

Assaysによりタイピングを行った。タイピングに用いた各プライマー及びプローブはApplied Biosystems社に設計を依頼し、合成されたものを使用した。残り2種類(GSTM1及びGSTT1)の欠損型の検出はMultiplex PCR法により行った。

5. 解析方法

今年度は、分析が終了した血清中有機塩素系化合物と乳がん罹患リスクの関連を検討した。対照群の分布の四分位点に基づいて対象者を4群に分け、SAS 9.1.3のPHREGプロシジヤを用いて条件付ロジスティック回帰分析を実行し、オッズ比と95%信頼区間を算出し、さらに傾向性の検定を行った。食物摂取頻度調査票を含む自記式質問票から得られる生理・生殖関連、既往歴、職業、居住地、飲酒、喫煙、食物・栄養素摂取量などの要因の中から、先行研究でよく考慮される変数を中心に交絡要因を選出し、条件付ロジスティック回帰分析で調整した。また、各カテゴリーの中央値を四分位数に代入した四値変数に対して、乳がん罹患オッズ比の直線的単調性を別に検討した。

(倫理面への配慮)

研究計画について国立がんセンター倫理審査委員会に申請し、平成12年12月27日に承認されている。全研究対象者に文書と口頭で研究の説明を行い、文書により研究参加の同意を得た。

症例収集数を増やすために、平成16年度に新たに北信総合病院を加え、症例収集期間を延長することとした。これに伴いプロトコル改訂し、平成15年7月23日に国立がんセンター倫理審査委員会において承認された。

C. 研究結果

1. 有機塩素系化合物と乳がんの関連

操作ブランクの有無にかかわらずS/N=3以上のピークを検出とした場合、対象物質は対象者の血清中から表1の頻度で検出さ

れた。100%検出された物質は、有機塩素系農薬9種類とPCB類41ピーク中26ピークであった。

各有機塩素系化合物の血清中濃度を症例対照間で比較した結果が表2である。ほとんどすべての物質で統計学的に有意に症例群に比べて対照群における濃度が高かった。逆に有意な差が見られなかった物質は、*p,p'*-DDE、HCB、 β -HCH、TeCB51、TeCB43/49、TeCB74、PeCB123、PeCB118、PeCB126、HxCB167、HxCB169、HpCB174、OCB201、OCB198/199、OCB196であった。

血清中有機塩素系化合物濃度同士の相関を検討した結果が表3である。Spearman順位相関係数をみると互いに高い相関のものが多く見られた。個々のPCBコンジェナー間の相関係数も含めると、順位相関係数は図1のように分布しており、0.7以上の相関係数が半数近くあり、0.8以上が3割あった。

今回検討した有機塩素系農薬類9種類とPCB類に関して、いずれも乳がんリスクの上昇と統計学的に有意に関連している物質は見られなかった(表4)。むしろ高濃度群のオッズ比は1よりも小さく、負の関連を示す物質が多く見られた。有機塩素系農薬では、Mirexが乳がんリスクの低下と有意に関連しており、最低濃度群に対する最高濃度群の多変量調整オッズ比(95%信頼区間)は0.42(0.20-0.91)であり、傾向性の検定におけるp値は0.02であった。またPCB類に関しては、総濃度で検討した場合に統計学的に有意な負の関連が観察された。最低濃度群に対する最高濃度群の多変量調整オッズ比(95%信頼区間)は0.31(0.13-0.74)であり、傾向性の検定におけるp値は0.007であった。さらに塩素数ごとに検討したところいずれも負の関連が見られたが、統計学的に有意であったのはHxCBs、HpCBs、OCBs、NCBsであった。コンジェナー別の検討は、TrCBsを除き検出頻度が99%以上の物質(29物質)について行った。統計学的に有意な負の関

連が観察されたコンジェナーは、TeCB48/47、PeCB90/101、PeCB114、HxCB146、HxCB153、HxCB164/163、HxCB156、HpCB182/187、HpCB177、HpCB180、HpCB170、HpCB189、OCB202、OCB198/199、OCB196、OCB203、OCB194、NCB208、NCB206であり、塩素数が多いコンジェナーに多くみられた。

2. 遺伝子多型のタイピング

今回の解析対象の40遺伝子60種類の遺伝子多型の内訳は表5の通りである。このうち、ESR2 (rs928554)とADH2 (rs1229984)は、Hardy-Weiberg平衡が $P < 0.05$ であった。また、各多型のアレル頻度は表5の通りである。

D. 考察

平成17年度に血清中有機塩素系化合物分析のための予備検討を開始し、今年度には808検体について、有機塩素系農薬9種類とPCB類41ピークの分析が終了した。操作ブランクの有無にかかわらず $S/N=3$ となる濃度を検出下限値とした場合、HxCB128/162、PeCB123、OCB201、TeCB44、TeCB43/49、HpCB174、TeCB51、PeCB126、HxCB169については、検出頻度が99%を下回った。TeCB77はすべての検体から検出されなかった。通常検出されない珍しいPCBピークTeCB48/47が全検体から検出された。このピークは操作ブランクや容器ブランクからは検出されていない。3塩素化のTrCB17、TrCB28では操作ブランクが検出された。操作ブランク値がある場合、観察されたピークの大きさが $S/N \geq 3$ であったからといって、血清試料中にその物質があったのかなかったのか判断できない。操作ブランク値の大きさの変動と区別できるだけの大きさのピークが検出されているかどうかは別に検討を要する。

分析が終了した血清中有機塩素系化合物について、乳がんリスクとの関連を予備的

に検討したところ、血清中有機塩素系化合物濃度が高い群ほど乳がんリスクが増加するような傾向は観察されなかった。むしろ物質によっては乳がんリスク低下と関連していた。閉経前後で層別解析した際も同様にオッズ比は増加しなかった。本研究で観察した血清 p,p' -DDEの濃度域(37~5,100 ng/g lipid)は先行研究の範囲内であった(2)。また、 p,p' -DDEと乳がんリスクとの間には関連がない、とするメタアナリシスの結果に一致するものであった(2)。

今回の予備的な検討を通して改めて明らかになった解析上の問題点を以下に示す。測定対象項目が有機塩素系農薬9種類とPCB類41ピークと多項目にわたるため、乳がんリスクとの関連を検討するには帰無仮説検定を繰り返すことになる。したがって、検定の多重性により偶然関連が見られるものもそれなりにあると考えるのが自然であり、5%有意水準は本研究においてはあくまでも目安と言える。また血清中有機塩素系化合物濃度同士は多くが高度に相関していた。そして乳がんとの強い関連を見せているものが多くあった。相互に相関の高い変数を同時に説明変数として回帰式に入れても適切な結果が得られないことが知られており、過調整として避けるべきこととされている。残念ながら、現時点では相互に相関が高い多数の変数を考慮して適切にそれぞれの物質のリスクを解析・評価する方法はまだ存在しないようである。

今回の結果は予備的な解析によるものであり、今後、より詳細な検討を行う予定である。具体的には、年齢などの交絡要因による層別解析、乳がんが発現しているホルモンレセプターの状態別の解析、さらには遺伝子多型との交互作用の検討などである。遺伝子多型に関しては、エストロゲンの合成・代謝に関連する遺伝子、環境化学物質の代謝に関連する遺伝子、ホルモンレセプター遺伝子などを中心に、40遺伝子60種類の遺伝

子多型の解析が終了した。これらのうち血清中有機塩素系化合物の生体内での作用を考慮して、関連する遺伝子多型との相互作用を検討する予定である。特にホルモンレセプターの状態別の解析や遺伝子多型との相互作用の検討により、有機塩素系化合物の乳がん発生に対するメカニズムを明らかにする上で重要な知見が得られる可能性がある。

有機塩素系化合物などの化学物質に焦点を当てた症例対照研究の報告は、わが国にはない。日本人の乳がんは、欧米諸国と比較して罹患率が低く、しかし最近増加しているという特徴がある。また日本人はエストロゲンレベルや植物エストロゲン摂取量が欧米人と大きく異なるため、日本人の乳がんに関する検討は内分泌かく乱作用が疑われる化学物質(EDC)と乳がん発症についての関係を解明するうえで有益な情報をもたらすものであると考えられる。

E. 結論

乳がん発症への有機塩素系化合物などの化学物質曝露のリスクを明らかにするための症例対照研究を行い、血清中有機塩素系農薬類とPCB類の分析、遺伝子多型の解析を終えた。また血清中有機塩素系農薬類とPCB類について乳がん罹患リスクとの関連を予備的に解析したところ、統計学的に有意なリスク上昇は観察されなかった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Kurahashi N, Iwasaki M, Sasazuki S, Otani T, Inoue M, Tsugane S. Association of body mass index and height with risk of prostate cancer among middle-aged Japanese men. *Br J Cancer*.

2006;94:740-2.

Iwasaki M, Yamamoto S, Otani T, Inoue M, Hanaoka T, Sobue T, Tsugane S for the JPHC Study Group. Generalizability of the relative-risk estimates for a health-conscious study group to the general population. *Eur J Epidemiol*. 2006;21:253-62.

Iwasaki M, Otani T, Inoue M, Sasazuki S, Tsugane S; for the Japan Public Health Center-Based Prospective Study Group. Body Size and Risk for Breast Cancer in Relation to Estrogen and Progesterone Receptor Status in Japan. *Ann Epidemiol*. 2006 Dec 14; [Epub ahead of print]

Iwasaki M, Otani T, Inoue M, Sasazuki S, Tsugane S; for the Japan Public Health Center-based Prospective Study Group. Role and impact of menstrual and reproductive factors on breast cancer risk in Japan. *Eur J Cancer Prev*. 2007;16:116-23.

Kurahashi N, Iwasaki M, Sasazuki S, Otani T, Inoue M, Tsugane S. Soy Product and Isoflavone Consumption in Relation to Prostate Cancer in Japanese Men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007 Mar 2; [Epub ahead of print]

Tsuchiya M, Miura T, Hanaoka T, Iwasaki M, Sasaki H, Tanaka T, Nakao H, Katoh T, Ikenoue T, Kabuto M, Tsugane S. Effect of soy isoflavones on endometriosis: interaction with estrogen receptor 2 gene polymorphism. *Epidemiology* (in press)

Iwasaki M, Mameri CP, Hamada GS, Tsugane S. Secular Trends in Cancer Mortality among Japanese Immigrants in the State of São Paulo, Brazil, 1979-2001. *Eur J Cancer Prev*. (in press)

Tsuchiya M, Tsukino H, Iwasaki M, Sasaki H,

Tanaka T, Katoh T, Patterson DG Jr, Turner W, Needham L, Tsugane S. Interaction between cytochrome P450 gene polymorphisms and serum organochlorine TEQ levels in the risk of endometriosis. *Mol Hum Reprod.* (in press)

Tsuchiya M, Iwasaki M, Otani T, Nitadori J, Goto K, Nishiwaki Y, Uchitomi Y, Tsugane S. Breast cancer in first-degree relatives and risk of lung cancer: assessing the existence of gene-sex interaction. *Jpn J Clin Oncol.* (in press)

Dichlorodiphenyldichloroethane burden and breast cancer risk: a meta-analysis of the epidemiologic evidence. *Environ Health Perspect.* 2004;112:207-14.

2. 学会発表

倉橋典絵、岩崎基、笹月静、大谷哲也、井上真奈美、津金昌一郎. Body Mass index(BMI)、身長と前立腺がんリスク:多目的コホート研究. 第7回日本がん分子疫学研究会・第29回日本がん疫学研究会合同学術集会 広島市. 2006.5

岩崎 基、山本精一郎、大谷哲也、井上真奈美、花岡知之、祖父江友孝、津金昌一郎. 特定の集団を対象とした疫学研究における相対リスクの外的妥当性について. 第17回日本疫学会学術総会 広島市. 2007.1

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

該当せず

参考文献

1. Phillips DL, Pirkle JL, Burse VW, et al. Chlorinated hydrocarbon levels in human serum: effects of fasting and feeding. *Arch Environ Contam Toxicol* 1989;18:495-500.
2. Lopez-Cervantes M, Torres-Sanchez L, Tobias A, Lopez-Carrillo L.

表1. 血清中有機氯系化合物檢出頻度 (n = 808)

Compound	%	Compound	%	Compound	%
<i>o,p'</i> -DDT	100	TeCB74	100	HxCB169	1.2
<i>p,p'</i> -DDT	100	TeCB66	100	HpCB182/187	100
<i>p,p'</i> -DDE	100	TeCB77	0	HpCB183	100
trans-Nonachlor	100	PeCB90/101	100	HpCB174	51.4
cis-Nonachlor	100	PeCB99	100	HpCB177	100
Oxychlorthane	100	PeCB123	78.5	HpCB180	100
HCB	100	PeCB118	100	HpCB170	100
Mirex	100	PeCB114	99.1	HpCB189	99.4
β -HCH	100	PeCB105	100	OCB202	100
TrCB17	99.5	PeCB126	20.1	OCB201	76.6
TrCB28	100	HxCB146	100	OCB198/199	100
TeCB51	48.1	HxCB153	100	OCB196	100
TeCB52/69	99.9	HxCB164/163	100	OCB203	100
TeCB43/49	70.2	HxCB138	100	OCB194	100
TeCB48/47	100	HxCB128/162	93.4	NCB208	99.4
TeCB44	75.5	HxCB167	100	NCB206	100
		HxCB156	100	DeCB209	100

表2. 血清中有機塩素系化合物濃度 (ng/g lipid) の乳がん症例対照別の検出頻度・中央値 (下側四分位点(Q1) ~上側四分位点 (Q3)).

物質名	症例			対照			P for Difference*
	N	中央値	(Q1 ~ Q3)	N	中央値	(Q1 ~ Q3)	
<i>o,p'</i> -DDT	404	1.5	(1.0-2.3)	404	1.6	(1.1-2.7)	0.02
<i>p,p'</i> -DDT	404	9.3	(6.2-15)	404	9.9	(7.2-16)	0.03
<i>p,p'</i> -DDE	404	360	(190-620)	404	375	(220-665)	0.08
<i>trans</i> -Nonachlor	404	22	(15-30.5)	404	23.5	(17-32)	0.02
<i>cis</i> -Nonachlor	404	3.5	(2.3-5.0)	404	3.9	(2.75-5.45)	0.004
Oxychlorane	404	8.2	(5.9-11)	404	8.6	(6.6-11)	0.02
HCB	404	27	(22-33)	404	27	(23-34)	0.20
Mirex	404	1.9	(1.5-2.5)	404	2.15	(1.6-2.8)	<.0001
β-HCH	404	65.5	(41-110)	404	64	(41-110)	0.74
Total_PCBs	404	170	(120-220)	404	180	(140-240)	0.003
TrCB17	402	0.22	(0.17-0.3)	402	0.24	(0.19-0.32)	0.0005
TrCB28	404	1.4	(1.1-1.8)	404	1.5	(1.1-1.9)	0.01
TeCB51	166	0.14	(0.12-0.21)	223	0.15	(0.11-0.19)	0.67
TeCB5269	403	0.34	(0.24-0.54)	404	0.38	(0.27-0.6)	0.03
TeCB4349	252	0.15	(0.12-0.19)	315	0.15	(0.12-0.19)	0.64
TeCB4847	404	0.77	(0.52-1.1)	404	0.845	(0.545-1.3)	0.02
TeCB44	285	0.14	(0.12-0.18)	325	0.16	(0.13-0.2)	0.03
TeCB74	404	6.4	(4.1-9.3)	404	6.6	(4.3-9.65)	0.34
TeCB66	404	1.0	(0.67-1.4)	404	1.1	(0.755-1.5)	0.02
PeCB90101	404	0.865	(0.58-1.3)	404	0.92	(0.7-1.45)	0.001
PeCB99	404	5.5	(3.7-7.8)	404	6	(4.2-8.25)	0.03
PeCB123	302	0.185	(0.15-0.26)	332	0.19	(0.14-0.26)	0.45
PeCB118	404	11	(6.9-14.5)	404	11	(8-15)	0.07
PeCB114	399	0.63	(0.42-0.86)	402	0.68	(0.48-0.92)	0.03
PeCB105	404	2.1	(1.3-2.8)	404	2.2	(1.6-3.1)	0.02
PeCB126	68	0.12	(0.0935-0.145)	94	0.11	(0.096-0.14)	0.89
HxCB146	404	4.9	(3.4-6.5)	404	5.35	(4-7.2)	0.002
HxCB153	404	39	(28-52)	404	42	(31.5-55)	0.004
HxCB164163	404	8.15	(5.75-11)	404	8.9	(6.65-12)	0.002
HxCB138	404	20	(14-27.5)	404	21.5	(16-29)	0.01
HxCB128162	367	0.25	(0.18-0.34)	388	0.28	(0.21-0.4)	0.001
HxCB167	404	1.5	(1.1-2.0)	404	1.6	(1.2-2.15)	0.13
HxCB156	404	3.8	(2.7-5.15)	404	4.0	(3-5.5)	0.004
HxCB169	5	0.092	(0.06-0.1)	5	0.1	(0.072-0.12)	0.53
HpCB182187	404	10	(7.4-14)	404	12	(8.5-15)	<.0001

HpCB183	404	2.5	(1.9-3.4)	404	2.8	(2-3.8)	0.002
HpCB174	179	0.14	(0.12-0.2)	236	0.15	(0.12-0.22)	0.38
HpCB177	404	2.0	(1.4-2.8)	404	2.3	(1.7-3.0)	0.0008
HpCB180	404	22	(16-29)	404	24	(18-32)	0.01
HpCB170	404	7.1	(5.4-9.4)	404	7.95	(6-10)	0.003
HpCB189	400	0.36	(0.29-0.48)	403	0.41	(0.31-0.53)	0.008
OCB202	404	1.1	(0.79-1.4)	404	1.2	(0.89-1.6)	0.007
OCB201	292	0.18	(0.14-0.23)	327	0.19	(0.15-0.26)	0.25
OCB198199	404	3.0	(2.3-3.9)	404	3.3	(2.5-4.4)	0.06
OCB196	404	0.915	(0.68-1.2)	404	0.98	(0.74-1.3)	0.63
OCB203	404	1.7	(1.3-2.3)	404	2.0	(1.5-2.6)	0.02
OCB194	404	3	(2.3-3.9)	404	3.4	(2.6-4.4)	<.0001
NCB208	402	0.35	(0.27-0.46)	401	0.39	(0.29-0.51)	0.004
NCB206	404	0.935	(0.74-1.2)	404	0.99	(0.8-1.3)	0.002
DeCB209	404	0.7	(0.58-0.9)	404	0.75	(0.61-0.93)	0.01
TrCBs	404	1.6	(1.3-2.1)	404	1.7	(1.4-2.2)	0.005
TeCBs	404	9.2	(6.4-13)	404	9.4	(7.15-13)	0.09
PeCBs	404	20	(13-27.5)	404	21	(15-29)	0.04
HxCBs	404	78	(56.5-100)	404	84.5	(63-110)	0.005
HpCBs	404	44	(33-58.5)	404	50	(37-64)	0.0003
OCBs	404	9.8	(7.55-13)	404	11	(8.5-15)	0.0001
NCBs	404	1.3	(1.0-1.6)	404	1.4	(1.1-1.8)	0.002

* Wilcoxonの順位和検定（正規分布近似；両側）。SAS 9.1.3のNPAR1WAY プロシジャを用いて計算。

表 1に示したPCBコンジェナーのうち、検出下限値未満の検体がある場合はそれらを除き、検出下限値以上の検体の中で計算した中央値・下側四分位点・上側四分位点・P値を掲載した。TeCB77については、すべての検体から検出されなかった（N.D.）。

表3. 対照群における有機塩素系化合物間の血清中濃度 (ng/g lipid) の相関 (Spearman順位相関係数, n = 386)

	<i>o,p'</i> -DDT	<i>p,p'</i> -DDT	<i>p,p'</i> -DDE	<i>trans'</i> -Nonachlor	<i>cis'</i> -Nonachlor	Oxy chlordane	HCB	Mirex	β -HCH	Total PCBs
<i>o,p'</i> -DDT	1									
<i>p,p'</i> -DDT	0.80	1								
<i>p,p'</i> -DDE	0.74	0.70	1							
<i>trans'</i> -Nonachlor	0.41	0.54	0.49	1						
<i>cis'</i> -Nonachlor	0.44	0.58	0.49	0.96	1					
Oxychlordane	0.36	0.49	0.47	0.95	0.86	1				
HCB	0.39	0.57	0.52	0.71	0.74	0.73	1			
Mirex	0.30	0.37	0.25	0.62	0.60	0.64	0.56	1		
β -HCH	0.35	0.49	0.59	0.60	0.60	0.61	0.65	0.26	1	
Total PCBs	0.49	0.55	0.61	0.76	0.76	0.76	0.77	0.75	0.61	1

表4. 血清中の各有機塩素系化合物濃度に対する乳がん発生の粗オッズ比（Crude OR）と多変量調整済みオッズ比（Multivariable OR）およびそれらの95%信頼区間（CIs）と傾向性の検定のP値

物質名	血清中濃度 中央値 [ng/g lipid]	Matched OR			
		Crude (n = 808)		Multivariable (n = 737)	
		OR	95%CI	OR	95%CI
<i>o, p'</i> -DDT	0.92	1.00		1.00	
	1.4	0.72	0.47 to 1.11	0.58	0.24 to 1.37
	2.1	0.81	0.54 to 1.22	1.15	0.54 to 2.46
	4.2	0.51	0.32 to 0.80	0.57	0.24 to 1.34
	P for trend		0.006		0.27
<i>p, p'</i> -DDT	5.8	1.00		1.00	
	8.6	0.53	0.35 to 0.80	0.58	0.28 to 1.22
	12	0.68	0.45 to 1.03	0.97	0.47 to 2.01
	24	0.55	0.35 to 0.84	0.58	0.28 to 1.24
	P for trend		0.06		0.30
<i>p, p'</i> -DDE	160	1.00		1.00	
	300	0.74	0.51 to 1.09	0.57	0.29 to 1.11
	510	0.84	0.56 to 1.24	1.04	0.51 to 2.15
	1100	0.71	0.46 to 1.11	1.00	0.45 to 2.23
	P for trend		0.26		0.63
<i>trans</i> -Nonachlor	14	1.00		1.00	
	20	0.55	0.36 to 0.84	0.86	0.42 to 1.78
	28	0.50	0.32 to 0.80	0.82	0.37 to 1.83
	42	0.50	0.32 to 0.78	0.57	0.26 to 1.27
	P for trend		0.017		0.15
<i>cis</i> -Nonachlor	2.1	1.00		1.00	
	3.3	0.57	0.37 to 0.86	0.61	0.29 to 1.30
	4.7	0.55	0.36 to 0.85	0.66	0.31 to 1.43
	7.0	0.45	0.29 to 0.72	0.43	0.19 to 0.97
	P for trend		0.002		0.06
Oxychlorane	5.4	1.00		1.00	
	7.9	0.66	0.43 to 1.02	0.87	0.41 to 1.84
	9.8	0.57	0.37 to 0.89	0.79	0.36 to 1.75
	15	0.63	0.41 to 0.97	0.75	0.35 to 1.62
	P for trend		0.09		0.48
HCB	20	1.00		1.00	
	25	0.90	0.59 to 1.38	0.73	0.35 to 1.52

	30	0.77	0.51 to 1.18	0.75	0.35 to 1.62
	38	0.74	0.46 to 1.18	0.74	0.33 to 1.68
	P for trend		0.17		0.55
Mirex	1.4	1.00		1.00	
	1.9	0.72	0.49 to 1.06	0.93	0.46 to 1.86
	2.4	0.50	0.33 to 0.75	0.68	0.33 to 1.38
	3.5	0.49	0.32 to 0.73	0.42	0.20 to 0.91
	P for trend		0.0003		0.02
β -HCH	24	1.00		1.00	
	53	1.01	0.66 to 1.53	0.80	0.35 to 1.82
	84	1.12	0.71 to 1.78	0.63	0.26 to 1.54
	160	1.00	0.61 to 1.62	0.85	0.34 to 2.12
	P for trend		0.91		0.97
Total PCBs (PCB 総濃度)	110	1.00		1.00	
	160	0.83	0.54 to 1.27	0.87	0.39 to 1.94
	200	0.61	0.40 to 0.92	0.78	0.37 to 1.63
	290	0.47	0.29 to 0.76	0.31	0.13 to 0.74
	P for trend		0.001		0.007
TeCB52/69	0.21	1.00		1.00	
	0.31	0.77	0.52 to 1.12	0.69	0.35 to 1.37
	0.45	0.62	0.42 to 0.93	0.48	0.24 to 0.99
	0.80	0.64	0.43 to 0.95	0.47	0.23 to 0.97
	P for trend		0.045		0.07
TeCB48/47	0.40	1.00		1.00	
	0.69	0.99	0.64 to 1.53	1.17	0.52 to 2.62
	1.0	0.80	0.50 to 1.29	1.09	0.45 to 2.66
	1.5	0.50	0.29 to 0.84	0.44	0.17 to 1.17
	P for trend		0.002		0.04
TeCB74	3.3	1.00		1.00	
	5.6	0.83	0.54 to 1.28	0.89	0.38 to 2.07
	7.9	0.86	0.53 to 1.37	0.81	0.34 to 1.93
	13	0.80	0.48 to 1.33	0.57	0.23 to 1.42
	P for trend		0.48		0.17
TeCB66	0.60	1.00		1.00	
	0.90	0.73	0.48 to 1.11	0.68	0.32 to 1.41
	1.3	0.61	0.40 to 0.94	0.74	0.34 to 1.60
	2.0	0.59	0.38 to 0.90	0.50	0.23 to 1.09
	P for trend		0.02		0.12
PeCB90/101	0.52	1.00		1.00	
	0.78	0.57	0.39 to 0.83	0.57	0.28 to 1.16
	1.2	0.63	0.42 to 0.93	0.59	0.30 to 1.16

	1.9	0.50	0.33 to 0.75	0.25	0.11 to 0.57
	P for trend		0.003		0.002
PeCB99	3.3	1.00		1.00	
	5.1	0.78	0.52 to 1.16	0.57	0.28 to 1.16
	6.8	0.60	0.39 to 0.91	0.54	0.25 to 1.18
	11	0.65	0.41 to 1.03	0.67	0.29 to 1.57
	P for trend		0.08		0.55
PeCB118	6.4	1.00		1.00	
	9.6	0.35	0.21 to 0.57	0.48	0.21 to 1.11
	13	0.68	0.44 to 1.04	1.25	0.57 to 2.75
	21	0.45	0.28 to 0.72	0.52	0.23 to 1.20
	P for trend		0.02		0.28
PeCB114	0.34	1.00		1.00	
	0.57	0.67	0.45 to 1.01	0.55	0.26 to 1.18
	0.77	0.63	0.40 to 0.99	0.91	0.40 to 2.09
	1.2	0.51	0.31 to 0.83	0.40	0.17 to 0.94
	P for trend		0.01		0.04
PeCB105	1.3	1.00		1.00	
	1.9	0.35	0.22 to 0.56	0.62	0.28 to 1.39
	2.6	0.53	0.34 to 0.83	0.81	0.36 to 1.79
	4.0	0.39	0.24 to 0.65	0.43	0.18 to 1.05
	P for trend		0.01		0.10
HxCB146	3.2	1.00		1.00	
	4.7	0.64	0.42 to 0.96	0.58	0.27 to 1.23
	6.2	0.59	0.38 to 0.90	0.65	0.30 to 1.38
	9.1	0.45	0.28 to 0.73	0.27	0.11 to 0.63
	P for trend		0.002		0.004
HxCB153	26	1.00		1.00	
	37	0.71	0.46 to 1.10	0.54	0.25 to 1.20
	48	0.58	0.38 to 0.88	0.79	0.37 to 1.69
	69	0.48	0.30 to 0.76	0.34	0.15 to 0.79
	P for trend		0.002		0.02
HxCB164/163	5.1	1.00		1.00	
	7.8	0.64	0.42 to 0.97	0.45	0.21 to 1.00
	10	0.62	0.40 to 0.96	1.03	0.46 to 2.31
	15	0.47	0.30 to 0.74	0.25	0.11 to 0.58
	P for trend		0.002		0.004
HxCB138	13	1.00		1.00	
	19	0.78	0.51 to 1.18	0.59	0.27 to 1.28
	25	0.70	0.45 to 1.08	0.83	0.39 to 1.79
	36	0.63	0.40 to 0.98	0.58	0.26 to 1.32

				P for trend	0.047		0.31
HxCB167	0.92	1.00			1.00		
	1.4	0.62	0.41 to 0.94		0.66	0.32 to 1.40	
	1.8	0.68	0.44 to 1.04		0.81	0.36 to 1.79	
	2.7	0.58	0.37 to 0.94		0.52	0.23 to 1.18	
				P for trend	0.066		0.16
HxCB156	2.3	1.00			1.00		
	3.5	0.72	0.49 to 1.07		0.43	0.20 to 0.90	
	4.9	0.68	0.45 to 1.02		1.00	0.45 to 2.22	
	6.7	0.54	0.35 to 0.85		0.34	0.15 to 0.77	
				P for trend	0.01		0.02
HpCB182/187	7.0	1.00			1.00		
	10	0.82	0.55 to 1.23		0.94	0.45 to 1.97	
	13	0.50	0.32 to 0.77		0.63	0.29 to 1.37	
	19	0.41	0.27 to 0.64		0.32	0.15 to 0.71	
				P for trend	<.0001		0.003
HpCB183	1.7	1.00			1.00		
	2.4	0.81	0.53 to 1.24		0.86	0.40 to 1.87	
	3.2	0.72	0.48 to 1.10		0.84	0.42 to 1.71	
	4.7	0.47	0.30 to 0.76		0.48	0.21 to 1.12	
				P for trend	0.001		0.08
HpCB177	1.3	1.00			1.00		
	2.0	0.68	0.46 to 1.02		1.17	0.58 to 2.36	
	2.5	0.52	0.34 to 0.80		0.64	0.30 to 1.36	
	3.7	0.44	0.28 to 0.69		0.36	0.16 to 0.81	
				P for trend	0.0004		0.006
HpCB180	14	1.00			1.00		
	21	0.86	0.58 to 1.29		0.80	0.36 to 1.80	
	28	0.64	0.43 to 0.96		0.87	0.43 to 1.79	
	39	0.47	0.30 to 0.73		0.31	0.13 to 0.71	
				P for trend	0.0003		0.006
HpCB170	4.7	1.00			1.00		
	6.9	0.73	0.49 to 1.09		0.73	0.34 to 1.57	
	9.1	0.58	0.38 to 0.89		0.60	0.27 to 1.32	
	12	0.44	0.29 to 0.66		0.31	0.14 to 0.67	
				P for trend	<.0001		0.002
HpCB189	0.26	1.00			1.00		
	0.36	0.85	0.57 to 1.27		0.78	0.37 to 1.65	
	0.47	0.59	0.39 to 0.89		0.66	0.31 to 1.42	
	0.63	0.49	0.32 to 0.76		0.33	0.15 to 0.73	
				P for trend	0.0004		0.005

OCB202	0.72	1.00		1.00		
	1.0	0.70	0.47 to 1.05	0.89	0.41 to 1.95	
	1.4	0.66	0.44 to 0.99	0.73	0.36 to 1.51	
	1.9	0.41	0.27 to 0.64	0.30	0.14 to 0.65	
	P for trend		<.0001		0.001	
OCB198/199	2.0	1.00		1.00		
	2.9	0.86	0.57 to 1.27	1.06	0.48 to 2.36	
	3.8	0.74	0.50 to 1.11	0.84	0.40 to 1.76	
	5.3	0.48	0.31 to 0.74	0.28	0.12 to 0.63	
	P for trend		0.0006		0.001	
OCB196	0.58	1.00		1.00		
	0.85	0.73	0.49 to 1.07	0.92	0.45 to 1.89	
	1.1	0.68	0.46 to 1.01	0.66	0.33 to 1.33	
	1.5	0.55	0.37 to 0.83	0.44	0.21 to 0.92	
	P for trend		0.005		0.02	
OCB203	1.2	1.00		1.00		
	1.7	0.66	0.45 to 0.98	0.94	0.44 to 1.99	
	2.3	0.59	0.39 to 0.91	0.90	0.43 to 1.91	
	3.1	0.35	0.22 to 0.55	0.24	0.10 to 0.55	
	P for trend		<.0001		0.0007	
OCB194	2.1	1.00		1.00		
	3.0	0.82	0.55 to 1.21	1.17	0.55 to 2.46	
	3.9	0.68	0.45 to 1.04	1.09	0.50 to 2.38	
	5.5	0.47	0.31 to 0.71	0.44	0.20 to 0.94	
	P for trend		0.0002		0.01	
NCB208	0.25	1.00		1.00		
	0.34	0.86	0.58 to 1.28	0.63	0.32 to 1.25	
	0.44	0.64	0.42 to 0.97	0.59	0.28 to 1.25	
	0.59	0.48	0.31 to 0.75	0.32	0.14 to 0.73	
	P for trend		0.0005		0.009	
NCB206	0.66	1.00		1.00		
	0.89	0.65	0.43 to 0.97	0.72	0.33 to 1.60	
	1.2	0.76	0.50 to 1.15	0.74	0.34 to 1.60	
	1.5	0.47	0.31 to 0.71	0.39	0.19 to 0.80	
	P for trend		0.002		0.01	
DeCB209	0.52	1.00		1.00		
	0.68	0.81	0.54 to 1.20	0.68	0.33 to 1.42	
	0.84	0.61	0.41 to 0.92	0.84	0.41 to 1.75	
	1.1	0.63	0.43 to 0.94	0.59	0.29 to 1.21	
	P for trend		0.01		0.23	
TeCBs	5.7	1.00		1.00		

(4 塩素の	8.4	0.60	0.40 to 0.92	0.82	0.39 to 1.72
PCB 総濃度)	11	0.61	0.39 to 0.94	0.88	0.38 to 2.04
	17	0.63	0.40 to 0.99	0.60	0.27 to 1.34
	P for trend		0.12		0.20
PeCBs	12	1.00		1.00	
(5 塩素の	18	0.49	0.31 to 0.75	0.67	0.31 to 1.43
PCB 総濃度)	24	0.58	0.37 to 0.89	0.95	0.43 to 2.09
	39	0.49	0.30 to 0.79	0.53	0.23 to 1.24
	P for trend		0.04		0.16
HxCBs	51	1.00		1.00	
(6 塩素の	74	0.67	0.44 to 1.02	0.56	0.26 to 1.23
PCB 総濃度)	96	0.58	0.37 to 0.91	1.01	0.44 to 2.31
	140	0.49	0.31 to 0.78	0.41	0.19 to 0.92
	P for trend		0.003		0.06
HpCBs	29	1.00		1.00	
(7 塩素の	43	0.79	0.53 to 1.18	0.77	0.36 to 1.62
PCB 総濃度)	57	0.63	0.42 to 0.95	0.72	0.35 to 1.48
	78	0.46	0.29 to 0.71	0.30	0.13 to 0.69
	P for trend		0.0003		0.005
OCBs	6.8	1.00		1.00	
(8 塩素の	9.7	0.75	0.50 to 1.14	0.79	0.35 to 1.76
PCB 総濃度)	13	0.65	0.44 to 0.95	0.84	0.42 to 1.67
	18	0.39	0.25 to 0.60	0.24	0.10 to 0.57
	P for trend		<.0001		0.002
NCBs	0.91	1.00		1.00	
(9 塩素の	1.3	0.74	0.49 to 1.13	0.74	0.35 to 1.58
PCB 総濃度)	1.6	0.80	0.53 to 1.23	0.92	0.42 to 1.99
	2.1	0.48	0.31 to 0.73	0.37	0.17 to 0.81
	P for trend		0.001		0.01

粗オッズ比・多変量調整オッズ比ともにマッチドペアによる解析。年齢と居住地でマッチングした。調整した共変量は血清中総脂質濃度および Body-mass index, 学歴、乳がん検診受診歴、閉経状態と閉経年齢、魚介類の粗一日摂取量、野菜類の粗一日摂取量、初経年齢、出産数、初産年齢、母親か姉妹の乳がん家族歴、授乳経験。

図1. 対照群における血清中有機塩素系化合物濃度 [ng/g lipid] のSpearman順位相関係数 (703個) の分布 (検出頻度が99%を下回ったコンジエナーを除いた場合)

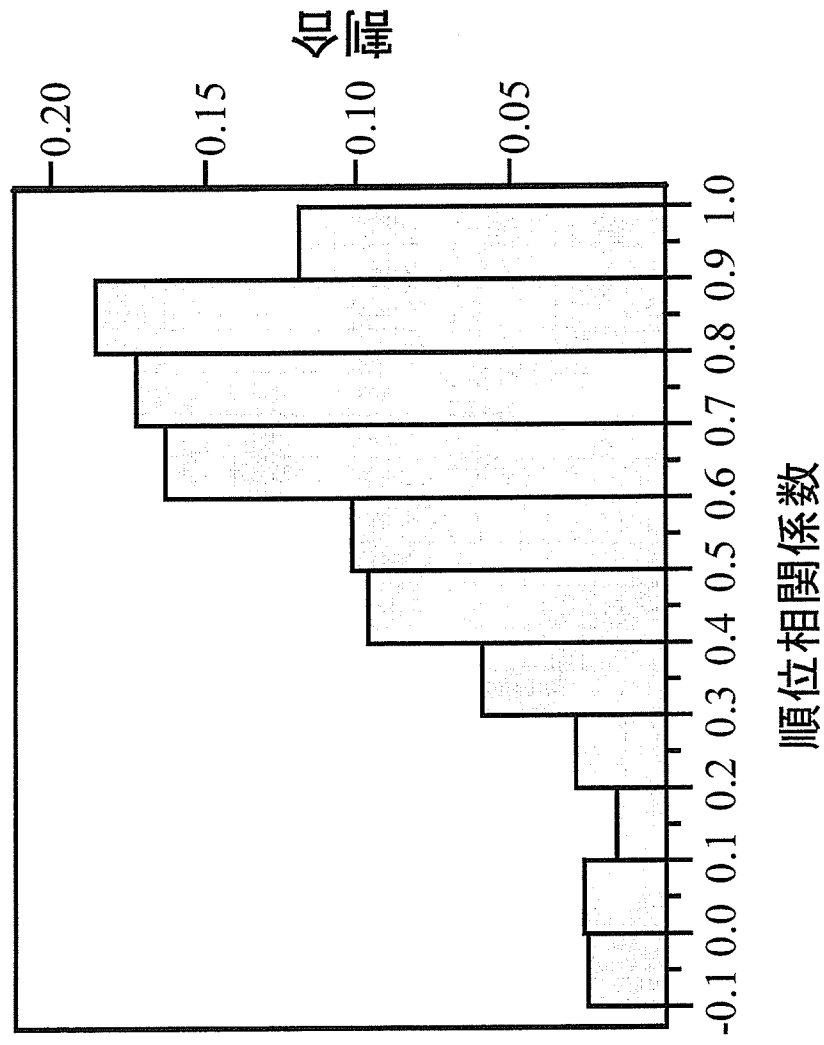


表5. 解析した遺伝子多型とアレル頻度

Gene	rs number	Nucleotides change	Amino acid change	SNP type	Major allele	Allele frequency	Number of undetermined cases	Hardy-Weiberg's equilibrium p-value
CYP17A1	rs743572	T/C	-	5'-UTR	T	0.45	0	0.42
CYP19A1	rs10046	C/T	-	3'-UTR	C	0.42	0	0.49
HSD17B1	rs605059	G/A	G313S	cSNP	G	0.47	7	0.89
HSD3B1	rs1047303	A/C	N367T	cSNP	A	0.04	0	0.35
CYP1A1	rs1048943	A/G	I462V	cSNP	A	0.22	0	0.71
	rs4646903	A/G	-	3'-Locus	A	0.35	0	0.73
CYP1A2	rs762551	A/C	-	5'-UTR	A	0.37	0	0.97
CYP1B1	rs10012	C/G	R48G	cSNP	C	0.12	0	0.21
	rs1056836	G/C	V432L	cSNP	G	0.15	0	0.31
CYP2E1	rs2031920	C/T	-	5'-Locus	C	0.21	0	0.39
CYP3A4	rs2740574	A/G	-	5'-Locus	G	0.00	0	-
CYP3A5	rs776746	A/G	-	iSNP	G	0.21	0	0.62
CYP11B2	rs1799998	T/C	-	5'-Locus	T	0.32	0	0.07
ESR1	rs9340799	A/G	-	iSNP	A	0.18	0	0.81
	rs1913474	C/T	-	iSNP	C	0.49	0	0.08
	rs2234693	C/T	-	iSNP	T	0.45	0	0.61
ESR2	rs928554	A/G	-	5'-Locus	A	0.40	1	0.01
	rs4986938	A/G	-	3'-UTR	G	0.14	0	0.21
	rs1256049	G/A	V328V	cSNP	G	0.30	0	0.06
PGR	rs1042839	C/T	H770H	cSNP	C	0.01	0	0.82
	rs1042838	G/T	V660L	cSNP	G	0.01	0	0.82
SHBG	rs1799941	G/A	-	Locus	C	0.00	1	-
	rs6259	G/A	D356N	cSNP	G	0.12	0	0.28
AHR	rs2066853	G/A	R554K	cSNP	G	0.46	1	0.93
COMT	rs4680	G/A	V158M	cSNP	G	0.31	3	0.97
GSTM1	-	del	-		Present (+)	0.40	0	-
GSTM3	rs4970737	C/G	-	5'-Locus	G	0.31	1	0.41
GSTP1	rs947894	A/G	I105V	cSNP	A	0.16	1	0.15
GSTT1	-	del	-		Present (+)	0.43	0	-
NAT1	rs15561	A/C	-	3'-UTR	A	0.48	0	0.39
	rs1057126	T/A	-	3'-UTR	T	0.22	0	0.53
NAT2	rs1801280	T/C	I114T	cSNP	T	0.02	0	0.72
	rs1801279	G/A	R64Q	cSNP	G	0.00	0	-

	rs1799930	G/A	R197Q	cSNP	G	0.19	0	0.31
	rs1799931	G/A	G286Q	cSNP	G	0.09	1	0.86
ADH2	rs1229984	A/G	H48R	cSNP	A	0.23	0	0.03
ALDH2	rs671	G/A	E504K	cSNP	G	0.24	1	0.14
NQO1	rs1800566	C/T	P187S	cSNP	C	0.37	0	0.36
OGG1	rs1052133	C/G	S326C	cSNP	C	0.46	1	0.07
MnSOD	rs1799725	T/C	V16A	cSNP	T	0.12	0	0.23
ERCC2	rs13181	A/C	K751Q	cSNP	A	0.03	0	0.47
	rs1799793	G/A	D312N	cSNP	G	0.03	0	0.52
MTHFR	rs1801131	A/C	E429A	cSNP	A	0.19	0	0.77
	rs1801133	C/T	A222V	cSNP	C	0.46	0	0.43
MTR	rs1801394	A/G	I49M	cSNP	A	0.18	1	0.99
VDR	rs1544410	A/G	-	iSNP	G	0.34	0	0.40
	rs731236	T/C	I352I	cSNP	T	0.11	1	1.00
LEPR	rs1805096	G/A	P11019P	cSNP	A	0.13	0	0.64
	rs1137101	A/G	Q223R	cSNP	G	0.15	0	0.09
	rs1137100	A/G	K109R	cSNP	G	0.48	0	0.38
APM1	rs1501299	C/A	-	iSNP	C	0.27	0	0.88
PPARG	rs1801282	C/G	P12A	cSNP	C	0.03	0	0.50
ADRB3	rs4994	T/C	W64R	cSNP	T	0.20	0	0.42
GH1	rs6171	A/G	-	5'-Locus	G	0.30	0	0.33
	rs2665802	A/T	-	iSNP	A	0.43	3	0.49
GHR	rs6180	A/C	I544L	cSNP	C	0.44	0	0.65
	rs6179	A/G	G186G	cSNP	G	0.09	0	0.54
	rs6182	G/T	C440F	cSNP	G	0.06	0	0.21
IGF1R	rs2229765	G/A	Q1043Q	cSNP	G	0.28	0	0.58
IGFBP3	rs2854746	C/G	A32G	cSNP	C	0.23	1	0.26

厚生労働科学研究費補助金(化学物質リスク研究事業)
分担研究報告書

健康影響に関する疫学研究の文献的検討

分担研究者 坪野 吉孝 東北大学大学院法学研究科

研究要旨 内分泌かく乱化学物質の健康影響を評価する際には、因果関係を判断するための方法論を整備することが重要である。今回、喫煙の健康影響に関する2004年米国公衆衛生総監報告書と、内分泌かく乱化学物質の健康影響に関する2002年IPCS報告書における、因果関係評価の方法論を検討した。その結果、いずれの報告書でも、喫煙の健康影響に関する1964年米国公衆衛生総監報告書で提唱された5項目の判定規準と類似の規準が活用されていた。しかし、個別疾患の具体的な吟味にあたっては、これらの判定規準は必ずしも系統的に用いられず、判定規準と矛盾する知見が支配的であるにもかかわらず因果関係が肯定される場合もあることが明らかになった。内分泌かく乱化学物質と健康障害との因果関係を適切に判断するためには、方法論の明示と、方法論の系統的な適用という二つの要素を満たすことの重要性が示唆された。

A. 研究目的

内分泌かく乱化学物質のヒトに対する健康影響を評価する際には、因果関係を判断する方法論を整備することが重要である。疫学における因果関係の評価方法で最も影響力を有するものの一つは、喫煙の健康影響に関する米国公衆衛生総監1964年報告書に示された、「一致性」「強固性」「特異性」「時間的前後関係」「整合性」からなる5項目の判定規準である。この判定規準は、世界の疫学研究や公衆衛生実践において広く用いられ、わが国の公害訴訟等においても参照された。こうした経緯を通して、曝露要因と疾病との因果関係を判断する際の、最も有力な方法論として定着した。

ところが近年、判定規準を提唱した当の報告書において、実際には肺がんの場合を除き5項目の規準が必ずしも系統的に適用されておらず、特に「時間的前後関係」と

「特異性」についてはほとんど言及自体がないという注目すべき知見が、米国National Cancer InstituteのParascandolaらにより明らかにされた。

本研究では、まず、Parascandolaらによる1964年報告書の検討内容を吟味する。次に、1964年報告書以来40年ぶりに喫煙の健康影響を包括的に検討した2004年米国公衆衛生総監報告書と、内分泌かく乱化学物質の健康影響に関する2002年IPCS

(International Programme on Chemical Safety) 報告書を取り上げ、因果関係評価の方法論の概要を明らかにする。さらに、これら二つの報告書における判定規準の実際の適用状況を、Parascandolaらの方法に倣って検証する。これらの検討を通して、内分泌かく乱化学物質の健康影響を評価する際の因果関係評価の方法論の確立に資することを目的とする。

B. 研究方法

次の3件の資料を検討対象とした。①喫煙の健康影響に関する1964年米国公衆衛生総監報告書における判定規準の適用状況を検討した Parascandola 論文 (Parascandola M, et al. Emerging Themes in Epidemiology 2006;3:1)。②喫煙の健康影響に関する2004年米国公衆衛生総監報告書 (U. S. Department of Health and Human Services, The Health Consequences of Smoking: A Report of the Surgeon General, 2004)。③内分泌かく乱化学物質の健康影響に関する2002年 IPCS 報告書 (International Programme on Chemical Safety. Global Assessment of the State-of-the-Science of Endocrine Disruptors, 2002)。①の方法論を援用して、②と③における因果関係の判定規準の適用状況を吟味した。

C. 研究結果

①喫煙の健康影響に関する1964年米国公衆衛生総監報告書に対する Parascandola らの検討

Parascandola らは、報告書が検討している各種疾患の中から、判定規準を適用して評価を行うに足るだけの十分な研究の蓄積があると判断した4部位のがん(肺がん、喉頭がん、食道がん、膀胱がん)を取り上げ、個別の規準をどのように適用しているかを調査した。なおその際、他の判定規準と比べ多義的な要素を含む「整合性」の規準については、「量反応関係」「生物学的妥当性」「疫学的動向」の三要素に分割した上で、それぞれの要素の適用状況を検討した。このうち「生物学的妥当性」については、さらに「動物実験と基礎研究」「ヒト病理学」「がんの局在」の三項目に分けて調査した。また「疫学的動向」として、喫煙率の動向(経時変化、性差、社会階層

差など)と疾病頻度の動向との一致に関する検討の状況を調査した。

その結果、4部位のがんのうち男性の肺がんと喉頭がんについて、喫煙との因果関係を認める結論的判断が行われていた。一方、食道がんと膀胱がんについては因果関係の存在を留保する結論だった。

これらの結論的判断を行う際の、5項目の判定規準に対する言及や考慮の状況を見ると、「一致性」「強固性」「整合性」の3項目に相当する事項については、4部位のがんの全てで言及され考慮されていた。ところが、「時間的前後関係」「特異性」の2項目については、肺がんで言及されるのみで、他の三部位のがんでは言及がなかった。

②喫煙の健康影響に関する2004年米国公衆衛生総監報告書に対する検討

Parascandola らの検討と同様の方法を用いて、2004年報告書における判定規準の適用状況を調査した。報告書が喫煙との関連を吟味している多数の疾患の中から、より以前に刊行された一連の公衆衛生総監報告書では因果関係の存在を認める判断が行われず、今回の報告書で初めて因果関係の存在を結論づけた5部位のがん(膵がん、急性骨髄性白血病、腎がん、子宮頸がん、胃がん)を、調査対象として選択した。

その結果だが、まず、報告書における判定規準の適用に関する記述の全般的な形式について述べる。2004年報告書では、個別疾患に関する記述の際に、「先行の公衆衛生総監報告書の結論」「生物学的基礎」「疫学的根拠」「科学的根拠の総合」「結論」「意義」という共通の項目立てを採用している。判定規準の吟味に相当する内容は、このうち主として「科学的根拠の総合」の項に記述されており、「疫学的根拠」や「生物学的基礎」などにも記述が見られる。ただし、今回調査した5部位のがんのいずれ

でも、5項目の判定規準を順番に一つずつ取り上げながら、その規準が満たされるか否かを判断するような形式の、系統的な記述は行われていなかった。むしろ、判定規準の吟味に相当する内容とその他の内容が混在し、個々の判定規準に関連する言及の順序や精粗も疾患ごとに異なるという、系統性に乏しい記述形式であった。

続いて、個々の判定規準に対する言及の有無を見ると、「特異性」については5部位のがんのいずれにもまったく言及がなかった。「時間的前後関係」については、膵がんで言及されるのみで、他の4部位のがんでは言及がなかった。一方、「一致性」「強固性」「整合性」の三規準については、5部位のがん全てで言及されていた。

もっとも、判定規準に該当する事項への言及が認められる場合でも、規準を満たす方向ばかりではなく、規準と矛盾する方向の記述が見られる場合もある。5つのがん部位のうち、この点で最も特徴的なのは胃がんである。具体的には、5項目の判定規準の中で明瞭に条件を満たしているのは「一致性」のみに限られていた。「強固性」はむしろ薄弱で、「整合性」の構成要素にも矛盾や留保が存在し、「特異性」と「時間的前後関係」に至っては言及自体がなかった。にもかかわらず最終的には「因果関係の存在を結論する、十分な根拠がある」という結論が下されていた。つまり、判定規準と合致しない知見が多いにもかかわらず、因果関係を認める結論が導かれていた。

③内分泌かく乱化学物質の健康影響に関する2002年IPCS報告書の検討

本報告書は、内分泌かく乱化学物質に関して、ヒト健康影響に限らず、ヒト以外の生物種に対する影響も含めて評価を行っている。報告書の提示する因果関係評価の方法論の枠組みを見ると、「仮説の言明」、「評価要因」、「全般的なエビデンスの強さ」の

3部からなる。

このうち「評価要因」の構成要素として、判定規準に相当する次の5要因が示されている。すなわち、「時間性」「強固性」「一致性」「生物学的妥当性」「回復の知見」(Evidence of recovery)である。「回復の知見」とは、喫煙に関する報告書には存在しない判定規準であり、曝露要因の除去によって健康障害等の生体影響が回復することを示す知見である。また、喫煙に関する報告書に存在する「特異性」の基準は、除外されている。5項目の規準のそれぞれに対して、weak(*)からstrong(*****)の5段階で評価がなされる。

総合評価にあたる「全般的なエビデンスの強さ」は、「関連性」(Relationship)と「機序」(Mechanism)の二つに分けられ、それぞれに対してweak, moderate, strongの3段階で評価がなされる。

報告書が提示する以上の方法論と、個別疾患の評価における評価の実際との一致程度を、子宮内膜症と乳がんを事例に取り上げて検討した。その結果、報告書の中でも因果推論の方法論を提示した章では、2つの疾患に対して、5項目の規準全てに対する判定が付されていた。ところが、内分泌かく乱化学物質と個別の疾患との関連について詳細に論じた各論の章を見ると、5項目の規準を一つ一つ順番に取り上げて、規準がどの程度満たされているかを検証するような記述は見られなかった。

D. 考察

喫煙の健康影響に関する2004年米国公衆衛生総監報告書と内分泌かく乱化学物質の健康影響に関する2002年IPCS報告書における、因果関係の判定規準の適用状況を、Parascandolaらの方法を援用して検討した。その結果、1964年報告書と類似の判定規準が二つの報告書でも採用さ