

厚生科学研究費補助金(生活安全総合研究事業)
分担研究報告書

子宮内膜症との関連についての症例対照研究

分担研究者 佐々木 寛 東京慈恵会医科大学 産婦人科 助教授

研究要旨 EDCの健康影響を検証するための疫学研究として、子宮内膜症の症例対照研究を開始した。昨年度に作成したプロトコールにしたがって子宮内膜症及び対照例の症例収集を行った。今年度は、研究参加者の同意のもとに不妊症84症例(対照群49例、内膜症群35例)が登録された。腹腔鏡下の内膜症進行期分類の内訳は、内膜症群: 期5例、期12例、期18例、対照群: 期13例、内膜症なし36例であった。現在予定通り患者収集が進行中である。

A. 研究目的

環境中に存在する化学物質が、出産年齢にある多くの女性を悩ませている。かつ、不妊症の一因となっている。子宮内膜症の発症に関与しているかは確定していない。またもし内膜症の発症、増悪に内分泌攪乱物質の関与が明らかになったならば、本研究の結果は母性保健に大きな影響を与えるものになると考えられる。環境中に存在するPCB、農薬、ダイオキシンなどの内分泌攪乱物質の曝露がわが国において子宮内膜症の発症に関与しているかどうかを検討することが目的である。

また、内分泌攪乱物質が健康におよぼす影響について、子宮内膜症が鋭敏な健康影響の指標となりうるかを明らかにする。

B. 研究方法

(総括研究報告書別添資料参照)

(1) 調査対象者

症例および対照例は東京慈恵会医科大学産婦人科で収集し、収集目標はそれぞれ75例ずつ、計150例である。

症例は、不妊症治療を目的として受診した20 - 45歳の未婚産婦で、腹腔鏡検査によって子宮内膜症Stage 以上と診断された者(AFS's 1985の基準

に従う)。ただし、妊娠3ヶ月以上の妊娠経験者は除く。研究参加に同意した者を症例とする。

対照例は不妊症治療を目的として受診した20 - 45歳の未婚産婦で、腹腔鏡検査によって子宮内膜症Stage 以下と診断された者が、不妊の原因が男性側にあることが判明している者。ただし、妊娠3ヶ月以上の妊娠経験者は除く。

子宮内膜症と診断された女性の通常の再生産年齢は20 - 45歳である。また、通常、子宮内膜症と診断された女性は満期まで妊娠を継続できない。出産と授乳は内分泌系に影響をおよぼすため、対照者も出産と授乳の経験がないことが必要である。

(2) 調査方法

佐々木、許山、広島、田中(東京慈恵会医科大学産婦人科)が不妊治療または腹腔鏡検査以前の診断時に該当する女性に研究の説明をすることを東京慈恵会医科大学産婦人科婦長に指導する。婦長は、本調査の対象者の条件の合う患者に対して、不妊治療または腹腔鏡検査以前の時期に、外来または病棟で書面で本調査の内容を説明する。説明内容について自署による同意が得られた場合に本調査の対象者とする。医師は患者氏名、カルテ番号、確認日、説

明日、同意の有無の一覧表を保管する。同意書は研究者と調査対象者が各一部ずつ持つ。

内分泌攪乱物質曝露を把握するために、血清中、尿中、脂肪組織中の内分泌攪乱物質およびその代謝物の濃度、ダイオキシン等に関係が示唆されている代謝酵素類の遺伝子多型およびそれらのmRNA発言量の測定を行う。後者はこのような遺伝子情報が内分泌攪乱物質やホルモンの代謝や影響を修飾する可能性があるためである。

同意を得られた場合、不妊治療または腹腔内視鏡検査以前の時期に、東京慈恵会医科大学産婦人科医師の一人が、採血(約40ml)と採尿(約30ml)を行う。血清15ml(全血30ml)は血清中ダイオキシン、フラン、コプラナーPCBs、PCB同族体、残存農薬、血清脂質の測定に、血清1.5ml(全血3ml)と血漿1.5ml(全血3ml)は血清あるいは血漿中のホルモン類、植物エストロゲンなどの測定に使用される。血清1ml(全血2ml)と血漿1ml(全血2ml)は凍結保存される。Buffy Coat

は全血5mlから分離され、分析まで凍結保存される。尿15mlはビスフェノールA、フタル酸エステル類、農薬類の分析に使用され、残りの尿15mlは凍結保存される。

血清中ダイオキシン濃度に差がみられた場合に、それを確認する目的で脂肪組織中のダイオキシン量の測定を行う。このために、腹腔鏡検査施行例については、脂肪組織も採取する。腹腔鏡検査は研究目的ではなく、主治医の判断で診断あるいは治療目的で行われるものである。脂肪組織の採取を含む説明と同意は腹腔鏡検査前に行われる。患者が検査の前に同意した場合のみ、脂肪組織が腹腔鏡検査中に採取される。脂肪組織を採取するために再度、腹腔鏡検査が行われることはない。血清、尿、脂肪

組織は、国立がんセンター研究所支所臨床疫学研究部に最長25年後まで保存され、将来の科学進歩が本研究の目的達成を助けると考えられた場合、必要に応じて倫理委員会の承認を得た後に使用される。

採血・採尿と同時期に、プライバシーが守られる場所で、1名のインタビュアーによる面接で対象者に質問票に回答してもらう。インタビュアーは東京慈恵会医科大学産婦人科婦長で、十分な医学的トレーニングを受け、患者のプライバシー保護の知識も十分に持っている。

また、血液および尿採取の性周期における時期を確認するために、治療目的のために記録された調査時期の基礎体温データを収集する。

子宮内膜症の進行度は米国不妊学会の基準に沿って診断し、臨床情報とともに記録する。

(3) サンプル採取方法

採血は午前中空腹時に、10ml血清用採血管3本、5ml血清用採血管1本、5ml EDTA-2Na採血管1本に行う速やかに、血清用採血管から血清を分離する。EDTA-2Na採血管からは血漿、Buffy coatを分離する。これらは別に定めるようにそれぞれの容器に分注して、-80で保存する。

(4) 調査項目

血清：

ダイオキシン、フラン、コプラナーPCBs、PCB同族体、残存農薬、血清脂質
Buffy coat：

ダイオキシン等に関係が示唆されている代謝酵素類の遺伝子多型およびそれらのmRNA発言量(CytochromeP450 1B1および1A1、AhRなど)。

血清、血漿：

ホルモン類(LH、FSH、TSH、T3、T4など)植物エストロゲンなど。

尿：

ビスフェノールA、フタル酸エステル類など尿中の内分泌攪乱物質。

農薬類。

その他：

質問票、基礎体温データ

(5) 調査期間

調査期間は2年を予定とする。対象者の収集に18ヶ月程度、研究所における測定・分析に3-6ヶ月程度、統計学的解析と論文作成に4ヶ月程度を要する。インタビューとデータ入力、研究参加者の収集と同時に行う。

(倫理面への配慮)

本研究は、日本および米国の倫理委員会にて研究が承認され、かつ日本側の研究機関と米国Centers for Disease Control and Preventionの間でProject Assuranceが取り交わされた。また全症例、文書でのInformed Consentを得た。

C. 研究結果

2001年2月28日までに84症例うち内膜症群35例、対照群49例を登録した。月平均7.6例の登録率であった。検体採取および問診聴取状況は、内膜症では、血液35/35(100%)、尿35/35(100%)、脂肪組織32/35(91%)、基礎体温表15/35(43%)、質問表34/35(97%)であった。一方対照群では、血液49/49(100%)、尿49/49(100%)、脂肪組織38/49(78%)、質問表49/49(100%)であった。これら検体は、86フリーザーで保存し、質問表は金庫に保管した。腹腔鏡下の内膜症進行期分類の内訳は内膜症群：期5例、期12例、期18例。対照群：期13例、内膜症なし36例であった。

D. 考察

対照群、内膜症群とも75例ずつ登録予定であるが、10ヶ月で過半数に達する登録数を得た。月間7例以上の現在のペースで登録が今後も可能と考えられ予定通りに

研究を遂行できるものと期待できる。

アンケート調査は84例中1例のみが拒否したが、高率に聴取が可能であった。脂肪組織の採取率が悪いが、血液中の脂肪で代替が可能であり、内分泌攪乱物質の検討は十分可能と示唆された。

E. 結論

不妊症84例(内膜症群35例:対照群49例)が登録され、患者登録は予定通り行なわれている。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Mori K, Hasegawa M, Nishida M, Toma H, Fukuda M, Kubota T, Nagasue N, Yamana H, Hirakawa YSC, Ikeda T, Takasaki K, Oka M, Kameyama M, Toi M, Fujii H, Kitamura M, Murai M, Sasaki H, Ozono S, Makuuchi H, Shimada Y, Onishi Y, Aoyaki S, Mizutani K, Ogawa M, Nakao A, Kinoshita H, Tono T, Imamoto H, Nakashima Y, Manabe T. Expression levels of thymidine phosphorylase and dihydropyrimidine dehydrogenase in various human tumor tissues. International Journal of Oncology 2000;17:33-38.

Watanabe T, Harada N, Sasaki H. Quantitative analysis of mRNA expression of estrone sulfatase in endometrial carcinoma and benign endometrium. Jikeikai Medical Journal 2000;47:121-127.

2. 学会発表

佐々木寛. リンパ節郭清術は開腹か内視鏡

か．第38回日本癌治療学会総会，仙台，
2000年11月．

H．知的財産権の出願・登録状況
該当せず