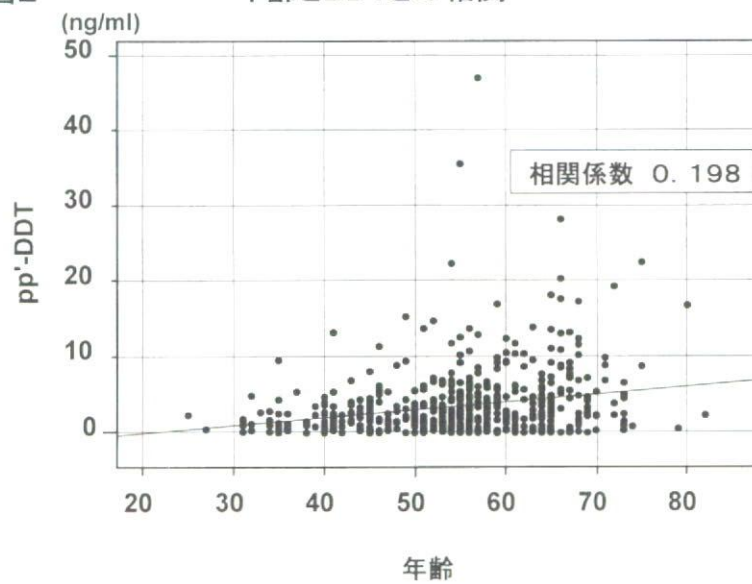


図3 DDTとTotal PCBsとの相関

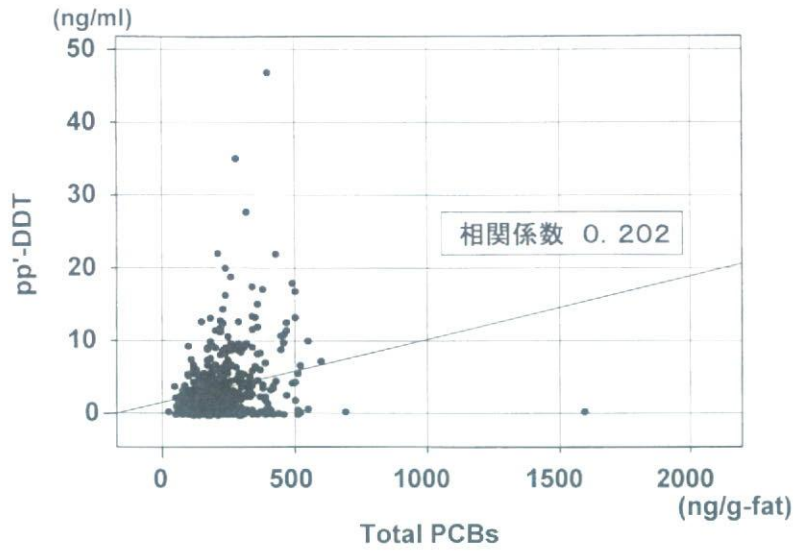
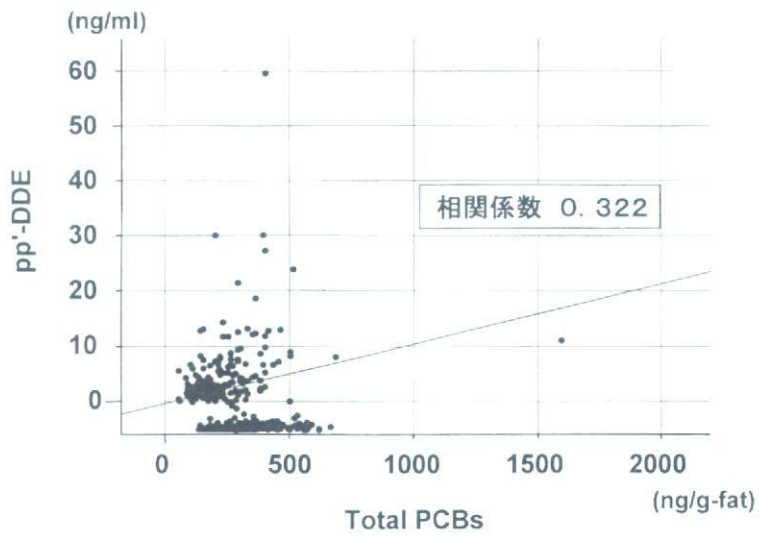


図4 DDEとtotal PCBsとの相関



内分泌かく乱物質と子宮類内膜腺がん発生リスクに関する 症例対照研究

研究協力者 角田雪香(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教)
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)
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准教授)

研究要旨

子宮体がんは、日本では欧米に比べてその発生率は少ないものの増加傾向が目立つ悪性腫瘍の1つである。一方、環境に存在する人工的に発生した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おり、これに曝露することで、子宮体がんの発生に関連すること可能性が考えられる。今回我々は子宮体がんの中でも8割を占めるホルモン依存性である類内膜腺がん患者152人を症例とし、これに年齢、居住地域をマッチさせた285人を対照とした症例対照研究にて、有機塩素系化合物のPCB、農薬の一種であるp,p'-DDT、p,p'-DDE、HCBの血中濃度と、子宮類内膜腺がんのリスクを検討した。その結果、今回検討した物質では、子宮類内膜腺がんの有意なリスク上昇を示すものはなかった。現時点では、日本の一般住民レベルにおいて、これらの物質が子宮類内膜腺がんの直接の原因にはならないと考える。

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1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、1998年～2002年には6.0(人口10万対)になり、3倍に増加している¹⁾。子宮体がんのうち9割は子宮内膜がんである。子宮内膜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されると言われる。子宮内膜がんの危険因子として閉経の遅延、少ない出産回数、高齢初産、肥満(エネルギーの過剰摂取、動物性脂肪の過剰摂取など)、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²⁾。

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内膜がんの危険因子と考えられる。

1995年にAdami³⁾らが子宮内膜と乳腺ではエストロゲンの作用メカニズムが違ふ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、子宮内膜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、Sturgeonら(1998年)⁴⁾とWeiderpassら(2000年)⁵⁾が、

有機塩素化合物と子宮内膜がんリスクに関する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人と住民対照90人を対象にしている。後者はスウェーデンで行われ、症例154人と住民対照205人を用いている。いずれの結果でもPCBなどの有機塩素化合物血清レベルと子宮内膜がんの明らかなリスク上昇を認めなかった。また、Herdellら(2004年)⁶⁾は、外科的切除を行った子宮内膜がん患者76名を症例とし、良性子宮内膜疾患39名を対照として、脂肪組織内のPCBの濃度と子宮内膜がんのリスクに関して症例対照研究を報告し、こちらにも有意なリスク上昇は認められなかった。これまでPCBと子宮内膜がんリスクに関する報告はこの3件のみであり、日本人を対象にした報告は皆無である。

子宮体がんと内分泌かく乱物質との関連を、日本人女性を対象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る。

B. 研究目的

内分泌かく乱物質にはダイオキシン、PCB、農薬など極めて多彩多様の化学物質が含まれる。本研究は日本人女性を研究対象に、子宮内膜がんの中でも主要な組織型でありホルモン依存性である子宮類内膜腺がん(endometrial endometrioid adenocarcinoma: EEA)に症例を限定し、内分泌かく乱物質とEEAのリスクを検討することを目的とした。

C. 研究方法

本研究は症例-対照研究であり以下の基準に合った者を症例とした。(1)東北大学病院において2002年11月から2007年3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6月

から2006年6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、(2)80歳未満で、宮城県に在住する者。

この間に240人が上記の基準を満たしていた。そのうち201人より参加の同意を得、手術治療の前に質問表に回答してもらった。子宮摘出標本でEEA以外の組織型であると診断が確定された33人、質問表の記入が不十分であった2人、がん既往歴があった8人、対照が不十分であった6人を除外して、最終的に152人の症例が解析の対象者となった。

対照は、宮城県内の2つの検診施設(SS30健診クリニック、東北公済病院健康医学センター)で人間ドックを受診した者より選択した。人間ドックとは、上部消化管検査、便潜血検査、マンモグラフィ、子宮頸部細胞診検査、経膈超音波が含まれている。もし、経膈超音波にて子宮内膜の肥厚や問診上で不正性器出血があった場合は、子宮内膜の細胞診検査も施行した。症例の登録より6ヶ月以内に、特に自覚症状を有さず、過去にがんと診断されたことがない者の中から、症例に対して年齢(±5歳)と居住地(県北部地域、仙台市内、県南部地域)をマッチした者が対照となった。上記に該当する者のうち88%から同意を得、133症例に対し2人の対照を、19症例に対し1人の対照をマッチさせ、合計285対照が解析の対象となった。対照の中でこのがん検診にて子宮体がんと診断されたものはいない。

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・がん検診受診時に熟練した看護師によ

って行われた。

血液検査

研究対象者より血液約 30ml 採血を行った。PCB や農薬(HCB, p,p'-DDT, p,p'-DDE)をガスクロマトグラフィーで測定した。PCB は、ビフェニルの水素原子が塩素に置換された数によって、MonoCB、DiCB、TriPCB、TetraCB、PentaCB、HexaCB、HeptaCB、OctaCB、NonaCB、DecaPCB の 10 種類に分類した。測定機器、測定条件などについては参考資料に添付した。

調査票

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、研究アシスタント(看護師)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、居住地域、職業、教育歴、糖尿病既往歴、生殖関連項目として、初経年齢、妊娠回数、経口避妊薬使用歴、閉経の有無が含まれている。生活習慣として、喫煙や食物摂取、飲料摂取などの質問が含まれている。

統計解析

MonoCB、DiCB はそれぞれ対象の半数以上で測定感度値以下であったため、今回の解析の対象からは除外した。

TriPCB、TetraCB、PentaCB、HexaCB、HeptaCB、OctaCB、NonaCB、DecaPCB、TotalPCB、HCB、p,p'-DDT、p,p'-DDE の血中測定値の中央値、25%、75%の値を症例、対照について算出し、wilcoxon test を用いて両者を検定した。

続いて、それぞれの測定値について本解析対象者数が均等になるよう 4 分位に分類した。条件付ロジスティック回帰分析にて、4 分位最小群に対する他の

群の EEA 発症リスク(オッズ比)を算出した。傾向を示す P 値(liner trend)は、それぞれの血中測定値を連続変数として用いた。P 値は両側検定により行い、有意水準は $P < 0.05$ とした。

共変量は先行研究を参考に、以下のものとした。教育歴(中学卒業以下、高校卒業、短大/大学卒業以上)、Body Mass Index (kg/m^2)(< 25.0 、 ≥ 25.0)、喫煙習慣(非喫煙者、過去喫煙者、現喫煙者)、初経年齢(< 13 歳、 ≥ 13 歳)、妊娠回数(なし、1、2、3、 ≥ 4 回以上)、経口避妊薬の使用(あり、なし)、糖尿病の既往(なし、あり)、総エネルギー摂取量(kcal)(連続変数)。

D. 結果

症例と対照の基本特性を Table 1 に示す。

PCB 類の血中濃度の中央値は症例が対照よりも低値の傾向にあった(Table 2)。DecaCB の血中濃度において、症例が対照よりも低下しており、有意な差を認めた(Wilcoxon 検定 $P = 0.019$)。その他 PCB 類で有意差は認めなかった。また、農薬においては、p,p'-DDE で症例が対照より高値であったが、有意差は認めなかった(Wilcoxon 検定 $P = 0.054$)。HCB、p,p'-DDT においては有意差は認めなかった(Table 3)。

また、PCB 類を 4 分位に分け EEA のオッズ比を検討した(Table 4)。年齢と居住地域のマッチ以外補正をしていない粗オッズ比では、4 分位最小群を基準にしたとき 4 分位最大群では HeptaCB で 0.40 (95% 信頼区間: 0.20 - 0.81) (P for trend=0.043)、DecaCB で 0.41 (0.22 - 0.78) (P for trend=0.08)と有意なリスク低下を示し、負の量-反応関係も認められた。一方、多変量解析では、同様に 4 分位最小群を基準にしたとき 4 分位最大群では TriCB でオッズ比 0.37 (0.15 - 0.93)