

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 4 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23406018

研究課題名(和文) ベトナムにおけるダイオキシン類暴露と性ホルモン・前立腺がんに関する疫学研究

研究課題名(英文) The epidemiological study on dioxin exposure, steroid hormone and prostatic cancer in Vietnam

研究代表者

城戸 照彦 (KIDO, Teruhiko)

金沢大学・保健学系・教授

研究者番号：20167373

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,900,000円、(間接経費) 4,470,000円

研究成果の概要(和文)：ベトナムにおける枯葉剤散布地区と非散布地区の男性住民を対象に血清ダイオキシン、ステロイドホルモン、前立腺特異抗原(PSA)を比較検討するために、2010-2011年に両地区で調査を実施した。その結果、総ダイオキシン類濃度は散布地区の方が有意に高値を示した。PSAは両地区で有意差はなかった。ステロイドホルモンは、テストステロンとエストラジオールは散布地区の方が有意に高く、デヒドロエピアンドロステロンは散布地区が有意に低かった。4因子(年齢、BMI、現在の職業と喫煙歴)を調整し、重回帰分析を用いて検討した。その結果、各ホルモンとダイオキシン類との間には有意な関連性は認められなかった。

研究成果の概要(英文)：To make clear the relation of dioxin exposure and steroid hormone and prostatic specific antigen (PSA), blood are collected from men at herbicide-sprayed and non-sprayed areas in Vietnam in 2010 and 2011.

As results, total dioxin levels were significantly higher in herbicide-sprayed area. PSA was not different between two areas. On steroid hormone, testosterone and estradiol were significantly higher, while dehydroepiandrosterone was significantly lower in herbicide-sprayed area. Multiple regression analysis was performed after adjusting four factors such as age, BMI, present occupation and smoking. As results, no significant association was found between dioxins and each steroid hormone.

研究分野：環境保健

科研費の分科・細目：衛生学

キーワード：ダイオキシン類 ステロイドホルモン 前立腺がん 枯葉剤 ベトナム 国際環境保健

1. 研究開始当初の背景

(1) ダイオキシン類(以下、DXNと略す)の生態影響は、免疫系、神経系、内分泌系と広範に及んでいることが明らかにされている。我が国でも環境省がDXNを外因性内分泌かく乱化学物質の1つに分類している。動物実験においては、DXNの外因性内分泌かく乱化学物質作用についての報告がある。しかし、人体における性ホルモンへの影響については、未だ解明されておらず、DXNの早期健康影響指標についても確立していない。

(2) DXNの人体への暴露については、我が国における油症やイタリアのセブソにおける化学工場爆発がある。また、ベトナム戦争中に旧南ベトナムを中心に散布された枯葉剤に混入していたDXNによる暴露は広範な人々に及んだ。特に、近年、ベトナム国内の旧米軍基地の周辺地区が高濃度汚染地区(hot spots)であることがカナダとベトナムとの共同研究で明らかにされた。

(3) 我々は、2002年よりベトナムのハノイ医科大学や厚生省、資源環境省と共同で「枯葉剤による健康影響」について、枯葉剤散布地区住民と対照地区住民を対象にした疫学調査を継続してきた。2008年以降はhot spotで継続している。これまでに得た主な結果は、以下の通りである。

枯葉剤が散布されて30年以上が経過しても、散布地区住民の母乳中のDXN濃度は対照地区住民の濃度よりも有意に高値を示した。これはDXNの半減期が7-11年と比較的長いことを反映しているものと思われる。

乳幼児の成長では、母乳中DXN濃度と胸囲に負の相関があったが、両地区間に有意差はなかった。また、従来指摘されている、肝機能や血清脂質等の生化学検査への影響は認められなかった。

コントラスト感度視力計を用いた検査では、汚染地区の住民の方が有意に低値を示した。これは、学童・生徒を対象に例数を数百人規模に増やした簡易視力検査の結果でも同様な結果であった。

GIS(地理情報システム)を用いて、母乳中のDXN濃度と土壌中のDXN濃度の関連性を検討したが、両者に明らかな関連は認めなかった。

ベトナム版食品摂取頻度質問票を用いて、母乳中のDXN濃度と食品の関連を調べた。散布地区では、現在の食品との関連は認められず、過去の暴露、母親からの授乳の影響が推定された。

姉妹染色分体交換(Sister Chromatid Exchange: SCE)の分析では、両地区間に有意差が見られ、更に母乳中DXNとSCEのスコアには正の有意な相関がみられた。

(4) この間の継続研究の中で、DXNの早期健康影響指標の確立に研究が焦点化されてきた。その時にタンデム法を用いた性ホルモンの高感度精密測定が可能であるとの情報を入手し、厳密な低温保存管理を要する性ホル

モンをベトナムから日本まで生体試料を凍結保存のまま確実に搬送し、測定できることを少数例であるが確認した。その結果、CortisolやCortisoneでは、上に凸の、Estradiolでは、下に凸の近似二次曲線が得られた。

2. 研究の目的

本研究では、以下の3点について新たな研究の展開を目指した。

- (1) 対象を統計解析に十分な数に増やし、DXNと性ホルモンの関連性を明らかにする。
- (2) これまでは、DXNの個人暴露は授乳中の母親の母乳を対象にしていたが、近年のDXN分析の進展により血清約3mlでも分析可能になったので、今回男性を対象にDXNの個人暴露量を測定する。
- (3) 性ホルモンとの関連性が強い前立腺がんについて、その特異抗原であるPSA(Prostate-Specific Antigen)を用いてDXNとの関連について検討する。DXNと前立腺がんとの関連については、ベトナム戦争に従軍した元米軍人を対象にした研究があるが、必ずしも関連性については結論が出ていない。前立腺がん特異抗原:PSAを指標にした前立腺がんの研究はベトナムでは実施されておらず、DXNと性ホルモン、PSAを指標にした前立腺がんとの関連性は世界的にも明らかにされていない課題である。

3. 研究の方法

(1) 本研究は、平成23年度から25年度までの3年間にベトナムの枯葉剤散布地区でも特に濃厚汚染地区である、いわゆる“hot spot”の旧米軍基地周辺住民と社会経済状況の類似した旧北ベトナムの対照地区住民を対象にベトナム側共同研究者の協力を得て実施した。

枯葉剤散布地区はベトナム中南部 Binh Dinh 省 Phu Cat 県、旧米軍基地周辺。対照地区はベトナム北部 Ha Nam 省 Kim Bang 地区。ハノイから南に30kmの農村地帯。



図1 ベトナムの調査地区

(2) 疫学調査は、60歳以上の男性を無作為に選定し、血液検査(血清中DXN、性ホルモン、PSA分析用)質問紙による問診を実施し、検体は凍結保存後、日本国内に移送し、分析した。

(3) 初めの2年間で全対象の調査を実施し、2年目以降は前年度 PSA が高値で前立腺がんの疑われる者に対して、泌尿器科専門医による精密検査を実施した。

4. 研究成果

(1) 2年間に散布地区で97名、非散布地区で85名から血液を採取できた。参加者の年齢は55-80歳だった。血清中 TCDD と総ダイオキシン類 (PCDD/Fs) 濃度の平均値とその範囲は散布地区では 3.4 (0.7 - 24.0) pg/g lipid と 29.9 (10.2 - 106.4) pg TEQ/g lipid、非散布地区で 1.6 (0.4 - 4.7) pg/g lipid と 10.2 (4.0 - 30.2) pg TEQ/g と、散布地区男性の方が有意に高値を示した。特に、旧米軍基地で働いた経験のある2名が高値だった。

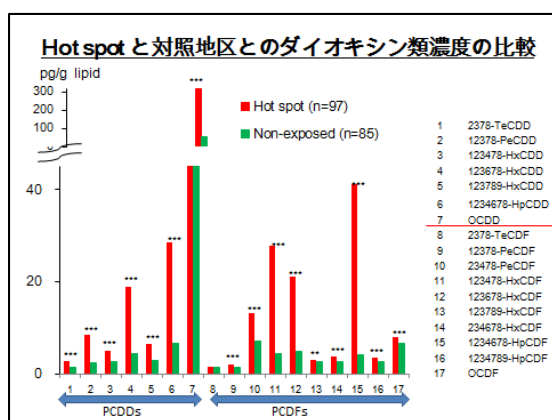


図2 Hot spot と対照地区とのダイオキシン類濃度の比較

一方、非散布地区では、非軍人 (Group A) と旧軍人 (かつて南ベトナムの散布地区で戦闘作戦に参加) (Group B)、また戦後南に移住した経験のある者 (Group C) の間に、いずれのダイオキシン類も有意差はなかった。

	Group A (n=35)	Group B (n=38)	Group C (n=12)
Geometric mean (Pg/g lipid)			
2378-TeCDD	1.5	1.4	1.6
12378-PeCDD	2.5	2.2	2.7
123678-HxCDD	4.5	4.3	4.8
1234678-HpCDD	6.8	6.5	6.1
OCDD	57	57	76
23478-PeCDF	7.4	6.6	8.2
123478-HxCDF	4.2	4.2	5.5
123678-HxCDF	4.9	4.6	5.5
1234678-HpCDF	3.7	4.0	5.1
TEQ pg/g lipid			
Total PCDFs	4.0	3.7	4.6
Total PCDDs	5.4	4.8	5.8
Total PCDD/Fs	9.6	8.6	10.4

We found no significant difference

表1 対照地区の3グループ間のダイオキシン類濃度の比較

(2) 散布地区48名と非散布地区38名の男性を対象にしたステロイドホルモンの比較では、テストステロンとエストラジオールは散布地区の方が有意に高く、反対にデヒドロ

エピアンドロステロン (DHEA) は散布地区の方が有意に低かった。特に、DHEA はダイオキシン類と有意な負の相関を示した。

Characteristics		Hotspot area (n=48)	Non-sprayed area (n=36)	p-value
Cortisol (Mean±SD)	(ng/mL)	81.8 ± 31.9	81.3 ± 31.3	0.941
Cortisone (Mean±SD)	(ng/mL)	15.4 ± 4.6	15.6 ± 3.3	0.784
Progesterone (GM GSD)	(pg/mL)	38.0 1.8	41.9 1.7	0.575
Dihydrotestosterone (GM GSD)	(pg/mL)	615.2 1.5	548.3 1.4	0.179
Testosterone (GM GSD)	(pg/mL)	6309.6 1.4	5395.1 1.4	0.029
Dehydroepiandrosterone (Mean±SD)	(pg/mL)	1388.2 ± 550.0	1727.6 ± 717.6	0.016
Androstenedione (GM GSD)	(pg/mL)	1552.4 1.5	1671.1 1.4	0.358
Estradiol (Mean±SD)	(Pg/mL)	12.5 ± 4.1	10.8 ± 3.3	0.042
Estrone (Mean±SD)	(Pg/mL)	28.4 ± 8.2	30.1 ± 9.2	0.366

Student's t-test
SD: standard deviation, GM: geometric mean, GSD: geometric standard deviation

表2 血清ステロイドホルモンの比較

(3) さらに、ダイオキシン類濃度に影響すると考えられる4因子 (年齢、BMI、現在の職業と喫煙歴) を調整し、血液中のダイオキシン類と各ステロイドホルモンの関連性について重回帰分析を用いて検討した。その結果、各ホルモンとダイオキシン類との間には有意な関連性は認められなかった。

(4) PSA を両地区で比較した結果、散布地区 0.93 ng/mL 非散布地区 0.95 ng/mL と有意差は認められなかった。排尿障害等、前立腺疾患を疑わせる者には日本より同行した泌尿器科医が直腸診を実施した。2010年のPSA高値の3名が直腸診の結果からは前立腺がんが疑われた。

血清PSAの高値の症例

Age	Serum PSA (ng/mL)		Variance rate (%)
	2009	2010	
73	7.48	8.65	15.7
64	3.84	7.88	105.4
80	3.15	3.0	-4.8
75	3.37	5.09	51.0
74	6.06	8.02	32.5
60	4.49	6.42	43.1

表3 血清PSAの高値の症例

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計2件)

Manh HD, Kido T, Okamoto R, Sun XL, Anh le T, Supratman S, Maruzeni S, Nishijo M, Nakagawa H, Honma S, Nakano T, Takasuga T, Nhu DD, Hung NN, Son le K. Serum dioxin levels in Vietnamese men more than 40 years after herbicide spraying. Environmental Science & Technology. 査読有、48(6)3496-3503. 2014

DOI: 10.1021/es404853h.
Sun XL, Kido T, Okamoto R, Manh HD,
Maruzeni S, Nishijo M, Nakagawa H,
Honma S, Nakano T, Takasuga T, Nhu DD,
Hung NN, Son LK. Relationship between
dioxin and steroid hormones in sera of
Vietnamese men. Biomarkers. 査読有、
19 (3) 236-240. 2014
DOI: 10.3109/1354750X.2014.899626.

丸銭 笑子 (MARUZENI, Syouko)
金沢大学・保健学系・研究員
研究者番号: 50599404
(平成 24 年 3 月 31 日付退職)

〔学会発表〕(計 2 件)

Manh HD, Kido T, Okamoto R, Sun XL,
Maruzeni S, Nishijo M, Nakagawa H,
Honma S, Nakano T, Takasuga T, Nhu DD,
Hung NN, Son LK. Current elevated
dioxin level in serum of Vietnamese old
men: Past exposure or current exposure.
33rd International Symposium on
Halogenated Persistent Organic
Pollutants. 2013年 8月29日. DAEGU大邱
(大韓民国)

Sun XL, Kido T, Okamoto R, Manh HD,
Maruzeni S, Nishijo M, Nakagawa H,
Honma S, Nakano T, Takasuga T, Nhu DD,
Hung NN, Son LK. The relationship
between dioxin and steroid hormones
in serum of Vietnamese men. 33rd
Inter-national Symposium on
Halogenated Persistent Organic
Pollutants. 2013年 8月29日. DAEGU大邱
(大韓民国)

〔その他〕

ホームページ等

[http://square.umin.ac.jp/k-chiiki/kido/
index.html](http://square.umin.ac.jp/k-chiiki/kido/index.html)

6. 研究組織

(1)研究代表者

城戸 照彦 (KIDO, Teruhiko)
金沢大学・保健学系・教授
研究者番号: 20167373

(2)研究分担者

中川 秀昭 (NAKAGAWA, Hideaki)
金沢医科大学・医学部・教授
研究者番号: 00097437

(3)連携研究者

高 榮哲 (KOU, Eitetsu)
金沢大学・医学系・准教授
研究者番号: 90283134
(平成 25 年 9 月 30 日付退職)

岡本(長沼) 理恵 (OKAMOTO(NAGANUMA),
Rie)
金沢大学・保健学系・准教授
研究者番号: 50303285