

## (4-2) 疫学研究

### 1. はじめに

内分泌かく乱化学物質（以下、EDC）の人への健康影響評価は、主として動物やヒト細胞などを用いた実験室での研究に基づいて行われている。しかしながら、実際に人間社会に存在している量の EDC が、人に対して何らかの健康影響を及ぼしているか否かを直接評価するためには、人間集団を対象として行われる疫学研究からの証拠が重要であり、多くの公的機関による化学物質などのリスク評価においては、人への健康影響の存在を示すための必須の情報として位置づけられている。一方で、疫学研究は、自由に生活している人間集団の観察に基づくものなので、偶然・バイアス・交絡という三つの要因の影響を受け、必ずしも因果関係を正しく評価出来ないという限界もある。また、実際に EDC に暴露している集団の存在が必要であり、明らかな影響でない限り、大規模、あるいは長期の観察が必要となり容易には研究を行い得ないという問題もある。

本報告においては、EDC 暴露による健康影響としてその可能性が懸念されている、発がん、甲状腺機能、器官形成、小児神経発達、生殖機能、免疫機能などへの影響に関する疫学研究に基づいた刊行論文について、厚生労働省内分泌かく乱化学物質の健康影響に関する検討会中間報告書追補及びその別冊（平成 13 年 12 月 26 日、厚生労働省医薬局化学物質安全対策室）における暴露疫学等調査・疫学研究に関する記述のもととなった報告書「内分泌かく乱化学物質と人への健康影響との関連―疫学研究からの知見―（平成 13 年 12 月）」のアップデートを行い、現状の EDC の人への健康影響に関する問題の整理を行うと共に、現在、厚生労働科学研究費によってわが国で進行中の疫学研究の進捗状況をふまえて今後の研究の方向性についての提言を試みた。

### 2. 各論 ― 内分泌かく乱化学物質と健康影響に関する疫学研究の現状 ―

#### [発がん影響]

#### 2-1. 乳がん

##### [要旨]

内分泌かく乱化学物質（ダイオキシンを除く）と乳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 48 件で、コホート研究 6 件、症例対照研究 34 件うちコホート内症例対照研究 10 件、断面研究 4 件、エコロジカル研究 3 件であった。2001 年 1 月 1 日以降はコホート研究 2 件、症例対照研究 18 件うちコホート内症例対照研究 4 件、症例のみ研究 1 件、断面研究 2 件、エコロジカル研究 3 件の報告があった。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しては明確なリスク上昇についての一貫した証拠は見出せなかった。Diethylstilbestrol については乳がんリスクを上昇させるという結果が複数の前向き研究で報告されており、経口暴露の場合にはリスクの上昇が起こると考えられた。Diethylstilbestrol と有機塩素系化合物以外の内分泌かく乱化学物質と乳がんの関連

に関する研究はきわめて乏しく、研究の必要がある。

#### 〔研究目的〕

有機塩素系化合物などの化学物質の中にはエストロゲン様作用があるものがあるため、これらの物質の暴露と内分泌関連がんである乳がん発生との関連が注目されてきた。動物実験では Diethylstilbestrol や Ethinylestradiol がマウスに乳腺腫瘍を発生させることが報告されている (2000)。これら化学物質と乳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、(Breast 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。2004年10月31日までに出版された候補文献1317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

PCB と有機塩素系農薬類について、乳がんとの関連を検討した疫学研究はこれまでに数多く報告されている。

##### (1) コホート研究

Saracci らに(1991)によるヨーロッパ10ヶ国のコホートを使用した大規模な後ろ向きコホート研究では、クロロフェノキシ除草剤の暴露による SMR の上昇はみられていない。ただし、この研究では罹患は調べられておらず、観察死亡数も少ない。Reynolds ら(2004)による米国カリフォルニアの女性教職員を対象にした前向きコホート研究では、居住地から推定した農薬暴露レベルと乳がんリスクの間には有意な関連は見られていない。

##### (2) コホート内症例対照研究

症例対照研究は多く、2000年12月31日まではコホート内研究10件、後ろ向き研究24件(人口ベースの研究3件、病院ベースの研究21件、病院ベースで人口対照を利用したものがそのうち3件)が報告されていた。2001年1月1日から2004年10月31日の間に新たにコホート内研究4件、後ろ向き研究14件(人口ベースの研究5件、病院ベースの研究9件、病院ベースで人口対照を利用したものがそのうち1件)の報告があった。

コホート内研究はいくつかの元になるコホート研究別に分類することができる。米国の Women's Health Study 対象者での研究では、Wolff ら(1993)が DDE と PCB について有意なリスクの上昇を報告している。量反応関係は PCB では明確ではなかった。しかし、Wolff ら(2000)の脂肪を調整した血清中濃度を利用した2000年の報告では有意なリスクの上昇はみられていない。米国の Nurse's Health Study 対象者での研究では、Hunter ら(1997)は DDE と PCB についてリスクの上昇を観察していない。また、Laden ら(2001)は、PCB 同族体についてもリスクの上昇を観察しなかった。さらに Laden ら(2002)は、CYP1A1-exon7 の変異型アレルをもつ閉経後女性において統計学的には境界域ながら、血漿 PCB レベルの高い群でのり

スク上昇を報告している。デンマークの Copenhagen City Heart Study 対象者での研究では、Hoyer ら(1998)が dieldrin で量反応関係がある有意なリスクの上昇を観察している。また、Hoyer ら(2000)は PCB138 についても有意なリスクの上昇を観察しているが、他の有機塩素化合物では有意なリスクの上昇はみられていない。さらに Hoyer ら(2001)は、血清 Dieldrin レベルがエストロゲンレセプター陰性乳がんのリスク上昇に有意に関連すること、2002 年には p53 の変異の有無と血清有機塩素系化合物レベルとの関連を検討したところ統計学的には有意ではないものの p53 の変異が有機塩素系化合物の乳がんリスクへの影響を修飾する可能性を報告している。米国コロンビアの血清バンクドナーのコホート対象者での研究では、Dorgan ら(1999)が HCB で有意なリスクの上昇を観察したが、dieldrin など他の有機塩素化合物では有意なリスクの上昇はみられていない。米国の CLUE study 対象者での研究では、Helzlsouer ら(1999)は DDE と PCB についてリスクの上昇を観察しなかった。ノルウェーの血清バンクドナーのコホート対象者での研究では、Ward ら(2000)は PCB と有機塩素系農薬類でリスクの上昇を観察していない。米国ニューヨーク州在住者を対象としたコホート研究では、居住地、飲料水、周囲の廃棄物処理場などの環境からの殺虫剤暴露による乳がんリスク上昇を示唆する結果を O'Leary ら(2004)が報告している。

### (3) 後ろ向き症例対照研究

人口ベースの研究では、Millikan ら(2000)は黒人のみで PCB によるリスクの上昇を報告している。また、Romieu ら(2000)のメキシコでの研究では DDE によるリスクの上昇がみられている。カナダの Demers らの 2000 年の研究では、総 PCB とは関連を観察しなかったが、2002 年の詳細な解析の結果、血漿 PCB118、PCB156、また mono-ortho-PCB 同族体のレベルが高い群での有意なリスク上昇を観察している。一方、Pavuk ら(2003)は、Wolff 分類の第 1 グループ (PCB28、52、101) の血清レベルが高い群でのリスク低下を報告している。米国の Gammon ら(2002)は PCB と有機塩素系農薬類でリスクの上昇を観察していない。また有機塩素系化合物の暴露源として居住地や居住期間、魚摂取などを代理の暴露指標とした研究において、Brody ら(2004)は居住地区周辺で使用された農薬の暴露と乳がんリスクの間に有意な関連を観察していないが、McKelvey ら(2004)は居住期間が長いこと、McElroy ら(2004)は閉経前女性において米国 5 大湖で捕れた魚を摂取していることとの間に有意な関連を観察している。

病院ベースの研究は 29 件と多いが、何らかの有意なリスクの上昇を観察した研究は半数程度である。Moysich ら(1998)は全 PCB、PCB ピーク数、中程度塩素化 PCB で、Liljegren ら(1998)は閉経後かつエストロゲンレセプター陽性症例において PCB77、HCB で、Olaya-Contreras ら(1998)は DDE で、Moysich ら(1999)は PCB 高濃度暴露群かつ CYP1A1-val キャリアーで、Stellman ら(2000)は PCB183 で、Aronson ら(2000)は閉経前症例において PCB105、PCB118 で、Wolff ら(2000)は DDT で、Woolcott ら(2001)はエストロゲンレセプター陰性症例において DDE で、Charlier ら(2002)は DDT と HCB で、Brophy ら(2002)は 55 歳以下の農業従事経験者で、Charlier ら(2004)は p,p'DDE と HCB で、各々有意なリスクの上昇を観察している。また Charles ら(2001)は DDE で、Mathur ら(2002)は HCH 類、Heptachlor、Aldrin、DDE、DDD、DDT など、各々症例の血中レベルが有意に高いことを報告している。一方 McMready ら(2004)は、PCB 類など 19 種類の有機塩素系化合物と CYP1A1 や GSTM1 など 7 種類の遺伝子多型について、乳がんリスクとの関連、さらにそれらの相互作用を検討し、PCB105、DDE で有意なリスクの上昇を観察し、GSTM1 と Oxychlordan、HCB、β-HCH の間に有意な相互作用を観察している。しかし最終的に対象者数が少ないこと(症例 70 人)と検定を多く繰り返しているため、遺伝子多型により有機塩素系化合物による乳がんリスクが修飾

を受けるとは結論できないと報告している。Holford ら(2000)は、PCB156 で有意なリスク低下を観察しているが、その他の研究、他の物質では乳がんリスクとの有意な関連はみられていない。

#### (4) 断面研究

2000年12月31日までに断面研究と考えられる文献は4件であった。その後2001年1月1日から2004年10月31日の間に新たに2件の報告があった。そのうち、Mussalo-Rauhamaa ら(1990)はHCHについて有意なリスクの上昇を観察している。また、Falck ら(1992)は脂肪組織中のDDEが症例で高いこと( $p=0.07$ )、Guttes ら(1998)はDDEとPCB118が乳房組織中で有意に高いことを報告している。さらにLucena ら(2001)は、乳房組織中のPCB28が症例で有意に高いこと、Ahmed ら(2002)は、健常者の血清DDEレベルが乳がんまたは良性乳腺疾患患者に比べ有意に低いこと( $p=0.03$ )を報告している。

#### (5) エコロジカル研究

エコロジカル研究は2000年12月31日までに3件の報告があった。その後2001年1月1日から2004年10月31日の間に新たに3件の報告があった。Grimalt ら(1994)は有機塩素系化合物工場の近隣でHCB暴露を受けている住民のSIRを算出したが、有意なリスクの上昇はみられなかった(SIR: 1.3)。Kettles(1997)らのエコロジカル研究では、米国ケンタッキー州の120の郡について、農薬使用量などから計算した triazine 暴露の程度別にORを算出し、暴露が大きい地域で有意なリスクの上昇を観察している。しかしHopenhayn-Rich ら(2002)は、米国ケンタッキー州の120の郡について、水道水測定値、トウモロコシ作付面積、Atrazine 販売量から計算した Atrazine 暴露量と乳がん罹患率の間には有意な関連は観察されなかったと報告している。Schreinemacher ら(2000)のエコロジカル研究では、米国の3つの州の152の郡について、クロロフェノキシ除草剤で処理する麦の作付面積別にSRRを算出したが、リスクの上昇は観察しなかった。Janssens ら(2001)は、ベルギーの地方自治体別の乳がん死亡率とジャガイモ作付面積、枯葉剤使用量の間に関連を観察している。Koifman ら(2002)は、ブラジルの11州における殺虫剤売上高と乳がん死亡率の相関を検討し、40-69歳代の乳がん死亡率と有意な相関を報告している。

## 2. Diethylstilbestrol

Diethylstilbestrol (DES)と乳がんとの関連については、2000年12月31日までに米国でのコホート研究が5件報告されていたが、その後2001年1月1日から2004年10月31日の間に新たに1件の報告があった。Bibbo ら(1978)はRCTのデザインで1951-1952年にDES投与を受けた女性2162名を1976-1977年まで追跡したが罹患率の有意な増加は観察していない。Brian ら(1980)のMayo ClinicでDES投与を受けた女性408名を後ろ向きに追跡した研究においても罹患数の増加はみられていない。一方、Colton ら(1993)は1940-1960年にDES投与を受けた母親3029名と同数のそうでない母親を1989年に調査し有意な罹患の増加(RR: 1.29)を報告している。また、Calle ら(1996)の約50万人の妊婦を1982-1991年まで前向きに追跡した調査でも有意な死亡の増加(RR: 1.34)がみられている。Titus-Ernstoff ら(2001)も1950年代と1980年代の2つのコホートの7560名を1994年まで前向きに追跡して有意な死亡の増加(RR: 1.27)を報告している。しかしPalmer ら(2002)は、3つのコホートからなる6916人を平均19年追跡した研究では、有意な罹患率の増加(RR: 1.4)を観察していない。

### 3. その他の物質

有機塩素系農薬類以外については、Aschengraら(1998)の人口ベースの症例対照研究1件のみで、アルキルフェノール類、ビスフェノールAなどについて調べているが、有意なリスクの上昇はみられていない。また、暴露された外来性のエストロゲン様物質の種類が増えてもリスクの上昇はみられなかった。この研究では暴露歴は職歴から評価している。

#### 〔考察〕

DESと乳がんの関連については、最近のコホート研究の結果は弱いリスクの上昇で一致している。DES暴露量との関係が不明確であるが、内服で投与されるような暴露量の場合は30%程度のリスクの上昇が起こると評価することができる。ただし、暴露からの期間が長くなるほどリスクが上昇するという傾向はみられていない。

有機塩素系化合物に関する症例対照研究は多かった。病院ベースの研究がもっとも多く、その中で何らかのリスクの上昇を観察した研究は半数程度であり、有意になった物質も一致していなかった。病院ベースの研究は研究の質にばらつきがあり、単純に研究の数だけでは評価できない。より信頼性の高いコホート内症例対照研究では、dieldrin、ある種のPCB同族体、HCBでリスク上昇が観察されている。ただし、コホート内研究間でも結果は一致していない。有機塩素系化合物については、リスクの上昇があったとしても小さく、バイアスによってリスクが容易に検出できなくなってしまうことも考えられる。PCBとDDEについては、Ladenら(2001)が北米での5つの症例対照研究(コホート内2、後ろ向き3)をプール分析しているが、有意なリスクはみられなかった。またLopez-Cervantesら(2004)は、p,p'DDEに関して検討した22件の研究(コホート内症例対照研究9件、人口ベースの研究5件、病院ベースの研究7件、病院ベースで人口対照を利用したものがそのうち1件)をメタ・アナリシスしたところ、有意なリスク上昇は見られなかったと報告している。しかし、代謝酵素遺伝子多型で層別解析した時に有意なリスクがみられた研究や症例のみ研究にてCYP1B1のValアレルを持つ女性では、特に環境からの有機塩素系化合物の暴露(農業上の暴露、廃棄物処理場周辺の居住による)による乳がんリスク上昇の影響を受けやすいことを示唆する結果を報告したSaintotら(2004)の研究もあり、今後は、さらに遺伝-環境相互作用を考慮した研究を行う必要もあるかもしれない。有機塩素系化合物については現状ではリスクの上昇があるとは判断できない。

DESと有機塩素系化合物以外の化学物質に関する研究は1件のみで、血清中濃度などバイオマーカーを利用した研究はなかった。

以上のように、化学物質と乳がんとの関連についての疫学研究の知見は、DESと有機塩素系化合物については多いが、それら以外の物質に関する研究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。今後は、DDEと有機塩素系化合物以外の物質について研究を行う必要がある。また、日本人における研究は1件もなく、乳がんの罹患率が比較的低いイソフラボンなどの環境要因や遺伝的な差違を考慮すると、日本人での研究が必要であると考えられる。

#### 〔結論〕

化学物質と乳がんについての疫学研究をレビューしたところ、現時点での知見では、有機塩素系化合物に関しては明確なリスクの上昇があるという証拠はなかった。DESについては乳がんリスクを上昇させるという結果が複数の前向き研究で報告されていた。DESと有機塩素系化合物以外の化学物質と乳がんの関連に関する研究はきわめて乏しく、両者の因果関係を適切に

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〕

Ahmed MT, Loutfy N, El Shiekh E. Residue levels of DDE and PCBs in the blood serum of women in the Port Said region of Egypt. *J Hazard Mater.* 2002 Jan 4; 89(1): 41-8.

Alavanja MC, Samanic C, Dosemeci M, Lubin J, Tarone R, Lynch CF, Knott C, Thomas K, Hoppin JA, Barker J, Coble J, Sandler DP, Blair A. Use of agricultural pesticides and prostate cancer risk in the Agricultural Health Study cohort. *Am J Epidemiol.* 2003 May 1; 157(9): 800-14.

Aronson KJ, Miller AB, Woolcott CG, Sterns EE, McCready DR, Lickley LA, Fish EB, Hiraki GY, Holloway C, Ross T, Hanna WM, SenGupta SK, Weber JP. Breast adipose tissue concentrations of polychlorinated biphenyls and other organochlorines and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9(1):55-63.

Aschengrau A, Coogan PF, Quinn M, Cashins LJ. Occupational exposure to estrogenic chemicals and the occurrence of breast cancer: an exploratory analysis. *Am J Ind Med* 1998;34(1):6-14.

Bagga D, Anders KH, Wang HJ, Roberts E, Glaspy JA. Organochlorine pesticide content of breast adipose tissue from women with breast cancer and control subjects. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(9):750-3.

Bibbo M, Haenszel WM, Wied GL, Hubby M, Herbst AL. A twenty-five-year follow-up study of women exposed to diethylstilbestrol during pregnancy. *N Engl J Med* 1978;298(14):763-7.

Brian DD, Tilley BC, Labarthe DR, O'Fallon WM, Noller KL, Kurland LT. Breast cancer in DES-exposed mothers: absence of association. *Mayo Clin Proc* 1980;55(2):89-93.

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;112(8):889-897.

Brophy JT, Keith MM, Gorey KM, Laukkanen E, Hellyer D, Watterson A, Reinhartz A, Gilberston M. Occupational histories of cancer patients in a Canadian cancer treatment center and the generated hypothesis regarding breast cancer and farming. *Int J Occup Environ Health.* 2002 Oct-Dec;8(4):346-53.

Calle EE, Mervis CA, Thun MJ, Rodriguez C, Wingo PA, Heath CW, Jr. Diethylstilbestrol and risk of fatal breast cancer in a prospective cohort of US women. *Am J Epidemiol* 1996;144(7):645-52.

Charles MJ, Schell MJ, Willman E, Gross HB, Lin Y, Sonnenberg S, Graham ML. Organochlorines and 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) in cancerous and noncancerous breast tissue: do the data support the hypothesis that oxidative DNA damage caused by organochlorines affects breast cancer? *Arch Environ Contam*

Toxicol. 2001 Oct;41(3):386-95.

Charlier C, Albert A, Herman P, Hamoir E, Gaspard U, Meurisse M, Plomteux G. Breast cancer and serum organochlorine residues. *Occup Environ Med.* 2003 May; 60(5): 348-51.

Charlier C, Foidart JM, Pitance F, Herman P, Gaspard U, Meurisse M, Plomteux G. Environmental dichlorodiphenyltrichlorethane or hexachlorobenzene exposure and breast cancer: is there a risk? *Clin Chem Lab Med* 2004;42(2):222-227.

Colton T, Greenberg ER, Noller K, Resseguie L, Van Bennekom C, Heeren T, Zhang Y. Breast cancer in mothers prescribed diethylstilbestrol in pregnancy. Further follow-up. *Jama* 1993;269(16):2096-100.

Dello Iacovo R, Celentano E, Strollo AM, Iazzetta G, Capasso I, Randazzo G. Organochlorines and breast cancer. A study on Neapolitan women. *Adv Exp Med Biol* 1999;472:57-66.

Demers A, Ayotte P, Brisson J, Dodin S, Robert J, Dewailly E. Risk and aggressiveness of breast cancer in relation to plasma organochlorine concentrations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9(2):161-6.

Demers A, Ayotte P, Brisson J, Dodin S, Robert J, Dewailly E. Plasma concentrations of polychlorinated biphenyls and the risk of breast cancer: a congener-specific analysis. *Am J Epidemiol.* 2002 Apr 1;155(7):629-35.

Dorgan JF, Brock JW, Rothman N, Needham LL, Miller R, Stephenson HE, Jr., Schussler N, Taylor PR. Serum organochlorine pesticides and PCBs and breast cancer risk: results from a prospective analysis (USA). *Cancer Causes Control* 1999;10(1):1-11.

Falck F, Jr., Ricci A, Jr., Wolff MS, Godbold J, Deckers P. Pesticides and polychlorinated biphenyl residues in human breast lipids and their relation to breast cancer. *Arch Environ Health* 1992;47(2):143-6.

Gammon MD, Wolff MS, Neugut AI, Eng SM, Teitelbaum SL, Britton JA, Terry MB, Levin B, Stellman SD, Kabat GC, Hatch M, Senie R, Berkowitz G, Bradlow HL, Garbowski G, Maffeo C, Montalvan P, Kemeny M, Citron M, Schnabel F, Schuss A, Hajdu S, Vinciguerra V, Niguidula N, Ireland K, Santella RM. Environmental toxins and breast cancer on Long Island. II. Organochlorine compound levels in blood. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2002 Aug;11(8):686-97.

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.

Guttes S, Failing K, Neumann K, Kleinstein J, Georgii S, Brunn H. Chlororganic pesticides and polychlorinated biphenyls in breast tissue of women with benign and malignant breast disease. *Arch Environ Contam Toxicol* 1998;35(1):140-7.

Hardell L, Lindstrom G, Liljegren G, Dahl P, Magnuson A. Increased concentrations of octachlorodibenzo-p-dioxin in cases with breast cancer--results from a case-control study. *Eur J Cancer Prev* 1996;5(5):351-7.

Helzlsouer KJ, Alberg AJ, Huang HY, Hoffman SC, Strickland PT, Brock JW, Burse VW, Needham LL, Bell DA, Lavigne JA, Yager JD, Comstock GW. Serum concentrations of organochlorine compounds and the subsequent development of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999;8(6):525-32.

Holford TR, Zheng T, Mayne ST, Zahm SH, Tessari JD, Boyle P. Joint effects of nine polychlorinated biphenyl (PCB) congeners on breast cancer risk. *Int J Epidemiol* 2000;29(6):975-82.

Hopenhayn-Rich C, Stump ML, Browning SR. Regional assessment of atrazine exposure and incidence of breast and ovarian cancers in Kentucky. *Arch Environ Contam Toxicol*. 2002 Jan; 42(1): 127-36.

Hoyer AP, Gerdes AM, Jorgensen T, Rank F, Hartvig HB. Organochlorines, p53 mutations in relation to breast cancer risk and survival. A Danish cohort-nested case-controls study. *Breast Cancer Res Treat*. 2002 Jan;71(1):59-65.

Hoyer AP, Grandjean P, Jorgensen T, Brock JW, Hartvig HB. Organochlorine exposure and risk of breast cancer. *Lancet* 1998;352(9143):1816-20.

Hoyer AP, Jorgensen T, Brock JW, Grandjean P. Organochlorine exposure and breast cancer survival. *J Clin Epidemiol* 2000;53(3):323-30.

Hoyer AP, Jorgensen T, Grandjean P, Hartvig HB. Repeated measurements of organochlorine exposure and breast cancer risk (Denmark). *Cancer Causes Control* 2000;11(2):177-84.

Hoyer AP, Jorgensen T, Rank F, Grandjean P. Organochlorine exposures influence on breast cancer risk and survival according to estrogen receptor status: a Danish cohort-nested case-control study. *BMC Cancer*. 2001; 1(1): 8.

Hunter DJ, Hankinson SE, Laden F, Colditz GA, Manson JE, Willett WC, Speizer FE, Wolff MS. Plasma organochlorine levels and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 1997;337(18):1253-8.

Kettles MK, Browning SR, Prince TS, Horstman SW. Triazine herbicide exposure and breast cancer incidence: an ecologic study of Kentucky counties. *Environ Health Perspect* 1997;105(11):1222-7.

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.

Krieger N, Wolff MS, Hiatt RA, Rivera M, Vogelmann J, Orentreich N. Breast cancer and serum



organochlorines: a prospective study among white, black, and Asian women. *J Natl Cancer Inst* 1994;86(8):589-99.

Laden F, Collman G, Iwamoto K, Alberg AJ, Berkowitz GS, Freudenheim JL, Hankinson SE, Helzlsouer KJ, Holford TR, Huang HY, Moysich KB, Tessari JD, Wolff MS, Zheng T, Hunter DJ. 1,1-Dichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)ethylene and polychlorinated biphenyls and breast cancer: combined analysis of five U.S. studies. *J Natl Cancer Inst* 2001;93(10):768-76.

Laden F, Hankinson SE, Wolff MS, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Hunter DJ. Plasma organochlorine levels and the risk of breast cancer: an extended follow-up in the Nurses' Health Study. *Int J Cancer* 2001;91(4):568-74.

Laden F, Ishibe N, Hankinson SE, Wolff MS, Gertig DM, Hunter DJ, Kelsey KT. Polychlorinated biphenyls, cytochrome P450 1A1, and breast cancer risk in the Nurses' Health Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2002 Dec;11(12):1560-5.

Liljegren G, Hardell L, Lindstrom G, Dahl P, Magnuson A. Case-control study on breast cancer and adipose tissue concentrations of congener specific polychlorinated biphenyls, DDE and hexachlorobenzene. *Eur J Cancer Prev* 1998;7(2):135-40.

Lopez Cervantes M, Torres Sanchez L, Tobias A, Lopez Carrillo L. Dichlorodiphenyldichloroethane burden and breast cancer risk: a meta-analysis of the epidemiologic evidence. *Environ Health Perspect* 2004;112(2):207-214.

Lopez-Carrillo L, Blair A, Lopez-Cervantes M, Cebrian M, Rueda C, Reyes R, Mohar A, Bravo J. Dichlorodiphenyltrichloroethane serum levels and breast cancer risk: a case-control study from Mexico. *Cancer Res* 1997;57(17):3728-32.

Lopez-Carrillo L, Lopez-Cervantes M, Torres-Sanchez L, Blair A, Cebrian ME, Garcia RM. Serum levels of beta-hexachlorocyclohexane, hexachlorobenzene and polychlorinated biphenyls and breast cancer in Mexican women. *Eur J Cancer Prev*. 2002 Apr;11(2):129-35.

Lucena RA, Allam MF, Costabeber IH, Villarejo ML, Navajas RF. Breast cancer risk factors: PCB congeners. *Eur J Cancer Prev*. 2001 Feb; 10(1): 117-9.

Mathur V, Bhatnagar P, Sharma RG, Acharya V, Sexana R. Breast cancer incidence and exposure to pesticides among women originating from Jaipur. *Environ Int*. 2002 Nov;28(5):331-6.

McCready D, Aronson KJ, Chu W, Fan W, Vesprini D, Narod SA. Breast tissue organochlorine levels and metabolic genotypes in relation to breast cancer risk Canada. *Cancer Causes Control* 2004;15(4):399-418.

McElroy JA, Kanarek MS, Trentham Dietz A, Robert SA, Hampton JM, Newcomb PA, Anderson HA,

Remington PL. Potential exposure to PCBs, DDT, and PBDEs from sport-caught fish consumption in relation to breast cancer risk in Wisconsin. *Environ Health Perspect* 2004;112(2):156-162.

McKelvey W, Brody JG, Aschengrau A, Swartz CH. Association between residence on Cape Cod, Massachusetts, and breast cancer. *Ann Epidemiol* 2004;14(2):89-94.

Mendonca GA, Eluf-Neto J, Andrada-Serpa MJ, Carmo PA, Barreto HH, Inomata ON, Kussumi TA. Organochlorines and breast cancer: a case-control study in Brazil. *Int J Cancer* 1999;83(5):596-600.

Millikan R, DeVoto E, Duell EJ, Tse CK, Savitz DA, Beach J, Edmiston S, Jackson S, Newman B. Dichlorodiphenyldichloroethene, polychlorinated biphenyls, and breast cancer among African-American and white women in North Carolina. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9(11):1233-40.

Moysich KB, Ambrosone CB, Vena JE, Shields PG, Mendola P, Kostyniak P, Greizerstein H, Graham S, Marshall JR, Schisterman EF, Freudenheim JL. Environmental organochlorine exposure and postmenopausal breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998;7(3):181-8.

Moysich KB, Shields PG, Freudenheim JL, Schisterman EF, Vena JE, Kostyniak P, Greizerstein H, Marshall JR, Graham S, Ambrosone CB. Polychlorinated biphenyls, cytochrome P4501A1 polymorphism, and postmenopausal breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999;8(1):41-4.

Mussalo-Rauhamaa H, Hasanen E, Pyysalo H, Antervo K, Kauppila R, Pantzar P. Occurrence of beta-hexachlorocyclohexane in breast cancer patients. *Cancer* 1990;66(10):2124-8.

Olaya-Contreras P, Rodriguez-Villamil J, Posso-Valencia HJ, Cortez JE. Organochlorine exposure and breast cancer risk in Colombian women. *Cad Saude Publica* 1998;14(Suppl 3):125-32.

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;94(2):134-144.

Palmer JR, Hatch EE, Rosenberg CL, Hartge P, Kaufman RH, Titus-Ernstoff L, Noller KL, Herbst AL, Rao RS, Troisi R, Colton T, Hoover RN. Risk of breast cancer in women exposed to diethylstilbestrol in utero: preliminary results (United States). *Cancer Causes Control*. 2002 Oct;13(8):753-8.

Pavuk M, Cerhan JR, Lynch CF, Kocan A, Petrik J, Chovancova J. Case-control study of PCBs, other organochlorines and breast cancer in Eastern Slovakia. *J Expo Anal Environ Epidemiol*. 2003 Jul; 13(4): 267-75.

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;96(2):206-218.

Romieu I, Hernandez-Avila M, Lazcano-Ponce E, Weber JP, Dewailly E. Breast cancer, lactation history, and serum organochlorines. *Am J Epidemiol* 2000;152(4):363-70.

Saintot M, Malaveille C, Hautefeuille A, Gerber M. Interaction between genetic polymorphism of cytochrome P450-1B1 and environmental pollutants in breast cancer risk. *Eur J Cancer Prev* 2004;13(1):83-86.

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.

Schechter A, Toniolo P, Dai LC, Thuy LT, Wolff MS. Blood levels of DDT and breast cancer risk among women living in the north of Vietnam. *Arch Environ Contam Toxicol* 1997;33(4):453-6.

Schreinemachers DM. Cancer mortality in four northern wheat-producing states. *Environ Health Perspect* 2000;108(9):873-81.

Stellman SD, Djordjevic MV, Britton JA, Muscat JE, Citron ML, Kemeny M, Busch E, Gong L. Breast cancer risk in relation to adipose concentrations of organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls in Long Island, New York. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9(11):1241-9.

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.

Unger M, Kiaer H, Blichert-Toft M, Olsen J, Clausen J. Organochlorine compounds in human breast fat from deceased with and without breast cancer and in a biopsy material from newly diagnosed patients undergoing breast surgery. *Environ Res* 1984;34(1):24-8.

van't Veer P, Lobbezoo IE, Martin-Moreno JM, Guallar E, Gomez-Aracena J, Kardinaal AF, Kohlmeier L, Martin BC, Strain JJ, Thamm M, van Zoonen P, Baumann BA, Huttunen JK, Kok FJ. DDT (dicophane) and postmenopausal breast cancer in Europe: case-control study. *Bmj* 1997;315(7100):81-5.

Ward EM, Schulte P, Grajewski B, Andersen A, Patterson DG Jr., Turner W, Jellum E, Deddens JA, Friedland J, Roeleveld N, Waters M, Butler MA, DiPietro E, Needham LL. Serum organochlorine levels and breast cancer: a nested case-control study of Norwegian women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9(12):1357-67.

Wolff MS, Berkowitz GS, Brower S, Senie R, Bleiweiss IJ, Tartter P, Pace B, Roy N, Wallenstein S, Weston A. Organochlorine exposures and breast cancer risk in New York City women. *Environ Res* 2000;84(2):151-61.

Wolff MS, Toniolo PG, Lee EW, Rivera M, Dubin N. Blood levels of organochlorine residues and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993;85(8):648-52.

Wolff MS, Zeleniuch-Jacquotte A, Dubin N, Toniolo P. Risk of breast cancer and organochlorine exposure. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9(3):271-7.

Woolcott CG, Aronson KJ, Hanna WM, SenGupta SK, McCready DR, Sterns EE, Miller AB. Organochlorines and breast cancer risk by receptor status, tumor size, and grade (Canada). *Cancer Causes Control*. 2001 Jun;12(5):395-404.

Zheng T, Holford TR, Mayne ST, Owens PH, Ward B, Carter D, Dubrow R, Zahm SH, Boyle P, Tessari J. Beta-benzene hexachloride in breast adipose tissue and risk of breast carcinoma. *Cancer* 1999;85(10):2212-8.

Zheng T, Holford TR, Mayne ST, Tessari J, Owens PH, Zahm SH, Zhang B, Dubrow R, Ward B, Carter D, Boyle P. Environmental exposure to hexachlorobenzene (HCB) and risk of female breast cancer in Connecticut. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999;8(5):407-11.

Zheng T, Holford TR, Mayne ST, Tessari J, Ward B, Carter D, Owens PH, Boyle P, Dubrow R, Archibeque-Engle S, Dawood O, Zahm SH. Risk of female breast cancer associated with serum polychlorinated biphenyls and 1,1-dichloro-2,2'-bis(p-chlorophenyl)ethylene. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9(2):167-74.

Zheng T, Holford TR, Mayne ST, Ward B, Carter D, Owens PH, Dubrow R, Zahm SH, Boyle P, Archibeque S, Tessari J. DDE and DDT in breast adipose tissue and risk of female breast cancer. *Am J Epidemiol* 1999;150(5):453-8.

Zheng T, Holford TR, Tessari J, Mayne ST, Owens PH, Ward B, Carter D, Boyle P, Dubrow R, Archibeque-Engle S, Zahm SH. Breast cancer risk associated with congeners of polychlorinated biphenyls. *Am J Epidemiol* 2000;152(1):50-8.

Zheng T, Holford TR, Tessari J, Mayne ST, Zahm SH, Owens PH, Zhang B, Ward B, Carter D, Zhang Y, Zhang W, Dubrow R, Boyle P. Oxychlorane and trans-nonachlor in breast adipose tissue and risk of female breast cancer. *J Epidemiol Biostat* 2000;5(3):153-60.

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.