

表 3. 閉経状態で層別した乳がん罹患オッズ比 (OR) と 95% 信頼区間 (CI)。

Compound	Quartile median [ng/g lipid]	Adjusted OR ^a			
		Premenopause (164 cases; 134 controls)		Postmenopause ^b (193 cases; 247 controls)	
		OR	95%CI	OR	95%CI
<i>o,p'</i> DDT	0.90	1.00	(referent)	1.00	(referent)
	1.3	0.46	0.22 to 0.98	1.07	0.44 to 2.65
	2.0	0.60	0.27 to 1.34	1.63	0.71 to 3.75
	4.1	0.46	0.17 to 1.26	1.03	0.44 to 2.42
	P for trend		0.26		0.71
<i>p,p'</i> DDT	5.6	1.00	(referent)	1.00	(referent)
	8.5	0.54	0.25 to 1.16	1.53	0.64 to 3.68
	12	0.39	0.17 to 0.88	2.26	0.95 to 5.35
	23	0.45	0.17 to 1.17	1.55	0.68 to 3.52
	P for trend		0.08		0.67
<i>p,p'</i> DDE	160	1.00	(referent)	1.00	(referent)
	300	0.64	0.30 to 1.36	0.58	0.24 to 1.40
	490	0.57	0.28 to 1.20	1.09	0.47 to 2.57
	1100	0.92	0.32 to 2.63	0.89	0.38 to 2.08
	P for trend		0.72		0.81
<i>trans</i> -Nonachlor	13	1.00	(referent)	1.00	(referent)
	20	0.54	0.26 to 1.16	0.54	0.20 to 1.40
	27	0.88	0.36 to 2.15	0.40	0.15 to 1.08
	41	0.78	0.31 to 1.97	0.35	0.13 to 0.93
	P for trend		0.67		0.06
<i>cis</i> -Nonachlor	2.0	1.00	(referent)	1.00	(referent)
	3.3	0.67	0.32 to 1.39	0.49	0.20 to 1.23
	4.7	0.78	0.32 to 1.93	0.52	0.20 to 1.32
	7.0	0.53	0.20 to 1.42	0.42	0.16 to 1.06
	P for trend		0.21		0.15
Oxychlorthane	5.4	1.00	(referent)	1.00	(referent)
	7.8	0.57	0.26 to 1.27	0.90	0.36 to 2.27
	9.7	0.72	0.30 to 1.71	0.46	0.17 to 1.24
	15	1.01	0.41 to 2.47	0.50	0.19 to 1.32
	P for trend		0.94		0.11
HCB	20	1.00	(referent)	1.00	(referent)
	25	1.05	0.52 to 2.13	0.53	0.20 to 1.39
	30	0.95	0.44 to 2.06	0.91	0.38 to 2.17
	38	0.88	0.30 to 2.58	0.77	0.32 to 1.87

	P for trend		0.80		0.95
Mirex	1.4	1.00	(referent)	1.00	(referent)
	1.9	0.84	0.39 to 1.83	0.44	0.19 to 1.02
	2.4	0.43	0.19 to 0.98	0.29	0.13 to 0.66
	3.5	0.28	0.10 to 0.75	0.36	0.16 to 0.85
	P for trend		0.005		0.06
β-HCH	26	1.00	(referent)	1.00	(referent)
	52	2.06	0.98 to 4.32	1.21	0.44 to 3.31
	82	1.69	0.72 to 3.97	1.02	0.37 to 2.81
	160	0.63	0.21 to 1.90	0.93	0.33 to 2.60
	P for trend		0.71		0.58
Total PCBs	110	1.00	(referent)	1.00	(referent)
	160	1.62	0.73 to 3.60	0.53	0.21 to 1.35
	200	0.45	0.21 to 0.99	0.47	0.20 to 1.15
	290	0.31	0.08 to 1.16	0.30	0.12 to 0.75
	P for trend		0.04		0.01

^aAdjusted for age (continuous); residential area (urban or rural); total lipid concentration in serum (<0.5409%, 0.5409–0.6144%, 0.6145–0.701%, or ≥0.702%); body-mass index (<20.93, 20.93–22.59, 22.6–24.88, or >24.88 kg/m²); smoking status (never, former, or current); fish consumption (<54.9, 54.9–82.2, 82.4–115.4, or ≥115.9 g/day); vegetable consumption (<177.27, 177.27–260.2, 261.2–378.3, or ≥379.1 g/day); smoking status (never, former, or current); family history of breast cancer in a first-degree relative (yes or no); age at first childbirth (nulliparous, <25, 25–26, 27–28, ≥29 years) ^c; parity (nulliparous, 1, 2, or ≥3); age at menarche (<12, 12, 13, 14, or ≥15 years); history of breast cancer screening (never, 1–2 times in the past five years, 3–4 times in the past five years, or one or more times per year in the past five years); and history of breast feeding (yes or no).

^bAdditionally adjusted for age at menopause (<48, 48–50, 51–52, or ≥53 years).

^cOrdinal variable.

表4. イソフラボン摂取と乳がんリスクの関連

Median isoflavone intake*	All subjects				Premenopausal women				Postmenopausal women					
	No.		OR†	95% CI	OR‡	95% CI	No.		OR§	95% CI	No.		OR#	95% CI
	Case	Control					Case	Control			Case	Control		
Tertile 1	152	129	1.00		1.00		80	67	1.00		72	62	1.00	
Tertile 2	118	131	0.75	(0.53- 1.07)	0.82	(0.56- 1.21)	52	44	0.98	(0.57- 1.68)	66	87	0.68	(0.42- 1.12)
Tertile 3	120	130	0.75	(0.52- 1.10)	0.85	(0.56- 1.29)	46	26	1.46	(0.79- 2.70)	74	104	0.59	(0.37- 0.96)
P for trend				0.12		0.41				0.28				0.04

* Crude intake (mg/day)

† Crude OR

‡ Conditional model adjusting for menopausal status at baseline (premenopausal women, age at menopause for postmenopausal women [-47, 48-49, 50-51, 52+]), number of births (0, 1, 2, 3, 4+), family history of breast cancer (yes, no), and smoking status (never, past, current smokers).

§ Unconditional model adjusting for age (continuous), area (city, village), number of births (0, 1, 2, 3, 4+), family history of breast cancer (yes, no), and smoking status (never, past, current smokers).

Unconditional model adjusting for age (continuous), area (city, village), age at menopause (-47, 48-49, 50-51, 52+), number of births (0, 1, 2, 3, 4+), family history of breast cancer (yes, no), and smoking status (never, past, current smokers).

表5. イソフラボン摂取とホルモン受容体別乳がんリスクとの関連

	ER+/PR+			ER+/PR-			ER-/PR-			Unknown		
	No. of control	No. of case	OR* 95% CI	No. of case	OR* 95% CI	No. of case	OR* 95% CI	No. of case	OR* 95% CI	No. of case	OR* 95% CI	
All subjects												
Tertile 1	129	82	1.00	23	1.00	38	1.00					
Tertile 2	131	70	0.93 (0.61- 1.42)	24	1.05 (0.55- 1.99)	21	0.53 (0.29- 0.97)					
Tertile 3	130	67	0.95 (0.61- 1.47)	22	0.85 (0.44- 1.66)	28	0.68 (0.38- 1.21)					
P for trend			0.82		0.63		0.16					
Premenopausal women†												
Tertile 1	67	46	1.00	8	1.00	18	1.00					
Tertile 2	44	40	1.32 (0.73- 2.39)	4	0.78 (0.22- 2.80)	6	0.47 (0.17- 1.32)					
Tertile 3	26	27	1.56 (0.78- 3.12)	7	2.30 (0.73- 7.23)	10	1.07 (0.41- 2.81)					
P for trend			0.19		0.20		0.86					
Postmenopausal women‡												
Tertile 1	62	36	1.00	15	1.00	20	1.00					
Tertile 2	87	30	0.61 (0.33- 1.13)	20	1.12 (0.51- 2.44)	15	0.52 (0.24- 1.14)					
Tertile 3	104	40	0.65 (0.36- 1.16)	15	0.60 (0.26- 1.37)	18	0.49 (0.23- 1.04)					
P for trend			0.17		0.20		0.07					

*Unconditional model adjusting for age (continuous), area (city, village), menopausal status at baseline (premenopausal women, age at menopause for postmenopausal women [-47, 48-49, 50-51, 52+]), number of births (0, 1, 2, 3, 4+), family history of breast cancer (yes, no), and smoking status (never, past, current smokers).

ER+/PR+ = estrogen receptor positive, progesterone receptor positive; ER+/PR- = estrogen receptor positive, progesterone receptor negative; ER-/PR- = estrogen receptor negative, progesterone receptor negative.

†Unconditional model adjusting for age (continuous), area (city, village), number of births (0, 1, 2, 3, 4+), family history of breast cancer (yes, no), and smoking status (never, past, current smokers).

‡Unconditional model adjusting for age (continuous), area (city, village), age at menopause (-47, 48-49, 50-51, 52+), number of births (0, 1, 2, 3, 4+), family history of breast cancer (yes, no), and smoking status (never, past, current smokers).

表6. エストロゲン受容体遺伝子およびエストロゲン合成に関与する遺伝子の多型と乳がんリスクの関連

	All subjects			Premenopausal women		Postmenopausal women		
	No. Case	No. Control	OR*	95% CI	OR†	95% CI	OR‡	95% CI
Estrogen receptor 1 gene (rs9340799)								
AA	273	256	1.00		1.00		1.00	
AG	103	119	0.69	(0.46- 1.02)	1.01	(0.60- 1.71)	0.61	(0.39- 0.96)
GG	12	13	0.64	(0.24- 1.75)	0.73	(0.20- 2.60)	0.76	(0.22- 2.63)
AG + GG	115	132	0.68	(0.46- 0.99)	0.98	(0.59- 1.61)	0.63	(0.41- 0.96)
Estrogen receptor 1 gene (rs1913474)								
CC	100	113	1.00		1.00		1.00	
CT	192	176	1.23	(0.84- 1.81)	0.78	(0.44- 1.38)	1.64	(1.03- 2.61)
TT	96	99	1.07	(0.69- 1.64)	0.78	(0.41- 1.49)	1.26	(0.74- 2.15)
CT + TT	288	275	1.17	(0.82- 1.67)	0.78	(0.45- 1.33)	1.50	(0.97- 2.31)
Estrogen receptor 1 gene (rs2234693)								
TT	144	115	1.00		1.00		1.00	
TC	180	196	0.70	(0.49- 0.99)	0.99	(0.58- 1.67)	0.59	(0.38- 0.92)
CC	64	77	0.63	(0.40- 1.00)	0.75	(0.37- 1.52)	0.59	(0.34- 1.04)
TC + CC	244	273	0.68	(0.49- 0.95)	0.92	(0.56- 1.50)	0.59	(0.39- 0.90)
Estrogen receptor 2 gene (rs4986938)								
GG	289	281	1.00		1.00		1.00	
GA	94	102	0.87	(0.59- 1.29)	0.91	(0.53- 1.56)	0.98	(0.62- 1.54)
AA	5	5	1.23	(0.31- 4.79)	-	-	0.50	(0.09- 2.69)
GA + AA	99	107	0.89	(0.61- 1.30)	0.97	(0.57- 1.65)	0.94	(0.61- 1.47)
Estrogen receptor 2 gene (rs1256049)								
GG	203	182	1.00		1.00		1.00	
GA	161	178	0.73	(0.53- 1.02)	0.85	(0.52- 1.39)	0.79	(0.53- 1.19)
AA	24	28	0.83	(0.44- 1.58)	1.28	(0.45- 3.68)	0.64	(0.30- 1.37)
GA + AA	185	206	0.74	(0.54- 1.03)	0.89	(0.55- 1.43)	0.77	(0.52- 1.13)
CYP17A1 gene (rs743572)								
TT	111	122	1.00		1.00		1.00	
TC	189	182	1.24	(0.87- 1.77)	1.35	(0.79- 2.29)	1.03	(0.66- 1.62)
CC	88	84	1.27	(0.83- 1.97)	1.17	(0.58- 2.34)	1.15	(0.68- 1.94)
TC + CC	277	266	1.25	(0.90- 1.75)	1.30	(0.78- 2.15)	1.07	(0.70- 1.63)
CYP19A1 gene (rs10046)								
CC	118	125	1.00		1.00		1.00	
CT	188	194	1.02	(0.71- 1.47)	0.80	(0.47- 1.37)	1.21	(0.77- 1.89)
TT	82	69	1.27	(0.81- 1.99)	1.07	(0.55- 2.10)	1.41	(0.80- 2.46)
CT + TT	270	263	1.09	(0.78- 1.54)	0.88	(0.53- 1.44)	1.26	(0.83- 1.92)
HSD17B1 gene (rs605059)								
GG	108	109	1.00		1.00		1.00	
GA	199	187	1.07	(0.73- 1.57)	1.20	(0.70- 2.07)	0.93	(0.58- 1.48)
AA	78	88	0.85	(0.53- 1.35)	1.66	(0.84- 3.31)	0.58	(0.33- 1.02)
GA + AA	277	275	1.00	(0.70- 1.45)	1.32	(0.80- 2.20)	0.81	(0.52- 1.25)
SHBG gene (rs6259)								
GG	304	303	1.00		1.00		1.00	
GA	80	78	0.95	(0.64- 1.41)	1.32	(0.74- 2.35)	0.84	(0.51- 1.37)
AA	4	7	0.50	(0.13- 1.89)	0.60	(0.14- 2.62)	1.62	(0.10- 26.51)
GA + AA	84	85	0.90	(0.61- 1.32)	1.21	(0.70- 2.09)	0.85	(0.52- 1.38)

* Conditional model adjusting for menopausal status at baseline (premenopausal women, age at menopause for postmenopausal women [-47, 48-49, 50-51, 52+]), number of births (0, 1, 2, 3, 4+), family history of breast cancer (yes, no), and smoking status (never, past, current smokers).

† Unconditional model adjusting for age (continuous), area (city, village), number of births (0, 1, 2, 3, 4+), family history of breast cancer (yes, no), and smoking status (never, past, current smokers).

‡ Unconditional model adjusting for age (continuous), area (city, village), age at menopause (<47, 48-49, 50-51, 52+), number of births (0, 1, 2, 3, 4+), family history of breast cancer (yes, no), and smoking status (never, past, current smokers).

表7. イソフラボン摂取、エストロゲン受容体遺伝子およびエストロゲン合成に関与する遺伝子の多型と乳がんリスクの関連

	All subjects				Premenopausal women				Postmenopausal women			
	Isoflavone intake (mg/day), tertile category		P for trend		Isoflavone intake (mg/day), tertile category		P for trend		Isoflavone intake (mg/day), tertile category		P for trend	
	1	2	3		1	2	3		1	2	3	
All subjects												
No.*	151/129	118/129	119/130		79/66	52/43	45/26		72/63	66/86	74/104	
OR†	1.00	0.84	0.84	0.40	1.00	1.00	1.42	0.32	1.00	0.70	0.60	0.04
(95% CI)		(0.57- 1.24)	(0.55- 1.28)			(0.58- 1.73)	(0.76- 2.63)			(0.43- 1.14)	(0.37- 0.97)	
Estrogen receptor 1 gene (rs9340799)												
AA												
No.*	109/83	76/90	88/83		54/41	30/31	33/19		55/42	46/59	55/64	
OR†	1.00	0.67	0.81	0.33	1.00	0.64	1.23	0.79	1.00	0.63	0.64	0.14
(95% CI)		(0.43- 1.05)	(0.52- 1.26)			(0.32- 1.30)	(0.58- 2.61)			(0.35- 1.14)	(0.36- 1.14)	
AG + GG												
No.*	42/46	42/39	31/47		25/25	22/12	12/7		17/21	20/27	19/40	
OR†	1.00	1.36	0.92	0.85	1.00	1.73	1.61	0.32	1.00	0.89	0.49	0.13
(95% CI)		(0.69- 2.66)	(0.45- 1.87)			(0.65- 4.60)	(0.49- 5.23)			(0.34- 2.29)	(0.19- 1.27)	
				<i>P for interaction = 0.38</i>				<i>P for interaction = 0.13</i>				<i>P for interaction = 0.68</i>
Estrogen receptor 1 gene (rs1913474)												
CC												
No.*	41/38	32/42	27/33		20/16	16/12	13/4		21/22	16/30	14/29	
OR†	1.00	0.80	0.91	0.74	1.00	1.19	2.85	0.16	1.00	0.58	0.48	0.12
(95% CI)		(0.40- 1.59)	(0.43- 1.90)			(0.40- 3.59)	(0.72- 11.32)			(0.23- 1.43)	(0.18- 1.25)	
CT + TT												
No.*	110/91	86/87	92/97		59/50	36/31	32/22		51/41	50/56	60/75	
OR†	1.00	0.87	0.80	0.32	1.00	0.96	1.18	0.71	1.00	0.79	0.63	0.11
(95% CI)		(0.56- 1.34)	(0.52- 1.24)			(0.50- 1.84)	(0.57- 2.41)			(0.79- 1.43)	(0.35- 1.11)	
				<i>P for interaction = 0.92</i>				<i>P for interaction = 0.56</i>				<i>P for interaction = 0.82</i>

	All subjects						Premenopausal women			Postmenopausal women		
	Isoflavone intake (mg/day), tertile category			P for trend	Isoflavone intake (mg/day), tertile category			P for trend	Isoflavone intake (mg/day), tertile category			P for trend
	1	2	3		1	2	3		1	2	3	
Estrogen receptor 1 gene (rs2234693)												
TT												
No.*	58/36	38/41	48/38		33/21	12/16	21/11		25/15	26/25	27/27	
OR†	1.00	0.63	0.84	0.61	1.00	0.41	1.52	0.60	1.00	0.75	0.65	0.36
(95% CI)		(0.32- 1.22)	(0.44- 1.61)			(0.15- 1.16)	(0.54- 4.24)			(0.29- 1.92)	(0.26- 1.61)	
TC + CC												
No.*	93/93	80/88	71/92		46/45	40/27	24/15		47/48	40/61	47/77	
OR†	1.00	0.96	0.84	0.46	1.00	1.48	1.43	0.28	1.00	0.68	0.59	0.09
(95% CI)		(0.62- 1.50)	(0.53- 1.33)			(0.76- 2.87)	(0.63- 3.22)			(0.37- 1.23)	(0.33- 1.07)	
<i>P for interaction = 0.45</i>												
Estrogen receptor 2 gene (rs4986938)												
GG												
No.*	115/86	88/96	86/99		57/46	39/32	32/21		58/40	49/64	54/78	
OR†	1.00	0.70	0.66	0.06	1.00	0.93	1.14	0.78	1.00	0.53	0.45	0.01
(95% CI)		(0.45- 1.07)	(0.43- 1.02)			(0.49- 1.77)	(0.56- 2.34)			(0.30- 0.96)	(0.26- 0.81)	
<i>P for interaction = 0.08</i>												
GA + AA												
No.*	36/43	30/33	33/31		22/20	13/11	13/5		14/23	17/22	20/26	
OR†	1.00	1.40	1.58	0.22	1.00	1.10	2.77	0.16	1.00	1.61	1.33	0.62
(95% CI)		(0.67- 2.91)	(0.75- 3.35)			(0.37- 3.50)	(0.76- 10.13)			(0.58- 4.52)	(0.50- 3.59)	
<i>P for interaction = 0.12</i>												
Estrogen receptor 2 gene (rs1256049)												
GG												
No.*	85/62	59/62	59/58		43/32	28/20	23/12		42/30	31/42	36/46	
OR†	1.00	0.70	0.71	0.18	1.00	1.15	1.11	0.77	1.00	0.47	0.54	0.09
(95% CI)		(0.42- 1.18)	(0.41- 1.21)			(0.52- 2.55)	(0.43- 2.85)			(0.23- 0.96)	(0.27- 1.07)	
<i>P for interaction = 0.51</i>												
GA + AA												
No.*	66/67	59/67	60/72		36/34	24/23	22/14		30/33	35/44	38/58	
OR†	1.00	0.99	1.01	0.96	1.00	0.96	1.83	0.22	1.00	1.00	0.73	0.34
(95% CI)		(0.58- 1.66)	(0.60- 1.72)			(0.43- 2.12)	(0.77- 4.37)			(0.49- 2.05)	(0.36- 1.47)	
<i>P for interaction = 0.74</i>												
<i>P for interaction = 0.67</i>												
<i>P for interaction = 0.99</i>												

	All subjects						Premenopausal women			Postmenopausal women			
	Isoflavone intake (mg/day), tertile category			P for trend			Isoflavone intake (mg/day), tertile category			P for trend			
	1	2	3				1	2	3	1	2	3	
CYP17A1 gene (rs743572)													
TT													
No.*	51/40	29/39	31/43		0.13		28/19	13/16	10/11		23/31	16/23	21/32
OR‡	1.00	0.59	0.60		0.13		1.00	0.55	0.74		1.00	0.66	0.46
(95% CI)		(0.30- 1.17)	(0.30- 1.19)					(0.20- 1.51)	(0.25- 2.20)			(0.25- 1.79)	(0.18- 1.19)
TC + CC													
No.*	100/89	89/90	88/87		0.87		51/47	39/27	35/15		49/42	50/63	53/72
OR‡	1.00	0.96	0.96		0.87		1.00	1.31	1.85		1.00	0.71	0.65
(95% CI)		(0.62- 1.49)	(0.61- 1.51)					(0.67- 2.57)	(0.85- 4.03)			(0.40- 1.27)	(0.36- 1.16)
		<i>P for interaction = 0.76</i>						<i>P for interaction = 0.18</i>				<i>P for interaction = 0.90</i>	
CYP19A1 gene (rs10046)													
CC													
No.*	46/36	36/46	36/43		0.17		28/19	15/15	18/11		18/17	21/31	18/32
OR‡	1.00	0.70	0.62		0.17		1.00	0.75	0.95		1.00	0.74	0.43
(95% CI)		(0.36- 1.36)	(0.31- 1.23)					(0.28- 2.01)	(0.34- 2.62)			(0.29- 1.89)	(0.16- 1.16)
CT + TT													
No.*	105/93	82/83	83/87		0.67		51/47	37/28	27/15		54/46	45/55	56/72
OR‡	1.00	0.91	0.91		0.67		1.00	1.23	1.74		1.00	0.70	0.63
(95% CI)		(0.59- 1.41)	(0.58- 1.42)					(0.63- 2.40)	(0.79- 3.84)			(0.39- 1.27)	(0.36- 1.11)
		<i>P for interaction = 0.62</i>						<i>P for interaction = 0.51</i>				<i>P for interaction = 0.74</i>	
HSD17B1 gene (rs605059)													
GG													
No.*	39/40	28/36	41/33		0.18		20/23	14/19	17/7		19/17	14/17	24/26
OR‡	1.00	0.89	1.64		0.18		1.00	0.80	4.10		1.00	0.90	0.97
(95% CI)		(0.42- 1.86)	(0.80- 3.38)					(0.29- 2.25)	(1.26- 13.37)			(0.28- 2.91)	(0.36- 2.67)
GA + AA													
No.*	111/89	88/90	78/96		0.054		59/43	38/24	28/18		52/46	50/66	50/78
OR‡	1.00	0.82	0.64		0.054		1.00	1.14	0.99		1.00	0.64	0.50
(95% CI)		(0.53- 1.26)	(0.41- 1.01)					(0.58- 2.24)	(0.46- 2.13)			(0.36- 1.15)	(0.28- 0.89)
		<i>P for interaction = 0.06</i>						<i>P for interaction = 0.10</i>				<i>P for interaction = 0.35</i>	

	All subjects						Premenopausal women			Postmenopausal women		
	Isoflavone intake (mg/day), tertile category		P for trend		Isoflavone intake (mg/day), tertile category		P for trend		Isoflavone intake (mg/day), tertile category		P for trend	
	1	2	3	trend	1	2	3	trend	1	2	3	trend
SHBG gene (rs6259)												
GG												
No.*	123/104	90/103	91/96		57/55	38/32	36/17		66/49	52/71	55/79	
OR†	1.00	0.78	0.78	0.23	1.00	1.12	1.89	0.11	1.00	0.53	0.45	<0.01
(95% CI)		(0.52- 1.18)	(0.51- 1.19)			(0.60- 2.11)	(0.91- 3.92)			(0.31- 0.92)	(0.26- 0.78)	
GA + AA												
No.*	28/25	28/26	28/34		22/11	14/11	9/9		6/14	14/15	19/25	
OR†	1.00	1.02	1.04	0.92	1.00	0.51	0.51	0.27	1.00	2.53	2.42	0.23
(95% CI)		(0.44- 2.38)	(0.46- 2.37)			(0.15- 1.73)	(0.14- 1.84)			(0.63- 10.16)	(0.68- 8.58)	
												<i>P for interaction = 0.04</i>
												<i>P for interaction = 0.26</i>

* No. of cases/ No. of controls

† Conditional model adjusting for menopausal status at baseline (premenopausal women, age at menopause for postmenopausal women [-47, 48-49, 50-51, 52+]), number of births (0, 1, 2, 3, 4+), family history of breast cancer (yes, no), and smoking status (never, past, current smokers).

‡ Unconditional model adjusting for age (continuous), area (city, village), menopausal status at baseline (premenopausal women, age at menopause for postmenopausal women [-47, 48-49, 50-51, 52+]), number of births (0, 1, 2, 3, 4+), family history of breast cancer (yes, no), and smoking status (never, past, current smokers).

表 8. 本研究および先行研究が観察した血清中総 PCB 濃度

	血清・血漿中 濃度 [ng/g lipid]		出典	地域・備考
	症例群	対照群		
前向き研究	735	664	Helzlsouer, 1999	米国 CLUE 1
(コホート内	328	333	Helzlsouer, 1999	米国 CLUE 2
症例対照研究)	544	543	Laden, 2001	米国 Nurses' Health Study
	683	663	Wolff, 2000	米国 Women's Health Study
症例対照研究	733	748	Zheng, 2000	米国
	833	833	Lopez-Carrillo, 2002	メキシコ
	3228	2886	Pavuk, 2003	東スロバキア
	310	310	Gatto 2007	米国
	170	180	本研究	長野県長野市・中野市

参考文献

- Gatto NM, Longnecker MP, Press MF, Sullivan-Halley J, McKean-Cowdin R, Bernstein L. 2007. Serum organochlorines and breast cancer: a case-control study among African-American women. *Cancer Causes Control* 18(1):29-39.
- Helzlsouer KJ, Alberg AJ, Huang HY, Hoffman SC, Strickland PT, Brock JW, et al. 1999. Serum concentrations of organochlorine compounds and the subsequent development of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 8(6):525-532.
- Laden F, Hankinson SE, Wolff MS, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, et al. 2001. Plasma organochlorine levels and the risk of breast cancer: an extended follow-up in the Nurses' Health Study. *Int J Cancer* 91(4):568-574.
- Lopez-Carrillo L, Lopez-Cervantes M, Torres-Sanchez L, Blair A, Cebrian ME, Garcia RM. 2002. Serum levels of beta-hexachlorocyclohexane, hexachlorobenzene and polychlorinated biphenyls and breast cancer in Mexican women. *Eur J Cancer Prev* 11(2):129-135.
- Pavuk M, Cerhan JR, Lynch CF, Kocan A, Petrik J, Chovancova J. 2003. Case-control study of PCBs, other organochlorines and breast cancer in Eastern Slovakia. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 13(4):267-275.
- Wolff MS, Zeleniuch-Jacquotte A, Dubin N, Toniolo P. 2000. Risk of breast cancer and organochlorine exposure. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 9(3):271-277.
- Zheng T, Holford TR, Mayne ST, Tessari J, Ward B, Carter D, et al. 2000. Risk of female breast cancer associated with serum polychlorinated biphenyls and 1,1-dichloro-2,2'-bis(p-chlorophenyl)ethylene. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 9(2):167-174.

表 9. 血清・血漿中 *o,p'*DDT の検出を試みた先行研究の検出下限値

出典	検出下限値 [pg/mL or pg/g wet]	検出方法	検出物質
Dorgan et al., 1999	1280	GC-ECD	<i>o,p'</i> DDT
Charlier et al., 2003	500	GC-MS (ion-trap)	DDT, DDE, HCB,
Gatto et al. 2007	200	GC-ECD	DDE
Ibarluzea et al., 2004	100-3000	GC-MS	<i>p,p'</i> DDT, Aldrin, Lindane, Endosulfan-enther
Ward et al., 2000	50-1110	GC-HRMS	<i>o,p'</i> DDT
Dermes et al. 2000	30	GC-ECD	<i>p,p'</i> DDT
本研究	1	GC-HRMS	<i>o,p'</i> DDT, <i>p,p'</i> DDT, <i>p,p'</i> DDE, Mirex, ...

参考文献

- Charlier C, Albert A, Herman P, Hamoir E, Gaspard U, Meurisse M, et al. 2003. Breast cancer and serum organochlorine residues. *Occup Environ Med* 60(5):348-351.
- Demers A, Ayotte P, Brisson J, Dodin S, Robert J, Dewailly E. 2000. Risk and aggressiveness of breast cancer in relation to plasma organochlorine concentrations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 9(2):161-166.
- Dorgan JF, Brock JW, Rothman N, Needham LL, Miller R, Stephenson HE, Jr., et al. 1999. Serum organochlorine pesticides and PCBs and breast cancer risk: results from a prospective analysis (USA). *Cancer Causes Control* 10(1):1-11.
- Gatto NM, Longnecker MP, Press MF, Sullivan-Halley J, McKean-Cowdin R, Bernstein L. 2007. Serum organochlorines and breast cancer: a case-control study among African-American women. *Cancer Causes Control* 18(1):29-39.
- Ibarluzea Jm J, Fernandez MF, Santa-Marina L, Olea-Serrano MF, Rivas AM, Aurrekoetxea JJ, et al. 2004. Breast cancer risk and the combined effect of environmental estrogens. *Cancer Causes Control* 15(6):591-600.
- Ward EM, Schulte P, Grajewski B, Andersen A, Patterson DG, Jr., Turner W, et al. 2000. Serum organochlorine levels and breast cancer: a nested case-control study of Norwegian women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 9(12):1357-1367.

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について、適切な科学的根拠に基づく情報提供を行うことの重要性が増大している。2006年1月から2007年11月の期間に出版された、内分泌かく乱化学物質のヒト健康影響に関する疫学論文のうち、がんと子宮内膜症に関する原著論文26件を同定しレビューを行った。疾患別では、がんが19件、子宮内膜症が7件だった。がんに関する文献の部位別内訳は、乳がんが8件、前立腺がんが10件、精巣がんが1件だった。日本人を対象とする研究が、子宮内膜症について1件確認された。がんについては日本人での報告は存在しなかった。日本人における実証的検討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健康影響について、適切な科学的根拠に基づく情報提供を行うことの重要性が増大している。

われわれは、平成17年度における本研究班の分担研究課題として、2004年1月から2005年12月の期間に出版された、内分泌かく乱化学物質のヒト健康影響に関する疫学原著論文のレビューを行った。今年度は、その後2006年1月から2007年11月の期間に出版された、内分泌かく乱化学物質のヒト健康影響に関する疫学原著論文のうち、がんと子宮内膜症に関する論文のレビューを行った。

B. 研究方法

米国立医学図書館の医学文献データベースPubMedを用いた文献検索を、2007年12月1日に実施した。検索の際に用いたキーワードを、表1に示す。このキーワードは、平成17年度に行った文献検索の際に用いたキーワードと同じものである。

検索によりヒットした候補文献は、がんが2

48件、子宮内膜症が20件だった。これらの候補文献のタイトルと抄録をもとに内容を調査し、26件の文献を選択した(がん19件、子宮内膜症7件)。

C. 研究結果

疾患別、研究デザイン別の文献内訳を表2に示す。疾患別では、がんが19件、子宮内膜症が7件だった。がんに関する文献の部位別内訳は、乳がんが8件、前立腺がんが10件、精巣がんが1件だった。乳がんの1件は、全がん・子宮体がん・甲状腺がんに関する結果も報告していた。また、前立腺がんの5件は、全がんに関する解析を合わせて報告していた。

研究デザイン別の内訳は、コホート研究が9件(前向き8件、後向き1件)、症例対照研究が12件(コホート内1件、住民対照5件、病院対照6件)だった。また、地域相関研究が3件、断面研究が2件だった。

26件の研究概要を表3に示す。また、個別の研究の要旨を別添資料に示す。研究の行われた国を見ると、欧米が主体であった。日本で行われた研究は、がんについては存在

しなかったが、子宮内膜症については1件あった。

乳がんに関する研究のまとめを表4-5に示し、前立腺がんに関する研究のまとめを表6-7に示す。子宮内膜症に関する研究のまとめを表8-9に示す。

D. 考察

2006年1月から2007年11月の期間に出版された、内分泌かく乱化学物質のヒト健康影響に関する疫学論文のうち、がんと子宮内膜症に関する論文26件のレビューを行った。特徴的な知見について考察する。

乳がんについては8件の研究が追加された。2件のコホート研究のうち(表5-1)、胎児期のジェチルベストロール(DES)曝露の影響を調べた米国の研究では、対象者全体では有意なリスク上昇を認めなかったが、40歳以上の対象者に限定すると有意なリスク上昇を認めた。また、有機溶剤を使用する電子機器工場の労働者を対象とする台湾の研究では、対象者全体では乳がんの標準化罹患率比の有意な上昇を認めなかったが、10年以上の従業者に限定すると有意なリスク上昇を認めた。症例対照研究の中では(表5-2)、血液中の各種の内分泌かく乱化学物質を測定した米国の研究が2件あったが、いずれも有意なリスク上昇を認めなかった。

前立腺がんについては10件の研究が追加された。前向きコホート研究が6件を占めたが、このうち5件は農薬取扱男性を対象とする同一のコホート集団を用いて、異なる農薬の影響を調べた報告であった(表6)。この5件の研究では、全般に有意なリスク上昇は認めなかったが、家族歴を有する男性に限りFonofosによる有意なリスク上昇を認めた(表7-1)。3件の症例対照研究では、職業記録で確認したtrichloroethylene曝露や、電話問診で確認した農薬使用歴による有意な

リスク上昇を認めた(表7-2)。

子宮内膜症については7件の研究が追加された。PCBによるリスクの上昇傾向を示す報告が散見された(表9-1)。ラパロスコピー検査を施行した20-45歳の日本人女性138人を対象とする報告では、対象者全体では血清中のダイオキシンとPCBによる有意なリスク上昇を認めなかったものの、CYP1B1 Leu432Val多型による相互作用の可能性が示唆された(Tsuchiya, 2007, 表9-2)。

E. 結論

2004年1月から2005年12月の期間に出版された、内分泌かく乱化学物質のヒト健康影響に関する疫学論文のうち、がんと子宮内膜症に関する原著論文26件を同定しレビューを行った。日本人を対象とする研究が、子宮内膜症について1件確認されたが、血清中のダイオキシンとPCBによる有意なリスク上昇を認めなかった。がんについては日本人での報告は存在しなかった。日本人における実証的検討をさらに進めるとともに、国際的な研究成果を踏まえて情報提供を行うことの重要性が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

該当せず。

表1 PubMedによる文献検索で用いたキーワード

がん

(breast neoplasms OR endometrial neoplasms OR ovarian neoplasms OR prostatic neoplasms OR testicular neoplasms OR thyroid 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)

子宮内膜症

endometriosis AND (insecticides OR pesticides OR chlorinated hydrocarbons OR pcbs OR bisphenol OR phenol OR phthalate OR styrene OR furan OR organotin OR diethylstilbestrol OR ethinyl estradiol) AND (human)

表2 がんと子宮内膜症の疫学論文の部位別研究デザイン別内訳

	合計	RCT	コホート		症例対照			地域相関	断面
			前向き	後向き	Nested	住民対照	病院対照		
乳がん	8	0	1	1	0	3	1	2	0
前立腺がん	10	0	6	0	1	2	0	1	0
精巣がん	1	0	0	0	0	0	1	0	0
子宮体がん	(1)	0	0	(1)	0	0	0	0	0
甲状腺がん	(1)	0	0	(1)	0	0	0	0	0
全がん	(6)	0	(5)	(1)	0	0	0	0	0
子宮内膜症	7	0	1	0	0	0	4	0	2
合計	26	0	8	1	1	5	6	3	2

表3 内分泌かく乱化学物質とがん・子宮内膜症に関する疫学研究 (2006-2007年)

No.	著者名	出版年	部位	研究デザイン	国
1-130	Palmer JR	2006	乳がん	前向きコホート	米国
1-18	Sung TI	2007	乳がん・子宮がん・甲状腺がん (全がん)	後向きコホート研究	台湾
1-82	Gatto NM	2007	乳がん	症例対照研究・人口	米国
1-91	Teitelbaum SL	2007	乳がん	症例対照研究・人口	米国
1-140	McElroy JA	2007	乳がん	症例対照研究・人口	米国
1-182	Rubin CH	2006	乳がん	症例対照研究・病院	米国
1-203	Khanjani N	2006	乳がん	地域相関	オーストラリア
1-205	Mills PK	2006	乳がん	地域相関	米国
1-83	Mahajan R	2006	前立腺がん(全がん)	前向きコホート	米国
1-134	Lynch SM	2006	前立腺がん(全がん)	前向きコホート	米国
1-135	Mahajan R	2006	前立腺がん(全がん)	前向きコホート	米国
1-217	Rusiecki JA	2006	前立腺がん(全がん)	前向きコホート	米国
1-24	Mahajan R	2007	前立腺がん(全がん)	前向きコホート	米国
1-246	Pavuk M	2006	前立腺がん	前向きコホート	米国
1-47	Krishnadasan A	2007	前立腺がん	症例対照研究・コホート内	米国
1-109	Fritschi L	2007	前立腺がん	症例対照研究・人口	オーストラリア
1-128	Meyer TE	2007	前立腺がん	症例対照研究・人口	米国
1-81	Barranco WT	2007	前立腺がん	地域相関	米国
1-227	Hardell L	2006	精巣がん	症例対照研究・病院	スウェーデン
2-6	Hoffman CS	2007	子宮内膜症	前向きコホート	米国
2-13	Heilier JF	2007	子宮内膜症	症例対照研究・病院	ベルギー
2-14	Reddy BS	2006	子宮内膜症	症例対照研究・病院	インド
2-18	Reddy BS	2006	子宮内膜症	症例対照研究・病院	インド
2-19	Quaranta MG	2006	子宮内膜症	症例対照研究・病院	イタリア
2-5	Tsuchiya M	2007	子宮内膜症	断面研究	日本
2-21	Porpora MG	2006	子宮内膜症	断面研究	イタリア

表4 内分泌かく乱化学物質と乳がんに関する疫学研究のまとめ (2006-2007年)

No.	著者	出版年	部位	研究デザイン	国	主な曝露要因	曝露評価	症例	対照 非症例
1-130	Palmer JR	2006	乳がん	前向きコホート	米国	胎児期の Diethylstilbestrol (DES)	Medical record	102	6,890
1-18	Sung TI	2007	乳がん・子宮がん 甲状腺がん (全がん)	後向きコホート研究	台湾	有機溶剤使用電子機器工場への従事	労働保険データベース	286	63,982
1-140	McElroy JA	2007	乳がん	症例対照研究・人口	米国	atrazine	井戸水濃度より推定	3,275	3,669
1-82	Gatto NM	2007	乳がん	症例対照研究・人口	米国	PCBs, DDT (DDE; dichlorodiphenyldichloroethylene)	血清	355	327
1-91	Teitelbaum SL	2007	乳がん	症例対照研究・人口	米国	殺虫剤使用歴 (15種類; 芝生・庭木用、害虫用)	質問票 (面接回答)	1,508	1,556
1-182	Rubin CH	2006	乳がん	症例対照研究・病院	米国	DDE, PCBs	血清	63	63
1-203	Khanjani N	2006	乳がん	地域相関	オーストラリア	DDE, DDT, oxychlorodane, dieldrin, heptachlor epoxide HCB (hexachlorobenzene)	母乳中濃度	11地区	
1-205	Mills PK	2006	乳がん	地域相関	米国	DDT, Toxaphene, Methoxychlor, Aldrin, Chlordane Dieldrin, Endosulfan, Lindane, Atrazine, Simazine	州の農業使用DB	州内の郡ごと	

表5-2 内分泌かく乱化学物質と乳がんに関する症例対照研究 (2006-2007年分)

地域・対象者数 (症例/対照)	化合物	生体レベルの比較					P値	カテゴリ—毎のオッズ比					P trend	
		症例	対照	1	2	3		4	5					
症例対照研究・人口 1-140 McElroy JA, 2007 米国; Wisconsin 農村部 3,275/3,669 井戸水濃度より推定	Atrazine			<0.15	0.15-0.5	0.51-1.0	1.01-2.99	≥3.0 ppb						
		1.0 (ref)	1.0	1.0	1.1	1.1	1.3 (0.3-5.0)							
		High atrazine use area 1.0 (ref) 1.1 0.9 0.9 1.2 (0.3-5.8)												
		t-test												
1-82 Gatto NM, 2007	PCBs	2.28	2.09	0.27										
米国; Women's CARE Study	DDE (dichlorodiphenyldichloroethylene)	9.90	8.13	0.029										
Seattle, Detroit, Philadelphia, LA	Lipid-adjusted Levels													
355/327	PCBs	0.31	0.31	0.84	0	0<-0.38	0.38-0.47	0.47-0.60	>0.60 µg/g					0.56
血清	DDE (dichlorodiphenyldichloroethylene)	1.40	1.25	0.14	1.0 (ref)	1.06	0.82	0.76	1.01 (0.63-1.63)					
					≤0.44	0.44<-0.73	0.73-1.15	1.15-1.91	>1.91 µg/g					0.74
					1.0 (ref)	0.98	1.07	1.14	1.02 (0.61-1.72)					
1-91 Teitelbaum SL, 2007	殺虫剤(全種類)使用歴				Q1	Q2	Q3	Q4	Q5					
米国; NY					1.0 (ref)	1.30	1.39	1.49	1.37 (1.08-1.72)					
Long Island Breast Cancer Study Project	芝生・庭木用				Never-use	Q1	Q2	Q3	Q4					
1508/1556					1.0 (ref)	1.25	1.44	1.30	1.38 (1.09-1.75)					
15種殺虫剤、質問票(面接)	害虫用				1.0 (ref)	0.88	1.07	1.20	1.16 (0.85-1.58)					
症例対照研究・病院														
1-182 Rubin CH, 2006	p,p'-DDE	median (ppb)	T1 (<6.17)	T2 (-9.61)	T3 (>9.62)									0.43
米国; Alaska Native	Hexachlorobenzene	9.43	7.86	0.02	1.0 (ref)	0.57	1.43 (0.46-4.47)							
63/63	Trans-nonachlor	1.49	2.63	0.005	Wilcoxon signed rank test									
血清	Oxychlorthane	0.39	0.77	0.004										
	Dieldrin	0.29	0.53	0.004										
		0.23	0.11	0.8										
		mean												
	PCBs	4.55	6.10		T1 (<5.43)	T2 (-11.55)	T3 (>11.56)							0.32
					1.0 (ref)	0.56	0.42 (0.07-2.38)							

表5-3 内分泌かく乱化学物質と乳がんに関する地域相関研究・断面研究 (2006-2007年分)

地域・対象者数 (症例/対照)	化合物	生体レベルの比較		カテゴリ毎のオッズ比							
		症例	対照	P値	1	2	3	4	5	P trend	
地域相関											
1-203 Khanjani N, 2006											
オーストラリア	DDE	0.247		0.463	1.00 (0.99-1.00)						
11地区	DDT	-0.288		0.391	0.96 (0.93-0.99)						
各地区在住の797人母乳中濃度	Oxychlordane	0.066		0.845	1.03 (0.91-1.15)						
	Dieldrin	0.167		0.624	1.01 (0.98-1.04)						
	heptachlor epoxide	0.320		0.337	1.06 (1.02-1.11)						
	HCB	-0.134		0.695	0.96 (0.91-1.00)						
					地区の母乳中レベル中央値 0.01 mg/kg 上昇ごとの罹患率比						
1-205 Mills PK, 2006											
米国; California	DDT				1988-1993年 IRR						
California州の郡ごと	Toxaphene				1.0 (ref)	0.94	0.87	0.94	0.94	0.85-1.03	
農薬使用データベース	Methoxychlor				1.0 (ref)	1.09	1.17	1.09	1.16	1.01-1.34	
ヒスバニック系女性のIRR	Aldrin				1.0 (ref)	1.13	1.06	1.06	1.18	1.03-1.35	
	Chlordane				1.0 (ref)	0.86	0.82	0.82	0.83	0.68-1.01	
	Dieldrin				1.0 (ref)	1.33	1.2	1.2	1.08	0.59-1.94	
	Endosulfan				1.0 (ref)	0.8	0.89	0.89	0.78	0.54-1.14	
	Lindane				1.0 (ref)	1.04	1.14	1.14	1.12	0.95-1.32	
	Atrazine				1.0 (ref)	0.93	0.94	0.94	0.88	0.67-1.16	
	Simazine				1.0 (ref)	0.83	0.94	0.94	0.86	0.70-1.05	
					1.0 (ref)	1.17	1.1	1.1	1.05	0.93-1.19	
断面研究											
1-53 Charlier C-J, 2007											
ベルギー; Liege大学病院	P,p'-DDE + HCB										
乳がん患者(再発)		再発Yes	No								
N= 125 (14/109)		7.76	3.64	0.037							
血清											