

海外文献調査結果

疫学研究文献のレビュー結果

主任研究者 津金 昌一郎

1 概要

2001年12月、内分泌かく乱化学物質（EDC）のヒト健康影響に関する疫学研究のうち、2001年までの論文報告を収集整理し、報告書として刊行した（厚生労働省内分泌かく乱化学物質の健康影響に関する検討会暴露疫学等調査作業班疫学サブ班「内分泌かく乱化学物質と人への健康影響との関連－疫学研究からの知見－」）。

今回、この報告書と同様の手法を用いて、報告書の刊行以降に出版された、EDCとがんおよび子宮内膜症に関する疫学論文の収集整理を行った。

具体的には、米国立医学図書館の医学文献データベース PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>) を用いて、(breast neoplasms OR endometrial neoplasms OR ovarian neoplasms OR prostatic neoplasms OR testicular neoplasms OR thyroid neoplasms OR endometriosis) AND (insecticides OR pesticides OR chlorinated hydrocarbons OR pcbs OR bisphenol OR phenol OR phthalate OR styrene OR furan OR organotin OR diethylstilbestrol OR ethinyl estradiol) AND (human)のキーワードで、2001年1月1日以降2003年3月31日までに出版された文献を検索した。

検索で同定された候補文献309件の中から、人集団を対象とする疫学研究の原著論文を選択した。すでに前回の報告書に掲載した論文を除外し、16件の論文を同定した。

このうち、がんに関する14論文の概要を表1に示す。がんの部位は、乳房が10件、乳房と前立腺が1件、前立腺が1件、多部位が2件だった。研究デザインは、後向きコホート研究が2件、コホート内症例対照研究が2件、後向きの症例対照研究が7件、断面研究が2件、地域相関研究が1件だった。研究実施国は、米国が5件、カナダが3件、イタリアが2件、デンマーク・ベルギー・インド・メキシコがそれぞれ1件だった。日本で行われた研究はなかった。曝露要因は、PCBが7件、DDTおよびDDEが5件、ヘキサクロロヘキサン(HCH)が3件などで、農業等の職業従事歴が4件だった。曝露要因の測定方法は、血液検体が6件、乳腺組織が2件で、その他は問診や医療記録等を用いていた。

また、子宮内膜症に関する2論文の概要を表3-1及び表3-2に示す。研究デザインは、後向きコホート研究が1件、後向きの症例対照研究が1件であった。研究実施国は、イタリアとベルギーで、日本で行われた研究はなかった。

2 各論

2-1 乳がん

乳がんを主題とする論文は、11件あった。研究デザインは、後向きコホート研究が1件、コホート内症例対照研究が2件、後向きの症例対照研究が5件、断面研究が2件、地域相関研究が1件だった。研究実施国は、米国が4件、カナダが3件、デンマーク・

ベルギー・インド・メキシコがそれぞれ1件だった。曝露要因は、PCBが7件、DDTおよびDDEが5件、HCHが3件などだった。曝露要因の測定方法は、血液検体が6件、乳腺組織が2件で、問診や医療記録等が3件だった。

このうち、コホート内症例対照研究、症例対照研究、断面研究の概要を表2に示す。

a) 後向きコホート研究

Palmer (2002) は、胎児期にDESの曝露を受けた米国女性4,821人と、曝露を受けなかった女性2,095人を、1978-1997年の19年間追跡した。浸潤性乳がんは、曝露群で43例、対照群で15例生じた。対照群に対する曝露群の多変量補正RR¹ (95%CI²)は1.4(0.7-2.6)で、統計的有意差のない40%のリスク上昇を認めた。RRは、誕生日、初潮年齢、初産年齢、出産歴を補正した。年代別の解析では、40歳未満の多変量補正RR(95%CI)は0.7(0.3-1.7)、40歳以上では2.5(1.0-6.3)だった。

b) コホート内症例対照研究

2件の論文は、いずれも既に報告されている研究の続報だった。

Laden (2002)は、PCBおよびDDEと乳がんの関連を認めなかったとするHunter (1997)およびLaden (2001)の続報で、米国の看護師を対象とするNurses' Health Studyからのデータである。閉経後乳がん症例293例と対照293例を用いて、PCB血中濃度と乳がんリスクとの関連を、シトクロームP450(CYP)1A1-exon 7およびCYP1A1-Msplの変異の有無により層別化して解析を行った。CYP1A1-exon 7に変異を有する対象者に限り、PCBによる乳がんリスクの上昇を認めた。

Hoyer (2002)は、全PCB、全DDT、DDE、HCHは乳がんと関連しないが、Dieldrinおよびp,p'-DDTによるリスクの上昇を認めたとするHoyer (1998)およびHoyer (2000)の続報で、デンマークの女性を対象とする研究である。乳がん症例162例と対照316例を用いて、全PCB、全DDT、p,p'-DDT、p,p'-DDE、Dieldrinの血中濃度との関連を、乳がん腫瘍組織におけるp53の変異の有無で層別化して解析を行った。全PCBとDieldrinについては、p53に変異のあるグループでのみリスク上昇を認めた。全DDT、p,p'-DDT、p,p'-DDEについては、p53の変異の有無によらずリスクの上昇を認めなかった。

c) 症例対照研究

5件の症例対照研究のうち3件は、各種の有機塩素系化合物の血中濃度を指標として、乳がん罹患に対するオッズ比を算出していた。

第1のGammon (2003) は、米国ロングアイランドの乳がん症例646例と対照429例を用いて検討を行った。PCB(118、138、153、180およびその合計)、DDT、DDE、Chlordane、Dieldrinによる乳がんリスクの上昇を認めなかった。

第2のDemers (2002) は、カナダ・ケベック州の乳がん症例314例と対照523例を用いて検討を行った。ダイオキシン様の作用を持つmono-ortho-PCBs(105、118、156の合計)によるリスク上昇を認めた。

第3のLopez-Carrillo (2002) は、メキシコの乳がん症例95例と対照95例を用いた検討で、PCB、HCB、β-HCHによるリスク上昇を認めなかった。この結果は、同じ著者によ

¹ RR: 相対危険度

² CI: 信頼区間

る先行報告(Lopez-Carrillo, 1997)と一致するものだった。

この他、Mathur (2000) によるインドからの報告では、乳がん症例 135 例の方が、対照 50 例よりも、各種の有機塩素系化合物の血中濃度が高かった。

また、Brophy (2002)によるカナダの報告では、農業従事歴によるリスク上昇を、55 歳以下では認めしたが、56 歳以上では認めなかった。

d) 断面研究

乳がん患者と、乳房生検を受けた非乳がん患者で、乳腺組織中の有機塩素系化合物濃度を比較した報告が 2 件あった。

第 1 の Woolcott (2001) は、カナダ・オンタリオ州の乳がん患者 217 例と非患者 213 例を用いた検討である。同じデータを用いた Aronson (2000)の先行報告では、各種の PCB 同族体や有機塩素系化合物のうち、PCB105 と 118 によるリスク上昇を認めた。この続報にあたる今回の研究では、腫瘍のエストロゲンレセプター(ER)、プロゲステロンレセプター(PR)、腫瘍径やグレードで層別化して検討を行った。DDE によるリスク上昇を、ER 陰性例では認めるが ER 陽性例では認めなかった。

第 2 の Charles (2001) は、米国ウィスコンシンの乳がん患者 44 例と非患者 21 例を用いた検討で、*o,p'*-DDE が患者で高いほかは、各種の PCB 同族体に差を認めなかった。

e) 地域相関研究

Janssens (2001) は、ベルギー全土 589 地区を対象に、乳がん死亡率 (1985-1994 年) と、各地区の総面積に占める各種作物の作付面積の割合 (1998 年) や、各地区の農薬使用量 (1997-1998 年) との相関を検討した。各地区の農薬使用量は、農薬業界団体の資料等を用いて推定した。地区の都市化や産業化の相違を補正した重回帰分析では、枯葉剤の使用量とじゃがいもの作付面積割合が、乳がん死亡率と有意の相関を示した。

2-2 子宮体がん

子宮体がんを主題とする研究はなかった。

2-3 卵巣がん

卵巣がんを主題とする研究はなかった。

2-4 前立腺がん

前立腺がんを主題とする研究は 2 件あり、症例対照研究が 1 件、地域相関研究が 1 件だった。

a) 症例対照研究

Settimi (2003) は、イタリアの前立腺がん 124 例を症例とし、他部位のがん患者 659 例を対照として、質問票を用いて過去の職業従事歴および農薬等への曝露を評価した。職業従事歴の有無によるオッズ比 (95%CI) は、農業が 1.4(0.9-2.0)、食品・煙草産業が 2.1(1.1-4.1)、化学製品産業が 2.2(0.7-7.2)だった。農薬等の曝露の有無によるオッズ比 (95%CI)は、有機塩素系化合物が 2.5(1.4-4.2)、このうち DDT が 2.1(1.2-3.8)、Dicofol および Tetradifon が 2.8(1.5-5.0)だった。これらのオッズ比はいずれも、年齢、前立腺がん家族歴、問診方法 (直接/間接) について補正していた。

b) 地域相関研究

Janssens (2001)は、ベルギー全土 589 地区を対象に、前立腺がん死亡率（1985-1994年）と、各地区の面積に占める各種作物の作付面積の割合（1998年）や、各地区の農薬使用量（1997-1998年）との相関を検討した。各地区の農薬使用量は、農薬業界団体の資料等を用いて推定した。地区の都市化や産業化の相違を補正した重回帰分析では、枯葉剤および成長促進剤の使用量と、穀類およびじゃがいもの作付面積割合が、前立腺がん死亡率と有意の正の関連を示した。

2-5 精巣がん

精巣がんを主題とする研究はなかった。

2-6 甲状腺がん

甲状腺がんを主題とする研究はなかった。

2-7 多部位のがん

多部位のがんを同時に主題とする研究は2件あり、後向きコホート研究が1件、症例対照研究が1件だった。

MacLennan (2002) は、米国ルイジアナ州に存在する、Atrazine および他の Triazine 系農薬の製造工場の男性労働者 2,045 人を対象に、後向きコホート研究を行った。1985-1997年の追跡により、46例のがん罹患を確認した。がん部位の内訳は、口腔3例、消化器9例、肺6例、乳房1例、前立腺11例、膀胱3例、造血系7例、その他6例だった。一般人口集団のがん罹患率と比較した標準化罹患比（95%CI）は、全がんが114(83-152)だった。前立腺がんでは175(87-312)と有意差のない上昇傾向を認めしたが、11例のうち9例は、職場で実施されていたPSA³検診等を通じて発見された早期がんだった。他の部位のがんについては、標準化罹患比の有意な上昇を認めなかった。

Settimi (2001) は、イタリアの男性がん患者 1,279 例を用いて、症例対照研究を行った。がん部位の内訳は、口唇・口腔・咽頭40例、胃119例、結腸109例、直腸53例、喉頭59例、肺196例、皮膚メラノーマ24例、メラノーマ以外の皮膚がん296例、前立腺140例、膀胱170例、腎39例、非ホジキンリンパ腫33例だった。一つの部位のがんを症例、その他の部位のがんを対照として、質問票で調査した過去の職業従事歴を比較した。農業従事歴なしに対するありのオッズ比（95%CI）は、前立腺がんが1.4(1.0-2.1)と有意に上昇した。胃では1.4(0.9-2.0)、直腸では1.5(0.8-2.7)、喉頭では1.4(0.8-2.5)と、有意差のない上昇傾向を認めた。他の部位では、リスクの上昇を認めなかった。農薬使用歴の有無によるオッズ比のうち、有意な上昇を認めた部位はなかった。これらのオッズ比は、年齢、喫煙など、部位により異なるいくつかの要因を補正していた。

2-8 子宮内膜症

子宮内膜症に関する研究は2件あり、後向きコホート研究が1件、症例対照研究が1件だった。

³ PSA: 前立腺特異抗原

Eskenazi (2002) は、1976年にイタリア・セベソの事故で TCDD に曝露された住民について後ろ向きコホート研究を行った。対象は、1976年に30歳以下の曝露女性953名のうち、生存しており、追跡可能・参加可能で、参加に同意した者のうち、処女・ターナー症候群・検査拒否者を除き、保存血清がある女性601名であった。採血は曝露後すぐに行われた。外科的あるいは超音波検査によって子宮内膜症の発症の判定を行った。子宮内膜症19名、子宮内膜症のない者277名が確認された、その他については不明とした。Polytomous logistic regression 分析によって、血清 TCDD 濃度による年齢調整相対危険度比を求めた。20ppt以下を referent にすると、20.1-100 ppt 群 1.2(0.3-4.5)、100 ppt 以上群 2.1(0.5-8.0)と有意な増加はみられなかった。有意な傾向もみられなかった。

Pauwels (2001) は、1996-1998年に、42名の不妊症の子宮内膜症患者について、27名の器質的な不妊症患者を対照群として症例対照研究を行った。CALUX-bioassay 法によってダイオキシン様化学物質の分析を行い、TEQ を求めた。症例と対照で TEQ の中央値に有意な差はなかった(症例 29、対照 24)。100 pg TEQ/g 血清脂質以上の群の粗 OR は 4.33 (0.49-38.19)、BMI およびアルコール摂取量によって調整した OR は 4.6 (0.48-43.62)であり、いずれも有意なリスクの上昇ではなかった。

文献

- Aronson KJ, Miller AB, Woolcott CG, Sterns EE, McCready DR, Lickley LA, Fish EB, Hiraki GY, Holloway C, Ross T, Hanna WM, SenGupta SK, Weber JP. Breast adipose tissue concentrations of polychlorinated biphenyls and other organochlorines and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9(1):55-63.
- Brophy JT, Keith MM, Gorey KM, Laukkanen E, Hellyer D, Watterson A, Reinhartz A, Gilberston M. Occupational histories of cancer patients in a Canadian cancer treatment center and the generated hypothesis regarding breast cancer and farming. *Int J Occup Environ Health*. 2002 Oct-Dec;8(4):346-53.
- Charles MJ, Schell MJ, Willman E, Gross HB, Lin Y, Sonnenberg S, Graham ML. Organochlorines and 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) in cancerous and noncancerous breast tissue: do the data support the hypothesis that oxidative DNA damage caused by organochlorines affects breast cancer? *Arch Environ Contam Toxicol*. 2001 Oct;41(3):386-95.
- Demers A, Ayotte P, Brisson J, Dodin S, Robert J, Dewailly E. Plasma concentrations of polychlorinated biphenyls and the risk of breast cancer: a congener-specific analysis. *Am J Epidemiol*. 2002 Apr 1;155(7):629-35.
- Eskenazi B, Mocarelli P, Warner M, Samuels S, Vercellini P, Olive D, Needham LL, Patterson DG Jr, Brambilla P, Gavoni N, Casalini S, Panazza S, Turner W, Gerthoux PM. Serum dioxin concentrations and endometriosis: a cohort study in Seveso, Italy. *Environ Health Perspect* 2002;110(7):629-34.
- Gammon MD, Wolff MS, Neugut AI, Eng SM, Teitelbaum SL, Britton JA, Terry MB, Levin B, Stellman SD, Kabat GC, Hatch M, Senie R, Berkowitz G, Bradlow HL, Garbowski G, Maffeo C, Montalvan P, Kemeny M, Citron M, Schnabel F, Schuss A, Hajdu S, Vinceguerra V, Niguidula N, Ireland K, Santella RM. Environmental toxins and breast cancer on Long Island. II. Organochlorine compound levels in blood. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2002 Aug;11(8):686-97.
- Hoyer AP, Grandjean P, Jorgensen T, Brock JW, Hartvig HB. Organochlorine exposure and risk of breast cancer. *Lancet* 1998;352(9143):1816-20.
- Hoyer AP, Jorgensen T, Grandjean P, Hartvig HB. Repeated measurements of organochlorine exposure and breast cancer risk (Denmark). *Cancer Causes Control* 2000;11(2):177-84.
- Hoyer AP, Gerdes AM, Jorgensen T, Rank F, Hartvig HB. Organochlorines, p53 mutations in relation to breast cancer risk and survival. A Danish cohort-nested case-controls study. *Breast Cancer Res Treat*. 2002 Jan;71(1):59-65.
- Hunter DJ, Hankinson SE, Laden F, Colditz GA, Manson JE, Willett WC, Speizer FE, Wolff MS. Plasma organochlorine levels and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 1997;337(18):1253-8.
- Janssens JP, Van Hecke E, Geys H, Bruckers L, Renard D, Molenberghs G. Pesticides and mortality from hormone-dependent cancers. *Eur J Cancer Prev*. 2001 Oct;10(5):459-67.
- Laden F, Hankinson SE, Wolff MS, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Hunter DJ. Plasma organochlorine levels and the risk of breast cancer: an extended follow-up in the Nurses' Health Study. *Int J Cancer* 2001;91(4):568-74.

- Laden F, Ishibe N, Hankinson SE, Wolff MS, Gertig DM, Hunter DJ, Kelsey KT. Polychlorinated biphenyls, cytochrome P450 1A1, and breast cancer risk in the Nurses' Health Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2002 Dec;11(12):1560-5.
- Lopez-Carrillo L, Blair A, Lopez-Cervantes M, Cebrian M, Rueda C, Reyes R, Mohar A, Bravo J. Dichlorodiphenyltrichloroethane serum levels and breast cancer risk: a case-control study from Mexico. *Cancer Res* 1997;57(17):3728-32.
- Lopez-Carrillo L, Lopez-Cervantes M, Torres-Sanchez L, Blair A, Cebrian ME, Garcia RM. Serum levels of beta-hexachlorocyclohexane, hexachlorobenzene and polychlorinated biphenyls and breast cancer in Mexican women. *Eur J Cancer Prev.* 2002 Apr;11(2):129-35.
- MacLennan PA, Delzell E, Sathiakumar N, Myers SL, Cheng H, Grizzle W, Chen VW, Wu XC. Cancer incidence among triazine herbicide manufacturing workers. *J Occup Environ Med.* 2002 Nov;44(11):1048-58.
- Mathur V, Bhatnagar P, Sharma RG, Acharya V, Sexana R. Breast cancer incidence and exposure to pesticides among women originating from Jaipur. *Environ Int.* 2002 Nov;28(5):331-6.
- Palmer JR, Hatch EE, Rosenberg CL, Hartge P, Kaufman RH, Titus-Ernstoff L, Noller KL, Herbst AL, Rao RS, Troisi R, Colton T, Hoover RN. Risk of breast cancer in women exposed to diethylstilbestrol in utero: preliminary results (United States). *Cancer Causes Control.* 2002 Oct;13(8):753-8.
- Pauwels A, Schepens PJ, D'Hooghe T, Delbeke L, Dhont M, Brouwer A, Weyler J. The risk of endometriosis and exposure to dioxins and polychlorinated biphenyls: a case-control study of infertile women. *Hum Reprod* 2001;16(10):2050-5.
- Settimi L, Comba P, Bosia S, Ciapini C, Desideri E, Fedi A, Perazzo PL, Axelson O. Cancer risk among male farmers: a multi-site case-control study. *Int J Occup Med Environ Health.* 2001;14(4):339-47.
- Settimi L, Masina A, Andrion A, Axelson O. Prostate cancer and exposure to pesticides in agricultural settings. *Int J Cancer.* 2003 Apr 20;104(4):458-61.
- Woolcott CG, Aronson KJ, Hanna WM, SenGupta SK, McCready DR, Sterns EE, Miller AB. Organochlorines and breast cancer risk by receptor status, tumor size, and grade (Canada). *Cancer Causes Control.* 2001 Jun;12(5):395-404.

表1 内分泌かく乱化学物質とがんに関する疫学研究 (2001-2003年追加分)

著者名	出版年 部位	研究デザイン	国	主な曝露要因	曝露評価	症例	対照・非症例
1 Palmer	2002 乳房	後向コホート研究	米国	胎児期のDES	母親の医療記録	58	6858
2 Laden	2002 乳房	コホート内症例対照研究	米国	PCB	血液	293	293
3 Hoyer	2002 乳房	コホート内症例対照研究	デンマーク	PCB、DDT、DDE、Dieldrin	血液	162	316
4 Gammon	2002 乳房	症例対照研究	米国	PCB、DDT、DDE、Dieldrin、Chlordane	血液	646	429
5 Demers	2002 乳房	症例対照研究	カナダ	PCB	血液	314	523
6 Mathur	2002 乳房	症例対照研究	インド	DDT、DDE、Dieldrin、Heptachlor、HCH	血液	135	50
7 Lopez-Carrillo	2002 乳房	症例対照研究	メキシコ	PCB、HCH、HCB	血液	95	95
8 Brophy	2002 乳房	症例対照研究	カナダ	農業従事歴	問診	299	他部位癌患者237
9 Woolcott	2002 乳房	断面研究	カナダ	PCB、DDT、DDE、Nonachlor、HCB、HCH	乳腺組織	217	213
10 Charles	2001 乳房	断面研究	米国	PCB、DDT、DDE	乳腺組織	44	21
11 Janssens	2001 乳房・前立腺	地域相関研究	ベルギー	地域ごとの農薬使用量	農薬業界団体の資料等	589	地区
12 Settimi	2003 前立腺	症例対照研究	イタリア	職業歴、農薬の曝露歴	質問票	124	他部位癌患者659
13 MacLennan	2002 多部位	後向コホート研究	米国	除草剤製造工場での就労	雇用記録	46	1999
14 Settimi	2001 多部位	症例対照研究	イタリア	農業従事歴	問診	1279	他部位癌患者

表2 内分泌かく乱化学物質と乳がんに関するコホート内症例対照研究・症例対照研究・断面研究(2001-2003年追加分)

地域・対象者数 (症例/対照)	化合物	血清レベルの比較			カテゴリー毎のオッズ比					
		症例	対照	P値	1	2	3	4	5	P trend
コホート内症例対照研究										
Laden, 2002										
米国	全PCBs		CYP1A1-exon 7	WT/WT 1.00	1.00 (0.63-1.60)	0.97 (0.57-1.67)				P for interaction = 0.05
Nurse's Health Study 1989-1994				Variants 0.52 (0.20-1.36)	1.29 (0.51-3.21)	2.78 (0.99-7.82)				
閉経後女性			CYP1A1-MspI	WT/WT 1.00	1.00 (0.62-1.60)	1.18 (0.69-2.01)				P for interaction = 0.22
293/293				Variants 0.53 (0.27-1.23)	1.37 (0.67-2.79)	1.08 (0.47-2.48)				
脂肪調整血漿濃度 CYP1A1の変異の有無で層別化 Huner 1997, Laden 2001の続報										
Hoyer, 2002										
デンマーク										
Copenhagen City Heart Study 1976-1993	Dieldrin			p53 WT	1.00	1.00 (0.49-2.04)	1.15 (0.53-2.47)	1.20 (0.56-2.58)		0.60
162/316				Mutation	1.00	2.07 (0.48-8.88)	4.57 (0.94-22.24)	3.53 (0.79-15.79)		0.12
脂肪調整血清濃度	全PCBs			p53 WT	1.00	0.53 (0.28-1.04)	0.52 (0.26-1.05)	0.96 (0.50-1.83)		0.87
p53の変異の有無で層別化				Mutation	1.00	1.78 (0.43-7.41)	3.82 (0.85-17.41)	3.00 (0.66-13.62)		0.13
Hoyer 1998, 2000の続報	p,p'-DDT			p53 WT	1.00	1.54 (0.81-2.92)	0.83 (0.41-1.68)	1.32 (0.68-2.59)		0.85
				Mutation	1.00	0.75 (0.22-2.59)	0.92 (0.29-2.94)	0.95 (0.30-2.98)		0.98
	p,p'-DDE			p53 WT	1.00	0.83 (0.45-1.51)	0.69 (0.36-1.33)	0.86 (0.46-1.61)		0.38
				Mutation	1.00	1.59 (0.50-5.05)	1.09 (0.34-3.52)	0.81 (0.23-2.84)		0.61
	全DDT			p53 WT	1.00	0.78 (0.36-1.66)	0.63 (0.29-1.41)	0.70 (0.32-1.55)		0.98
				Mutation	1.00	2.05 (0.48-8.66)	1.71 (0.44-6.73)	0.88 (0.19-4.17)		0.78
症例対照研究										
Gammon, 2003										
米国 Long Island 人口ベース 646/429	DDE	671.96	645.74	0.52	1.00	0.88	0.94	0.92	1.20 (0.76-1.90)	
	DDT	68.98	69.32	0.89	1.00	0.69	1.04	1.16	1.15 (0.74-1.79)	
	PCB118+138+153+180	386.72	391.74	0.70	1.00	0.76	0.90	0.82	0.83 (0.54-1.29)	
	PCB118	55.13	56.47	0.59	1.00	0.96	0.77	0.82	0.93 (0.60-1.43)	
	PCB138	82.08	84.92	0.56	1.00	1.26	1.04	0.80	0.96 (0.63-1.48)	
	PCB153	151.68	153.20	0.76	1.00	0.75	0.85	0.68	0.86 (0.56-1.32)	
	PCB180	79.66	78.63	0.70	1.00	0.87	0.81	0.89	0.95 (0.62-1.46)	
	Chlordane	94.58	95.90	0.77	1.00	0.88	0.97	1.20	0.98 (0.62-1.55)	
	Dieldrin	20.40	21.29	0.64	1.00	1.19	0.91	0.64	1.37 (0.69-2.72)	

地域・対象者数 (症例/対照)	化合物	血清レベルの比較			カテゴリ毎のオッズ比						
		症例	対照	P値	1	2	3	4	5	P trend	
Demers, 2002		血漿脂質中濃度平均値(μ g/kg)									
カナダ、ケベック	PCB28	4.4	5.1								
病院ベース、一部地域対照	PCB52	3.8	3.4								
314/523	PCB99	10.8	9.6	0.02	1.00	1.20	1.27	1.33 (0.86-2.07)			
	PCB101	3.3	2.7								
	PCB105	4.7	4.2								
	PCB118	17.7	15.7	0.03	1.00	0.90	1.12	1.60 (1.01-2.53)			
	PCB138	38.1	35.4	0.21	1.00	1.06	1.17	1.18 (0.75-1.85)			
	PCB153	54.1	51.0	0.53	1.00	0.97	1.16	1.22 (0.78-1.92)			
	PCB156	8.5	7.7	0.006	1.00	1.44	1.44	1.80 (1.11-2.94)			
	PCB170	13.3	12.5	0.27	1.00	1.35	1.13	1.46 (0.90-2.37)			
	PCB180	32.9	31.1	0.44	1.00	1.20	1.37	1.17 (0.70-1.93)			
	PCB183	4.8	4.7	0.28	1.00	1.29	1.41	1.35 (0.84-2.16)			
	PCB187	10.5	9.9	0.55	1.00	1.35	1.34	1.33 (0.83-2.13)			
	mono-ortho-PCB(105+118+156)				1.00	1.63	1.45	2.02 (1.24-3.28)			
Lopez-Carrillo, 2002		血清濃度中央値(ng/g脂質)									
メキシコ	β -HCH	104.16	92.98	0.41	1.00	0.65	1.05 (0.46-2.40)	0.80			
病院ベース	HCB	27.69	27.69	0.24	1.00	0.58	0.46 (0.20-1.07)	0.053			
95/95	PCBs	833	833	0.27	1.00	0.63	1.31 (0.33-5.21)	0.57			
Lopez-Carrillo 1997の続報											
Mathur, 2002		血中濃度平均値(mg/L)									
インド	α -HCH	0.609	0.156	<0.05							
病院ベース	γ -HCH	0.310	0.088	<0.05							
135/50	β -HCH	0.466	0.080	<0.05							
	Heptachlor	0.574	0.084	<0.05							
	Aldrin	1.997	0.115	<0.05							
	DDE	0.862	0.047	<0.05							
	DDD	0.569	0.249	<0.05							
	DDT	2.254	1.034	<0.05							
	全HCH	1.468	0.325	<0.05							
	全DDT	3.623	1.332	<0.05							
	Total pesticides	7.468	1.857	<0.05							
Brophy, 2002		従事歴の有無			従事歴ありのオッズ比(年齢と収入補正)						
カナダ	農業従事歴の有無				全年代	1.36 (0.74-2.51)					
病院ベース					55歳以下	2.81 (0.94-8.40)					
299/237					56歳以上	1.14 (0.57-2.28)					
対照は他部位のがん患者											

地域・対象者数 (症例/対照)	化合物	血清レベルの比較			カテゴリー毎のオッズ比					
		症例	対照	P値	1	2	3	4	5	P trend
断面研究										
Woolcott, 2001										
カナダ・オンタリオ	PCB99			ER陰性	1.0	0.9	2.1			
病院ベース				ER陽性	1.0	1.7	1.8			
217/213	PCB153			ER陰性	1.0	1.0	1.7			
対照は乳腺生検を受けた非乳がん患者				ER陽性	1.0	1.1	1.0			
乳腺脂肪組織中濃度(μg/kg)	PCB156			ER陰性	1.0	3.9	2.5			
Aronson 2000の続報				ER陽性	1.0	1.7	1.2			
	PCB170			ER陰性	1.0	1.4	1.5			
				ER陽性	1.0	1.7	0.9			
	全PCBs			ER陰性	1.0	1.1	1.7			
				ER陽性	1.0	1.3	1.3			
	DDE			ER陰性	1.0	0.8	2.4			
				ER陽性	1.0	0.9	1.1			
	cis-Nonachlor			ER陰性	1.0	0.5	0.5			
				ER陽性	1.0	0.9	0.7			
	trans-Nonachlor			ER陰性	1.0	1.0	1.1			
				ER陽性	1.0	0.8	0.5			
	β-HCH			ER陰性	1.0	0.8	1.4			
				ER陽性	1.0	0.8	0.7			
	PCB180			PR陰性	1.0	2.6	1.9			
				PR陽性	1.0	1.4	1.1			
	全PCBs			PR陰性	1.0	1.4	1.4			
				PR陽性	1.0	1.2	1.4			
	DDE			PR陰性	1.0	0.7	1.5			
				PR陽性	1.0	1.0	1.3			
	PCB187			腫瘍<2cm	1.0	1.1	0.9			
				腫瘍>=2cm	1.0	1.4	1.6			
	全PCBs			腫瘍<2cm	1.0	1.6	1.5			
				腫瘍>=2cm	1.0	1.2	1.5			
	DDE			腫瘍<2cm	1.0	1.1	1.6			
				腫瘍>=2cm	1.0	0.9	1.1			
	全PCBs			腫瘍GradeI/II	1.0	1.2	1.2			
				腫瘍GradeIII	1.0	1.2	1.5			
	DDE			腫瘍GradeI/II	1.0	0.7	1.1			
				腫瘍GradeIII	1.0	1.1	1.4			

地域・対象者数 (症例/対照)	化合物	血清レベルの比較			カテゴリ毎のオッズ比					
		症例	対照	P値	1	2	3	4	5	P trend
Charles, 2001		乳腺脂肪組織中濃度(ng/g脂質)								
米国・ウィスコンシン 病院ベース 44/21	PCB49	0.5	1.0	NS						
	PCB52	2.9	2.0	NS						
	PCB70	3.7	2.7	NS						
対照は乳腺生検を受けた非乳 がん患者	PCB101	4.6	3.8	NS						
	PCB105	17.7	19.6	NS						
	PCB110	3.2	2.9	NS						
	PCB118	55.1	46.5	NS						
	PCB137	8.0	8.0	NS						
	PCB138	94.8	84.7	NS						
	PCB153	129.2	110.7	NS						
	PCB156	2.2	17.6	0.036						
	PCB169	0.6	0.7	NS						
	PCB170	27.3	22.5	NS						
	PCB177	7.5	6.7	NS						
	PCB180	77.6	65.1	NS						
	PCB183	13.8	10.7	NS						
	PCB187	29.4	24.7	NS						
	PCB189	1.9	1.8	NS						
	<i>o,p'</i> -DDE	1.4	0.5	0.0009						
	<i>p,p'</i> -DDE	1472.3	1387.7	NS						
	<i>o,p'</i> -DDT	15.9	10.4	NS						
	<i>p,p'</i> -DDT	102.0	77.8	NS						

表3-1 内分泌かく乱化学物質と子宮内膜症に関する後向きコホート研究 (2001-2003年追加分)

地域・対象者	対象者数	追跡期間	化合物	検討された交絡要因	カテゴリー毎の相対危険度、SMR/SIRなど				P trend			
					1	2	3	4				
Eskenazi, 2002 イタリア・セベン 住民コホート 1976年の工場爆発事故による曝露 (母集団は953名) 血清採取1976-96	1976年に30歳以下。(1976-1996) 601名。		2378TCDD	子宮内膜症19名、子宮内膜症なし277名 年齢(調整に使用) 地域、教育、婚姻歴、 就業、喫煙、飲酒、BMI、 妊娠、経口避妊薬、 事故時の閉経状況、 クロルアクネ (検討の結果、調整には 使用せず)	相対危険度比(Polytomous logistic regression 分析) 症例 不明 なし	20ppt以下 (n=111)	20.1~100ppt (n=285)	100ppt以上 (n=205)	1.0 (referent) 1.0 (referent) 1.0 (referent)	1.2 (0.3-4.5) 0.6 (0.4-0.9) 1.0 (referent)	2.1 (0.5-8.0) 0.6 (0.4-0.9) 1.0 (referent)	NS

表 3-2 内分泌かく乱化学物質と子宮内膜症に関する症例対照研究（後向き研究）（2001-2003年追加分）

地域・対象者数（症例/対照）	化合物	血清レベルの比較			カテゴリ毎のオッズ比					
		症例	対照	P値	1.00	2	3	4	5	P trend
Pauwels, 2001		血清中TEQの中央値 (pg/g脂肪)			粗OR	高濃度				
ベルギー	dioxins	(n=34)	(n=27)			4.33 (0.49-38.19)				
病院ベース	PCBs	29	24	NS						
1996-1998年	(CALUX-bioassay法)				調整 (BMI, アルコール摂取)	4.6 (0.48-43.62)				
内膜症で不妊症の女性42/ 内膜症以外で不妊症の女性27					(年齢、排卵機能障害、カフェイン摂取、喫煙、non-co-planar PCBsとの交絡はなし)					