

2-2. 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になり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）の発生に關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 2-2 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

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	
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	0.6(0.2-1.6)	1.8(0.7-4.4)			
	Tatal 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)								
スウェーデン 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 effect ⁷⁾				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.

2-3. 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の中にはエストロゲン様作用があるものがあるため、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的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違を考慮すると、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

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 2-3-1 内分泌かく乱化学物質と卵巣癌に関するコホート研究

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 2-3-2 内分泌かく乱化学物質と卵巣癌に関する症例対照研究

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 米國 ロス・アンゼルス 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				
					1.00	1.1 (0.75-1.5)				0.9

表 2-3-3 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

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、 サースダコタ、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の群 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)				

2-4. 前立腺がん

〔要旨〕

内分泌かく乱化学物質（ダイオキシンを除く）と前立腺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。米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13件で、コホート研究7件、症例対照研究3件、エコロジカル研究3件であった。2001年1月1日以降はコホート研究3件、コホート内症例対照研究3件、症例対照研究3件、エコロジカル研究2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、アトラジンとの関連は2つのコホート研究の結果が一致しておらず、関連性について判断できなかった。有機塩素系化合物と前立腺がんとの関連に関する疫学研究が報告されていたが、数は少なく両者の因果関係を現時点で評価することは不可能であった。農薬暴露による前立腺がんリスクの増加が示唆されたが、有機塩素系農薬など特定の物質に関する評価は不可能であった。有機塩素系化合物以外の内分泌かく乱化学物質と前立腺がんの関連に関する研究もきわめて乏しく、内分泌かく乱化学物質と前立腺がんに関する疫学研究の必要がある。

〔研究目的〕

有機塩素系化合物などの化学物質の中にはエストロゲン受容体、アンドロゲン受容体に親和性が認められるものがあるため、これらの物質の暴露と内分泌関連がんとの関連が注目されてきた。動物実験ではラットでテストステロンによる前立腺がんの発生が報告されている。これら化学物質と前立腺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、(Prostatic 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、2004年10月31日までの文献を検索した。候補文献1347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。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

有機塩素系化合物について前立腺がんとの関連を検討した研究は、2000年12月31日まではクロロフェノキシ除草剤に関する2件のみであったが、2001年1月1日から2004年10月31日までの間に新たに8件の報告があった（ただし、同じ研究調査対象者での重複あり）。

(1) コホート研究

Saracciら(1991)による10ヶ国約18000人のコホートを利用した後ろ向きコホート研究では、2,4-Tなどのクロロフェノキシ除草剤暴露者で有意なSMRの上昇はみられなかった(SMR:111, 95%CI: 75-158)。

McLennanら(2002)による米国ルイジアナ州のアトラジン及びトリアジン系除草剤製造工場従業員2045名の後ろ向きコホート研究では、現在従事者で有意なSIRの上昇がみられた(SIR: 300,

95%CI: 110-652)。

Alavanja ら(2003)による米国ノースカロライナ州及びアイオワ州の AHS(農業健康調査)における男性農薬散布者 55332 名のコホート研究では、アトラジンを含めて有機塩素系化合物暴露による有意な SIR の上昇はみられなかった。

Rusiecki ら(2004)による AHS(農業健康調査)における男性農薬散布者 55942 名のコホート研究では、アトラジン暴露による有意な SIR の上昇はみられなかった。

(2) コホート内症例対照研究

Charles ら(2003)による米国の 5 つの電気事業会社の従業員のコホート内症例対照研究では、PCB 暴露 (2128 時間以上) によるリスクの上昇はみられなかった (OR: 1.47, 95%CI: 0.97-2.24)。

Mills ら(2003)による米国カリフォルニア州の農業労働組合員のコホート内症例対照研究では、Heptachlor 暴露 (OR: 2.37, 95%CI: 1.22-4.61) と Lindane 暴露 (OR: 2.01, 95%CI: 1.12-3.60) でリスクの上昇がみられた。量反応関係もみられた。他の有機塩素系化合物暴露による有意な OR の上昇はみられなかった。

Hessel ら(2004)による米国ルイジアナのアトラジン製造工場のコホート内症例対照研究では、PSA テストを 1 回以上受けた者では、暴露による OR の上昇はみられなかった。

(3) 症例対照研究

Settimi ら(2001)によるイタリアの 5 カ所の農村地域での病院ベースの研究では、有機塩素系農薬暴露 (OR: 2.5, 95%CI: 1.4-4.2)、DDT 暴露 (OR: 2.1, 95%CI: 1.4-4.2)、Dicofol+Tetradifon 暴露 (OR: 2.1, 95%CI: 1.2-3.8) で OR の上昇がみられた。

Ritchie ら(2003)による米国アイオワでの病院ベースの症例対照研究では、PCB、DDE などの有機塩素系化合物の暴露による OR の上昇はみられなかった。

(4) 横断面研究 (エコロジカル研究を含む)

Schreinemacher ら(1999)のエコロジカル研究ではクロロフェノキシ除草剤を使用する小麦の作付け面積が大きい地域で有意な SRR の上昇がみられている (SRR: 1.24, 95%CI: 1.14-1.36)。

2. Diethylstilbestrol

Diethylstilbestrol (DES)暴露と前立腺がんとの関連についての文献はなかった。

3. 農薬暴露者、農業従事者

農薬の種類を特定しない農薬暴露、あるいは職業としての農業と前立腺がんに関する疫学研究の文献は 2000 年 12 月 31 日までは 11 件 (コホート研究 6 件、症例対照研究 3 件) であった。2001 年 1 月 1 日から 2004 年 10 月 31 日までの間に新たにコホート研究 1 件、症例対照研究 2 件、横断面研究 2 件、メタ分析 2 件の報告があった。

(1) コホート研究

Morrison ら(1993)のカナダでの農場経営者約 14 万人を対象とした後ろ向きコホート研究では除草剤を散布する者の死亡率比は 1.19 (95%CI: 0.98-1.45) であった。

Dich ら(1998)のスウェーデンでの農薬散布者約 2 万人を対象とした後ろ向きコホート研究では SIR は 1.13 (95%CI: 1.02-1.24) であった。この研究の農薬は主に DDT、lindane などであると記載されている。

Fleming ら(1999)の米国での農場経営者約 3.3 万人を対象とした前向きコホート研究では SIR は 2.48 (95%CI: 1.57-3.72) であった。

Sharma-Wagner ら(2000)はスウェーデンのがん環境登録 (Cancer-Environment Registry) を利用

して同国の産業及び職業別の SIR を求めている。その結果、前立腺がんの SIR は、農業及び家畜育成業では 1.07 (95%CI: 1.02-1.08)、農夫・森林官・庭師では 1.07 (95%CI: 1.04-1.10) といずれも小さいが有意な増加がであったと報告されている。

Alavanja ら(2003)による米国ノースカロライナ州及びアイオワ州の AHS(農業健康調査)における男性農薬散布者 55332 名のコホート研究では、農薬散布者の SIR の上昇がみられた (SIR: 1.14, 95%CI: 1.05-1.24)。

(2) 症例対照研究

van der Gulden ら(1995)のオランダでの研究では、農薬使用で有意なリスクの増加はみられていない (OR: 1.47)。

Krstev ら(1998)の米国での研究では農夫で有意なリスクの上昇がみられている (OR: 2.17)。

Settimiv ら(2001)によるイタリアの 5 カ所の農村地域での病院ベースでの研究では、農業従事 (OR: 1.4, 95%CI: 1.0-2.1) と農薬使用 (OR: 1.7, 95%CI: 1.2-2.6) で有意なリスクの上昇がみられている。Settimi ら(2003)による別の報告では、農業従事の OR は 1.4 (95%CI: 0.9-2.0)となっている。

このような農業あるいは農薬使用と前立腺がんに関する研究では農薬の種類や暴露量、他の暴露物質などについては詳しくは調べられていないものがほとんどである。

(3) 横断面研究 (エコロジカル研究を含む)

Wilkinson ら(1997)が英国の農薬工場の周辺の住民の O/E 比が有意に高いことを報告している (1.10, 95%CI: 1.02-1.18)。

Koifman ら(2002)は、ブラジルの 11 州について、1985 年の農薬販売量と 1996-1998 年の前立腺がん死亡率の相関をみたが、関連はなかった ($r=0.67$, 95%CI: -0.20-0.83)。

ただし、いずれも暴露物質や暴露の程度ははっきりしていない。

(4) メタ分析

Van Maele-Fabry ら(2003)は、農業従事者に関する 22 の研究 (コホート研究 11、PMR 研究 4、症例対照研究 7) の 25 の推定値を利用して、農業従事者の meta-rate ratio 推定値を算出したところ、1.13 (1.04-1.22)と有意にリスクの上昇がみられた。

4. その他の物質

有機塩素系農薬類以外については、Schreinemacher ら(1999)が米国において、都市・森林地区と比較して ethylenebisdithiocarbamates などの除草剤の使用が多い農業地域の SRR が有意に高いことを報告している (1.12, 95%CI: 1.00-1.26)。ただし、暴露物質や暴露状況ははっきりしていない。

Janssens ら(2001)は、ベルギーの地方自治体 589 カ所について、1998 年の作物栽培及び殺虫剤使用量と 1985-1994 年の死亡率統計の相関をみたところ、枯草剤使用量と死亡率 ($P=0.01$)、成長調整剤使用量と死亡率 ($P=0.02$) に関連がみられた。他の種類の殺虫剤については、関連はなかった。

アルキルフェノール類、ビスフェノール A などについての報告はなかった。

〔考察〕

有機塩素系化合物についての研究については、2001 年 1 月 1 日以降に報告がみられた。アトラジンについては、農業従事者のコホート研究でリスクの上昇がみられていない。工場労働者についてのコホート研究ではリスクの上昇が観察されたが、その後、PSA テスト受診を考慮す

ると有意なリスクの上昇はみられていない。PCBについては、コホート内症例対照研究と症例対照研究で有意なリスクの上昇はみられていない。コホート内症例対照研究と症例対照研究で Heptachlor、Lindane、DDE などの有意なリスクの上昇がみられているが、報告は少なく、暴露との関連は判断できない。残留有機塩素系化合物について物質を特定した研究の必要性がある。

農業や農薬暴露と前立腺がんの関連に関しては、2000年12月31日以前の文献では、5つの前向きコホート研究（2つの文献は同じコホート）のうち、3つで有意なリスクの上昇、1つの研究では95%信頼区間下限がほとんど1.00、残りの1つの研究では統計的な解析が行われていなかった。SIRの大きさは、およそ1.1-2.5程度と大きくはないが、農薬散布者では一貫してリスクの上昇が観察されている。2001年1月1日以降の文献でも、症例対照研究が1件（文献は2つ）あり、同様の結果であった。ただし、農薬の種類などは不明であり、暴露評価も不明な点が多い。Keller-Byrneら(1997)の農業と前立腺がんに関する研究のメタ分析では、24の研究から評価した相対危険度は1.12 (95%CI: 1.01-1.24)、13の後ろ向き研究を総合すると1.29

(1.10-1.51)、11のSMRを報告している研究を総合すると0.93 (0.77-1.11)と報告されている。Van Maele-Fabryらによるメタ分析の結果も同様であった。農業従事者における暴露は農薬散布者における暴露よりも小さいことが考えられるため、これらの結果を考慮すると、農薬を暴露する職種のリスクは小さいが上昇している可能性が高い。ただし、他の要因の関与も否定できず、特定の農薬についてのリスクも判断できない。

また、有機塩素系化合物以外の物質についての報告はなかったが、そのような物質の中にはビスフェノールAなどのようにアンドロゲン様の作用を持つものもあり、前立腺がんリスクとの関連の評価が必要である。

子宮内でのDES暴露と前立腺がんに関する文献は1件もなかった。DES暴露とがん罹患について男児を追跡した研究は精巣がんについてはあるが、前立腺がんについては発症年齢が高いために報告されていないことも考えられた。

以上のように、内分泌かく乱化学物質と前立腺がんとの関連についての疫学研究的知見は増えているが、結果は一致しておらず、因果関係の評価することは不可能であった。また、日本人での研究はなかった。今後、化学物質と前立腺がんとの関連についてわが国でも研究を行う必要がある。

〔結論〕

内分泌かく乱化学物質と前立腺がんについての疫学研究的知見を2004年10月31日までレビューしたところ、アトラジンとの関連は2つのコホート研究の結果が一致しておらず、関連性について判断できなかった。有機塩素系化合物と前立腺がんとの関連に関する疫学研究的知見が報告されていたが、数は少なく両者の因果関係を現時点で評価することは不可能であった。有機塩素系化合物以外の化学物質についての報告はなかった。また、日本人での研究はなかった。この点について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〕

Alavanja MC, Samanic C, Dosemeci M, Lubin J, Tarone R, Lynch CF, Knott C, Thomas K, Hoppin JA, Barker J, Coble J, Sandler DP, Blair A. Use of agricultural pesticides and prostate cancer risk in the Agricultural Health Study cohort. *Am J Epidemiol* 2003;157:800-14.

Charles LE, Loomis D, Shy CM, Newman B, Millikan R, Nylander-French LA, Couper D.

Electromagnetic fields, polychlorinated biphenyls, and prostate cancer mortality in electric utility workers. *Am J Epidemiol* 2003;157:683-91.

Checkoway H, DiFerdinando G, Hulka BS, Mickey DD. Medical, life-style, and occupational risk factors for prostate cancer. *Prostate* 1987;10(1):79-88.

Dich J, Wiklund K. Prostate cancer in pesticide applicators in Swedish agriculture. *Prostate* 1998;34(2):100-12.

Fleming LE, Bean JA, Rudolph M, Hamilton K. Cancer incidence in a cohort of licensed pesticide applicators in Florida. *J Occup Environ Med* 1999;41(4):279-88.

Fleming LE, Bean JA, Rudolph M, Hamilton K. Mortality in a cohort of licensed pesticide applicators in Florida. *Occup Environ Med* 1999;56(1):14-21.

Hessel PA, Kalmes R, Smith TJ, Lau E, Mink PJ, Mandel J. A nested case-control study of prostate cancer and atrazine exposure. *J Occup Environ Med*. 2004;46:379-85.

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;10:459-67.

Keller-Byrne JE, Khuder SA, Schaub EA. Meta-analyses of prostate cancer and farming. *Am J Ind Med* 1997;31(5):580-6.

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

Krstev S, Baris D, Stewart P, Dosemeci M, Swanson GM, Greenberg RS, Schoenberg JB, Schwartz AG, Liff JM, Hayes RB. Occupational risk factors and prostate cancer in U.S. blacks and whites. *Am J Ind Med* 1998;34(5):421-30.

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;44:1048-58.

Mills PK, Yang R. Prostate cancer risk in California farm workers. *J Occup Environ Med* 2003 ;45:249-58.

Morrison H, Savitz D, Semenciw R, Hulka B, Mao Y, Morison D, Wigle D. Farming and prostate cancer mortality. *Am J Epidemiol* 1993;137(3):270-80.

Ritchie JM, Vial SL, Fuortes LJ, Guo H, Reedy VE, Smith EM. Organochlorines and risk of prostate cancer. *J Occup Environ Med* 2003;45:692-702.

Rusiecki JA, De Roos A, Lee WJ, Dosemeci M, Lubin JH, Hoppin JA, Blair A, Alavanja MC. Cancer incidence among pesticide applicators exposed to atrazine in the Agricultural Health Study. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1375-82.

Saracci R, Kogevinas M, Bertazzi PA, Bueno de Mesquita BH, Coggon D, Green LM, Kauppinen T, L'Abbe KA, Littorin M, Lynge E, et al. Cancer mortality in workers exposed to chlorophenoxy herbicides and chlorophenols. *Lancet* 1991;338(8774):1027-32.

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;14:339-47.

Settimi L, Masina A, Andrion A, Axelson O. Prostate cancer and exposure to pesticides in agricultural settings. *Int J Cancer*. 2003;104:458-61.

Schreinemachers DM, Creason JP, Garry VF. Cancer mortality in agricultural regions of Minnesota. *Environ Health Perspect* 1999;107(3):205-11.

Sharma-Wagner S, Chokkalingam AP, Malker HS, Stone BJ, McLaughlin JK, Hsing AW. Occupation and prostate cancer risk in Sweden. *J Occup Environ Med* 2000;42(5):517-25.

van der Gulden JW, Kolk JJ, Verbeek AL. Work environment and prostate cancer risk. *Prostate* 1995;27(5):250-7.

Van Maele-Fabry G, Willems JL. Occupation related pesticide exposure and cancer of the prostate: a meta-analysis. *Occup Environ Med* 2003;63:4-42.

Wiklund K, Holm LE. Trends in cancer risks among Swedish agricultural workers. *J Natl Cancer Inst* 1986;77(3):657-64.

Wilkinson P, Thakrar B, Shaddick G, Stevenson S, Pattenden S, Landon M, Grundy C, Elliott P. Cancer incidence and mortality around the Pan Britannica Industries pesticide factory, Waltham Abbey. *Occup Environ Med* 1997;54(2):101-7.

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.

表 2-4-1 内分泌かく乱化学物質と前立腺癌に関するコホート研究

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	カテゴリ毎の相対危険度、SMR/SIRなど						
					1	2	3	4	5	6	P trend
Wklund, 1986 スウェーデン 農業従事者 1981-1940年に生まれた者	農業従事者2544 対照コホート1725845名 1725845名	1961-1979年	農業従事者			0.90 (1961-1967) 0.93 (1967-1973) 1.01 (1974-1979)					経年変化傾向有意 (P<0.01)。
Saracci R, 1991 オーストラリア、オーストリア、カナダ、 デンマーク、フィンランド、イタリア、 オランダ、ニュージーランド、 スウェーデン、英国の複数の コホートを併用。 後ろ向き研究	18390名 (16863男性、 1527女性) 曝露群13482、 たぶん曝露群416、 非曝露群3951、 不明群541名	1955-1988 (各コホートによ 異なる)	クロロフェノキシ 除草剤 (2,4-T、 2,4,5-T、 2,4,5-TCP、 2,4,6-TCP、 2,4-DCP、 2,4-DP、2,4-DB、 2,3,4,6-TeCP、 MCPA、MCPB、 MCPP、PCP、 PBA)			SMR (95%CI) (観察死亡数) 曝露群 : 111 (75-158) (30) たぶん曝露群 : 0 (0-671) (0) 非曝露群 : 40 (5-143) (2) 不明群 : 217 (6-1211) (1)					
Morrison, 1993 カナダ 45歳以上農場経営者 後ろ向き研究	145383名	1971-1987年	除草剤	年齢、暦年(調整)		除草剤散布面積 (250エーカー以上対0エーカー) 死亡率RR : 1.19 (0.98-1.45)					
Dich, 1998 スウェーデン 1965-1976年に資格をとった 資格をもつ農薬散布者 後ろ向き研究	20025名。	1991年まで	農薬 (主にDDT、 lindane、 pentachlorophenol) phenoxy酢酸除草剤	資格をとった年、 誕生年、地域 (以上を考慮)		SIR 1.13 (1.02-1.24)					
Fleming, 1999 米国、フロリダ 資格をもつ農薬散布者	33658名 (男性30155、 女性3503)	1975-1993年	農薬散布者	年齢、暦年(調整)		SIR (95%CI) 全体 : 2.48 (1.57-3.72)(観察数; 23) 私用散布者 : 2.37 (1.33-3.91)(観察数; 15) 商用公用散布者 : 2.72 (1.17-5.36) (観察数; 8)					
Fleming, 1999 米国、フロリダ 資格をもつ農薬散布者	33658名 (男性30155)	1975-1990年	農薬散布者	年齢、暦年(調整)		SMR (95%CI) 2.38 (1.83-3.04)(観察数; 64)					
Sharma-Wagner, 2000 スウェーデン Swedish Cancer-Environment Registry 全国内		1961-1979年	農薬	年齢、地域 (調整)		SIR (95%CI) 農業および家畜育成業1.07 (1.02-1.08) (n=6080) 農夫、森林官、庭師1.07 (1.04-1.10) (n=5219)					
MacLennan, 2002 米国、ルイジアナ州 アトラジンおよびトリアジン系除草剤 製造工場従業員。 平均勤務期間10.6年 後ろ向き研究	2045名	1985-1997年	除草剤 (アトラジンおよび トリアジン系)	なし		I/E 11/6.3 SIR (95%CI) 100 175 (87-312) 現在従事者 100 300 (110-652)					

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	カテゴリ毎の相対危険度、SMR/SIRなど						P trend
					1	2	3	4	5	6	
					契約従業員または休業中						
					100 116 (38-271)						
Alavanja, 2003					SIR (95%CI)						
米国、ノースカロライナ州、アイオワ州	55332名	登録時	農薬散布者	年齢、家族歴	1.14 (1.05-1.24)						
AHS(農業健康調査)コホート研究		(1993-1997年)	Alachlor		1 0.91 (0.70-1.18)	1.11 (0.85-1.45)	1.35 (0.95-1.92)	0.70 (0.44-1.12)	0.77 (0.48-1.26)	0.52	
男性農薬散布者55332名		-1999年	Atrazine		1 1.02 (0.79-1.31)	0.91 (0.71-1.18)	0.89 (0.65-1.23)	0.82 (0.54-1.25)	0.97 (0.63-1.48)	0.34	
			Carbofuran		1 1.29 (0.95-1.74)	1.93 (1.42-2.62)	1.00 (0.66-1.51)	0.68 (0.38-1.23)	1.01 (0.58-1.77)	0.23	
			Chlorpyrifos		1 0.95 (0.70-1.30)	1.04 (0.75-1.42)	0.89 (0.58-1.36)	0.64 (0.35-1.18)	0.73 (0.41-1.31)	0.23	
			Permethrin		1 1.30 (0.76-2.24)	2.31 (1.38-3.87)	1.11 (0.54-2.25)	1.73 (0.63-4.75)	0.74 (0.24-2.33)	0.63	
			Aldrin		1 1.44 (0.98-2.11)	1.12 (0.76-1.66)	1.56 (0.92-2.64)	0.87 (0.38-1.99)	1.38 (0.60-3.19)	0.7	
			DD		1 1.18 (0.84-1.66)	1.17 (0.81-1.69)	0.76 (0.46-1.27)	1.38 (0.71-2.68)	1.14 (0.59-2.21)	0.89	
			Heptachlor		1 1.08 (0.67-1.74)	0.86 (0.53-1.41)	1.00 (0.51-1.98)	0.64 (0.20-2.03)	0.66 (0.21-2.09)	0.41	
			臭化メチル		1 1.01 (0.66-1.56)	0.76 (0.47-1.25)	0.70 (0.38-1.28)	2.73 (1.18-6.33)	3.47 (1.37-8.76)	0.004	
			Captan		1 1.07 (0.50-2.30)	1.09 (0.48-2.48)	1.89 (0.58-6.12)	0.95 (0.23-3.93)	2.79 (0.35-22.1)	0.11	
Rusiecki, 2004					SIR (95%CI)						
米国、アイオワ州とノースカロライナ州	53943名	1993-1997	アトラジン	年齢、性別、飲酒、	曝露期間での曝露評価						
農薬散布者コホート (53943名)		(質問票調査)		農場の場所、喫煙、	1 0.89 (0.66-1.21)	0.75 (0.56-1.03)	0.88 (0.63-1.23)				0.26
68% (36513名) がアトラジン曝露歴有り		-2001		教育歴、家族歴、州、	曝露強度を考慮した曝露期間での曝露評価						
				アトラジンと関連する	1 1.03 (0.76-1.41)	0.86 (0.62-1.20)	0.89 (0.63-1.25)				0.35
				10種の農薬の使用							

表 2-4-2 内分泌かく乱化学物質と前立腺癌に関するコホート内症例対照研究

地域・対象者数 (症例/対照)	化合物	血清での検出率		血清レベルの比較			カテゴリ毎のオッズ比						
		症例	対照	P値	症例	対照	P値	1.00	2	3	4	P trend	
Charles, 2003 米国 5つの電気事業会社 1987~1994年時点の 現従業員と元従業員。 1988年以降フォロー 症例387 対照1935 44~92歳 白人91% 上層ブルーカラー階級44.5%	PCB (2821時間以上の曝露)							1.47 (0.97-2.24)					
Mills, 2003 米国カリフォルニア州 農業労働組合員 ヒスパニック系 1987-1999年に 診断された症例222 (平均年齢70歳) 対照1110	Chlorothalonil Diazinon Dichlorvos Dichloropropene Dicofol Heptachlor Lindane Malathion Mancozeb Maneb 臭化メチル Propagarrite Propoxur Propyzamide Simazine Trifluralin							1.00	1.04 (0.69-1.56)	1.11 (0.65-1.89)	1.12 (0.58-2.15)		0.71
								1.00	0.89 (0.58-1.36)	0.51 (0.29-0.91)	0.64 (0.33-1.26)		0.56
								1.00	1.38 (0.91-2.10)	1.15 (0.71-1.87)	1.64 (0.97-2.78)		0.21
								1.00	1.08 (0.72-1.62)	0.85 (0.51-1.42)	0.73 (0.39-1.35)		0.67
								1.00	0.86 (0.57-1.29)	1.04 (0.64-1.67)	1.09 (0.65-1.83)		0.84
								1.00	1.13 (0.73-1.73)	2.07 (1.21-3.54)	2.01 (1.12-3.60)		0.003
								1.00	1.14 (0.45-1.77)	1.86 (1.10-3.17)	2.37 (1.22-4.61)		0.003
								1.00	0.93 (0.62-1.39)	1.01 (0.61-1.67)	1.04 (0.59-1.85)		0.89
								1.00	0.91 (0.60-1.38)	0.92 (0.54-1.55)	1.10 (0.62-1.97)		0.89
								1.00	1.03 (0.68-1.55)	1.01 (0.61-1.68)	0.77 (0.41-1.42)		0.58
								1.00	1.17 (0.77-1.79)	1.20 (0.66-2.18)	1.59 (0.77-3.30)		0.25
								1.00	0.79 (0.52-1.21)	0.92 (0.56-1.49)	1.14 (0.71-1.83)		0.68
								1.00	1.01 (0.66-1.53)	0.99 (0.60-1.64)	1.49 (0.88-2.52)		0.15
								1.00	0.73 (0.49-1.09)	0.69 (0.43-1.12)	0.54 (0.30-0.97)		0.07
								1.00	1.52 (1.00-2.34)	1.56 (0.92-2.66)	1.81 (0.93-3.53)		0.03
								1.00	0.98 (0.66-1.46)	0.93 (0.59-1.48)	0.77 (0.43-1.37)		0.36
Hessei, 2004 米国 オリジナルコホートは、 ルイジアナの アトラジン製造工場の コホート (2045名) 本研究は、そのうち 医療記録がある company workerに限った。 症例12 対照130	atrazine								全員 (症例12、対照130) のOR				
								1.00	平均曝露 (連続量) : 0.87 (0.46-1.30)				
								1.00	曝露期間 (連続量) : 1.30 (1.06-1.66)				
								1.00	累積曝露 (連続量) : 1.01 (0.95-1.07)				
								1回以上PSAテストを受けた者 (症例10、対照48) のOR					
								1.00	平均曝露 (連続量) : 0.82 (0.36-1.47)				
								1.00	曝露期間 (連続量) : 0.96 (0.71-1.30)				
								1.00	累積曝露 (連続量) : 0.98 (0.91-1.05)				

表 2-4-3 内分泌かく乱化学物質と前立腺癌に関する症例対照研究

地域・対象者数 (症例/対照)	化合物	血清での検出率			血清レベルの比較			カテゴリ毎のオッズ比						
		症例	対照	P値	症例	対照	P値	1.00	2	3	4	5	P trend	
Checkoway, 1987 米国、ノースカロライナ 白人、黒人 対照は 良性前立腺肥大。 病院ベース 40/64	農薬、除草剤													
									農薬曝露：症例12.5%、対照7.8% 除草剤曝露：症例10.0%、対照6.3% 農業職業歴：症例75.0%、対照37.5% (統計学的検定されていない)					
van der Gulden, 1995 オランダ 人口ベース 345/1346	農薬				平均農薬使用 (日/年) 11.400	7.500	0.03	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00		
									農業：0.85 (0.57-1.25) 農夫：0.78 (0.51-1.18) 農場労働者：2.74 (0.94-7.98) 農薬：0.84 (0.63-1.13) (時々および頻繁使用)、1.47 (0.88-2.46) (頻繁使用)					
Krstev, 1998 米国 アトランタ、ジョージア、 デトロイト、ミシガン、 ニュージャージー 白人、黒人 人口ベース 症例981 (黒人479、白人502) 対照1315 (黒人594、白人721)	農業													
									農夫： 1.00 全体：2.17 (1.18-3.98) 1.00 黒人：1.97 (0.91-4.25)、白人：2.71 (1.00-7.38) 農場経営者： 1.00 全体：1.63 (1.04-2.54) 1.00 黒人：1.59 (0.90-2.80)、白人：1.90 (0.91-3.95)					
Settimi, 2001 イタリア 5カ所の農村地域 病院ベース 1990-1992年 症例140 対照897	農業従事 農薬													
									非農業 1.00 1.4 (1.0-2.1) 1.00 1.4 (0.4-4.9) 1.3 (0.6-2.5) 1.5 (1.0-2.1) (農業従事期間別) 非農業 農薬使用 1.00 1.7 (1.2-2.6) 非農業 農薬非使用 1.00 1.1 (0.5-2.2) 1.3 (0.5-2.9) 1.9 (1.2-2.9) (農薬使用期間別)					
Settimi, 2003 イタリア 5カ所の農村地域 病院ベース 1990-1992年 症例124(平均66.1歳) 対照659(平均64.1歳)	農業従事 Carbamates 有機塩素系農薬 DDT Dicofol & Tetradifon Dithiocarbamates Ziram													
									1.00 1.4 (0.9-2.0) 1.00 1.2 (0.4-2.4) 1.00 2.5 (1.4-4.2) 1.00 2.1 (1.2-3.8) 1.00 2.8 (1.5-5.0) 1.00 1.0 (0.6-1.7) 1.00 1.2 (0.5-3.0)					

地域・対象者数 (症例/対照)	化合物	血清での検出率			血清レベルの比較			カテゴリ毎のオッズ比						
		症例 (%)	対照 (%)	P値	症例	対照	P値	1.00	2	3	4	5	P trend	
Ritchie, 2003					血清中中央値 ($\mu\text{g/g}$ 脂肪)									
米國、アイオワ	β -HCH	14	15	0.82										
白人98-99%	p,p'-DDE	100	99	0.99	0.290	0.270	0.68	1.00	0.72 (0.31-1.71)	1.08 (0.47-2.50)				
病院ベース	p,p'-DDT	0	2	0.53										
症例58(47~85歳)	dieldrin	29	38	0.25				1.00	0.97 (0.40-2.36)	0.28 (0.09-0.88)				
対照99(44~85歳)	heptachlor epoxide	24	34	0.18				1.00	0.58 (0.21-1.64)	0.33 (0.10-1.03)				
	HCB	5	4	0.71										
	trans-nonachlor	98	88	0.03	0.033	0.033	0.38	1.00	1.96 (0.83-4.66)	1.18 (0.45-3.08)				
	oxychlorodane	91	82	0.10	0.027	0.026	0.58	1.00	3.11 (1.27-7.63)	1.23 (0.42-3.55)				
	PCB18	2	0	0.37										
	PCB28	2	1	0.99										
	PCB99	12	11	0.86										
	PCB118	7	6	0.99										
	PCB138	0	1	0.99										
	PCB146	0	1	0.99										
	PCB153	88	84	0.48	0.040	0.033	0.41	1.00	1.76 (0.76-4.07)	0.98 (0.37-2.59)				
	PCB170	4	5	0.99										
	PCB180	54	38	0.07	0.022	0.009	0.10	1.00	3.13 (1.33-7.34)	1.47 (0.58-3.73)				
	PCB187	10	7	0.55										
	PCB194	5	7	0.75										
	PCB201	0	1	0.99										
	総PCB				0.055	0.042	0.18	1.00	1.36 (0.56-3.32)	1.67 (0.66-4.22)				

表 2-4-4 内分泌かく乱化学物質と前立腺癌に関するエコロジカル研究

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	
Wilkinson, 1997 英国 農業工場の周りの住民 地域のがん罹患数・死亡数	農薬					O/E 1.37 (95%CI: 0.89-2.02) (0-1km圏) O/E 1.10 (95%CI: 1.02-1.18) (0-7.5km圏)				
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) 1.00 (0.94-1.06) 第二地域: (小麦、とうもろこし、大豆地域) 0.99 (0.89-1.11) 第三地域: (ポテト、小麦、テンサイ地域。除草剤使用が多い) 1.12 (1.00-1.26)				
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、 サースダコタ、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; 1.10 (1.01-1.20) 111000エーカー以上; 1.24 (1.14-1.36)				
Janssens, 2001 ベルギー 地方自治体(589カ所) 1998年の作物栽培、殺虫剤使用量 1985-1994年の死亡率統計	農薬					枯草剤使用量と死亡率に関連あり (P=0.01) 成長調整剤使用量と死亡率に関連あり (P=0.02) 他の種類については関連なし				
Koifman, 2002 ブラジルの11州	農薬					1985年の農薬販売量と1996-1998年の前立腺癌死亡率の相関r=0.67 (95%CI: -0.20-0.83)				

表 2-4-5 内分泌かく乱化学物質と前立腺癌に関するメタ分析

地域・対象者数 (症例/対照)	化合物/要因	meta-rate ratio推定値
Van Maele-Fabry, 2003 農業従事者	農薬?	1.13 (1.04-1.22)
22の研究からの25の推定値を利用 (コホート研究11、PMR研究4、症例対照研究7)		
PMR: proportional mortality ratios		