

3-2. 子宮体がん

[要旨]

内分泌かく乱化学物質（ダイオキシンを除く）と、子宮体がんに関する疫学研究の現状について、文献調査を行った。国立医学図書館の医学文献データベース PubMed を利用して選択した文献は2000年12月31日までに、人口ベースの報告されていた。2001年1月1日以降は報告が1件もなかった。二つの症例対照研究では DDT や PCB 等の血清レベルによる明らかなリスク上昇を認めなかった。現状では、疫学的知見はきわめて乏しく、これら化学物質と子宮体がんとの因果関係を適切に判断することは困難と思われた。子宮体がんに関するコホート内症例対照研究の必要性が示唆された。

[研究目的]

有機塩素系化合物等の化学物質の一部には、エストロゲン様作用があると考えられている。そのため、これらの物質が、女性の内分泌関連がん（乳がん・子宮体がん）の発生に関与する可能性が指摘されてきた。これら化学物質と女性のがんについてのこれまでの疫学研究は、乳がんに関する報告が大半である。しかし、1995年の総説の中で Adami ら（1995）は、エストロゲンに対する感受性は乳房よりも子宮内膜の方が高いので、内分泌かく乱化学物質によるヒト発がんリスクを評価するためには、乳がんではなく子宮体がんに関する研究を行うことの重要性を指摘している。

今回われわれは、有機塩素系化合物などの化学物質（ダイオキシンを除く）と、子宮体がんに関する疫学研究の現状を把握する目的で、文献レビューを行った。

[研究方法]

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、”endometrial cancer 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 Estradioldioxins)のキーワードで文献を検索した。候補文献の中から、ヒト集団を対象とする疫学研究の原著論文を同定した。さらに、これらの原著論文に言及されている論文を選択した。

[研究結果]

子宮体がんと有機塩素系化合物等との関連を検討した人口ベースの症例対照研究が、二つ報告されていた（Sturgeon, 1998, Weiderpass, 2000）（表1）。1998年の Sturgeon らによる報告は、米国5地域の子宮体がん症例90例と、住民対照90例を対象に行われた。血清レベルの上昇につれてオッズ比が有意に高くなる化合物はなかった。2000年の Weiderpass らによる報告は、症例154例と、住民対照205例を用いて、スウェーデンで行われた。血清レベルの上昇につれてオッズ比が有意に高くなる化合物はなかった。二つの研究では、化合物を、エストロゲン作用を持つグループ、抗エストロゲン作用を持つグループなどにまとめて分析を行ったが、いずれも有意なリスク上昇を認めなかった。

日本人を対象に、内分泌かく乱化学物質と子宮体がんとの関連を検討した疫学研究はなか

った。

[考察]

内分泌かく乱化学物質と、子宮体がんについての疫学研究をレビューしたところ、1998年以降に報告された、少数の研究が存在するのみであることが明らかになった。二つの症例対照研究は、DDTやPCB等の血清レベルによる明らかなリスク上昇を認めない点で共通していた。より方法論的に信頼性の高い、コホート内症例対照研究の報告はなかった。セベソ住民のコホート研究では、子宮頸部、子宮体部、胎盤を合わせた子宮がん死亡の観察数がわずか2例に過ぎず、解釈は困難である。

このように、内分泌かく乱化学物質と子宮体がんとの関連についての疫学研究の知見は、現状ではきわめて少なく、両者の因果関係を適切に評価するには不十分である。今後は、子宮体がんに関するコホート内症例対照研究を行う必要がある。

[結論]

内分泌かく乱化学物質と、子宮体がんについての疫学研究をレビューしたところ、現時点での実証的知見はきわめて乏しく、両者の因果関係を適切に評価することは困難であった。より大規模で、信頼性の高い研究デザインを用いた研究の必要性が示唆された。

[参考文献]

Adami HO, Lipworth L, Titus-Ernstoff L, et al. Organochlorine compounds and estrogen-related cancers in women. *Cancer Causes Control* 1995;6:551-6.

Sturgeon SR, Brock JW, Potishman N, Needham LL, Rothman N, Brinton LA, Hoover RN. Serum concentrations of organochlorine compounds and endometrial cancer risk (United States). *Cancer Causes Control* 1998;9:417-24.

Weiderpass E, Adami HO, Baron JA, Wicklund-Glynn A, Aune M, Atuma S, Persson I. Organochlorines and endometrial cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarker Prev* 2000;9:487-93.

Bertazzi PA, Consonni D, Bachetti S, et al. Health effects of dioxin exposure: a 20-year mortality study. *Am J Epidemiol*. 2001;153:1031-44.

表 3-1-6 内分泌かく乱化学物質と乳癌に関するエコロジカル研究

(2003.12.31まで更新)

地域・対象者数	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(低)	2	3	4(高)	P trend
Grimalt, 1994 スペイン、カタロニア 有機塩素化合物工場の近隣住民 1980-1989年 5003名(男性2531) 大気中HCB濃度は対照地域より約100倍高い	HCB	平均血清HCB濃度 (non-random sample) 曝露地域26 μ g/L (7.5-69) 対照地域4.8 μ g/L (1.5-15)		SIR (95%CI) 1.3 (0.84-2.1)					
Kettles, 1997 米国 ケンタッキー州の120の群 人口370万人 白人92% 1991-1992および 1993-1994年のデータ。 エコロジカル研究	triazine 曝露指標は、地下水および地表水中の濃度、小麦収穫量、農薬使用量から計算したsummary index。	1991-1992年 1993-1994年		曝露カテゴリー別罹患調整OR (95%CI) (reference categoryはlow群) medium high 1.00 1.09 (1.04-1.14) 1.07 (1.01-1.14) 1.00 1.14 (1.08-1.19) 1.20 (1.13-1.28)					
Schreinemacher, 2000 米国 白人 chlorophenoxy除草剤で処理する spring wheat/durum wheatを生産 するミネソタ、ノースダコタ、 サウスダコタ、モンタナ州。 計152の郡 1980-1989 エコロジカル研究	クロロフェノキシ除草剤			SRR(95%CI) (郡の小麦作付け面積<23000エーカーに対して) 23000-110999エーカー; 0.98 (0.90-1.08) 111000エーカー以上; 0.98 (0.89-1.08)					

表3-2 内分泌かく乱化学物質と子宮体がんに関する症例対照研究

(2004.10.31まで更新)

地域・対象者数	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(低)	2	3	4(高)	P trend
Sturgeon, 1998		中央値 (ng/g lipid)							
米国5地域 症例90 住民対照90	p,p'-DDE	1417	1358	0.58	1.0	0.5(0.2-1.2)	1.0(0.4-2.5)	0.7(0.2-2.0)	
	o,p'-DDT	11	19	0.09	1.0	0.9(0.4-2.1)	0.5(0.1-1.9)		
	p,p'-DDT	69	0	0.03	1.0	0.8(0.2-1.6)	1.8(0.7-4.4)		
	Total PCBs	302	350	0.48	1.0	1.1(0.4-3.0)	0.7(0.3-2.0)	0.9(0.4-2.5)	
	Estrogenic PCB ¹⁾	1	1	0.84	1.0	1.1(0.5-2.4)	1.3(0.5-3.2)		
	Antiestrogenic PCB ²⁾	166	176	0.86	1.0	1.2(0.5-3.2)	1.2(0.4-3.0)	1.1(0.4-3.1)	
	Enzyme-inducing PCB ³⁾	81	102	0.08	1.0	0.6(0.2-1.5)	0.7(0.3-1.8)	0.6(0.2-1.6)	
	Beta-HCH	38	35	0.37	1.0	0.8(0.3-2.3)	0.5(0.1-1.4)	0.9(0.3-2.6)	
	Dieldrin	8	0	0.03	1.0	2.1(0.9-4.2)	1.9(0.7-4.8)		
	HCB	43	45	0.32	1.0	0.6(0.2-1.8)	0.5(0.2-1.7)	0.8(0.2-2.6)	
	Heptachlor epoxide	0	0	0.08	1.0	0.6(0.3-4.6)	1.2(0.5-3.0)		
	Oxychlorane	0	1	0.56	1.0	0.6(0.2-1.5)	0.7(0.3-1.9)		
	Trans-nonachlor	2	10	0.54	1.0	0.6(0.2-2.0)	1.0(0.4-2.7)		
Weiderpass, 2000		中央値 (ng/g lipid)							
スエーデン 症例154 住民対照205	p,p'-DDT	17.8	13.9	0.01	1.0	1.1(0.6-2.2)	0.8(0.4-1.6)	1.1(0.5-2.1)	0.95
	o,p'-DDT	2	2	0.37					
	p,p'-DDE	582.5	497	0.04	1.0	0.9(0.5-1.8)	1.1(0.6-2.0)	1.0(0.6-2.0)	0.78
	p,p'-DDD	2	2	0.84					
	HCB	66.8	64.9	0.08	1.0	1.2(0.6-2.2)	1.0(0.5-1.9)	1.0(0.5-1.9)	0.76
	Alfa-HCH	1	1	0.81					
	Beta-HCH	57.8	51.1	0.02	1.0	0.8(0.4-1.5)	1.0(0.5-2.0)	0.9(0.5-1.9)	0.87
	Gamma-HCH	1	1	0.17					
	Oxychlorane	14.4	12.8	0.01	1.0	1.1(0.6-2.2)	1.0(0.5-2.0)	1.4(0.7-2.8)	0.33
	Trans-nonachlor	25.0	22.5	0.06	1.0	1.2(0.6-2.3)	1.3(0.7-2.7)	1.2(0.6-2.5)	0.56
	PCB28	3.8	3.0	0.02					
	PCB52	1	1	0.45					
	PCB101	1	1	0.10					
	PCB105	6.1	5.6	0.14	1.0	1.2(0.6-2.3)	1.0(0.5-1.8)	0.8(0.4-1.6)	0.42
	PCB118	50.2	43.0	0.01	1.0	0.6(0.8-3.0)	1.2(0.6-2.4)	1.4(0.7-2.8)	0.58
	PCB138	107.5	101	0.30	1.0	0.8(0.4-1.6)	1.2(0.6-2.2)	0.9(0.5-1.7)	0.95
	PCB153	226.5	223	0.74	1.0	0.9(0.5-1.7)	1.2(0.6-2.2)	0.9(0.5-1.7)	0.94
	PCB156	17.4	18.1	0.75	1.0	1.6(0.8-2.9)	1.4(0.7-2.6)	1.0(0.5-2.0)	0.90
	PCB167	9.3	8.7	0.06	1.0	2.0(1.0-3.9)	1.4(0.7-2.9)	1.9(0.9-3.9)	0.24
	PCB180	147	152	0.80	1.0	1.1(0.6-2.0)	1.1(0.6-2.2)	1.2(0.6-2.2)	0.67
	All PCBs ⁴⁾				1.0	1.1(0.6-2.2)	1.1(0.6-2.2)	1.2(0.6-2.2)	0.72
	Estrogenic compounds ⁵⁾				1.0	1.1(0.6-2.1)	0.9(0.4-1.7)	1.1(0.6-2.2)	0.90
	Antiestrogenic compounds ⁶⁾				1.0	1.7(0.9-3.3)	1.4(0.7-2.8)	1.5(0.7-3.0)	0.48

Compounds with no known
hormonal effect⁷⁾

1.0 1.2(0.6-2.2)

1.4(0.7-2.7)

1.3(0.7-2.4)

0.39

-
- 1) PCB 52, 101, 187, 177, 201.
 - 2) PCB 66, 74, 105, 118, 156, 138.
 - 3) PCB 99, 153, 203, 183.
 - 4) PCB 28, 52, 101, 105, 118, 138, 153, 156, 167, 180.
 - 5) o,p'-DDT, p,p'-DDT, p,p'-DDD, beta-HCH, gamma-HCH, trans-nonachlor, oxychlorane, PCB 28, 52, 101, 153.
 - 6) PCB 105, 118, 156, 167.
 - 7) p,p'-DDE, alfa-HCH, HCB, PCB 138, 180.

3-3. 卵巣がん

〔要旨〕

内分泌かく乱化学物質（ダイオキシンを除く）と卵巣がんに関する疫学研究の現状について文献的考察を行った。国立医学図書館の医学文献データベース PubMed を利用して選択した文献は2000年12月31日までにコホート研究2件、症例対照研究2件、エコロジカル研究2件であった。2001年1月1日以降はコホート研究1件、エコロジカル研究2件、症例報告1件が報告されていた。日本人を対象とした研究は1件もなかった。文献的に検討した結果、Diethylstilbestrol については卵巣がんのリスクである可能性は低いと考えられた。Diethylstilbestrol 以外の化学物質と卵巣がんの関連に関する研究はきわめて乏しく、研究の必要がある。

〔研究目的〕

有機塩素系化合物などの化学物質にはエストロゲン様作用があるため、これらの物質の暴露と内分泌関連がんの発生との関連が注目されてきた(2000)。内分泌関連腫瘍である卵巣がんと化学物質に関する疫学研究の現状を把握する目的で、文献レビューを行った。

〔研究方法〕

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、(Ovarian Neoplasms) 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) のキーワードで文献を検索した。候補文献104件の中から、ヒト集団を対象とする疫学研究の原著論文を選択した。さらに必要に応じて、これらの原著論文や、他の総説論文を参考にして論文を選択した。

〔研究結果〕

1. 有機塩素系化合物

PCB や有機塩素系農薬類などの有機塩素系化合物について卵巣がんとの関連を検討した疫学研究は非常に少なかった。

(1) 前向きコホート研究

該当する文献はなかった。

(2) 症例対照研究

Donna ら(1989)は病院の患者と人口対照を利用した症例対照研究で、農業労働者の triazine 確実暴露群で有意なリスクの上昇 (OR: 3.0) を観察している。また、Donna ら(1984)は病院ベースの症例対照研究で農薬暴露と卵巣中皮腫の関係を調べたところ、確実暴露を含む暴露の可能性のある群で有意なリスクの上昇 (OR: 4.38) を観察している。ただし、農薬の種類は不明である。

(3) 横断面研究 (エコロジカル研究を含む)

横断面研究は4件であった。Schreinemacher ら(1999)は米国、ミネソタ州の4つの地域で、

都市・森林地域に対して除草剤の使用が多い農業地域の SRR を算出したが、リスクの上昇はみられなかった。Schreinemacherら(2000)のエコロジカル研究では、米国の3つの州の152の郡について、クロロフェノキシ除草剤で処理する麦の作付け面積別に SRR を算出したが、有意なリスクの上昇は観察しなかった。Hopenhayn-Rich(2002)らのエコロジカル研究では、米国ケンタッキー州の120の郡について、トウモロコシ栽培面積や atrazine 販売量などから計算した atrazine 暴露の程度別に OR を算出し、暴露が大きい地域で有意なリスクの低下を観察している。Koifman(2002)らのエコロジカル研究では、ブラジルの11州における1980年代の農薬販売量と1990年代の卵巣がん死亡率の間には有意な相関性 ($r = 0.71$) を認めている。

2. Diethylstilbestrol

Diethylstilbestrol (DES)と卵巣がんとの関連については、米国でのコホート研究が3件報告されていた。Hooverら(1977)は、一つの病院で Premarin と DES の併用投与経験のある女性21名を後ろ向き研究で調べたところで有意なリスクの上昇 (SIR: 30) がみられたことを報告している。ただし、観察数は3例と少なかった。Bibboら(1978)は RCT のデザインで1951-1952年にDES投与を受けた女性2162名を1976-1977年まで追跡したところ、暴露群の罹患率は0.6%、非暴露群は0.2%であり、統計的には有意な増加ではなかった。Titus-Ernstoffら(2001)は1950年代と1980年代の2つのコホートの7560名を1994年まで追跡したが死亡の増加 (RR: 0.71) は観察しなかった。Blattら(2003)が1件の症例報告をしていた。15歳で卵巣小細胞がんと診断された女性で、本症例の母親は祖母がDESによる治療下での妊娠例であり、DESの経世代的暴露が指摘された。

3. その他の物質

有機塩素系化合物以外の化学物質については報告はみられなかった。

[考察]

DESについてはコホート研究が3件報告されているが、結果は一致しておらず、もっとも大規模な最近の研究ではリスクの上昇がみられていないことから、DESが卵巣がんのリスクである可能性は低いと考えられる。

DES以外の化学物質と卵巣がんの関連を調べた疫学研究は極めて少なかった。研究の種類別ではコホート研究が1件もなく、残留有機塩素系化合物として無視できないPCB、DDT、HCH、HCBなどの物質に関する研究は皆無で、因果関係を評価することは不可能であった。農業や農薬暴露を受ける職業との関連を調べた研究も文献検索からはほとんどなかったが、これについては結果が陰性のために出版されないバイアスも考えられた。

以上のように、DES以外の化学物質と卵巣がんとの関連についての疫学研究の知見は現状では極めて少なかった。しかし、数少ない報告の中で、イタリアでの症例対照研究が農薬やある種の除草剤と卵巣がんリスクとの関連を示唆しており、有機塩素系化合物やその他の化学物質について研究の余地がある。また、日本人における研究は1件もなく、イソフラボンなどの環境要因や遺伝的な差を考慮すると、日本人での研究が必要であると考えられる。

〔結論〕

内分泌かく乱化学物質と卵巣がんについての疫学研究をレビューしたところ、現時点での知見はほとんどなかった。DES については複数のコホート研究の結果が一致しておらず、卵巣がんのリスクである可能性は低いと考えられた。DES 以外の有機塩素系化合物などの化学物質と卵巣がんの関連に関する研究はほとんどなく、両者の因果関係を評価することは不可能であった。この点については信頼性の高い研究デザインを用いた研究の必要性が示唆された。

〔参考文献〕

- Bibbo M, Haenszel WM, Wied GL, Hubby M, Herbst AL. A twenty-five-year follow-up study of women exposed to diethylstilbestrol during pregnancy. *N Engl J Med* 1978;298(14):763-7.
- Cohen I, Altaras M, Jaffe R, Markov S, Corduba M, Ben Aderet N. Ovarian cancer in women given diethylstilboestrol in pregnancy: two case reports. *J Pathol* 1987;152(2):95-7.
- Donna A, Betta PG, Robutti F, Crosignani P, Berrino F, Bellingeri D. Ovarian mesothelial tumors and herbicides: a case-control study. *Carcinogenesis* 1984;5(7):941-2.
- Donna A, Crosignani P, Robutti F, Betta PG, Bocca R, Mariani N, Ferrario F, Fissi R, Berrino F. Triazine herbicides and ovarian epithelial neoplasms. *Scand J Work Environ Health* 1989;15(1):47-53.
- Hoover R, Gray LA, Sr., Fraumeni JF, Jr. Stilboestrol (diethylstilbestrol) and the risk of ovarian cancer. *Lancet* 1977;2(8037):533-4.
- Lazarus KH. Maternal diethylstilboestrol and ovarian malignancy in offspring. *Lancet* 1984;1(8367):53.
- Schmidt G, Fowler WC, Jr. Ovarian cystadenofibromas in three women with antenatal exposure to diethylstilbestrol. *Gynecol Oncol* 1982;14(2):175-84.
- Schreinemachers DM. Cancer mortality in four northern wheat-producing states. *Environ Health Perspect* 2000;108(9):873-81.
- Schreinemachers DM, Creason JP, Garry VF. Cancer mortality in agricultural regions of Minnesota. *Environ Health Perspect* 1999;107(3):205-11.
- Titus-Ernstoff L, Hatch EE, Hoover RN, Palmer J, Greenberg ER, Ricker W, Kaufman R, Noller K, Herbst AL, Colton T, Hartge P. Long-term cancer risk in women given diethylstilbestrol (DES) during pregnancy. *Br J Cancer* 2001;84(1):126-33.

今井田克己, 白井智之. 内分泌攪乱化学物質と発癌. 日本臨床 2000;58(12):2527-2532

Blatt J, Van Le L, Weiner T, Sailer S. Ovarian carcinoma in an adolescent with transgenerational exposure to diethylstilbestrol. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2003 Aug; 25(8): 635-6.

Koifman S, Koifman RJ, Meyer A. Human reproductive system disturbances and pesticide exposure in Brazil. *Cad Saude Publica.* 2002 Mar-Apr; 18(2): 435-45. Epub 2002

Hopenhayn-Rich C, Stump ML, Browning SR. Regional assessment of atrazine exposure and incidence of breast and ovarian cancers in Kentucky. *Arch Environ Contam Toxicol.* 2002 Jan; 42(1): 127-36.

表 3-3-1 内分泌かく乱化学物質と卵巣癌に関するコホート研究

(2004.10.31まで更新)

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			
					1	2	3	P trend
Hoover, 1977 米国、ケンタッキー州 あるひとつの私立病院で 合成エストロゲンPremarinの経口投与 の経験ある白人女性。 後ろ向き研究	908名 うちDES と併用していた者 は21名。	1939-1969年	DES (Premarinと併用)		O/E=3/0.1, SIR 30 (95%CI: 6.2-87.7)			
Bibbo, 1978 米国 RCT 1951-1952年にDESの投与を 受けた群と受けなかった群	2162名。 曝露群840、 非曝露群806名。 (インタビューできた のは、曝露群693、 非曝露群668名)	1976-77まで追跡	DES	初潮年齢、妊娠回数、 出産児数、閉経年齢、 レセルピン服用歴、 経口避妊薬使用、 エストロゲン療法、 子宮摘出、家族歴、 身長 (曝露非曝露で差なし)	罹患率； 曝露群4 (0.6%)、非曝露群1 (0.2%)			
Titus-Ernstoff, 2001 米国、ボストン Mothers Study cohort (80年代) & Dieckmann Study cohort (50年代)	7560人 (曝露群3844、 非曝露群3716)	1994 までfollow-up	DES	年齢、暦年、 年齢_暦年 (調整) 調査参加時年齢、 年齢、暦年、 BMI、教育、家族歴、 初潮年齢、 経口避妊薬、流産、 最初の出産年齢、 妊娠、閉経年齢、 ホルモン療法、 子宮摘出、喫煙歴 (流産が曝露群で多いなど)	死亡相対危険度 (95%CI) 0.71 (0.28-1.75)			

表 3-3-2 内分泌かく乱化学物質と卵巣癌に関する症例対照研究

(2004.10.31まで更新)

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	P trend	
Donna, 1984 イタリア アレクサンドリア 病院ベース 60/127	農薬									
						卵巣中皮腫				
					1.00	曝露確実+可能性あり; 4.38 (1.90-16.07)				
					1.00	曝露可能性あり; 2.20 (0.77-6.32)				
Donna, 1989 イタリア アレクサンドリア省 20-69歳女性 病院患者 対照は人口対照 65/137	triazine		全対象者 農業労働者に限定			たぶん曝露	確実曝露			
					1.00	1.6 (0.8-3.0)	2.3 (0.9-5.7)			
					1.00	2.1 (0.8-5.2)	3.0 (1.1-8.5)			
Glinda S, 2004 米国 ワシントン州 18-74歳女性 Cancer Surveillance Program登録者 対照は20% HCF (Health Care Financing Administration)80%地域 人口ベース 356/424	phenolphthalein		含有緩下剤服用			上皮性卵巣がん 曝露なし				0.9
					1.00	1.1 (0.75-1.5)				

表 3-3-3 内分泌かく乱化学物質と卵巣癌に関するエコロジカル研究

(2004.10.31まで更新)

地域・対象者数	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(低)	2	3	4(高)	P trend
Schreinemacher, 1999 米国 ミネソタミ州の4地域 1980-1989 白人	ethylenebisdithiocarbamates などの除草剤(?)				SRR (95%CI) (都市、森林地域と比較) 第一地域: (とうもろこし、大豆地域) 0.84 (0.76-0.92) 第二地域: (小麦、とうもろこし、大豆地域) 0.65 (0.52-0.82) 第三地域: (ポテト、小麦、テンサイ地域。除草剤使用が多い) 0.89 (0.72-1.10)				
Schreinemacher, 2000 米国 白人 クロロフェノキシ除草剤で処理する spring wheat/durum wheatを生産 するミネソタ、ノースダコタ、 サウスダコタ、モンタナ州。 計152の郡 1980-1989 エコロジカル研究	クロロフェノキシ除草剤				SRR(95%CI) (郡の小麦作付け面積<23000エーカーに対して) 23000-110999エーカー; 0.91 (0.78-1.07) 111000エーカー以上; 1.06 (0.90-1.25)				
Hopenhayn-Rich, 2002 米国 ケンタッキー州の120の郡 人口370万人 白人95% 1993-1997年のデータ。 エコロジカル研究	atrazine 曝露指標は公共水道水測定値、トウモロコシ栽培面積、アトラジン販売量から計算したscore。				曝露カテゴリ別罹患調整OR (95%CI) (reference categoryはlow群) Total score 1.00 1.01(0.83-1.21) 0.77(0.66-0.90) 0.76(0.65-0.88) アトラジン販売量score 1.00 1.06(0.92-1.22) 0.86 (0.73-1.01) 0.80(0.67-0.96) トウモロコシ栽培面積 1.00 0.95(0.82-1.10) 0.83 (0.71-0.97) 0.76(0.64-0.90) 公共水道水測定値 1.00 0.98(0.85-1.14) 0.90 (0.78-1.04) 0.85(0.73-0.98)				
Koifman, 2002 ブラジル ブラジルの11州 1996-1998年のデータ エコロジカル研究	農薬				相関係数(95%CI) (1985年の農薬販売量と1990年代の卵巣癌死亡率) 0.71 (-0.14-0.85)				