

化が強く関連している可能性があり、一次予防医学という観点から何らかの子宮体がん関連因子を抽出する事は今後必要不可欠と考えられる。

われわれは本研究の一環として2002年11月より食物摂取頻度調査票と日常生活に関するアンケートを実施してきた。栄養素と子宮体がん発症に関する研究報告として、2002年11月から2006年1月までに当教室で手術を施行した133例と宮城県立がんセンターで手術を施行した2例の合計135例のうち、病理組織学的に endometrioid adenocarcinoma と診断され、対照のマッチングが完了している96例を症例とし、192名の対照を含めた合計288人について統計学的に解析を行った結果を報告する。

B. 研究目的

本研究は、子宮体がん症例と、症例の研究登録時の年齢及び居住地をマッチングさせた対照を比較する症例対照研究である。食物摂取頻度調査票と日常生活に関するアンケートにより、栄養素と子宮体がんの発症リスクについて検討することを目的とした。

C. 研究方法

1) 症例の登録

宮城県内に居住する年齢が80歳未満の者で、病理組織学的に手術摘出標本で endometrioid adenocarcinoma と診断された者。

a) 2002年11月～2006年1月までに東北大学医学部附属病院で手術を施行し

た94例。

b) 2005年4月～2005年11月までに宮城県立がんセンターで手術を施行した2例。合計96例。

2) 対照の登録

a) 2002年11月～2006年1月までに東北公済病院健診センター、エスエスサーティー健診センターにて人間ドックを希望受診し、居住地域（県北部地域、仙台市内、県北部地域）、と年齢（±5歳）を各症例とマッチングした192名。

症例96例、対照192名の合計288人の研究対象者に以下の調査を実施した。

3) 日常生活に関するアンケート調査

調査項目：身長、体重、月経歴、妊娠出産歴、授乳歴、経口避妊薬の使用、子宮内避妊具の使用、不妊歴、既往症、年収、学歴、喫煙歴、などについて50項目に及ぶ自己記述式アンケートを施行した。

4) 食物摂取頻度調査票 (FFQ)

再現性と妥当性について検証された食物摂取頻度調査票³⁾を用いて、141の食品項目について摂取頻度を調査した。栄養素はエネルギー、たんぱく質、脂質、炭水化物、カルシウム、リン、鉄、ナトリウム、カリウム、レチノール、カロテン、ビタミンB1、ビタミンB2、ナイアシン、ビタミンC、の摂取量を求めた。

5) 解析方法

栄養素（飲料を含む）と子宮体がん発症リスクの関連を検討するため、交絡要因として可能性がある基本特性及び生活習慣について、単変量解析（t-検定、 χ^2 検定）を行い、症例群と対照群につ

いてそれらの変数の差異を検定した。栄養素（飲料を含む）と子宮体がん発症リスクの関連についての解析（3分位に層別化）は、条件付きロジスティック回帰分析を行い、SAS version 8.2 統計解析ソフトウェアパッケージにおける SAS PHREG procedure (SAS Institute, Cary, NC) を使用した。オッズ比 (OR) は、最小摂取群に対する他の群の子宮体がん発症リスクを算出した。共変量としては総カロリー摂取量に加え、交絡要因として可能性のある基本特性及び生活習慣について、単変量解析により症例群と対照群の間で有意な差を示した変数とした。

(倫理面への配慮)

本研究を遂行するにあたり、研究計画書を東北大学医学部倫理委員会に提出しその承諾を得た (2002年9月10日)。

D. 研究結果

症例と対照について、交絡要因として可能性のある基本特性及び生活習慣について比較した。症例群は対照群に比べて有意に肥満者 (BMI \geq 25.0) の割合が多く (P<0.001)、高血圧既往者及び糖尿病既往者の割合が多かった (それぞれ、P=0.001、P<0.001)。その他の変数については、両群間の有意な差は示されなかった (Table 1)。交絡要因として可能性のある基本特性及び生活習慣についての比較のオッズ比を示す (Table 2)。

食品に関する摂取頻度による解析では、野菜で最小摂取群に対し、摂取

頻度が多くなる程リスクが低下する傾向が見られたが、その傾向性に有意な関連は示されなかった。調理方法に関しては、揚げ物で最小摂取群に対し、摂取頻度が多くなる程リスクが上昇する傾向が見られたが、その傾向性に有意な関連は示されなかった (Table 3)。

栄養素に関する摂取量による解析では、レチノールで最小摂取群に対し、摂取頻度が多くなる程リスクが上昇する傾向が見られ、その傾向性に有意な関連が示された (P for trend 0.012)。ナイアシンでは最小摂取群に対し、摂取頻度が多くなる程リスクが低下する傾向が見られ、その傾向性に有意な関連が示された (P for trend 0.028)。また、ビタミンCで最小摂取群に対し、摂取頻度が多くなる程リスクが低下する傾向が見られたが、その傾向性に有意な関連は示されなかった (Table 4)。

飲料に関する摂取頻度に関する解析では、コーヒーと緑茶で最小摂取群に対し、摂取頻度が多くなる程リスクが低下する傾向が見られ、その傾向性に有意な関連が示された (それぞれ P for trend 0.004、0.001) (Table 5)。

追加解析として有意な関連を示した項目について4分位での層別化解析をおこなったが、その傾向は変わらなかった (Table 6)。

E. 考察

2005年の「Endometrial cancer ～ Seminar ～」では、子宮体がんリスク上昇因子として、加齢、長期的エストロゲン曝露、北アメリカ・ヨーロッパ居住、メタボ

リック症候群（肥満、糖尿病）、長期的な月経年数、未出産、乳がん既往歴、タモキシフェン使用、遺伝性非腺腫性大腸がん、12-14日未満のプロゲステゲン併用ホルモン補充療法、第一親等の母親の子宮体がん家族歴が挙げられている⁴⁾。

また、子宮体がんリスク低下因子として、多産、喫煙、経口避妊薬使用、高い身体活動、食物エストロゲン摂取が挙げられているが報告されている^{4), 5)}。

今回の解析結果をこれまでに報告されている仮説と比較すると、BMIと糖尿病において症例群は対照群に比べて有意に肥満者の割合が多く、糖尿病既往者の割合が多かったという点が一致していた。野菜やビタミンCに関しては摂取頻度が多くなる程、子宮体がん発症リスクが低下する傾向が見られたが、その傾向性に有意な関連は示されなかった。果物や植物エストロゲン（味噌汁や大豆製品など）の摂取頻度に関して関連は示されなかった。

また、レチノールでは子宮体がん発症リスクが上昇する傾向と、その傾向性にも有意な関連が示され、ナイアシンでは子宮体がん発症リスクが低下する傾向と、その傾向性にも有意な関連が示されたが、レチノールとナイアシンについては、これまでの報告でリスク低下（有意な関連ではないが）とするものやリスク上昇（有意な関連ではないが）とする報告があり一定の見解が得られていない事もあり^{6) ~ 8)}、その解釈は慎重に行う必要がある。

飲料については、コーヒーと緑茶で摂

取頻度が多くなる程リスクが低下する傾向が見られ、その傾向性に有意な関連が示された。さらに、コーヒーと緑茶の摂取頻度の分布を比較したが、その分布に同一性が見られない事より、この結果は互いに独立したものと言える（今回結果には示さず）。

今回の解析では多くの先行研究で報告されている野菜については、リスク低下の傾向は示したが、リスク低下の傾向性に有意な関連は見られなかった。しかし、「野菜と子宮体がん発症の関連は見られなかった」とはサンプルサイズの問題もあるため一概に断定はできない。

今回の結果から、野菜に関してサンプルサイズの算出（ α エラー:0.05、 β エラー:0.20とした場合）を両側検定で行った場合、野菜に関して子宮体がん発症リスク低下の傾向性に有意な関連が認められ得るのに必要な人数は、440（症例 + 対照）人と算出された。

F. 結論

今回の解析結果からは先行研究の報告と比べて大きく異なる結果は認められなかったと解釈される。しかし、統計学的に子宮内膜がん発症リスクを上昇又は低下させる可能性が示唆される食品についてはさらに症例数を増やして検討する必要があると考えられた。

また、日常生活において嗜まれるコーヒー及び緑茶の摂取が子宮体がん発症リスクを低下し、その傾向性も有意な関連を示した事は興味深い結果であった。今後これらの研究を重ねて検証し、確か

な知見を得た上で子宮体がんの予防のための食生活を提言していくことが重要である。

Carcinoma: Cancer 1996;77 :917-23

参考文献

- 1) D. Max Parkin et al: Global Cancer Statistics, 2002. CA Cancer J Clin 2005;55:74-108
- 2) Cancer Statistics. National Cancer Institute, 2005
- 3) Tsubono Y, et al: Food composition and empirical weight methods in predicting nutrient intakes from food frequency questionnaire. Annals of Epidemiology, 2001 11:213-8
- 4) World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research, 1997 : Food, Nutrition and the Prevention of Cancer: a Global Perspective
- 5) Frederic Amant et al: Endometrial Cancer ;Seminar. Lancet Vol 366 August 6, 2005
- 6) A Tzonou et al: Dietary factors and the risk of endometrial cancer: a case-control study in Greece: British Journal of Cancer (1996) 73, 1284-1290
- 7) Xiao Ou Shu et al: A Population-based Case-Control Study of Dietary Factors and Endometrial Cancer in Shanghai, People's Republic of China: Am J Epidemiol 1993; 137: 155-65
- 8) Fabio Barbone et al: Diet and Endometrial Cancer: A Case-Control Study: Am J Epidemiol 1993; 137: 393-403
- 9) Eva Negri et al: Intake of Selected Micronutrients and the Risk of Endometrial

Table1. Demographic and Biomedical Characteristics in Endometrial Cancer Patients (96 Cases and 192 Controls)

Characteristic	Cases (n=96)	Controls (n=196)	P-value
Matching variables			
Mean age at study registry, mean (SD)	54.7 (10.3)	53.5 (9.2)	0.31
The area of Miyagi prefecture (%)			
Northern area (rural area)	42	42	1.00
Central area (urban area)	47	47	
Southern area (rural area)	11	11	
Selected variables as possible to confounding factors			
Total calory, mean (SD)	1563.1 (462.37)	1531.5 (572.58)	0.64
Age at menarche in years, mean (SD)	13.0 (1.7)	13.1 (1.6)	0.72
Body Mass Index (kg/m ²) (%)			
24.9≥	48	78	<0.001
25.0≤	52	20	
Unknown	0	2	
Smoking status (%)			
Never smokers	81	85	0.71
Ever smokers	18	14	
Unknown	1	1	
Alcohol consumption (g/day) (%)			
22.8>	89	87	0.71
22.8≤	11	13	
Education (%)			
High school or less	61	55	0.31
College / university or high	35	44	
Unknown	3	2	
No. of pregnancies (%)			
None	20	16	0.95
1	9	10	
2	26	31	
3	26	24	
≥4	18	17	
Unknown	1	1	
No. of births (%)			
None	4	2	0.66
1	13	11	
2	34	43	
3	24	23	
≥4	4	3	
Unknown	21	11	
Use of oral contraceptives (%)			
Never	90	92	0.13
Ever	8	8	
Unknown	2	0	
Marital status (%)			
Married	78	79	0.13
Unmarried	20	21	
Unknown	2	0	
Menopausal status (%)			
Premenopause	29	36	0.52
Postmenopause	68	61	
Unknown	3	3	
Lactation (%)			
Never	6	4	0.14
Ever	65	76	
Unknown	29	21	
Past histories of Hypertension (%)			
Absence	69	86	0.001
Presence	31	14	
Past histories of Diabetes Mellitus (%)			
Absence	87	98	<0.001
Presence	13	2	

Table 2. Odds ratios and 95% Confidence Intervals for Endometrial Cancer of Non-Dietary Factors (96 Cases and 192 Controls)

Factors	Case	Control	OR (95% CI)
Mean age at menarche (years old)			
13 \geq	60	114	1.0 (referent)
14 \leq	35	74	0.8 (0.5 - 1.5)
Unknown	1	4	0.5 (0.1 - 4.2)
Mean age at menopause (years old)			
50 \geq	25	55	1.0 (referent)
51 \leq	38	64	1.4 (0.7 - 2.7)
Unknown	33	72	0.9 (0.4 - 2.0)
Years of menstruation			
32 \geq	20	45	1.0 (referent)
33 - 37	19	51	1.1 (0.4 - 3.0)
38 \leq	52	89	2.0 (0.7 - 5.5)
Unknown	5	7	Not applicable
BMI (kg/m ²)			
24.9 \geq	46	150	1.0 (referent)
25.0 \leq	50	38	4.4 (2.5 - 7.9)
Unknown	0	4	Not applicable
Education			
High school or less	59	105	1.0 (referent)
College/university or high	34	84	0.7 (0.4 - 1.2)
Unknown	3	3	1.9 (0.4 - 9.3)
Pregnancy			
Ever	76	161	1.0 (referent)
Never	19	31	1.1 (0.8 - 1.6)
Unknown	1	0	Not applicable
Parity			
None	4	4	1.0 (referent)
Ever	72	155	0.5 (0.1 - 1.9)
Unknown	20	33	0.6 (0.1 - 2.7)
Use of oral contraceptives			
None	8	16	1.0 (referent)
Ever	86	176	1.0 (0.4 - 2.5)
Unknown	2	0	Not applicable
Lactation			
Ever	62	145	1.0 (referent)
Never	6	7	2.0 (0.6 - 6.1)
Unknown	28	40	1.7 (0.9 - 3.1)
Hypertention			
Absence	66	165	1.0 (referent)
Presence	30	27	3.1 (1.6 - 5.9)
Diabetes			
Absence	84	188	1.0 (referent)
Presence	12	4	7.5 (2.1 - 26.8)

Table 3. Odds Ratios for Endometrial Cancer according to Tertile of Intake of Foods (96 Cases and 192 Controls)

Foods and frequency of consumption	Case Number (%)	Control Number (%)	OR (95% CI)†	P for trend	OR (95% CI)‡	P for trend
Meat consumption						
Few	17 (17.7)	24 (12.5)	1.0 (referent)	0.091	1.0 (referent)	0.53
1 to 2 times / week	44 (45.8)	72 (37.5)	0.8 (0.4 - 1.7)		0.9 (0.4 - 2.0)	
3 to 6 times / week -	35 (36.5)	96 (50.0)	0.5 (0.2 - 1.1)		0.8 (0.3 - 1.8)	
Fish consumption						
- 1 to 2 times / week	29 (30.2)	42 (21.9)	1.0 (referent)	0.65	1.0 (referent)	0.77
3 to 4 times / week	41 (42.7)	102 (53.1)	0.6 (0.3 - 1.1)		0.7 (0.3 - 1.3)	
5 to 6 times / week -	26 (27.0)	48 (25.0)	0.7 (0.4 - 1.5)		0.8 (0.4 - 1.8)	
Vegetable consumption						
- 3 to 4 times / week	18 (18.6)	23 (11.2)	1.0 (referent)	0.062	1.0 (referent)	0.13
5 to 6 times / week	13 (13.5)	20 (10.4)	0.9 (0.3 - 2.3)		0.8 (0.3 - 2.3)	
Every day	65 (67.7)	149 (77.6)	0.6 (0.3 - 1.1)		0.6 (0.3 - 1.2)	
Fruit consumption						
- 1 to 2 times / week	22 (22.9)	38 (19.8)	1.0 (referent)	0.85	1.0 (referent)	1.00
3 to 6 times / week	38 (39.6)	88 (45.8)	0.7 (0.4 - 1.4)		0.9 (0.5 - 1.9)	
Every day	36 (37.5)	66 (34.4)	0.9 (0.5 - 1.8)		1.0 (0.5 - 2.2)	
Stir fried foods consumption						
- 1 to 3 times / month	15 (15.6)	26 (13.5)	1.0 (referent)	0.58	1.0 (referent)	0.87
1 to 2 times / week	39 (40.6)	94 (49.0)	0.7 (0.4 - 1.5)		0.8 (0.4 - 1.8)	
3 to 6 times / week -	41 (42.7)	70 (36.5)	1.0 (0.5 - 2.1)		0.9 (0.4 - 2.1)	
Unknown	1 (1.0)	2 (1.0)				
Deep fried foods consumption						
- 1 to 3 times / month	44 (45.8)	102 (53.1)	1.0 (referent)	0.15	1.0 (referent)	0.097
1 to 2 times / week	35 (36.5)	70 (34.5)	1.1 (0.6 - 2.0)		1.2 (0.6 - 2.2)	
3 to 6 times / week -	16 (16.7)	18 (9.4)	2.0 (0.9 - 4.3)		2.3 (1.0 - 5.6)	
Unknown	1 (1.0)	2 (1.0)				

† Adjusted for total calory (continuous variables).

‡ Adjusted for total calory (continuous variables), BMI in kg/m² (24.9 \geq , 25.0 \leq , or unknown), hypertension (absence, presence), and diabetes mellitus (absence, presence).

Table 4. Odds Ratios for Endometrial Cancer according to Tertile of Intake of Selected Nutrients (96 Cases and 192 Controls)

Nutrients	No. of cases	No. of controls	OR (95%CI) [†]	<i>P for trend</i>	OR (95%CI) [‡]	<i>P for trend</i>
Protein (g)						
- 45.13	29	66	1.0 (referent)	0.14	1.0 (referent)	0.49
45.14 - 61.22	32	64	1.2 (0.6 - 2.3)		1.3 (0.6 - 2.8)	
61.23 -	35	62	1.4 (0.6 - 3.4)		1.6 (0.6 - 4.5)	
Lipid (g)						
-31.21	33	62	1.0 (referent)	0.79	1.0 (referent)	0.79
31.22 - 44.11	25	71	0.7 (0.3 - 1.4)		0.9 (0.4 - 2.0)	
44.12 -	38	59	1.3 (0.5 - 3.1)		1.6 (0.6 - 4.7)	
Carbohydrate (g)						
- 184.78	26	69	1.0 (referent)	0.24	1.0 (referent)	0.94
184.79 - 244.14	35	61	1.7 (0.9 - 3.3)		1.6 (0.7 - 3.6)	
244.15 -	35	62	2.0 (0.7 - 5.1)		1.1 (0.4 - 3.6)	
Calcium (mg)						
- 507.38	30	65	1.0 (referent)	0.18	1.0 (referent)	0.76
507.39 - 731.45	34	61	1.1 (0.6 - 2.1)		1.5 (0.7 - 3.2)	
731.46 -	32	66	0.9 (0.4 - 2.0)		1.5 (0.6 - 3.7)	
Phosphorus (mg)						
- 733.9	30	65	1.0 (referent)	0.66	1.0 (referent)	0.14
734.0 - 996	34	62	1.1 (0.6 - 2.1)		1.2 (0.6 - 2.5)	
996.1 -	32	65	0.9 (0.4 - 2.1)		1.1 (0.4 - 2.9)	
Iron (mg)						
- 6.60	33	62	1.0 (referent)	0.30	1.0 (referent)	0.51
6.61 - 9.7	28	68	0.8 (0.4 - 1.4)		0.7 (0.3 - 1.4)	
9.71 -	35	62	1.0 (0.4 - 2.4)		1.2 (0.5 - 3.2)	
Sodium (mg)						
- 2774.11	29	66	1.0 (referent)	0.57	1.0 (referent)	0.64
2774.12 - 4305.94	35	60	1.3 (0.7 - 2.4)		1.3 (0.6 - 2.5)	
4305.95 -	32	66	0.9 (0.4 - 2.2)		1.0 (0.4 - 2.5)	
Potassium (mg)						
- 1871.56	31	64	1.0 (referent)	0.35	1.0 (referent)	0.35
1871.57 - 2664.76	31	65	1.0 (0.5 - 1.8)		1.0 (0.5 - 2.0)	
2664.77 -	34	63	1.0 (0.4 - 2.4)		1.6 (0.6 - 4.2)	
Retinol (µg)						
- 117.76	30	65	1.0 (referent)	0.054	1.0 (referent)	0.012
117.77 - 201.59	29	67	0.9 (0.5 - 1.7)		1.2 (0.6 - 2.6)	
201.60	37	60	1.3 (0.7 - 2.6)		2.4 (1.1 - 5.3)	
Carotene (µg)						
- 1833.87	31	64	1.0 (referent)	0.22	1.0 (referent)	0.35
1833.88 - 2991.68	35	61	1.1 (0.6 - 2.1)		1.3 (0.6 - 2.6)	
2991.69 -	30	67	0.8 (0.4 - 1.7)		1.0 (0.4 - 2.3)	
Vitamin A (IU)						
- 1625.52	29	66	1.0 (referent)	0.54	1.0 (referent)	0.064
1625.53 - 2496.47	31	65	1.1 (0.6 - 2.0)		1.5 (0.7 - 3.0)	
2496.48 -	36	61	1.4 (0.7 - 2.7)		2.7 (1.2 - 6.5)	
Vitamin B ₁ (mg)						
- 0.580	29	65	1.0 (referent)	0.52	1.0 (referent)	0.85
0.581 - 0.78	28	69	1.0 (0.5 - 2.0)		1.1 (0.5 - 2.4)	
0.781 -	39	58	2.1 (0.9 - 5.3)		2.9 (1.0 - 8.3)	
Vitamin B ₂ (mg)						
- 0.980	35	59	1.0 (referent)	0.27	1.0 (referent)	0.80
0.981 - 1.38	30	65	0.7 (0.4 - 1.3)		0.7 (0.3 - 1.3)	
1.381 -	31	68	0.6 (0.3 - 1.2)		0.7 (0.3 - 1.7)	
Niacin (mg)						
- 7.30	30	65	1.0 (referent)	0.30	1.0 (referent)	0.028
7.31 - 10.07	33	63	1.1 (0.6 - 2.1)		1.4 (0.7 - 2.9)	
10.08 -	33	64	1.0 (0.4 - 2.4)		1.2 (0.4 - 3.0)	
Vitamin C (mg)						
- 67.29	33	62	1.0 (referent)	0.20	1.0 (referent)	0.065
67.30 - 108.42	32	63	0.9 (0.5 - 1.7)		0.8 (0.4 - 1.6)	
108.43 -	31	67	0.7 (0.4 - 1.5)		0.6 (0.2 - 1.4)	

[†] Adjusted for total calory (continuous variables).

[‡] Adjusted for total calory (continuous variables), BMI in kg/m² (24.9 \geq , 25.0 \leq , or unknown), hypertension (absence, presence), and diabetes mellitus (absence, presence).

Table 5. Odds ratios for Endometrial Cancer according to Tertile of Intake of Selected Drinks (96 Cases and 192 Controls)

Drinks and frequency of consumption	Case Number (%)	Control Number (%)	OR (95% CI)†	<i>P for trend</i>	OR (95% CI)‡	<i>P for trend</i>
Vegetable juice						
Few	55 (57.3)	111 (57.8)	1.0 (referent)	0.37	1.0 (referent)	0.73
1 to 2 cups / week	23 (24.0)	51 (26.6)	0.9 (0.5 - 1.6)		0.9 (0.5 - 1.7)	
3 to 6 cups / week or more -	18 (18.8)	30 (15.6)	1.2 (0.6 - 2.4)		1.0 (0.5 - 2.2)	
Fruit juice						
Few	46 (48.0)	90 (46.9)	1.0 (referent)	0.97	1.0 (referent)	0.97
1 to 2 cups / week	32 (33.3)	67 (35.0)	0.9 (0.5 - 1.6)		1.0 (0.5 - 1.8)	
3 to 6 cups / week or more -	18 (18.6)	35 (18.2)	1.0 (0.5 - 1.9)		1.1 (0.5 - 2.4)	
Milk						
Few	31 (32.3)	41 (21.4)	1.0 (referent)	0.31	1.0 (referent)	0.89
1 to 6 cups / week	36 (37.5)	86 (44.8)	0.6 (0.3 - 1.0)		0.6 (0.3 - 1.2)	
1 cup / day or more -	29 (30.2)	65 (33.9)	0.5 (0.3 - 1.1)		0.6 (0.3 - 1.4)	
Lactic acid drink						
Few	29 (30.2)	84(43.8)	1.0 (referent)	0.17	1.0 (referent)	0.31
1 to 2 cups / week	32(33.3)	47(24.5)	2.0 (1.1 - 3.8)		2.4 (1.1 - 5.1)	
3 to 6 cups / week or more -	35(36.5)	61(31.8)	1.6 (0.9 - 3.0)		1.9 (1.0 - 3.9)	
Coffee						
- 3 to 4 cups / week	42 (43.8)	49 (25.5)	1.0 (referent)	0.002	1.0 (referent)	0.004
5 to 6 cups / week - 1 cups / day	24 (25.0)	66 (34.4)	0.4 (0.2 - 0.8)		0.5 (0.3 - 1.1)	
2 to 3 cups / day or more -	30 (31.3)	77 (40.1)	0.5 (0.2 - 0.8)		0.4 (0.2 - 0.8)	
Green tea						
- 5 to 6 cups / week	35 (36.5)	54 (28.1)	1.0 (referent)	0.009	1.0 (referent)	0.001
1 to 3 cups / day	43 (44.5)	88 (45.8)	0.7 (0.4 - 1.3)		0.5 (0.3 - 0.9)	
4 cups / day or more -	18 (18.8)	50 (26.0)	0.5 (0.2 - 1.0)		0.3 (0.1 - 0.7)	
Tea						
Few	48 (50.0)	61 (31.8)	1.0 (referent)	0.04	1.0 (referent)	0.080
1 to 2 cups / week	25 (26.0)	70 (36.5)	0.5 (0.3 - 0.8)		0.6 (0.3 - 1.1)	
3 to 6 cups / week or more -	23 (24.0)	61 (31.8)	0.4 (0.2 - 0.9)		0.4 (0.2 - 0.9)	
Oolong tea						
Few	31 (32.3)	67 (34.9)	1.0 (referent)		1.0 (referent)	
1 to 4 cups / week	43 (44.8)	71 (37.0)	1.3 (0.7 - 2.2)		1.4 (0.7 - 2.6)	
5 to 6 cups / week or more -	22 (22.9)	54 (28.1)	0.9 (0.4 - 1.6)	0.81	0.5 (0.2 - 1.1)	0.13

† Adjusted for total calory (continuous variables).

‡ Adjusted for total calory (continuous variables), BMI in kg/m² (24.9≥, 25.0≤, or unknown), hypertension (absence, presence), and diabetes mellitus (absence, presence).

Table 6. Odds Ratios for Endometrial Cancer according to Quartile of Intake of Selected Nutrients and Drinks (96 Cases and 192 Controls)

Nutrients , drinks and frequency of consumption	Case Number (%)	Control Number (%)	OR (95% CI)†	<i>P for trend</i>	OR (95% CI)‡	<i>P for trend</i>
Retinol (µg)						
- 100.45	25 (26.0)	47 (24.5)	1.0 (referent)	0.054	1.0 (referent)	0.012
100.46 - 143.19	20 (20.8)	52 (27.1)	0.7 (0.4 - 1.4)		0.8 (0.3 - 1.7)	
143.20 - 261.07	23 (24.0)	49 (25.5)	0.8 (0.4 - 1.9)		1.4 (0.5 - 3.6)	
261.8 -	28 (29.2)	44 (22.9)	1.1 (0.5 - 2.3)		2.5 (1.0 - 6.1)	
Vitamin A (IU)						
- 1395.1	21 (21.9)	51 (26.6)	1.0 (referent)	0.54	1.0 (referent)	0.064
1395.2 - 2021.12	27 (28.1)	45 (23.4)	1.5 (0.7 - 3.1)		1.6 (0.7 - 3.5)	
2021.13 - 2923.97	19 (19.8)	53 (27.6)	0.9 (0.4 - 1.9)		1.2 (0.5 - 2.8)	
2923.98 -	29 (30.2)	43 (22.4)	1.7 (0.8 - 4.0)		3.6 (1.3 - 9.5)	
Niacin (mg)						
- 6.65	23 (24.0)	49 (25.5)	1.0 (referent)	0.028	1.0 (referent)	0.028
6.651 - 8.53	22 (22.9)	49 (25.5)	0.9 (0.4 - 1.9)		0.8 (0.4 - 1.9)	
8.534 - 11.06	28 (29.2)	45 (23.4)	1.1 (0.5 - 2.5)		1.1 (0.5 - 2.7)	
11.061 -	23 (24.0)	49 (25.5)	0.8 (0.3 - 2.3)		0.7 (0.2 - 2.5)	
Green tea						
- 3 to 4 cups / week	32 (33.3)	42 (21.9)	1.0 (referent)	0.009	1.0 (referent)	0.001
5 to 6 cups / week - 1 cup / day	23 (24.0)	43 (22.4)	0.7 (0.3 - 1.3)		0.5 (0.2 - 1.0)	
2 to 3 cups / day	23 (24.0)	57 (29.7)	0.5 (0.3 - 1.0)		0.4 (0.2 - 0.8)	
4 cups / day or more -	18 (18.8)	50 (26.0)	0.4 (0.2 - 0.9)		0.2 (0.08 - 0.6)	
Coffee						
- 1 to 2 cups / week	33 (34.4)	34 (17.7)	1.0 (referent)	0.002	1.0 (referent)	0.004
3 to 6 cups / week	14 (14.6)	33 (17.2)	0.5 (0.2 - 1.0)		0.6 (0.3 - 1.4)	
1 cup / day	19 (19.8)	48 (25.0)	0.5 (0.2 - 0.9)		0.5 (0.2 - 1.2)	
2 cups / day or more -	30 (31.3)	77 (40.1)	0.4 (0.2 - 0.8)		0.4 (0.2 - 0.8)	

†Adjusted for total calory (continuous variables).

‡Adjusted for total calory (continuous variables), BMI in kg/m² (24.9≥, 25.0≤, or unknown), hypertension (absence, presence), and diabetes mellitus (absence, presence)

有機塩素系化合物、植物エストロゲンと 子宮体がんの発生リスクに関する疫学の文献学的レビュー

研究協力者 藤田 愛(東北大学大学院医学系研究科 婦人科学大学院)
分担研究者 永瀬 智(東北大学大学院医学系研究科 婦人科学助手)
分担研究者 岡村智佳子(仙台市立病院産婦人科医長)

研究要旨

有機塩素系化合物や植物エストロゲン、エストロゲン曝露とホルモン依存性のがんである子宮体がんや乳がん、卵巣がんの発症に関する疫学研究についての文献レビューを行った。子宮体がんに関しては症例対照研究が2件、地域相関研究が1件の計3件報告されていたが、いずれの報告でも有機塩素系化合物と子宮体がんとの関連性については明らかな結果は得られていなかった。一方、卵巣がんとの関連を検討した疫学研究は非常に少なく、地域相関研究1件であった。乳がんに関する疫学研究は、子宮体がんと比較し数々の報告があったが、いずれも発がんリスクについての実証的知見は少なく、両者の因果関係を評価するのは困難であった。また、これらの疫学研究では日本人を対象にした報告は2件あった。エストロゲン作用を有する有機塩素系化合物や植物エストロゲンの子宮体がんに与える影響を評価するためには信頼性の高い疫学研究を行う必要があると考えられた。

A. 研究目的

現在、エストロゲン作用をもった内分泌かく乱物質とエストロゲン曝露が危険因子である乳がんや子宮体がんとの関連が議論されているなか、我々は内分泌かく乱物質と子宮体がんの発生リスクに関する疫学研究を開始した。症例対照研究を進めるにあたり、現在の疫学研究の現状を把握すること、および研究の計画を具体化し、研究デザインをより高めること目的として平成14年度から平成16年度までに、内分泌かく乱物質 PCB、植

物エストロゲンさらに農薬と子宮体がん発生について、これまでに報告されている疫学研究についての文献レビューを行った。その結果、内分泌かく乱物質 PCBに関するものは2件^{1~2)}、植物エストロゲンに関するものは5件^{3~7)}、農薬に関するものは9件^{8~16)}報告されていた。平成17年度は、さらに、追加報告された内分泌かく乱物質や植物エストロゲンと子宮体がん発生について報告されている疫学研究の文献レビューを行った。

B. 研究方法

有機塩素系化合物などの内分泌かく乱物質(PCBを含む)、植物エストロゲンと子宮体がん発生についての報告を検索した。また、卵巣がんおよびその他の婦人科がん発生についての報告も検索した。さらに、子宮体がんと同様にエストロゲン曝露が危険因子とされる乳がんについても研究デザイン、調査した化合物名、発がんリスクの有無などに的をしぼり症例対照研究を中心に検索を行った。

なお、文献検索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>)を用いた。(Endometrial cancer OR Ovarian cancer OR breast cancer)AND ((PCBs OR organochlorines OR Insecticides OR Pesticides OR Chlorinated Hydrocarbons OR Bisphenol OR Phenol OR Phthalate OR Styrene OR Furan OR Organotin OR Diethylstilbestrol OR Ethinyl Estradiol OR phytoestrogen OR genistein OR isoflavones OR soy) AND (human)のキーワードで文献を検索し、ヒト集団を対象とする疫学研究の原著論文を同定した。

C. 研究結果

1. 子宮体がん

1) 有機塩素系化合物質

これまでに、有機塩素系化合物質と子宮体がん発生についての疫学的な検討は2件報告されていた。病院ベースの症例対照研究1件、地域相関研究1件であった。日本人に対する症例対照研究は1件であった。

(1) Hiroiら(2004)は、血清中 bisphenol A (BPA)濃度についての症例対照研究を報告している。日本の2つの病院における単純型子宮内膜増殖症、複雑型子宮内膜増殖症、子宮体がんを対象に血清中 bisphenol A (BPA)濃度を測定したところ、複雑型内膜増殖症の BPA は $1.4 \pm 0.4 \text{ ng/ml}$ で対照群や単純型内膜増殖症群と比較し有意に低かった。加えて、閉経後の子宮内膜がんの患者の BPA を測定したところ、 $1.4 \pm 0.5 \text{ ng/ml}$ で、同様に有意に低くなった。単純型子宮内膜増殖症の群は $2.9 \pm 2.0 \text{ ng/ml}$ で、対照群と有意な差はなかった。この報告では、予想に反して BPA 曝露と複雑型内膜増殖症ならびに子宮内膜がんとの負の関連を示唆している。

(2) Pavukら(2004)は、東スロバキアの2地区で、過去に PCB の工場があった汚染地域の住民 215 名と地域の特性の類似した対照地区の住民 207 名を対象にがん発生について疫学調査を行っている。血清中 PCBs, pp'-DDT, pp'-DDE, HCB を測定した結果、曝露地区において、PCBs, pp'-DDT の血清濃度が有意に高く、pp'-DDE は女性のみ有意に高いと報告している。子宮体がん発生率 SRI=1.03 と報告している。

2) 植物エストロゲン

これまでに、植物エストロゲンと子宮体がん発生についての人口ベースの症例対照研究が1件報告されていた。日本人に対する研究はなかった。

(1) Xuら(2004)は、中国上海地域に住む 30-69 歳で 1997-2001 年に診断された子宮体がんの女性 832 名と上海地域

の住民で年齢をマッチさせた対照群 846 名を対象に行われた症例対照研究を報告している。食事摂取調査票から大豆製品の摂取量を推定した結果、大豆プロテインや大豆イソフラボンなどの一般的な大豆製品の摂取は、子宮体がんのリスクと負の関連が見られている。大豆プロテインの摂取量が増加するほど調整オッズ比 0.93 から 0.85 そして 0.65 へと減少している ($P=0.01$)。

2. 卵巣がん

有機塩素系化合物質や植物エストロゲンと卵巣がんについての疫学研究をレビューしたところ、これまでに報告されている疫学研究^{21~25)}は非常に少なく、追加されたものは地域相関研究 1 件であった。症例対照研究やコホート研究に該当する文献はなかった。

(1) Pavuk ら(2004)は、東スロバキアの 2 地区で、過去に PCB の工場があった汚染地域の住民 215 名と地域の特性の類似した対照地区の住民 207 名を対象にがん発生について疫学調査を行っており卵巣がん SRI=0.62 と報告している。

3. 乳がん

乳がんに関する疫学研究は、子宮体がんと比較し数々の報告があった。コホート研究、病院ベース症例対照研究、コホート内症例対照研究があり、日本人を対象とした研究は 1 件あった。

1) 有機塩素系化合物質

(1) Rasschou-Nielsen ら(2005)のデンマークのコホート内症例対照研究で、有機塩素系化合物の濃度の高さと乳がんのリスクとの関連はないと報告している。

(2) Mills ら(2005)のカリフォルニアにおける農業従事者の症例対照研究で、生産物別年齢補正 OR で、きのこ類に優位に上昇、また一部の農薬使用量と乳がんのリスクの上昇に関連はなしと報告している。

(3) Siddiqui ら(2005)のインドにおける病院ベースの症例対照研究の中で、乳がんとの関連は認められていない。

(4) Charlier ら(2004)は、ベルギーの病院ベース症例対照研究において、PCBs の曝露が乳がん発生の原因となることを示唆している。

(5) Ibarluzea ら(2004)は、病院ベースの症例対照研究で、BMI の中央値未満の女性で TEXB- α の高い群で有意に上昇していると報告している。

(6) O'leary ら(2004)はロングアイランドコホート内症例対照研究で廃棄物処理場近隣在住者において有意に高くなっていたが、水道汚染などとの関連は見られていない。

(7) Zhang ら(2004)は、コネチカット州の乳がん患者の血清中 PCB を、閉経前後において測定したところ、閉経後群の乳がん患者に有意な上昇がみられたと報告している。

(8) Reynolds ら(2004)は、カリフォルニア州における前向きコホート研究の中で、農薬量や使用された土地との居住範囲とリスク上昇に関連はないと述べている。

(9) Engel ら(2005)は、アイオワ州とノースカロライナ州における農薬と乳がん発生率の前向きコホート研究で、リスク上昇を示さないと報告している。

(10) Brody ら(2004)は、マサチューセツ

ツ州の人口ベースの症例対照研究で、農薬散布地域や農薬量との関連についてはないと報告している。

2) 植物エストロゲン

(1) Shannon ら(2005)は、上海における症例対照研究で、大豆製品との関連はみられていないが、フルーツや野菜を多く摂取する群で乳がんリスクの低下があったと報告している。

(2) Bosetti ら(2005)は、イタリアにおけるフラボノイド摂取と乳がんリスクについての人口ベースの症例対照研究で、Flavones との有意なリスク低下を報告している。

(3) Dos santos ら(2004)は、イギリス在住の南アジア系女性を対象に、植物エストロゲンとの関連について症例対照研究を行っている。その結果、摂取量が高い群において、乳がんリスクの低下がみられている。

(4) Keinan-Boker ら(2004)は、オランダコホート内症例対照研究で、isoflavones や lignans を多く摂取しても、乳がんリスク低下にはつながらないと述べている。

(5) 日本人を対象大豆製品や isoflavones の摂取と乳がんリスクについての病院ベースの症例対照研究を行っている Hirose ら(2005)は、閉経前の女性において摂取量の多さとリスク低下の関連はあるが、閉経後では差はみられないと報告している。

D. 考察

有機塩素系化合物のなかには、エストロゲン作用を有する外因性内分泌かく乱物質と考えられるものが存在する。子宮

体がんの発がんには、内・外因性エストロゲンの長期曝露が関与しており、このため、有機塩素系化合物が子宮体がんのリスクを高めることが推測される。一方、植物エストロゲンは植物由来の物質でエストロゲン様作用、又は抗エストロゲン様作用を持ち、心疾患の予防、高コレステロールの低下、閉経後骨密度低下の予防、乳癌、大腸癌、前立腺癌の予防、更年期障害の軽減などの効果があると報告されている。

今回我々がレビューした報告では、有機塩素系化合物と子宮体がんとの関連性については、明らかな結果は得られなかった。1 件の症例対照研究は、病院ベースでの研究であり、加えて観察数の少なさより、子宮体がんのリスク因子と断定するには不十分であった。また、地域相関研究では、子宮体がん SRI=1.03 と報告しているが、これは明らかなリスク上昇を示すものではない。さらに、この報告では影響因子としての喫煙などを検討しておらず有機塩素系化合物のみによるがん発生の増加とはいえない。

植物エストロゲンとの関連については、植物エストロゲン(イソフラボンなど)や大豆製品の摂取量が高いことは、子宮体がんの抑制作用があるという結果を報告している人口ベースの症例対照研究が1 件あったが、疫学研究の知見は現状では極めて少なく、両者の因果関係を適切に評価するには不十分である。

卵巣がんにおいて、DES 以外の有機塩素系化合物や植物エストロゲンとの関連を調べた疫学研究は極めて少なく、地域相関研究 1 件のみで、発がんリスクに関

しては意見の一致をみない。

子宮体がんと同様、エストロゲン依存性のある乳がんは数々の報告がある。日本人を対象に行った症例対照研究では、大豆製品や isoflavones の摂取と乳がんリスクについて、摂取量の多さとリスク低下の関連を報告しているが、閉経後では差はみられておらず、今後の検討が必要である。また、多くの報告によると対象者のサブグループに関する結果は不一致な点が多く、さらに検討が必要である。

E. 結論

有機塩素系化合物や植物エストロゲンと子宮体がんや卵巣がんなどの婦人科がんに関する疫学研究のレビューを行ったが、子宮体がんと有機塩素系化合物や植物エストロゲンに関する疫学研究は極めて少なく、これまでの報告から発がんリスクを高めるかについて評価することは困難と思われる。有機塩素系化合物や植物エストロゲンとがんとの因果関係を実証するために、日本人を対象とした、より信頼性の高い疫学研究を行う必要がある。

参考文献

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) Horn-Ross PL, John EM, Canchola AJ, Stewart SL, Lee MM. Phytoestrogen intake and endometrial cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:1158-64.
- 4) Goodman MT, Wilkens LR, Hankin JH, Lyu LC, Wu AH, Kolonel LN. Association of soy and fiber consumption with the risk of endometrial cancer. *Am J Epidemiol*. 1997;146:294-306.
- 5) Nikander E, Kilkkinen A, Metsa-Heikkila M, Adlercreutz H, Pietinen P, Tiitinen A, Ylikorkala O. A randomized placebo-controlled crossover trial with phytoestrogens in treatment of menopause in breast cancer patients. *Obstet Gynecol*. 2003;101:1213-20.
- 6) Balk JL, Whiteside DA, Naus G, DeFerrari E, Roberts JM. A pilot study of the effects of phytoestrogen supplementation on postmenopausal endometrium. *J Soc Gynecol Investig*. 2002; 9: 238-42.
- 7) Johnson EB, Muto MG, Yanushpolsky EH, Mutter GL. Phytoestrogen supplementation and endometrial cancer. *Obstet Gynecol*. 2001;98:947-50.
- 8) L Hardell, B van Bavel, G Lindstrom, H Bjornfoth, P Orgum, M Carberg, C S Sorensen, M Graflund. Adipose tissue concentrations of p,p'-DDE and the risk for endometrial cancer. *Gynecologic Oncology* 2004; 95: 706-711.
- 9) Gerard M.H. Swaen, Ludovic G.P.M. van Amelsvoort, Jos J.M, Slangen, Danielle C.L. Mohren. Cancer mortality in a cohort of

- licensed herbicide applicators. *Int Arch Occup Environ Health* 2004; 77:293-95.
- 10) Yung-Ming Chang, Chi-Fu Tai, Sweo-Chung Yang, Chiou-Jong Chen, Tung-Sheng Shin, Ruey S.Lin, Saou-Hsing Liou. A Cohort Mortality Study of Workers Exposed to Chlorinated Organic Solvents in Taiwan. *Ann Epidemiol.* 2003; 13: 652-60.
 - 11) Ying Wang, Elizabeth L. Lewis-Michl, Syni-An Hwang, Edward F. Fitzgerald, Alice D. Stark. Cancer incidence among a Cohort of female farm residents in New York State. *Archives of Environmental Health* 2002;57 (6):561-67.
 - 12) DM. Schreinemachers. Cancer Mortality in Four Northern Wheat-Producing States. *Environmental Health Perspectives* 2000;108(9):873-81.
 - 13) Pia K. Verkasalo, Esa Kokki, Eero Pukkala, Terttu Vartiainen, Hannu Kiviranta, Antti Penttinen, Juha Pekkanen. Cancer risk near a polluted river in Finland *Environ Health Perspectives* 2004;112(9): 1026-31.
 - 14) JF Acquavella., E Delzell, H Cheng, CF Lynch, G Johnson. Mortality and cancer incidence among alachlor manufacturing workers 1968-99. *Occup Environ Med* 2004; 61: 680-685.
 - 15) Schreinemachers DM. Cancer mortality in four northern wheat-producing states. *Environ Health Perspect* 2000;108(9):873-81.
 - 16) Schreinemachers DM, Creason JP, Garry VF. Cancer mortality in agricultural regions of Minnesota. *Environ Health Perspect* 1999;107(3):205-11.
 - 17) Hiroi H, Tsutsumi O, Takeuchi T, Momoeda M, Ikezuki Y, Okamura A, Yokota H, Taketani Y. Differences in serum bisphenol A concentrations in premenopausal normal women and women with endometrial hyperplasia. *Endocr J.* 2004 Dec;51(6):595-600.
 - 18) Pavuk M, Cerhan JR, Lynch CF, Schecter A, Petrik J, Chovancova J, Kocan A. Environmental exposure to PCBs and cancer incidence in eastern Slovakia. *Chemosphere.* 2004 Mar;54(10):1509-20.
 - 19) Xu WH, Zheng W, Xiang YB, Ruan ZX, Cheng JR, Dai Q, Gao YT, Shu XO. Soy food intake and risk of endometrial cancer among Chinese women in Shanghai: population based case-control study. *BMJ.* 2004 May 29;328(7451):1285. Epub 2004 May 10.
 - 20) 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.
 - 21) 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
 - 22) Hopenhayn-Rich C, Stump ML, Browning SR. Regional assessment of atrazine exposure and incidence of breast and ovarian cancer in Kentucky. *Arch Environ. Contam. Toxicol.* 2002 Jan; 42(1): 127-36.
 - 23) 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

- 24) 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.
- 25) Titus-Ernstoff, RN Hoover, J Palmer, W Ricker, R Kaufman, K Noller, AL Herbst, T Colton and P Hartage. Long-term cancer risk in women given diethylstilbestrol (DES) during pregnancy *British Journal of Cancer* 2001;84(1):126-33.
- 26) Raaschou-Nielsen O, Pavuk M, Leblanc A, Dumas P, Philippe Weber J, Olsen A, Tjønneland A, Overvad K, Olsen JH. Adipose organochlorine concentrations and risk of breast cancer among postmenopausal Danish women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005 Jan;14(1):67-74.
- 27) Mills PK, Yang R. Breast cancer risk in Hispanic agricultural workers in California. *Int J Occup Environ Health.* 2005 Apr-Jun;11(2):123-31.
- 28) Siddiqui MK, Anand M, Mehrotra PK, Sarangi R, Mathur N. Biomonitoring of organochlorines in women with benign and malignant breast disease. *Environ Res.* 2005 Jun;98(2):250-7.
- 29) Charlier CJ, Albert AI, Zhang L, Dubois NG, Plomteux GJ. Polychlorinated biphenyls contamination in women with breast cancer. *Clin Chim Acta.* 2004 Sep;347(1-2):177-81.
- 30) Ibarluzea Jm J, Fernandez MF, Santa-Marina L, Olea-Serrano MF, Rivas AM, Aurekoetxea JJ, Exposito J, Lorenzo M, Torne P, Villalobos M, Pedraza V, Sasco AJ, Olea N. Breast cancer risk and the combined effect of environmental estrogens. *Cancer Causes Control.* 2004 Aug;15(6):591-600.
- 31) O'Leary ES, Vena JE, Freudenheim JL, Brasure J. Pesticide exposure and risk of breast cancer: a nested case-control study of residentially stable women living on Long Island. *Environ Res.* 2004 Feb;94(2):134-44.
- 32) Zhang Y, Wise JP, Holford TR, Xie H, Boyle P, Zahm SH, Rusiecki J, Zou K, Zhang B, Zhu Y, Owens PH, Zheng T. Serum polychlorinated biphenyls, cytochrome P-450 1A1 polymorphisms, and risk of breast cancer in Connecticut women. *Am J Epidemiol.* 2004 Dec 15;160(12):1177-83.
- 33) Reynolds P, Hurley SE, Goldberg DE, Yerabati S, Gunier RB, Hertz A, Anton-Culver H, Bernstein L, Deapen D, Horn-Ross PL, Peel D, Pinder R, Ross RK, West D, Wright WE, Ziogas A. Residential proximity to agricultural pesticide use and incidence of breast cancer in the California Teachers Study cohort. *Environ Res.* 2004 Oct;96(2):206-18.
- 34) Engel LS, Hill DA, Hoppin JA, Lubin JH, Lynch CF, Pierce J, Samanic C, Sandler DP, Blair A, Alavanja MC. Pesticide Use and Breast Cancer Risk among Farmers' Wives in the Agricultural Health Study. *Am J Epidemiol.* 2005 Jan 15;161(2):121-35.
- 35) Brody JG, Aschengrau A, McKelvey W, Rudel RA, Swartz CH, Kennedy T. Breast cancer risk and historical exposure to pesticides from wide-area applications assessed with GIS *Environ Health Perspect.* 2004 Jun;112(8):889-97.
- 36) Shannon J, Ray R, Wu C, Nelson Z, Gao DL,

- Li W, Hu W, Lampe J, Horner N, Satia J, Patterson R, Fitzgibbons D, Porter P, Thomas D. Food and botanical groupings and risk of breast cancer: a case-control study in Shanghai, China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005 Jan;14(1):81-90.
- 37) Bosetti C, Spertini L, Parpinel M, Gnagnarella P, Lagiou P, Negri E, Franceschi S, Montella M, Peterson J, Dwyer J, Giacosa A, La Vecchia C. Flavonoids and breast cancer risk in Italy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005 Apr;14(4):805-8.
- 38) dos Santos Silva I, Mangtani P, McCormack V, Bhakta D, McMichael AJ, Sevak L. *Phyto-oestrogen intake and breast cancer risk in South Asian women in England: findings from a population-based case-control study.* *Cancer Causes Control.* 2004 Oct;15(8):805-18.
- 39) Dietary phytoestrogens and breast cancer risk .Keinan-Boker L, van Der Schouw YT, Grobbee DE, Peeters PH. *Am J Clin Nutr.* 2004 Feb;79(2):282-8.
- 40) Hirose K, Imaeda N, Tokudome Y, Goto C, Wakai K, Matsuo K, Ito H, Toyama T, Iwata H, Tokudome S, Tajima K. Soybean products and reduction of breast cancer risk: a case-control study in Japan. *Br J Cancer.* 2005 Jul 11;93(1):15-22

表1-1 子宮体がんと有機塩素系化合物に関する文献

報告者	報告年	対象・研究デザイン	地域	化学物質	結果	発がんリスク
Sturgeon	1998	case 90/control 90人口ベース症例対照研究	米国、5地域	p,p'-DDE, o,p'-DDT, p,p'-DDT, tota I PCB, Estrogenic PCB, Antiestrogenic PCB, Enzyme-inducing PCB, Beta-HCH, Dieldrin, HCB, Heptachloroepoxide, oxychlorane, trans-nonachlor	p,p'-DDT;p=0.03, Dieldrin; p=0.03,	数値的にはP<0.05を示すものもあるが結論は血清レベルの上昇によって有意にオックス比が高くなる化合物はなし
Weiderpass	2000	case 154, control 205人口ベース症例対照研究	スウェーデン	p,p'-DDT, o,p'-DDT, p,p'-DDE, DDEoxychlorane, p,p'-DDD, HCB, Alfa-HCH, Beta-HCH, Gamma-HCH, trans-nonachlor, PCB (28, 52, 101, 105, 118, 138, 153, 156, 167, 180), All PCBs, estrogenic compounds, antiestrogenic compounds	p,p'-DDT;p=0.01;p,p'-DDE;p=0.04Beta-HCH;p=0.02oxychlorane;p=0.01PCB28;p=0.02PCB118;p=0.01	数値的にはP<0.05を示すものもあるがBMI年齢で調整し結論は血清レベルの上昇によって有意にオックス比が高くなる化合物はなし
Lennart	2004	case 79/control 39症例対照研究 (病院ベース)	スウェーデン	p,p'-DDE, chlordanes polybrominated biphenyls, HCB	OR1.9(CI0.8-4.8)	エストロゲン剤投与が多かった群はオックス比が有意に高くなるが、子宮内腫がんのリスクとp,p'-DDEとの関連は有意差は見られない。生殖器におけるがんの観察数が少ない。
Gerard	2004	1980年に登録された国立公園従業員1341名。コホート研究。	オランダ	Herbicide(amitrole, ammonium sulphate, ammonium cyanate, atrazine, bromacil, 2,4-Dichlorophenoxyacetic acid, dalaopn, diquat, diuron, glyphosate, 2-Methyl-4-chlorophenoxypropionic acid, sodium chlorate, paraquat, simazine, granulates)	SMR不明	DES曝露が子宮体がんと卵巣がんのリスクを上昇しているという結果は得られない。
Titus-Ernstoff	2001	Dieckmann Study コホート、Mother Study コホート 7560人(曝露群3844, 非曝露群3716)。前向きコホート研究	米国ボストン	diethylstilbestrol (DES)	RR0.92, CI0.60-1.3; 子宮体がん, RR0.72, CI0.44-1.17; 卵巣がん RR1.27, CI1.07-1.52; 乳がん	DES曝露が子宮体がんと卵巣がんのリスクを上昇しているという結果は得られない。
Yung-Ming	2003	曝露コホートBureau of Labor Insurance(BLI)1978-1997アローアップコホートDepartment of Health(DOH)839247人 後ろ向きコホート研究	台湾	Chlorinated organic solvents (trichloroethylene(TCE), tetrachloroethylene(PCE))	SMRs0.91 (CI0.29-2.13) SMR3.45 (p<0.05) (卵巣がん)	勤務年数が長くなるほど卵巣がんによる、死亡率が高くなるが、有機塩素系溶媒曝露とがんとの関連は、本研究から明らかにならなかった。
Ying Wang	2002	がん登録された女性コホート336名。	米国ニューヨーク州	Pesticides(特定できず)	SIR1.05 (CI0.75-1.44); 子宮体がん, SIR0.61 (CI0.26-1.25); 子宮頸がん, SIR0.48 (CI0.24-0.88); 卵巣がん, SIR0.89 (CI0.75-1.05); 乳がん	喫煙や生活習慣、さらに暴露農薬などの情報がなく因果関係は特定できない。
Schreinemacher	2000	年齢を5年ごと、性別・人種・居住地でリスク推定。収積面積23000未満、23000-110999、111000以上に分類。疫学調査。	米国北部4州	Chlorophenoxy herbicides	SFR1.00 (CI0.80-1.27); 23000-110999, SRR0.91 (CI0.71-1.18); ≧111000	4地域におけるがん死亡率と小麦生産面積の広さとの関連は子宮体がんにはなく、卵巣がん、胃がん、すい臓がんに関連が見られたが喫煙などについては検討しておらず、除草剤のみによるがんの増加とはいえない。
Fia	2004	がん登録センターの登録者188884人、農業従事者11132人。疫学調査。	フィンランド	Polychlorinated dibenzo-p-dioxins dibenzofurans	1.01(CI0.45-2.26), 1.27(CI0.56-2.87); 子宮体がん, 2.68(CI0.38-19.08), 2.04(CI0.18-22.72); 子宮頸がん, 1.28(CI0.79-2.07), 1.54(CI0.94-2.52); 乳がん (農業従事者)	生殖器がんの発生の報告はあるが、リスクが高くなるという推測は支持されない。
Acquavella	2004	アラクロール製造労働者1968-99死亡率と1969-1999がん発生率	米国アイオワ州		O/E=2/1.5, SIR1.36, 95%CI1.7-492.	人口ベースが小さく、がん発生率とアラクロール曝露の地域や期間との関連性は明らかにならな

表1-2 子宮体がんとは有機塩素系化合物に関する文献

報告者	報告年	対象・研究デザイン	地域	化学物質	結果	発がんリスク
Hardell	2004	外科的切除を行った子宮体がん患者76名。良性疾患患者39名。病院ベースの症例対照研究	スウェーデン	PCBs, HCB, p,p'-DDE, cis-Heptachloroepoxide, trans-Chlordane, Oxychlordane, MC6, tarans-Nonachloradane, cis-Nonachloradane, Sum of chlordane, Sum of PBDEs	p,p'-DDEで有意差はないがリスクの上昇がOR1.9(CI:0.8-4.8)みられた。	なし
Hiroi	2004	単純型子宮内膜増殖症の患者10名、複雑型子宮内膜増殖症9名、子宮体がん7名、対照群11名。病院ベースの予備的な症例対照研究。	日本	BPA	対照群：血中BPA 2.5 ± 1.5 ng/ml、単純型子宮内膜増殖症群； 2.9 ± 2.0 ng/ml、複雑型子宮内膜増殖症のBPAは 1.4 ± 0.4 ng/ml、閉経後の子宮内膜がん患者は 1.4 ± 0.5 ng/ml。	なし
Pavuk	2004	東スロバキアの2地区で、過去にPCBの工場があった汚染地域の住民215名と地域の特性の類似した対照地区の住民207名。1985-1994年のがん罹患数に対する東スロバキアの一般集団。地域相関研究。	東スロバキア	PCBs, p,p'-DDT, p,p-DDE, HCB	口唇SRI=2.54、胃SRI=1.22、肺SRI=1.17で、乳がんSRI=0.86、子宮頸がんSRI=0.88、子宮体がんSRI=1.03卵巣がんSRI=0.62	一部にあり？