

3-5. 精巣がん

[要旨]

内分泌かく乱化学物質（ダイオキシンを除く）と精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。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16件で、コホート研究7件、症例対照研究7件、エコロジカル研究2件であった。2001年1月1日以降は症例対照研究1件、エコロジカル研究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、有機塩素系化合物に関する研究は極めて少なかった。症例対照研究で症例の母親の暴露との関連が報告されており、胎児期の胎内暴露が関与するかどうかについては検討が必要である。Diethylstilbestrol については精巣がんリスクが統計的に有意に上昇するという一致した結果はみられなかった。その他の内分泌かく乱化学物質についての研究はなかった。有機塩素系化合物などの内分泌かく乱化学物質と精巣がんの関連に関する研究はきわめて乏しく、研究の必要がある。

[研究目的]

有機塩素系化合物などの化学物質にはエストロゲン様作用あるいはアンドロゲン様作用があるため、これらの物質の暴露と内分泌関連がんとの関連が注目されてきた。これら化学物質と精巣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、(Testicular 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71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

(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の上昇はみられていない (SMR:225, 95%CI: 90-464)。

(2) 症例対照研究

Hardellら(2003)によるスウェーデンでの研究では、症例では cis-nonachlordane 暴露のリスクが有意に上昇していた (OR:2.6, 95%CI: 1.2-5.7)。一方、症例の母親では総 PCB (OR:3.8, 95%CI: 1.4-10)、HCB (OR:4.4, 95%CI: 1.7-12)、trans-nonachlordane (OR:4.1, 95%CI: 1.5-11)、cis-nonachlordane (OR:3.1, 95%CI: 1.2-7.8) の暴露のリスクが有意に上昇していた。

(3) エコロジカル研究

Ekblomら(1996)は1996年に、北欧4ヶ国の母乳中のDDE濃度と精巣がんの罹患率に同じ傾向があることを生態学的に指摘している。

2. Diethylstilbestrol

妊娠中の母親の子宮内でのDiethylstilbestrol (DES)暴露と精巣との関連については、米国でのコホート研究2件、症例対照研究3件が報告されていた。Learyら(1984)は1939-1962年にMayor Clinicで生まれた男児を後ろ向きコホート研究で調べているが、暴露群からの発症数は1例のみであった(非暴露群からは0)。Strohsnitterら(2001)は4つのコホートで3613名を1979-1994年の間追跡し、有意なリスクの上昇を観察していない(RR: 3.05, 95%CI: 0.65-22.0, SIR: 2.04, 95%CI: 0.82-4.20)。症例対照研究では人口ベースの研究が2件、病院ベースの研究が1件あるが、いずれも有意なリスクの上昇はみられなかった。

3. 農薬散布者、農業従事者

農薬散布者や農業従事者と精巣がんに関する疫学研究の文献は、2000年12月31日までは7件(前向きコホート研究4、症例対照研究3)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エコロジカル研究が1件報告されていた。

(1) コホート研究

前向きコホート研究は、2つの集団に関する報告が2件ずつあった。Wiklundら(1986)はスウェーデンで農薬散布者を1965-1976年の間追跡し、相対危険度が1.55(95%CI: 0.92-2.45)であったことを報告している。Dichら(1996)は同じ集団を1991年まで追跡し、SIRが上昇しなかったことを報告している(SIR: 1.01, 95%CI: 0.68-1.67)。Flemingら(1999)は米国の農薬散布者のコホートで、SIRが有意に高かったことを報告している(2.48, 95%CI: 1.57-3.72)。

(2) 症例対照研究

症例対照研究では、人口ベースの研究が2件あった。McDowallら(1984)は農夫についてOR: 1.89 (0.99-3.60)、Sewellら(1986)は農業従事者についてOR: 0.56 (0.21-1.47)を報告している。病院ベースの症例対照研究は1件で、Millsら(1984)は農業従事者について有意なリスクの上昇(OR: 6.27)を報告している。このような職業としての農業とがんに関する研究では原因となる要因については詳しくは調べられていない。

(3) エコロジカル研究

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年の精巣腫瘍死亡率の相関をみたが、関連はみられていない($r=0.53$, 95%CI: -0.39-0.75)。

4. その他の物質

有機塩素系農薬類以外については、Ohlssonら(2000)がスウェーデンでの人口ベースの症例対照研究で、塩化ビニル暴露群で有意なリスクの上昇を観察している。塩化ビニルプラスチック中の可塑剤であるethylhexylphthalateが原因ではないかと考察しているが、暴露状況等については不明である。

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。(SRR:

1.54)。暴露物質の詳細は不明である。

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]

DES と精巣がんの関連については、最近の前向き研究の結果では統計的に有意なリスクの上昇はみられていない。症例対照研究でも一致した結果は得られていない。これらの文献からは DES 暴露が精巣がんのリスク要因になると評価することは困難である。

有機塩素系化合物に関する分析疫学研究としては、症例対照研究で症例の母親の暴露との関連が報告されており、胎児期の胎内暴露が関与するかどうかについては検討が必要である。

農業従事者や農薬散布者と精巣がんについては、前向きコホート研究では農薬散布者の相対危険度が 1.1-1.6 の範囲であり、いずれも有意ではなかった。職業とがん罹患全般に関する研究は本報告で取り上げた文献以外にも数多く存在すると考えられるが、それらが今回の文献検索で挙げてこなかったことは精巣がんに関する結果が陰性であるためと考えられる。このことを考慮すると、農薬の暴露と精巣がんの関連は小さいと考えられた。しかし、残留有機塩素系化合物として無視できない PCB、DDT、HCH、HCB などの物質を特定した研究は皆無であり、これらの研究の必要性がある。

また、有機塩素系化合物以外の物質についての報告もほとんどなかったが、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、精巣がんリスクとの関連を評価する研究が必要である。

以上のように、DES 以外の化学物質 と精巣がんとの関連についての疫学研究の知見は現状ではほとんどなく、因果関係を評価することは不可能であった。今後、化学物質 と精巣がんとの関連について研究を行う必要がある。

[結論]

内分泌かく乱化学物質 と精巣がんについての疫学研究をレビューしたところ、有機塩素系化合物の胎内暴露に関する分析疫学研究が 1 件あった。DES については、有意に精巣がんリスクを上昇させるという結果を示した研究はなかった。DES 以外の化学物質 と精巣の関連に関する研究はきわめて乏しく、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。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] (作業中)

Conley GR, Sant GR, Ucci AA, Mitcheson HD. Seminoma and epididymal cysts in a young man with known diethylstilbestrol exposure in utero. *Jama* 1983;249(10):1325-6.

Dich J, Wiklund K, Holm LE. Testicular cancer in pesticide applicators in Swedish agriculture. *Scand J Work Environ Health* 1996;22(1):66.

Ekblom A, Wicklund-Glynn A, Adami HO. DDT and testicular cancer. *Lancet* 1996;347(9000):553-4.

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.

Gershman ST, Stolley PD. A case-control study of testicular cancer using Connecticut tumour registry data. *Int J Epidemiol* 1988;17(4):738-42.

Kinlen LJ, Badaracco MA, Moffett J, Vessey MP. A survey of the use of oestrogens during pregnancy in the United Kingdom and of the genito-urinary cancer mortality and incidence rates in young people in England and Wales. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1974;81(11):849-55.

Leary FJ, Resseguie LJ, Kurland LT, O'Brien PC, Emslander RF, Noller KL. Males exposed in utero to diethylstilbestrol. *Jama* 1984;252(21):2984-9.

McDowall M, Balarajan R. Testicular cancer and employment in agriculture. *Lancet* 1984;1(8375):510-1.

Mills PK, Newell GR, Johnson DE. Testicular cancer associated with employment in agriculture and oil and natural gas extraction. *Lancet* 1984;1(8370):207-10.

Moss AR, Osmond D, Bacchetti P, Torti FM, Gurgin V. Hormonal risk factors in testicular cancer. A case-control study. *Am J Epidemiol* 1986;124(1):39-52.

Ohlson CG, Hardell L. Testicular cancer and occupational exposures with a focus on xenoestrogens in polyvinyl chloride plastics. *Chemosphere* 2000;40(9-11):1277-82.

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.

Schottenfeld D, Warshauer ME, Sherlock S, Zauber AG, Leder M, Payne R. The epidemiology of testicular cancer in young adults. *Am J Epidemiol* 1980;112(2):232-46.

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

Sewell CM, Castle SP, Hull HF, Wiggins C. Testicular cancer and employment in agriculture and oil and natural gas extraction. *Lancet* 1986;1(8480):553.

Strohsnitter WC, Noller KL, Hoover RN, Robboy SJ, Palmer JR, Titus-Ernstoff L, Kaufman RH, Adam E, Herbst AL, Hatch EE. Cancer risk in men exposed in utero to diethylstilbestrol. *J Natl*

Cancer Inst 2001;93(7):545-51.

Wiklund K, Dich J, Holm LE. Testicular cancer among agricultural workers and licensed pesticide applicators in Sweden. Scand J Work Environ Health 1986;12(6):630-1.

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 3-5-1 内分泌かく乱化学物質と精巣癌に関するコホート研究

(2004.10.31まで更新)

地域・対象者	対象者数	追跡期間	化合物	検討された交絡要因	カテゴリー毎の相対危険度、SMR/SIRなど					
					1	2	3	4	P trend	
Leary, 1984 米国、ロチェスター 1939-1962にMayor Clinicで出生した 母親の子供で、ロチェスターから 100マイル以内に居住している男児 後ろ向き研究	曝露群828/ 非曝露群676		DES		曝露群（1年以上生存した781名）から1例発症。 非曝露群からは0。					
Wiklund, 1986 スウェーデン 農業従事者。資格をもった農薬散布者。	農業従事者：254417 うち農薬散布者： 20245 他の産業従事者： 1725845	農業従事者： 1961-1979 農薬散布者： 1965-1976	農業従事者 農薬散布者		対照コホートに対するRR： 0.83 (37例、0.59-1.18) (1961-1966年) 0.94 (42例、0.67-1.32) (1967-1973年) 1.35 (38例、0.94-1.93) (1974-1979年) 1.55 (18例、0.92-2.45) (1965-1976年)					
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 コホートを使用。 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 (各コホートにより 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、 MCPB、PCP、 PBA)		SMR (95%CI) (観察死亡数) 曝露群：225 (90-464) (7) たぶん曝露群：0 (0-5270) (0) 非曝露群：0 (0-444) (0) 不明群：0 (0-3074) (0)					
Dich, 1996 スウェーデン 資格をもった農薬散布者。 Wiklund K.ら (1986) の集団	20025名	死亡 もしくは1991年 まで追跡	農薬散布者		SIR: 1.099 (0.68-1.67, O/E=21/19.2)					
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、 女性3503)	1975-1993年	農薬散布者	年齢、暦年(調整)	SMR (95%CI) 1.05 (0.01-5.81)(観察数: 1)					

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	P trend	
Strohsnitter, 2001 米国の4つのコホート (Mayo Clinic cohort, Dieckmann cohort, Women's Health Study cohort, Home cohort)	3613名 (曝露1709, 非曝露1904)	1978-1994年	DES	フォローアップ期間、 フォロー開始時年齢、 出生時の母親年齢、 死亡率、人種、教育、 母親乳癌歴、 停留毒丸、 出生順序、 出生時体重、 母親の出産前の出血、 喫煙、飲酒 (以上を考慮)			RR 3.05 (0.65-22.0) 曝露群のSIR 2.04 (0.82-4.20)			

表3-5-2 内分泌かく乱化学物質と精巣癌に関する症例対照研究

(2004.10.31まで更新)

地域・対象者数 (症例/対照)	化合物	血清レベルの比較			カテゴリー毎のオッズ比				
		症例	対照	P値	1.00	2	3	4	P trend
Schottenfeld, 1980									
米国 白人 病院ベース 症例/隣人対照/病院対照 190/141/163	DESとその他のホルモン剤 (母親の曝露)			1.00					
				1.00					2.83 (P=0.17) (隣人対照) (1) 2.44 (P=0.18) (病院対照)
McDowall, 1984									
英国England, Wales 人口ベース 1384/1384	農業 農夫 農場作業者			1.00					
				1.00					1.57 (症例42/対照27, 0.94-2.64) 1.89 (症例30/対照16, 0.99-3.60) 症例12/対照11
Mills, 1984									
全米 全人種 病院ベース 347/347	農業			1.00					6.27 (95%CI: 1.83-21.49)
Moss, 1986									
米国 北カリフォルニア 人口ベース 1976-1981に診断 された40歳以下 の症例。 マッチドペア273	DES (妊娠中の曝露)			1.00					2.0 (症例4/対照2, 有意差なし)
Sewell, 1986									
米国、ニューメキシコ 白人 人口ベース 81/311	農業			1.00					0.56 (0.21-1.47)
Gershman, 1988									
米国。コネクチカット 人口ベース 173/173 うち質問票に回答は 79/79。	DES (子宮内曝露)			1.00					1.0 (症例1/対照1)
Ohlson, 2000									
スウェーデン 人口ベース 148/314	塩化ビニル中の プラスチックの可塑剤としての ethylhexylphthalate (?)			1.00					5.6 (1.1-196) (曝露群/対照群=6/2)

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
Hardell, 2003		血清中中央値 (ng/g脂肪)			中央値以下	中央値より高			
スウェーデン 病院ベース 症例58(18~45歳) (セミノーマ22、 非セミノーマ36)	子供 総PCB HCB p,p'-DDE heptachlordane	357.0 24.0 117.0 1.2	364.0 22.0 98.0 1.0	0.91 0.33 0.27 0.30	1.00 1.00 1.00 1.00	1.1 (0.5-2.6) 1.7 (0.8-3.6) 1.7 (0.8-3.7) 1.6 (0.8-3.4)			
対照61(19~47歳) 症例母44 (セミノーマ14、 非セミノーマ30) 対照母45	chlordan oxychlordan MCS trans-nonachlordane cis-nonachlordane 総chlordan	0.8 6.9 2.0 7.5 1.5 21.0	0.9 6.5 1.9 7.9 1.1 21.0	0.71 0.61 0.97 0.87 0.04 0.41	1.00 1.00 1.00 1.00 1.00 1.00	1.2 (0.6-2.6) 1.4 (0.7-2.9) 1.3 (0.6-2.9) 1.0 (0.4-2.1) 2.6 (1.2-5.7) 1.3 (0.6-2.8)			
	母親 総PCB HCB p,p'-DDE heptachlordane chlordan oxychlordan MCS trans-nonachlordane cis-nonachlordane 総chlordan	792.0 39.0 315.0 1.0 0.7 10.0 4.2 17.0 1.3 34.0	563.0 31.0 324.0 0.8 0.7 9.4 3.8 13.0 1.0 31.0	0.0006 0.005 0.48 0.12 0.24 0.24 0.09 0.02 0.008 0.04	1.00 1.00 1.00 1.00 1.00 1.00 1.00 1.00 1.00 1.00	3.8 (1.4-10) 4.4 (1.7-12) 1.3 (0.5-3.0) 2.1 (0.8-5.0) 2.5 (0.99-6.1) 2.6 (0.9-7.1) 1.3 (0.5-3.2) 4.1 (1.5-11) 3.1 (1.2-7.8) 1.9 (0.7-5.0)			

1) P値はデータより担当者が計算

表3-5-3 内分泌かく乱化学物質と精巣癌に関するエコロジカル研究

(2004.10.31まで更新)

地域・対象者数	化合物	血清レベルの比較			カテゴリ毎のオッズ比				
		症例	対照	P値	1(低)	2	3	4(高)	P trend
Ekbohm, 1996 デンマーク、ノルウェー、 スウェーデン、フィンランド 生態学的横断面研究	DDE	4国の母乳中DDE濃度と罹患率が同じ傾向							
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) 1.54 (0.94-2.52)				
Koifman, 2002 ブラジルの11州	農薬	1985年の農薬販売量と1996-1998年の精巣腫瘍死亡率の相関 $r=0.53$ (95%CI: -0.39-0.75)							

3-6. 甲状腺がん

〔要旨〕

内分泌かく乱化学物質（ダイオキシンを除く）と甲状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6件で、コホート研究3件、症例対照研究0件、エコロジカル研究3件であった。2001年1月1日以降には文献はなかった。日本人を対象とした研究はこれまでに1件もない。文献的に検討した結果、有機塩素系化合物に関する研究はほとんどなく、クロロフェノキシ除草剤でリスクの上昇がみられた研究1件のみであった。Diethylstilbestrol については複数の前向き研究の結果で有意なリスクの上昇がみられていなかった。その他の内分泌かく乱化学物質についての分析疫学研究はなかった。有機塩素系化合物などと甲状腺がんの関連に関する研究はきわめて乏しく、研究の必要がある。

〔研究目的〕

有機塩素系化合物などの化学物質にはホルモンレセプターとのアゴニスト作用あるいはアンタゴニスト様作用があるため、これらの物質の暴露と内分泌関連がんとの関連が注目されてきた。これら化学物質のなかにはダイオキシンや HCB のように動物実験において甲状腺に腫瘍を発生することが報告されている物質もある。化学物質と甲状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、(Thyroid) 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610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

(1) コホート研究

2001年1月1日以降の報告はなかった。

有機塩素系化合物について甲状腺がんとの関連を検討した研究は、クロロフェノキシ除草剤に関する1件のみであった。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 の上昇が観察されている (SMR:367, 95%CI: 100-940)。

(2) 症例対照研究

該当する文献はなかった。

(3) 横断面研究 (エコロジカル研究を含む)

2001年1月1日以降の報告はなかった。

Grimaltら(1994)はスペインにおいて、大気中HCB濃度が対照地域よりも約100倍高い有機塩素化合物工場周辺地域のSIRを求めたところ、男性でSIRが有意に高かった(6.7, 95%CI: 1.6-28)。ただし、女性では有意な増加はみられなかった(SIR: 1.0)。

Schreinemacherら(2000)の米国の152の郡で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は有意なSRRの上昇はみられなかった。

2. Diethylstilbestrol

2001年1月1日以降の報告はなかった。

Diethylstilbestrol (DES)暴露と甲状腺との関連については、米国での前向きコホート研究が2件報告されていた。Strohsnitterら(2001)は米国の4つのコホートで3613名を1979-1994年の間追跡したが、暴露群で有意なリスクの上昇を観察していない(SIR: 2.27, 95%CI: 0.27-8.18、非暴露群のSIR: 4.39, 95%CI: 0.89-12.83)。

Titus-Ernstoffら(2001)は米国で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はみられなかったことを報告している(RR: 0.92, 95%CI: 0.60-1.39)。

3. その他の物質

2001年1月1日以降の報告はなかった。

有機塩素系化合物以外については、Schreinemacherら(1999)が米国、ミネソタ州の4つの地域でのエコロジカル研究で農業地域のSRRを算出している。Ethylenebisdithiocarbamateなどの除草剤の使用が多い農業地域についてSRRを都市・森林地域と比較したところ、男性で有意な増加がみられた(SRR: 2.95, 95%CI: 1.35-6.44)。女性では有意な増加はみられなかった。ただし、詳細な暴露物質、暴露状況は不明である。

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]

2000年12月31日以前の文献では、DESに関する複数の前向き研究の結果DES暴露が甲状腺がんのリスク要因であるとは評価できないこと、クロロフェノキシ除草剤に関連する分析疫学研究で有意なリスクの上昇がみられていること、エコロジカル研究でHCBによってリスクの上昇が示唆されていること、が示されているが、これら以外の分析疫学研究はなかった。2001年1月1日以降は文献がなかった。残留有機塩素系化合物として無視できないPCB、DDT、HCH、HCBなどの物質を特定した分析疫学研究はこれまでに1件もない。また、有機塩素系化合物以外の化学物質についての報告もほとんどなく、甲状腺がんリスクとの関連の評価が必要である。

以上のように、DES以外の化学物質と甲状腺がんとの関連についての疫学研究の知見は現状ではほとんどなく、因果関係を評価することは不可能である。今後は、甲状腺がんのリスクがあるとすればその発症の機序が内分泌系のかく乱によるものかどうかの検討を含めながら、有機塩素系化合物などと甲状腺がんとの関連について研究を行う必要がある。

〔結論〕

内分泌かく乱化学物質と甲状腺がんについての疫学研究を2004年10月31日までレビューしたところ、有機塩素系化合物に関する分析疫学の研究は1件のみであった。DESについては有意に甲状腺がんリスクを上昇させるという結果を示した研究はなかった。化学物質と甲状腺の関連に関する研究はきわめて乏しく、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。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〕

Cabral JR, Shubik P, Mollner T, Raitano F. Carcinogenic activity of hexachlorobenzene in hamsters. *Nature* 1977;269(5628):510-11.

Grimalt JO, Sunyer J, Moreno V, Amaral OC, Sala M, Rosell A, Anto JM, Albaiges J. Risk excess of soft-tissue sarcoma and thyroid cancer in a community exposed to airborne organochlorinated compound mixtures with a high hexachlorobenzene content. *Int J Cancer* 1994;56(2):200-3.

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.

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.

Smith AG, Cabral JR. Liver-cell tumours in rats fed hexachlorobenzene. *Cancer Lett* 1980;11(2):169-72.

Strohsnitter WC, Noller KL, Hoover RN, Robboy SJ, Palmer JR, Titus-Ernstoff L, Kaufman RH, Adam E, Herbst AL, Hatch EE. Cancer risk in men exposed in utero to diethylstilbestrol. *J Natl Cancer Inst* 2001;93(7):545-51.

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.

表3-6-1 内分泌かく乱化学物質と甲状腺に関するコホート研究

(2004.10.31まで更新)

地域・対象者	対象者数	追跡期間	化合物	検討された交絡要因	カテゴリー毎の相対危険度、SMR/SIRなど				P trend
					1	2	3	4	
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 コホートを使用。 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 (各コホートにより 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、 MCPB、PCP、 PBA)		SMR (95%CI) (観察死亡数) 曝露群 : 367 (100-940) (4) たぶん曝露群 : 0 (0-12296) (0) 非曝露群 : 0 (0-1230) (0) 不明群 : 0 (0-18444) (0)				
Strohsnitter, 2001 米国の4つのコホート (Mayo Clinic cohort, Dieckmann cohort, Women's Health Study cohort, Home cohort)	3613名 (曝露1709、 非曝露1904)	1978-1994年	DES	フォローアップ期間、 フォロー開始時年齢、 出生時の母親年齢、 死亡率、人種、教育、 母親乳癌歴、 停留薬丸、 出生順序、 出生時体重、 母親の出産前の出血、 喫煙、飲酒 (以上を考慮)	SIR 曝露群2.27 (0.27-8.18) 非曝露群4.39 (0.89-12.83)				
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) 0.92 (0.60 -1.39)				

表 3-6-2 内分泌かく乱化学物質と甲状腺癌に関する症例対照研究

(2004.10.31まで更新)

地域・対象者数 (症例/対照)	化合物	血清レベルの比較		P値	カテゴリ毎のオッズ比				P trend
		症例	対照		1.00	2	3	4	

該当文献なし

表 3-6-3 内分泌かく乱化学物質と甲状腺癌に関するエコロジカル研究

(2004.10.31まで更新)

地域・対象者数	化合物	血清レベルの比較			カテゴリ毎のオッズ比					
		症例	対照	P値	1(低)	2	3	4(高)	P trend	
Grimalt, 1994 スペイン、カタロニア 有機塩素化合物工場の近隣住民 1980-1989年 5003名(男性2531) 大気中HCB濃度は対照地域より約100倍高い	HCB	平均血清HCB濃度 (non-random sample) 曝露地域26 μ g/L (7.5-69) 対照地域4.8 μ g/L (1.5-15)			SIR (95%CI) 男性6.7 (1.6-28) 女性1.0 (0.14-7.4)					
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) 男性 第一地域: (とうもろこし、大豆地域) 0.60 (0.29-1.22) 第二地域: (小麦、とうもろこし、大豆地域) 1.88 (0.69-5.10) 第三地域: (ポテト、小麦、テンサイ地域。除草剤使用が多い) 2.95 (1.35-6.44) 女性 第一地域: 0.94 (0.61-1.45) 第二地域: 0.44 (0.17-1.15) 第三地域: 1.18 (0.54-2.62)					
Schreinemacher, 2000 米国 白人 クロロフェノキシ除草剤で処理する spring wheat/durum wheatを生産 するミネソタ、ノースダコタ、 サウスダコタ、モンタナ州。 計152の郡 1980-1989	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) 男性: 23000-110999エーカー; 1.34 (0.58-3.63) 111000エーカー以上; 1.88 (0.76-4.62) 女性: 23000-110999エーカー; 0.78 (0.38-1.62) 111000エーカー以上; 0.93 (0.45-1.90)					