

特集 II「内分泌かく乱物質（環境ホルモン）
研究の最前線」

（臨床環境 9：8～14，2000）

子宮内膜症と環境化学物質石川 睦男¹⁾ 山下 剛¹⁾

1) 旭川医科大学 産婦人科

I. はじめに

環境化学物質、特にダイオキシン類が内分泌障害を若起している根拠が TCDD (2, 3, 7, 8-Tetrachlordibenzo-p-dioxin) 産業中毒者に各種疾患を見られることから明らかになってきている。米国ウイスコンシン大学の研究グループの Rier らが、ダイオキシンを投与した赤毛ザルに子宮内膜症の増加を認める報告をして以来、子宮内膜症とダイオキシン類などの環境化学物質との関連が注目を集めてきた¹⁾。

II. ダイオキシンと動物における子宮内膜症

Rier らは、TCDD を飼料に 5ppt(実測値 126pg/kg bw/day、WHO 計算方式 180pg/kg bw/day に相当)及び 25ppt(実測値 630pg/kg bw/day、WHO 計算方式 900pg/kg bw/day に相当)の割合で添加し、約 4 年間与えたのち、その後は TCDD 非投与の状態に飼育した。そのうち 25ppt 群の 3 匹が重篤な子宮内膜症により死亡したことを観測した Rier らは、TCDD 投与終了 10 年後に残りの生存サル全例の腹腔鏡検査法を行い、子宮内膜症の有無及びその程度の調査研究を行った。その結果、TCDD の添加濃度に依存して、子宮内膜症を有するアカゲザルの頻度が有意に増加するとともに、アメリカ不妊学会の rAFS スコアに基づいて評価した子宮内膜症の重篤性も有意に増大することを認めた。即ち、対照群及び 5ppt 群、25ppt 群に子宮内膜症がそれぞれ 33%、71%、86%の頻度で見られ、重篤度で分類すると中程度以上の子宮内膜症は対照群では見られなかったの

に対し、5ppt 群、25ppt 群でそれぞれ 43%、71% で対照群より有意に高いという結果が得られた¹⁾。

Rier の論文を詳細に検討すると、TCDD 暴露と子宮内膜症の発症の間には順位相関は示唆されるものの、科学実験上のサルの飼育条件、統計処理などの問題点を内包している。

III. ダイオキシンとヒトの子宮内膜症

Rier のダイオキシンを投与した赤毛ザルに子宮内膜症の増加を認める報告をしているが、ヒトについてはその関連は明らかではなかった。しかし、最近、コニックスらはベルギーにおける子宮内膜症の発症とダイオキシン汚染との関連性につき報告している。WHO の報告によると、ベルギーの母乳中のダイオキシンの濃度は世界最高であると報告されている。また、ベルギーにおいて不妊症の患者または下腹痛を有する患者における子宮内膜症頻度が 60～80% であると報告されている²⁾。このような状況から、間接的証明として、第 1 に子宮内膜症の患者に血中の PCB 濃度が高いこと、第 2 に子宮内膜症は発展途上国よりも先進国に頻度が多く、いわゆるキャリアウーマン病といわれ先進国の都市生活者の、子供を産むことが遅れる婦人に多く発生しているということが挙げられる。第 3 に重症の子宮内膜症の頻度は先進国に多く、またこれらの国においては PCB やダイオキシンの汚染が進んでいることも事実などである。

このような観点から、ダイオキシンが子宮内膜症と関連していることが推定される。事実、米国

別刷請求宛先：石川 睦男

〒078-8510 旭川市緑が丘東 2 条 1 丁目 1 番 1 号 旭川医科大学産婦人科学講座

Reprint Requests to Mutsuo Ishikawa, Department of Obstetrics and Gynecology, Asahikawa Medical College, Midorigaoka Higashi 2-1-1-1, Asahikawa 078-8510 Japan

においては1965年には子宮内膜症による子宮摘出例が15万件であったが、1984年には40万件に増加している。この間において子宮内膜症の頻度も徐々に増加しており、生殖年齢の女性の10%未満から18%に増加している。といわれている。

我が国においても厚生省班研究武谷班の調査によれば現在治療を受けている患者数は13万人に達している³⁾。

次に Mayani らは、イスラエルの不妊婦人における子宮内膜症とダイオキシンの濃度の関連につき報告している。子宮内膜症群は対照群に比して有意にダイオキシン陽性例が増加している (表1)。しかし、子宮内膜症の臨床進行期とダイオキシンとの濃度に相関は認められなかったと報告している (表2)⁴⁾。

表1 子宮内膜症と Dioxin

	年 齢 (years)	N	Dioxin 陽性例
対 照 群	34.4±5.8	35	1
子宮内膜症群	33.6±6.7	44	8

P<0.04

表2 Dioxin 陽性者の血中 Dioxin 濃度

	臨床進行期	Dioxin 濃度(PPT)
対 照 陽 性 者	1	0.4
子宮内膜症陽性者	1 I - II	0.7
	18) I - II	0.8
	19) I - II	1.2
	20) III - IV	0.6
	21) III - IV	0.8
	22) III - IV	1.0
	23) III - IV	1.1
	24) III - IV	1.2

IV. ダイオキシンの作用メカニズム

ダイオキシンの毒性作用の基礎となっている分子作用メカニズムは多くの研究仮説が提唱されているが、芳香族炭化水素受容体 (Ahr) 仮説が代表的なものである。

Ah レセプター (Ahr) の存在は古くから予測されていたようであるが、そのクローニングの報告は、1991-2年のことである⁵⁻⁷⁾。Ah レセプターは、通常、熱ショック蛋白 (Hsp90) と結合している。ダイオキシン類やメチルコラントレンとの結合により、Hsp90 を解離し、Ah レセプター核内移行因子と会合する。会合した AhR-Arnt のヘテロ・ダイマーは、DNA 上の XRE (xenobiotic responsive elements) に結合する⁸⁾。この XRE は CYP4501A1 遺伝子上に見出された CACGCNA/T をコンセンサス配列としており、その後、CYP1A2、グルタチオンS-トランスフェラーゼなど種々の薬物代謝酵素の転写調節領域に見出されたとされている⁹⁻¹¹⁾。ダイオキシンが薬物代謝酵素系の発現制御を行っている証拠はこのようにして発見された。興味深いことに、このコンセンサス配列は、Ah レセプターとの結合に際して、エストロゲン・レセプター遺伝子上位からとれた DRE (dioxin responsive elements) と特異的・競争的であった。Ahr/Arnt 複合体は、DRE の制御領域のエンハンサーへのエストロゲン・レセプターの結合をブロックするという。ダイオキシンのエストロゲン制御作用の少なくとも一部を説明する所見と考えられる^{12,13)}。

アリール炭化水素 (Ah) レセプターのノック・アウト動物

Ah レセプターの発現が胎児期の口蓋上皮に観察され、口蓋裂の発生との関連が示唆されているが¹⁴⁾、Ah レセプターの生体内でのリガンドは明らかでなく、この受容体は依然としてオーファン・レセプターである。このためノック・アウト動物の作製が精力的に行われ、現在までに3系統が報告されているが、生体内機能は依然として不明である¹⁵⁻¹⁸⁾。ダイオキシン類の内分分泌障害機構が直接エストロゲンや他のホルモン・レセプターを介するものではなく、Ah レセプターを介するものと理解される根拠ともなった点は、Ah レセプターのノックアウトマウスは、ダイオキシン投与の影響がその毒性を含めて殆ど観察されなかった事に基づいている。Ah レセプターノッ

ク・アウトマウスは、ゴンザレスらの作製した最初のそれと、その後作製された2種とで、相互に多少の表現型の違いがあるが、基本的には Ah レセプターを欠失した動物では、ダイオキシン投与による口蓋裂など知られる限りの奇形に関する影響も全く認められなかった。しかしながら、これらの欠失マウスに何らかの付加を与えた状態での影響がさらに検討されなければならないので、ダイオキシン類の Ah レセプターを介さない作用の存否については結論づけることが現在のところ出来ない。

V. ダイオキシン類の内分分泌障害性

ダイオキシン類の毒性はプレイオトロピックであり、“齧菌類などで顕著な低濃度レベルの致死性”、“CYP1A1・CYP1B1 などの薬物代謝酵素の誘導”、これに引き続く“肝毒性や肝発がん性”とともに、“口蓋裂などの催奇形性”や“液性ならびに細胞性の免疫不全”などが知られている。そしてその傍ら、このものの毒性に特異な内分分泌障害性があることも早くから注目されてきた。結果として、コプラナ PCB を含むダイオキシン類、とくに TCDD の内分分泌障害性研究は各国で盛んに進められており、特に高い比率を占めている。EPA の内分分泌障害性化学物質研究テーマ登録でも、ダイオキシン類 (87件) の研究は PCB (109件) とならび、3位のエストロジェン (42件) を大きく引き離している。このダイオキシン類の内分分泌障害の発生機序は、通常ホルモン・レセプターを介したそれとは異なって特異な位置付けにある。すなわちダイオキシン類の障害性にはいわゆるダイオキシン・レセプター (以下“Ah レセプター”) の関与が知られているが、エストロジェンやアンドロジェンの作用に対する修飾機序もその詳細な研究は始まったばかりである。そこでこの項では、ダイオキシン類の内分分泌障害性にしばって、現在までに明らかになっている事項を整理してみる。

内分分泌障害発生のメカニズム

ダイオキシン類の毒性が Ah レセプターを介し

て生ずることは、以前から多くのデータで明らかになっていった。ダイオキシン類のチトクローム系代謝酵素の P450の誘導は、同酵素遺伝子の上流にある生体異物応答配列 (XRE: xenobiotic responsive elements) への結合を通じた発現調節に基づく。

口蓋裂などに代表される催奇形性との関連では、発生期における口蓋上皮での限局性の Ah レセプターの発現が観察されている。ダイオキシン類は、体液性と細胞性の免疫能の低下を引き起こすが、この関連では T リンパ球細胞に同受容体の発現が見出され、調節に何らかの機構が働いていることが想定されるに至っている¹⁹⁾。こうした背景にあってダイオキシンの内分分泌障害機構も、Ah レセプターがエストロジェン・レセプター遺伝子の上流域の応答配列に Arnt (Ah-receptor nuclear translocator) とともに結合し、その発現を調節するという特異な作用様式を持つことが示されている¹²⁾。

この程米国保健省から刊行された PCDD に関するモノグラフによれば、Ah レセプターの役割についてさらに詳細が明らかになっている。ダイオキシン類感受性の異なることで知られている C57BL と DBA の各系統のマウスでも、受容体の結合親和性の違いが明らかになっており、そうした遺伝子多型が、ヒトを含む様々の種にある可能性が現実性をもって示唆されている。

VI. ダイオキシンの発がん作用

ヒトにおける TCDD の発がん性については、十分なデータが得られていなかった。1990年代に入って発表された職業上の高濃度暴露群や地域的な高濃度暴露群に係る4つの追跡調査研究において、高濃度の TCDD 暴露が想定され、しかも暴露から長期経過した群では、軟部組織肉腫の死亡リスクの増加が報告されている^{20~23)}。

しかし、それぞれの追跡調査研究において、対象者全員の暴露レベルが評価された訳ではない。例えば、1年以上の TCDD 暴露歴が合った119人の、暴露から15年~37年後の血清中 TCDD 濃度 (脂肪 1g 中) は平均 418pg であった。特別

な TCDD 暴露がない一般人口では血清中 TCDD 濃度 (脂肪 1g 中) は 20pg 以下との報告がある。したがって、4つの追跡調査研究が示した軟部組織肉腫の死亡リスクの増加は比較的高濃度の TCDD 暴露及び暴露後の長期間の経過により観察され、TCDD 暴露量と死亡リスクとの関係、特に、一般レベルの暴露に関しては依然として不明のままである。さらに方法論上の問題点としては、労働期間や居住期間を暴露指標として使わざるを得ないこと、TCDD のみならず他の職業性化学物質にも暴露されている可能性があること、死亡診断書の精度の問題、暴露時点から長期間の観察期間を要することなどがあり、これらは結果の解釈上の制約になることを留意すべきである。

男性の場合、肺癌の死亡リスクの増加が報告されている。日本でも、予備的研究から、男性油症患者 (ポリ塩化ジベンゾフランなどに暴露された) における肺癌の増加が報告された²⁴⁾。一方、女性の場合は、乳癌、生殖器癌は死亡リスクが低いとする報告、そうでもないとする報告があり、現段階では共通した知見は得られていない。また、女性油症患者では肺癌のリスク増加は報告されていない。このことから、TCDD 暴露による健康影響の発現には男女間で差があり、これを説明する要因として性ホルモンの関与が考察されている。

このように、がんの部位別では一貫性のある結果が得られている訳ではなく、ヒトでの用量反応関係に関するデータが不足している。しかし、4つの追跡調査研究の一致性、動物実験との整合性を考慮すると、TCDD の高濃度暴露とがん発生との関係は無視することができない。

遺伝毒性作用

ダイオキシンは共有結合で DNA に付着するのではない、ということが試験管内および体内研究で示された²⁵⁾。染色体の変化のような遺伝物質の変化も、これまでは観察されていない。このような所見は、この物質 (およびダイオキシン一般) が直接の遺伝毒性作用を有してはおらず、したがって腫瘍イニシエータには分類されない、ということを示している。

発がん性に関する多段階説によれば、開始段階: Initiation, 促進過程: Promotion, 進行段階: Progression のうちダイオキシンは腫瘍を促進する (損傷した細胞のがん細胞への発達を促進する) きわめて高能力の物質であり、前述の作用はその影響によるものである。

ダイオキシン類はこれまでに知られているうちで最も強力に腫瘍を促進する物質に属する。この腫瘍促進の作用は、肝臓のモノオキシゲナーゼ誘導と明らかに関係するが、正確な関係は確実にはまだ分かっていない。

ダイオキシンは、主として高度の腫瘍プロモーターとしての性質を持つにもかかわらず、動物実験の所見からして完全な発がん物質に分類される。

VII. ダイオキシンとがん

ダイオキシン類化合物の発がん性に関する実験データに関しては、ラットおよびマウスを用いたダイオキシン類の長期試験が実施されており、発がん性が示唆されている^{26,27)}。要約すると実験動物においてはダイオキシン類投与により、肝癌、肺癌、甲状腺癌、乳癌などが報告され、また子宮、甲状腺、乳腺、下垂体など良性腫瘍の報告もある。

すなわち、ダイオキシンの発がん作用に関する長期動物実験で、今日なお意味を持ち、かつ評価のほとんどがそれに基づいている最も重要な研究が、いわゆる Kociba の研究である²⁶⁾。ダイオキシンについて2年以上かけたこの研究では、雌ラットにおいて肝臓がんの発生率の上昇が明確に証明された。その場合のダイオキシンの投与は食餌によってなされ、1日当たりの有効な投与量は 10~100ng/kg 体重の範囲であった。その後、げっ歯類を用い、その他の長期の研究でも肺、甲状腺副腎にがんの形成が示された。

Kociba らの研究で興味ある所見は下垂体、子宮、乳腺、膵臓および副腎の腫瘍発生率がむしろ減少したことである。ラットでは TCDD により誘発された肝腫瘍に性差があり、これらの所見は、ホルモン要因との複雑な相互作用が関与していることが伺われる。さらに、細胞に特異性のあることは TCDD/ホルモン作用により調節されている

と想定される。ある組織において腫瘍発生率が減少することから、ダイオキシンの暴露は、ある状況下あるいはある組織においては抗腫瘍効果を表すことが考えられた。催腫瘍性作用および抗腫瘍性作用の両面については、今後ダイオキシンのホルモン間の複雑な相互作用に関して、当分の間、これらの問題に関する結論が得られるまで、仮説として残されることになると考えられる。

ヒトにおいては化学工場の爆発事故および化学工場労働者を対象とした後ろ向きの追跡調査などから、比較的まれな軟部組織肉腫などによる死亡リスクの増加がみられることが報告されている。最近では高濃度のダイオキシン類暴露が想定された群において、肺がんの死亡リスクの増加が複数報告された。いずれも喫煙の影響を除外していないが、喫煙の影響は暴露群と対照群（参照群）間で同程度と考えられている。一方化学工場の爆発事故周辺住民においては、女性の乳癌、子宮内膜癌が統計的に少ないことも報告されている²³⁾。乳癌の増加も報告されていない。現状のデータでは、ダイオキシン類の発がん性には性ホルモン反応性に基づく男女間での感受性の違いがあるようである。

Ⅷ. ダイオキシンとヒトの子宮内膜症発生と卵巣癌への続発変化

我々は、このようなダイオキシン類に対する認識の高まりを背景に我が国における婦人の健康と関連性を調査するために、厚生省生活安全局研究班における研究目標として、近年日本を始めとする先進国にその頻度の増加が報告されているヒト子宮内膜症とダイオキシン類汚染との関連ならびにダイオキシン類と子宮内膜症の発生の因果関係を明らかにすることをその目的の一つとした。またこのような内分泌攪乱物質の影響下に婦人科腫瘍である子宮体癌および卵巣癌の近年の増加傾向がどの様に関連づけられるか、さらに子宮内膜症の発症と密接に関係があるとされている卵巣明細胞癌の増加あるいは卵巣明細胞癌ならびに類内膜腺癌への続発変化との関連について解析を行うこととした。

現在までの結果では、ダイオキシン類が子宮内

膜症から卵巣癌（明細胞癌）への癌化のプロセスに関わっているかどうかという点での全体での臨床的検討において、卵巣癌369症例中33例（8.9%）に子宮内膜症の合併が認められた。さらに組織型の検討では、明細胞腺癌では外性子宮内膜症の合併率は他に比し高く18.3%であった。他の組織型と比較し、明細胞腺癌と外性子宮内膜症に関連があることが示唆された。一方子宮体癌948症例の検討では、症例中216例（22.8%）に子宮内膜症の合併を認めた。子宮内膜症の合併を認めた216例中160例（74.1%）が外性子宮内膜症を認めない子宮腺筋症との合併であった²⁸⁾。

以上の点からダイオキシン類が子宮内膜症から卵巣癌（明細胞癌）への癌化のプロセスに関わっているかどうかの臨床的検討からは、卵巣癌においては他の組織型と比較し、明細胞腺癌と外性子宮内膜症に関連があることが示唆される。

今回の検討より、臨床的には子宮内膜症と子宮内膜および卵巣明細胞癌の発症との間に、何らかの関連性が認められることが示唆される結果となったことから、今後の研究により子宮内膜症のこれらの癌に対する前癌病変としての重要性の有無が、臨床検体を詳細に検討することにより明らかにされることが期待される。

本研究は厚生科学研究生活安全総合研究事業「ダイオキシン類の汚染状況および子宮内膜症等健康に関する研究」（H11-生活-007）により行った。

文 献

- 1) S E Rier, D Martin, et al: Endometriosis in rhesus monkeys (*Macaca mulatta*) following chronic exposure to 2, 3, 7, 8-terachlorodibenzo-p-dioxin. *Fundam Appl Toxicol* 21: 433-441, 1993
- 2) P R Koninckx, P Braet, et al: Dioxin pollution and endometriosis in Belgium. *Human Reproduction* 9: 1001-1002, 1994
- 3) 武谷雄二：リプロダクティブ・ヘルス（性と生殖に関する健康）から見た子宮内膜症等の対策に関する研究。平成10年度厚生科学研究

- (子ども家庭総合研究事業) 報告書 (第2/6), 1999
- 4) A Mayani, S Barel, et al: Dioxin concentrations in women with endometriosis. *Human Reproduction* 12: 373-375, 1997
 - 5) Hoffman EC, Reyes H, et al: Cloning of a factor required for activity of the Ah (dioxin) receptor. *Science* 252(5008): 954-958, 1991
 - 6) Ema M, Sogawa K, et al: cDNA cloning and structure of mouse putative Ah receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 184(1): 246-253, 1992
 - 7) Burbach KM, Poland A, et al: Cloning of the Ah-receptor cDNA reveals a distinctive ligand-activated transcription factor. *Proc Natl Acad Sci USA* 89(17): 8185-8189, 1992
 - 8) Swanson HI, Bradfield CA: The AH-receptor: genetics, structure and function. *Pharmacogenetics* 3(5): 213-230, 1993
 - 9) Robertson RW, Zhang L, et al: Aryl hydrocarbon-induced interactions at multiple DNA elements of diverse sequence a multicomponent mechanism for activation of cytochrome P4501A1 (CYP1A1) gene transcription. *Nucleic Acids Res* 22(9): 1741-1749, 1994
 - 10) Watson AJ, Hankinson O: Dioxin- and Ah receptor-dependent protein binding to xenobiotic responsive elements and G-rich DNA studied by in vivo footprinting. *Biol Chem* 267(10): 6874-6878, 1992
 - 11) Schrenk D, Stuvén T, et al: Induction of CYP 1A and glutathione S-transferase activities by 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in human hepatocyte cultures. *Carcinogenesis* 16(4): 943-946, 1995
 - 12) Klinge CM, Bowers JL, et al: The aryl hydrocarbon receptor (AHR)/AHR nuclear translocator (ARNT) heterodimer interacts with naturally occurring estrogen response elements. *Mol Cell Endocrinol* 157(1-2): 105-119, 1999
 - 13) Merchant M, Morrison V, et al: Effects of 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin and related compounds on the occupied nuclear estrogen receptor in MCF-7 human breast cancer cells. *Cancer Res* 50(12): 3579-3584, 1990
 - 14) Abbott BD, Birnbaum LS, et al: Developmental expression of two members of a new class of transcription factors: I. Expression of aryl hydrocarbon receptor in the C57BL/6 N mouse embryo. *Dev Dyn* 204(2): 133-143, 1995
 - 15) Fernandez-Salguero P, Pineau T, et al: Immune system impairment and hepatic fibrosis in mice lacking the dioxin-binding Ah receptor. *Science* 268(5211): 722-726, 1995
 - 16) Schmidt JV, Su GH, et al: Characterization of a murine Ahr null allele: involvement of the Ah receptor in hepatic growth and development. *Proc Natl Acad Sci USA* 93(13): 6731-6736, 1996
 - 17) Fernandez-Salguero PM, Hilbert DM, et al: Aryl-hydrocarbon receptor-deficient mice are resistant to 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin-induced toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 140(1): 173-179, 1996
 - 18) Mimura J, Yamashita K, et al: Loss of teratogenic response to 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) in mice lacking the Ah (dioxin) receptor. *Genes Cells* 2(10): 645-654, 1997
 - 19) Silverstone AE, Frazier DE Jr, et al: Alternate immune system targets for TCDD: lymphocyte stem cells and extrathymic T-cell development. *Exp Clin Immunogenet* 11(2-3): 94-101, 1994
 - 20) Fingerhut MA, Halperin WE, et al: Cancer mortality in workers exposed to 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *N Engl J Med*

- 324(4): 212-218, 1991
- 21) Manz A, Berger J, et al: Cancer mortality among workers in chemical plant contaminated with dioxin. *Lancet* 338(8773): 959-964, 1991
 - 22) Zober A, Messerer P, et al: Thirty-four-year mortality follow-up of BASF employees exposed to 2, 3, 7, 8-TCDD after the 1953 accident. *Int Arch Occup Environ Health* 62(2): 139-157, 1990
 - 23) Bertazzi A, Pesatori AC, et al: Cancer incidence in a population accidentally exposed to 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-para-dioxin. *Epidemiology* 4(5): 398-406, 1993
 - 24) Kuratsune M, Ikeda M, et al: A cohort study on mortality of "yusho" patients: a preliminary report. *Princess Takamatsu Symp* 18: 61-66, 1987
 - 25) Loprieno N, et al: In vivo cytogenetic studies on mice and rats exposed to 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin., In: Chlorinated dioxins and related compounds. Hutzinger O, Frei R W, et al (eds): Impact on the environment. Pergamon Press. Oxford, New York. 1982, pp419-428
 - 26) Kociba R J, et al: Results of two-year chronic toxicity and oncogenicity study of 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 46: 279-303, 1978
 - 27) NTP: Bioassay of 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin for possible carcinogenicity. gavage study(eds): Research Triangle Park, NC U. S. DHHS, PHS. 1982, 201
 - 28) 石川睦男：ダイオキシン類の汚染状況および子宮内膜症等健康に関する研究。平成11年度厚生科学研究（生活安全総合研究事業）報告書, 2000