

研究課題名：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：所属機関 東北大学大学院医学系研究科 婦人科学分野

：氏名 八重樫伸生

1. 研究目的

「症例対照研究の手法を用いて、日本人における子宮体がんの発生とPCB暴露との関連性を検証すること」

背景

○ polychlorinatedbiphenyl (PCB)は毒性が強く環境残留性が高い化学物質の一つである。

安定性と電気絶縁性が非常に高いことから、熱交換媒体や粘着剤、絶縁溶液などの工業用途の他に一般家庭の家電製品にいたるまで、広い用途に長期間使用された。国内では1972年に製造中止になるまでに推定5.6万トンが生産された。

○ 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、子宮体がんの発生との関連性が懸念されている。

ー 乳がんについて

乳ガンについては、近年欧米から大規模な研究が報告され、その結果PCBが乳がんの発生リスクを高めることが示されてきた¹⁾。

参考文献 1) Aronson KJ, et al. Breast adipose tissue concentrations of polychlorinated biphenyls and other organochlorines and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9:55-63

ー 子宮体がんについて

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一つである。

子宮体がん発生の危険因子としては、肥満や少ない妊娠回数、エストロゲン補充療法などがあげられる。これらに関連してカロリーの過剰摂取、特に高脂肪食が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には従来罹患率が低かった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とする研究成果もある。このように、子宮体がんの発生にもエストロゲン作用を持つPCBに対する暴露が関連すると懸念されるが科学的な検証は不十分なままであり、国内ではまだ検討すらなされていない。

子宮体がんの発生には上記以外にも様々な交絡因子が関与することから、PCBの子宮体がん発生に対するリスクを正確に評価するためには、諸因子によるバイアスを十分に考慮した質の高い疫学調査が必要である。

そこで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ている。それぞれの血中のPCBや植物エストロゲン濃度などを測定するとともに、50項目に及ぶ環境要因や生活習慣に関するアンケート調査と、食事摂取頻度調査を行う。

■研究計画と進行状況

研究目的：ヒトにおいて子宮体がんの発生とPCB暴露量との関連について、症例対照研究の手法を用いて交絡要因に十分考慮しながら確実に検証すること。

平成14年度

○研究プロトコルの作成

研究対象 (症例：対照＝1：2、目標450例)

症例：東北大学付属病院で手術した子宮体がん患者

対照：人間ドッグを受診した女性で、症例と年齢や居住地をマッチングさせた人

検査及び調査

- (1) 血中PCB濃度
- (2) 血中dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT)
- (3) カロテノイド、ビタミン類、エストロゲン、植物性エストロゲン
- (4) 生活習慣に関するアンケート

平成15年度

平成16年度

- 検体測定、調査表集計
- 解析

2. 研究の進捗状況及び得られている結果

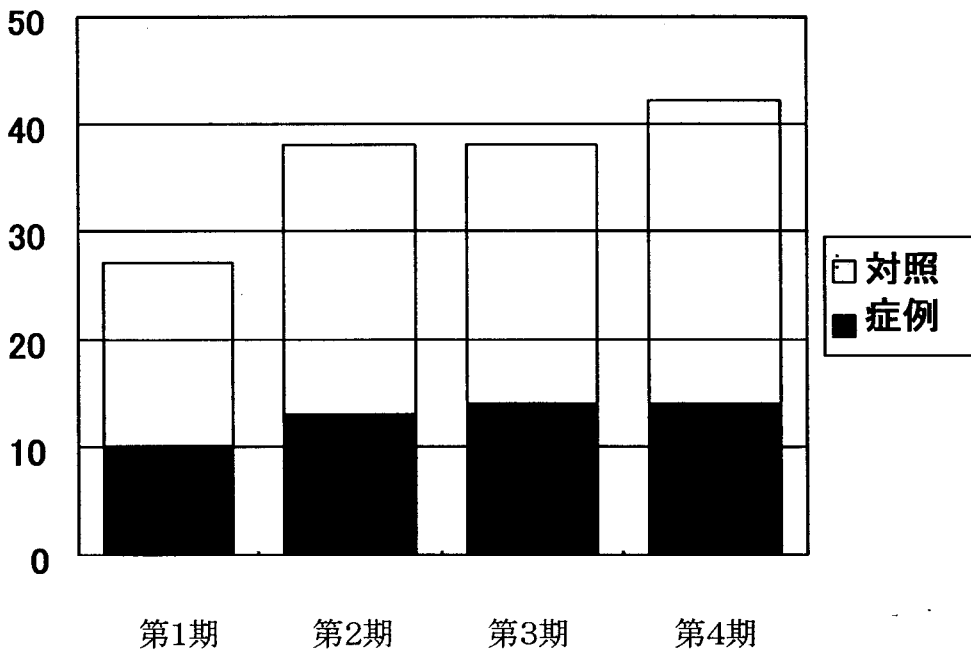
- (1) 研究実施体制を確立し、登録や検体収集、アンケート調査を開始した。
- (2) 様々な交絡因子を把握しておく必要性から、PCB や有機塩素系化合物と子宮体がんの発生リスクに関する文献（平成14年度）、および植物エストロゲンと子宮体がんの発生リスクに関する文献（平成15年度）をレビューした。

その結果、PCB や有機塩素系化合物と子宮体がん発生に関する疫学調査は2件（米国、スウェーデン）あり、いずれも子宮体がん発生との因果関係は示されていなかった。また、植物エストロゲンと子宮体がん発生に関する疫学研究は5件あり、そのうち2件で植物エストロゲンが子宮体がん発生のオッズ比を下げることで、すなわち予防効果があることを示していた。

(3) 症例および対照の登録状況

平成15年4月までに登録した症例は58例、対照は111例である。4ヶ月ごとの症例及び対照の登録状況を図1に示した。アンケートと検体採取は100%実施されている。

図1 登録状況（症例58, 対照111）



第1期:平成14年11月から平成15年2月

第2期:平成15年3月から6月

第3期:平成15年7月から10月

第4期:平成15年11月から平成16年2月

第5期:平成16年3月から6月(集積中)

(4) 血液検査

PCB、カロテノイド、ビタミンC、ビタミンEの血中濃度について、表1にまとめて示した。二群間の比較ではビタミンEに有意差を認めた。

(5) アンケート調査

記述式アンケート（「健康と日常生活についてのおたずね」）では50項目を調査している。一部の項目の集計結果を図2に示した。

(6) 食事摂取頻度調査票 (FFQ, food frequency questionnaire、出典：厚生科学研究費補助金、生活安全総合研究事業、内分泌かく乱化学物質の人の生殖機能等への影響に関する研究、平成13年度総合研究報告書、主任研究者 津金昌一郎)

FFQを用いて141の食品項目について摂取頻度を調査したが集計はまだ行っていない。

表1. 測定結果

total PCBs (ng/g-fat)

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
症例	22	241.81	13720.34	117.13	24.97
対照	38	268.68	17163.08	131	21.25

P値=0.41

ビタミンE ($\mu\text{g/ml}$)

	数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
症例	57	1.161	0.044	0.209	0.027
対照	110	1.247	0.079	0.282	0.026

P値=0.05

ビタミンC ($\mu\text{g/ml}$)

	数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
症例	58	10.736	14.044	3.747	0.492
対照	110	10.482	6.384	2.526	0.241

P値=0.60

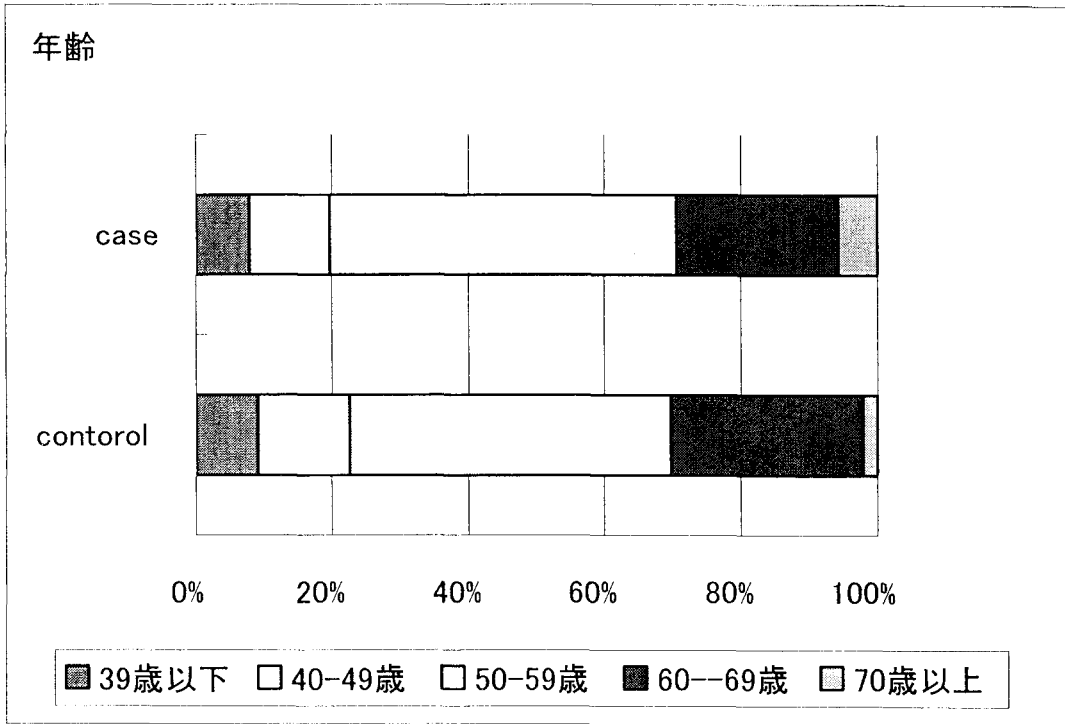
 β カロテン ($\mu\text{g/dl}$)

	数	平均値	不偏分散	標準偏差
症例	58	63.381	2015.52	44.894
対照	110	77.398	4709.34	68.624

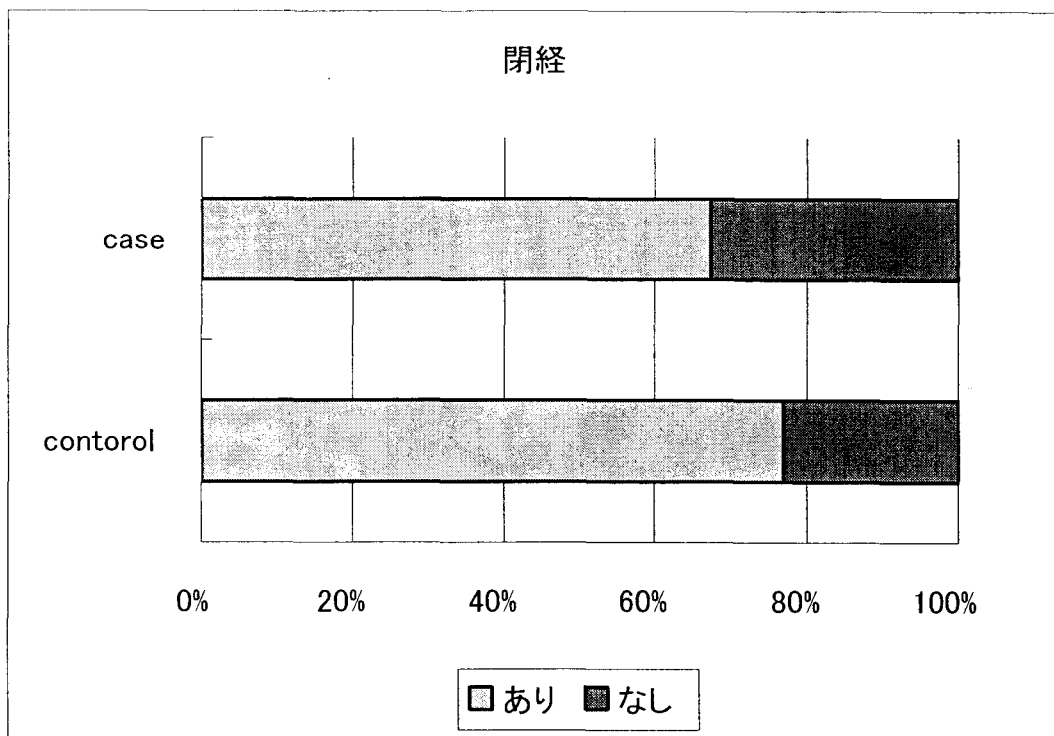
P値=0.16

図2. アンケート集計結果(有効解答数 症例 52 例、対照 92 例)

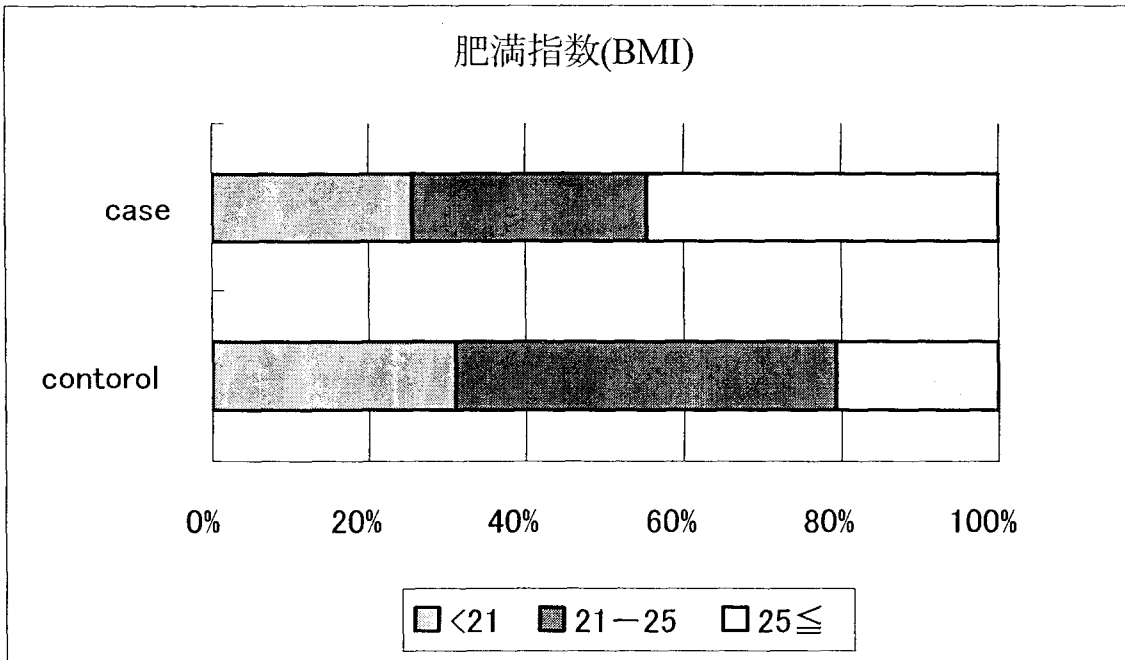
A



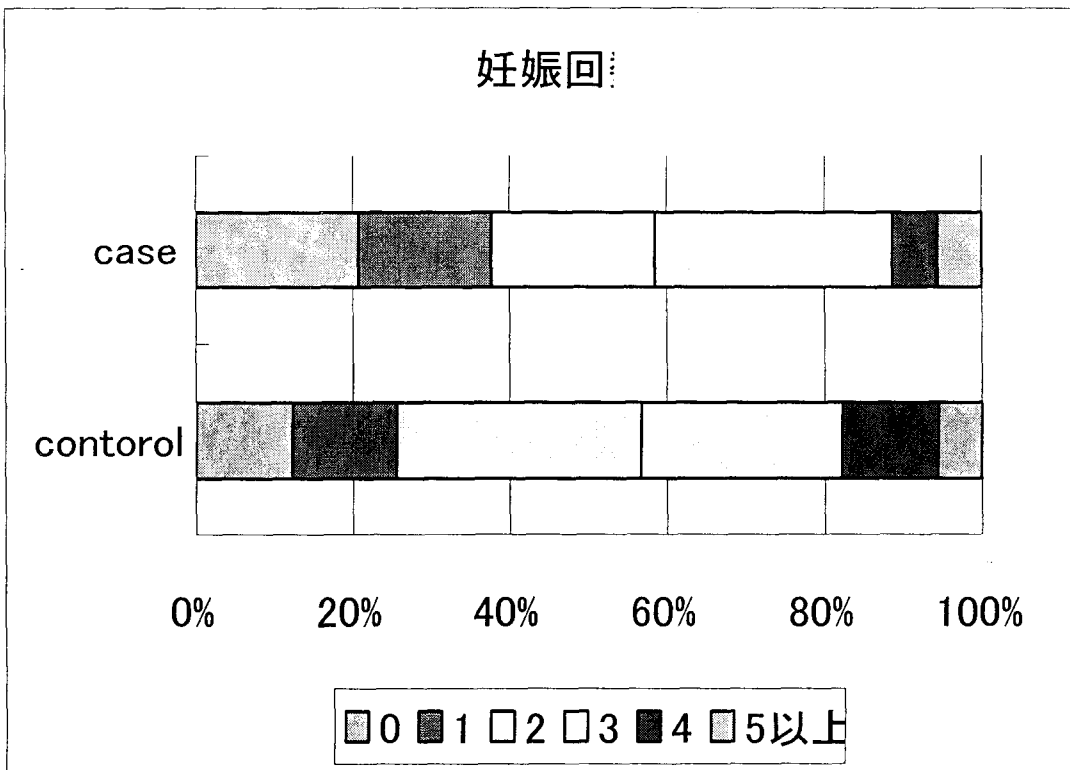
B



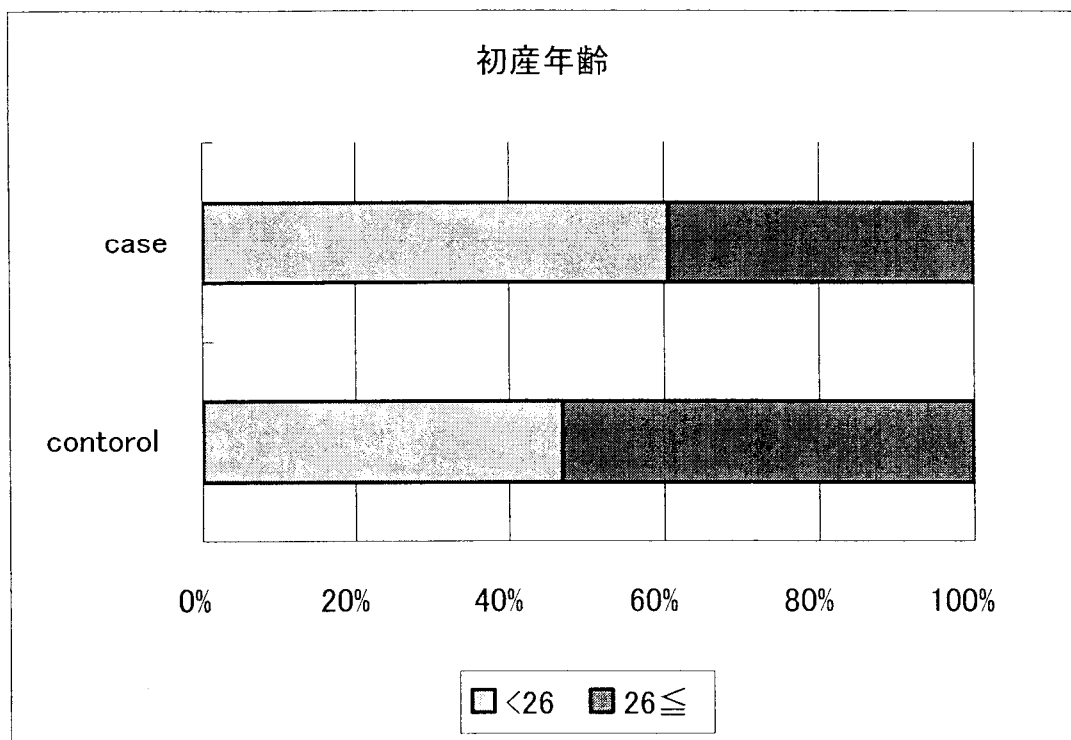
C



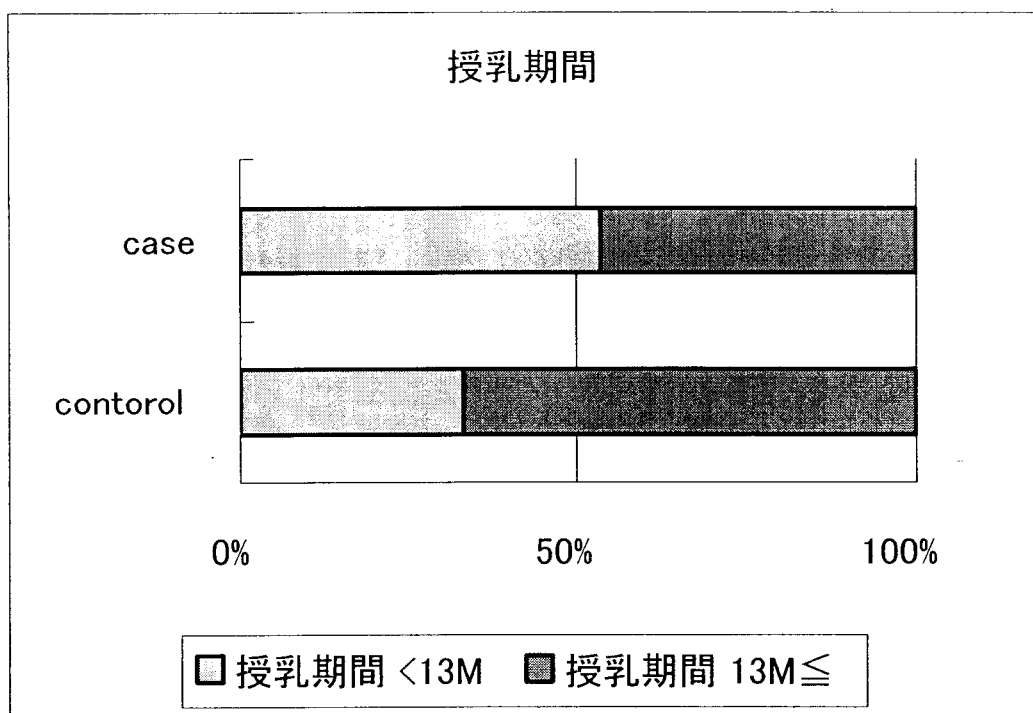
D



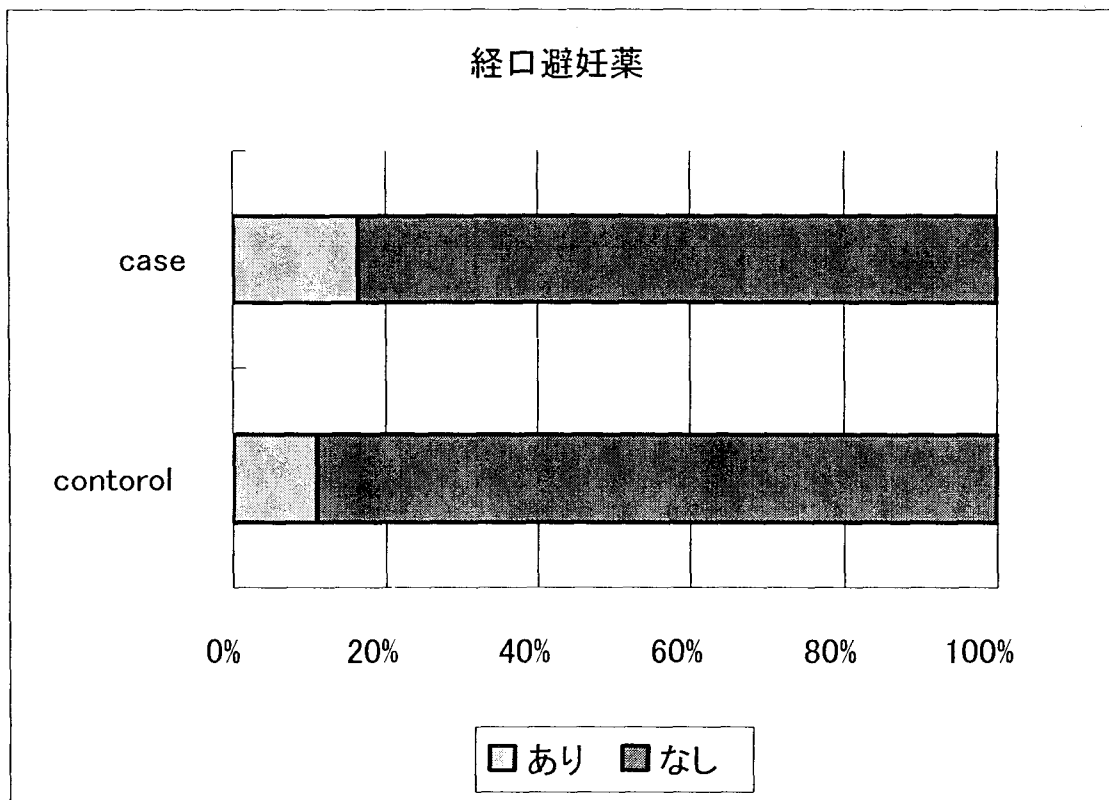
E



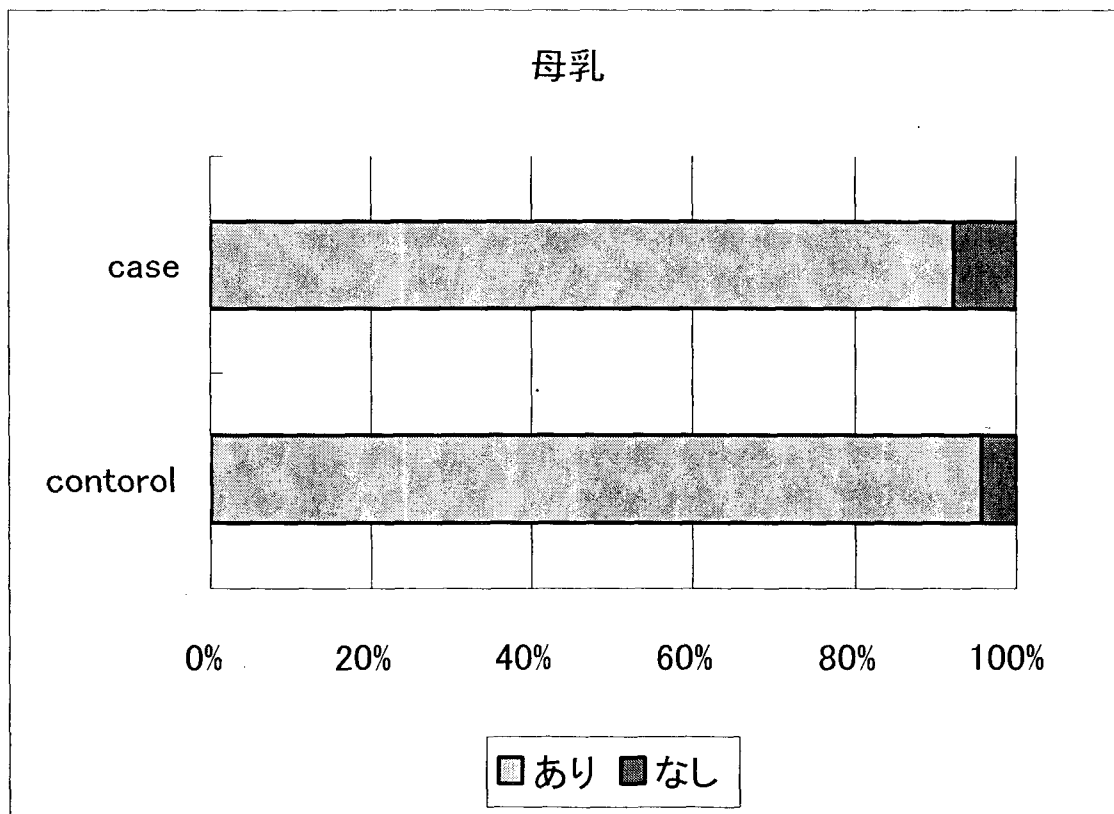
F



G



H



3. 今後の予定

(1) 登録症例数が、目標数 450(症例 150、対照 300)まで到達するため、研究協力施設を増やす。

(2) 食事摂取頻度調査票 (FFQ) による栄養素摂取量の推定

FFQ による調査結果を用いてエネルギー、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 などの各栄養素の摂取量を残差法で補正して求める。

(3) 血中の残留農薬の測定

DDT、ヘキサクロロベンゼン (HCB)、ベータヘキサクロロシクロヘキサン (β -HCH) の血清濃度測定を行う (日本農村医学研究所に委託)。

(4) 植物エストロゲン濃度の測定

尿中の植物エストロゲン濃度を測定する (国立がんセンターとの共同研究)。

(5) 解析

生活習慣、各栄養素、エストロゲンや植物性エストロゲン濃度など、最終的に得られたすべての値を交絡要因として補正し、多変量解析によって症例群と対照群で PCB 暴露量を比較検討する。

なお、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ことから症例と対照の全データが出そろってから最終段階で統計学的解析をする予定。