

## 研究協力への同意書

東北大学医学部附属病院長殿

厚生労働科学研究「子宮体がんと環境ホルモンに関する調査」への登録に際して、口頭及び文書による説明を受け、下記のことにつき十分理解しました。つきましては（２）に示した条件で本研究への参加につき同意します。

### （１）説明を受けた項目

（説明を受け理解した項目をチェックして下さい。わからない項目については担当者が再度説明いたします。）

- この研究の趣旨はポリ塩化ビフェニル（PCB）、農薬などの化学物質を摂取することが、子宮体がんの発症に関してどの程度のリスクになるかを調べるためのものであること
- 生活習慣や食習慣の情報を得ることを目的にした質問票調査を行うこと
- 血液中の環境ホルモン（ポリ塩化ビフェニル、農薬など）、ホルモン類、植物性エストロゲンの測定をおこなうこと
- 個人のデータは施錠されたキャビネットに厳重に保管されること
- 予期される利益と不利益
- 個人の秘密は厳守され、情報が研究以外の目的には使われないこと
- 費用について
- 研究への参加は自由意志で決定でき、研究途中でも辞退可能であること
- 研究への参加に同意しなくてもなんら不利益を受けないこと

### （２）試料（血液）の保存及び将来の研究に関する意思表示

（いずれかひとつを選択しチェックしてください）

- 私の提供した試料が、今回の研究についてのみ使用され、直ちに廃棄されることに同意します。
- 私の提供した試料が、今回の研究の終了後 10 年間保存され、将来の今回の検討項目以外の研究のために使用されることに同意します。

同意年月日： 平成 年 月 日

住 所： \_\_\_\_\_

氏名（自署）： \_\_\_\_\_

### **III. 分担研究報告書**

厚生労働省科学研究補助金（食品・化学物質安全総合研究事業）  
分担研究報告書

内分泌かく乱物質 PCB と子宮体がん発生リスクに関する症例対照研究  
—測定結果中間報告—

分担研究者 岡村智佳子（東北大学大学院医学系研究科 婦人科学助手）

### 研究要旨

内分泌かく乱物質は環境中に微量で長期間存在するのみでなく、人体内に残留性・蓄積性があることから、公衆衛生上解明すべき最重要課題の一つである。

本研究は子宮体がんの発生に関してホルモンや環境要因、栄養素、植物エストロゲンなどを含む危険因子を考慮し、PCB や栄養素、塩素系農薬、植物エストロゲンのリスク評価を目的とした症例対照研究である。本年度は 3 年計画の 2 年目にあたり、2004 年 2 月において、事前説明を 161 名に実施し、その 90.6%にあたる 145 名より同意が得られている。2004 年 11 月の時点で PCB は 60 例、ビタミン C、ビタミン E、 $\beta$ カロチンは 141 例の測定結果が得られた。今回は中間報告として、現時点での測定結果について症例と対照の測定値の分散について統計学的に解析した結果を報告する。

#### A. 研究目的

本研究では子宮体がん症例と、それに対して年齢、居住地、農作業従事の有無などの諸条件を合わせた対照を集積し、血液中の PCB やビタミン類、 $\beta$ カロチン、血中エストロゲン濃度などを測定し、症例と対照の測定値のばらつきに有意な差があるかを検定する。

大学付属病院にて子宮体癌症例を収集し、東北公済病院健診センター、エスエスサーティー健診センターにて人間ドックを希望受診した女性から、症例 1 人につき対照 2 人を対照として登録することとし、およそ 2 年が経過し症例 51 例、対照 109 例が登録された。現時点で測定値が得た 141 例について t 検定をもちいて解析した。

#### B. 研究方法

本研究は子宮体がん症例と、それに年齢や居住地をマッチングさせた対照のあいだで比較する症例対照研究である。

症例、対照の登録期間は 3 年であり、本年度は 2 年目にあたる。平成 14 年度には登録システムを確立し、実際の登録を開始した。研究プロトコールにしたがって、東北

#### （倫理面への配慮）

本研究を遂行するにあたり、研究計画書を東北大学医学部倫理委員会に提出しその承諾を得た（平成 14 年 9 月 10 日）。

### C. 研究結果

#### 測定結果

PCB は 2 個のベンゼン環と塩素を含む化合物で塩素の数によって 10 種類に分けられる。

#### Mono-PCBs (ng/g-fat)

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
症例	22	0.12	0.0008	0.0287	0.0061
対照	38	0.12	0.0017	0.0415	0.0067

P 値=0.68

#### Di-PCBs (ng/g-fat)

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
症例	22	0.23	0.0013	0.0371	0.0079
対照	38	0.23	0.0039	0.0626	0.0102

P 値=0.96

#### Tri-PCBs (ng/g-fat)

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
症例	22	1.89	1.3606	1.1664	0.2487
対照	38	1.82	2.2554	1.5018	0.2436

P 値=0.86

#### Tetra-PCBs (ng/g-fat)

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
症例	22	16.37	115.75	10.759	2.2938
対照	38	17.02	96.114	9.8038	1.5904

P 値=0.81

Penta-PCBs (ng/g-fat)

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
症例	22	32.06	426.03	20.64	4.4005
対照	38	33.39	324.51	18.01	2.9223

P値=0.79

Hexa-PCBs (ng/g-fat)

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
症例	22	110.95	2916.61	54	11.51
対照	38	122.94	3748.91	61.22	9.93

P値=0.76

Hepta-PCBs (ng/g-fat)

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
症例	22	63.63	860.91	29.34	6.25
対照	38	73.02	1302.83	36.09	5.85

P値=0.3

Octa-PCBs (ng/g-fat)

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
症例	22	15.33	57.502	7.58	1.61
対照	38	17.17	67.69	8.22	1.33

P値=0.38

Nona-PCBs (ng/g-fat)

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
症例	22	2.05	1.07	1.04	0.22
対照	38	2.34	0.99	0.99	0.16

P値=0.28

Deca-PCBs (ng/g-fat)

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
症例	22	0.88	0.21	0.46	0.098
対照	38	0.98	0.12	0.35	0.058

P値=0.35

total PCBs (ng/g-fat)

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
症例	22	241.81	13720.3	117.13	24.97
対照	38	268.68	17163.1	131	21.25

P値=0.41

2.栄養素

$\beta$ カロテン ( $\mu\text{g/l}$ )

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
症例	40	64.905	1972.94	44.4178	7.02307
対照	72	82.7556	3226.1	56.7988	6.6938

P値=0.08

ビタミンE ( $\mu\text{g/ml}$ )

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
症例	40	1.14725	0.03794	0.19479	0.0308
対照	72	1.23	0.06352	0.25203	0.0297

P値=0.07

ビタミンC (μg/ml)

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
症例	40	10.7925	18.0402	4.24738	0.67157
対照	72	10.1292	5.71928	2.3915	0.28184

P値=0.29

**D. 考察**

現在のところ測定が終了している検体の結果を表1にまとめた。現在のところ症例登録継続中であり、数が少ないため case と control の2群間には統計学的な有意差は認められていない。最終年度で全測定結果がそろってから各因子の子宮体がん発生リスクを解析する。

**E. 結論**

3年計画の2年目であり、かつ解析が最終年度に施行されるため今年度の実績のみからは PCB と子宮体がんの関連性に関する結論を導き出すことはできない。しかし、初

年度に行った文献レビューによるエビデンスの検討では内分泌かく乱物質と子宮体がん発生リスクに関する疫学研究は極めて乏しいことがわかった。さらに植物エストロゲンについても同様にデータは不足しているのが現状であり、抑制因子になりうるのかどうかを明らかにすること、すなわち、血中エストロゲン濃度、植物性エストロゲン濃度などの交絡要因を十分考慮した質の高い疫学調査を施行することが、微量な内分泌かく乱化学物質の健康への影響を明らかにする上では重要であり、本研究を遂行する社会的意義は大きいと言える。

## 植物エストロゲンと子宮体がんの発生リスクに 関する文献学的レビュー

研究協力者 小泉俊光（東北大学大学院医学系研究科 婦人科学大学院生）  
分担研究者 岡村智佳子（東北大学大学院医学系研究科 婦人科学助手）

### 研究要旨

近年、環境に存在する多くの化学物質がホルモンに似た作用あるいは拮抗作用を示すことがわかってきた。これらの物質は内分泌攪乱物質と称され、そのいくつかはエストロゲン作用を持っていると考えられている。食物として摂取される植物にはエストロゲン作用を有する物質が含まれていることが知られており、総称して植物エストロゲンと呼ばれる。大豆製品に多く含まれるイソフラボンは構造がエストロゲンに類似し、エストロゲン受容体に比較的高い親和性を持っており、その活性は $17\beta$ エストラジオールの $1/1000$ から $1/10000$ である。未だに植物エストロゲンと内因性エストロゲンの作用機序の違いは明らかではなく、エストロゲン作用と抗エストロゲン作用をあわせ持つことがわかっている。植物エストロゲンは活性が弱いながらも多くのひとが食物として長期間摂取している。したがって人工的な内分泌攪乱物質と同様に環境ホルモンとしての評価をする必要がある。特に日本人は欧米人に比べイソフラボンの摂取量、血中濃度が20倍近く高いといわれ、イソフラボン摂取による健康影響を検討するにあたり非常に適した集団だと考えられる。

植物エストロゲンとエストロゲン暴露が危険因子とされる子宮体がん、乳がんに関する疫学研究について文献的レビューを行った。

子宮体がんに関しての報告は5件あり、いずれも人口ベースの症例対照研究であった。植物エストロゲンと子宮体がんの因果関係を示す報告が1件、大豆製品の摂取量と子宮体がんの因果関係を報告した研究は1件あった。一方、乳がんの疫学研究では日本人を対象とした前向きコホート研究2件、症例対照研究1件も含め14件の報告がなされていた。その予防効果があることに関しては、動物実験やヒトにおける疫学研究でも一定の見解を得ている。エストロゲン作用を有する植物エストロゲンの子宮体がんに与える影響を評価するためには信頼性の高い疫学研究を行うことが重要と考えられた。

植物エストロゲンという環境ホルモンが子宮体がん発生に与える影響を評価し、子宮体がんの予防方策を確立することが本研究の目的である。



## A. 研究目的

本邦の子宮体がんの年齢調整罹患率は人口 10 万対 4.2 (1995 年) であり増加傾向にあると推定される。また、近年生活環境に存在する多くの化学物質がホルモン類似作用あるいは拮抗作用をもつことがわかってきた。これらの物質は内分泌かく乱物質と称され、そのいくつかはエストロゲン作用を有すると考えられている。

現在、エストロゲン作用をもった内分泌かく乱物質とエストロゲン暴露が危険因子である乳がんや子宮体がんの関連が議論されているなか、我々は内分泌かく乱物質と子宮体がんの発生リスクに関する疫学研究を開始した。症例対照研究を進めるにあたり、現在の疫学研究の現状を把握すること、および研究の計画を具体化し、研究デザインをより高めることを目的として初年度には内分泌かく乱物質 PCB と子宮体がん発生についてのこれまでに報告されている疫学研究についての文献的レビューを行った。研究 2 年目に当たる本年度は、同じく内分泌かく乱物質のひとつとして、本研究で曝露因子として調査する植物エストロゲンと子宮体がん発生について報告されている疫学研究の文献的レビューを行った。

## B. 研究方法

植物エストロゲンと子宮体がん発生についての報告を検索した。また、子宮体がんと同様にエストロゲン暴露が危険因子とされる乳がんについても研究デザイン、調査した曝露因子、発がんリスクの有無などの的をしぼり比較的近年の症例対照研究を中心に検索を行った。

なお文献検索には米国立医学図書館の医学文献データベース PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>)を用いた。(Endometrial cancer) AND (phytoestrogen OR genistein OR

isoflavones OR soy)のキーワードで文献を検索し、ヒト集団を対象とする疫学研究の原著論文を同定した。

## C. 研究結果

### 1. 子宮体がん

これまでに植物エストロゲンと子宮体がん発生についての疫学的な検討は 5 件報告されていた。いずれも人口ベースの症例対照研究であり、そのうちの 1 件は米国で行われたもので、植物エストロゲン (イソフラボン) の血清レベルの上昇につれてオッズ比が有意に低くなるという報告であった。もう 1 件は大豆類などイソフラボンの含有量が高い食品の摂取量が増加するにつれてオッズ比が有意に低くなるという報告であった。統計学的に有意な差を認めなかった報告も 3 件あり、その中には日本人を対象にしたものも含まれている。過量の植物エストロゲンサプリメントの摂取は子宮内膜の増殖及び新生物の発生を促進する可能性を示した知見もみられた。

Horn-Rose らは 2003 年に米国サンフランシスコで行われた人口ベースの症例対照研究を報告している。年齢は 35 才から 79 才までの、子宮体癌症例 1310 人と対照 647 人についてであり、初経年齢、出産数、初回の周産期となった年齢、経口避妊薬使用歴、ホルモン補充療法歴、閉経有無、BMI などの子宮体がんのリスク要因を年齢、人種/民族おのおのにつき評価しているがケース群とコントロール群ではこれらについて有意差は認められなかったとしている。また、両群の植物エストロゲンの一日平均摂取量の比較では、イソフラボン、リグナンの摂取量が増加するとリスクが有意に低下すると報告している。一方、非肥満閉経婦人 (BMI 32.3 未満) のイソフラボン高摂取群 (1500  $\mu$ g/day 以上) のリスクを 1 とすると肥満閉経婦人 (BMI 32.3 以上) でイソフラボン低摂取群 (1500  $\mu$ g/day 未満) のリ

スクは 6.9 倍 (95%信頼区間: 3.3—14.5) とも述べている。また、リグナンについても肥満閉経婦人(BMI32.3 以上)のリグナン低摂取(177 $\mu$ g/day 未満)は非肥満閉経婦人のリグナン高摂取群(177 $\mu$ g/day 以上)に比して子宮体がんのリスクが上昇する(オッズ比 4.7、95%信頼区間: 2.4~9.0)と述べている。しかしながら、肥満と植物エストロゲンの相互作用については明らかなものは見出せなかったとしている。

Goodman らは 1997 年に米国ハワイの多民族(日本人、コーカサス系人種、ハワイ原住民、フィリピン人、中国人)についての症例対照研究を報告している。研究は 1985 年~1993 年にハワイで登録された子宮体がん症例 332 例とオアフに住む年齢 $\pm$ 2.5 才にマッチングした 511 例が無作為に選出された。結果は豆製品などの植物エストロゲンを含む食品の高摂取はリスクを有意に低下させた。また、食物繊維、ビタミン A、ビタミン C の摂取はリスクを有意に低下すると報告している。結論で彼等は日本や中国などの地域では子宮体がんの罹患者が少ない理由は大豆製品の消費が高い地域であるためではないかと推測している。疫学的な研究は以上の 2 つである。

以下は実験的なデータや症例報告例に関して述べる。Balk らは 2002 年に 27 人に対して 6 カ月間のプラセボ-コントロール試験(プラセボシリアル 14 例、ソイシリアル 13 例)を報告している。プラセボ投与群とソイシリアル投与群の年齢、体重、身長、閉経年、妊娠数、高血圧や糖尿病の有無、人種についての差はない。結論として 6 カ月間の調査後の子宮内膜生検の結果、植物エストロゲンは子宮内膜に刺激を及ぼさなかったとのべている。この他にも植物エストロゲンや豆製品等の人体への影響をのべた文献はあるが、総じて利益としての報告であり、明らかな子宮体がん発生との関連について言及した文献はみられなかった。

Blair らは 2001 年に、やや不妊期間が長

い事以外に医学的既往や家族歴及び肥満等子宮体がんのリスク要因のない 39 才の未産婦の子宮体がん(術後期別分類 Ia, grade1)について報告している。この女性には 2 年間以上におよぶハーブやビタミン類など種々の植物エストロゲンサプリメントの過量摂取の既往があった。植物エストロゲンの作用の一つとしてエストロゲン様作用または抗エストロゲン様作用が知られている。子宮内膜はエストロゲンの標的期間であり、長期間のエストロゲン曝露と I 型子宮内膜がんとの関連は既知のとおりである。すなわち過量の植物エストロゲンは同様の機序で子宮内膜の増殖や新生物の発生を促進し得る可能性があるとして述べている。しかし、一症例であるが故にこの症例の子宮体がんと植物エストロゲンの直接的な因果関係を立証は出来ないとも述べている。

## 2、乳がん

乳がんと大豆又はイソフラボンについての疫学研究は 2003 年 6 月 18 日に本邦厚生労働省研究班(多目的コホート研究)が前向き追跡研究で大豆製品やイソフラボンと乳がん発生率の減少との関係を示し注目を浴びている。この研究は 1990 年に岩手県二戸、秋田県横手、長野県佐久、沖縄県石川保健所管内に在住の 40~59 才であった女性を対象としている。質問表に答えた 21852 人を 10 年間追跡し、179 人に乳がんが発生した。質問票には食生活、身体活動、出産歴、性格、などの項目があり大豆製品については(味噌汁)と(大豆、豆腐、油揚げ、納豆)の 2 種類の摂取量について尋ね、その摂取量により、前者は 4 グループに分け、後者は 3 グループに分け、その後の乳がんの発生率を比較している。さらに、この 2 項目からイソフラボンの摂取量を計算し、その量により 4 グループに分け、その後の乳がんの発生率を比較している。その結果、味噌汁とイソフラボンは摂取量が増える程、乳がん発生率が減少するという有意な関連がみられた。

また、対象者を質問票調査時に閉経していたかどうかで分けて乳がんの発生率を調べたところ、イソフラボン摂取量の多いグループの方が乳がん発生率が低い傾向は、閉経後婦人で顕著であったと述べている。以上の結果より味噌汁をはじめとする大豆製品やイソフラボンは乳がん発生の減少と関連があると報告している。

Wuらは2002年にロサンゼルスに在住の日本人、中国人、フィリピン人を対象に人口ベースの症例対照研究をおこなった。子宮体癌症例501人に対して年齢±5才と人種をマッチングさせた対照594人について1995年～1998年に調査している。若年期(12歳～18歳)の豆腐の摂取量が多い群、成人期のイソフラボン摂取量が多い群は有意に乳がんのリスクが下がると報告している。また、早い時期に大豆製品を多く摂取していれば、成人期に摂取量が低くなっても、予防効果があることを示している。

Shuらは2001年に上海に住む中国人を対象に人口ベースの症例対照研究をおこなった。子宮体癌症例1459人に対して年齢をマッチングさせた対照1556人について調査している。13才から15才の若年期における大豆製品の高摂取群では有意にリスクが低下していることを報告している。そして高摂取群の中では摂取量との有意な相関がみられた。また、同じグループからDaiらも若年期と成年期の大豆製品の高摂取がリスクを低下させることに加えて、たとえ成年期に低摂取になったとしても乳房が成熟する期間に大豆製品を多くとっていた方がリスクが下がることを報告している。

乳がんについては14件の報告がこれまで発表されているが、明らかにリスクを低くすると報告しているものは5件で、その他は有意な関連をみとめないと報告している。

#### D. 考察

子宮体がんは内、外因性エストロゲンの

長期曝露が高危険因子であることは周知の事実であるが、国際間でのその発生率の差異は一部には食事が関与していると推測されている。なかでも中国人や日本人と米国人の食生活の比較により大豆製品に多く含まれる植物エストロゲンが注目された。植物エストロゲンは植物由来の物質でエストロゲン様作用、又は抗エストロゲン様作用を持ち、心疾患の予防、高コレステロールの低下、閉経後骨密度低下の予防、乳癌、大腸癌、前立腺癌の予防、更年期障害の軽減などの効果があると報告されている。子宮内膜への影響としては、実験的知見としてラットに植物エストロゲンを投与したところ子宮内膜の増殖を認めたという報告もあることより、子宮体がんの促進に働く可能性は現段階で完全に否定は出来ないと思われる。

しかし、今回我々がレビューした報告ではサプリメント等による大量投与による子宮体がんの症例報告はみられたが、日常生活で摂取される量による研究では、植物エストロゲン(イソフラボンなど)や大豆製品の摂取量が高いことは、子宮体がんの抑制作用があるという結果を報告している症例報告も2件あった。疫学研究で植物エストロゲンを子宮体がんの危険因子と報告している文献はこれまでにない。

子宮体がんと同様に、エストロゲン依存性の乳がんと植物エストロゲンに関する報告は14件あり、特に大豆製品を多くとっている中国人や日本人における研究では、植物エストロゲンの乳がん発生リスクの減少を報告するものが5件みられた。

以上のように、植物エストロゲンと子宮体がんとの関連についての疫学研究の知見は現状では極めて少なく、両者の因果関係を適切に評価するには不十分である。生体内における植物エストロゲンの作用もまだ十分に解明されていない。今後は子宮体がんに関する研究を行う必要があると思われる。

## E. 結論

植物エストロゲンと、子宮体がんについての疫学研究をレビューしたところ、現時点での実証的知見は極めて乏しく、両者の因果関係を適切に評価することは困難であった。より大規模で、信頼性の高い研究デザインを用いた研究が必要である。

## 参考文献

- Horn-Ross PL, John EM, Canchola AJ, Stewart SL, Lee MM. Phytoestrogen intake and endometrial cancer risk. *J Natl Cancer Inst*95:1158-64. 2003
- Goodman MT, Wilkens LR, Hankin JH, Lyu LC, Wu AH, Kolonel LN. Association of soy and fiber consumption with the risk of endometrial cancer. *Am J Epidemiol*. 146:294-306. 1997
- Nikander E, Kilkkinen A, Metsa-Heikkila M, Adlercreutz H, Pietinen P, Tiitinen A, Ylikorkala O. A randomized placebo-controlled crossover trial with phytoestrogens in treatment of menopause in breast cancer patients. *Obstet Gynecol*.101:1213-20. 2003
- Balk JL, Whiteside DA, Naus G, DeFerrari E, Roberts JM. A pilot study of the effects of phytoestrogen supplementation on postmenopausal endometrium. *J Soc Gynecol Investig*. 9: 238-42. 2002
- Johnson EB, Muto MG, Yanushpolsky EH, Mutter GL. Phytoestrogen supplementation and endometrial cancer. *Obstet Gynecol*. 98:947-50. 2001
- Yamamoto S, Sobue T, Kobayashi M, Sasaki S, Tsugane S. Soy, isoflavones, and breast cancer risk in Japan. *J Natl Cancer Inst*. 95:906-13. 2003
- Wu AH, Wan P, Hankin J, Tseng CC, Yu MC, Pike MC. Adolescent and adult soy intake and risk of breast cancer in Asian-Americans. *Carcinogenesis*. 23:1491-6. 2002
- Dai Q, Shu XO, Jin F, Potter JD, Kushi LH, Teas J, Gao YT, Zheng W. Population-based case-control study of soyfood intake and breast cancer risk in Shanghai. *Br J Cancer*. 85:372-8. 2001
- Shu XO, Jin F, Dai Q, Wen W, Potter JD, Kushi LH, Ruan Z, Gao YT, Zheng W. Soyfood intake during adolescence and subsequent risk of breast cancer among Chinese women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 10:483-8. 2001
- Key TJ, Sharp GB, Appleby PN, Beral V, Goodman MT, Soda M, Mabuchi K. Soy foods and breast cancer risk: a prospective study in Hiroshima and Nagasaki, Japan. *Br J Cancer*. 81:1248-56. 1999
- Hirose K, Tajima K, Hamajima N, Inoue M, Takezaki T, Kuroishi T, Yoshida M, Tokudome S. A large-scale, hospital-based case-control study of risk factors of breast cancer according to menopausal status. *Jpn J Cancer Res*. 86:146-54. 1995
- Lee HP, Gourley L, Duffy SW, Esteve J, Lee J, Day NE. Risk factors for breast cancer by age and menopausal status: a case-control study in Singapore. *Cancer Causes Control*. 3:313-22. 1992

Wu AH, Ziegler RG, Horn-Ross PL,  
Nomura AM, West DW, Kolonel LN,  
Rosenthal JF, Hoover RN, Pike MC.  
Tofu and risk of breast cancer in Asian-  
Americans. *Cancer Epidemiol  
Biomarkers Prev.* 5:901-6. 1996

Yuan JM, Wang QS, Ross RK, Henderson  
BE, Yu MC. Diet and breast cancer in  
Shanghai and Tianjin, China. *Br J Cancer.*  
71:1353-8. 1995

Witte JS, Ursin G, Siemiatycki J,  
Thompson WD, Paganini-Hill A, Haile  
RW. Diet and premenopausal bilateral  
breast cancer: a case-control study.  
*Breast Cancer Res Treat.* 42:243-51. 1997

Hirayama T. Life-style and cancer: from  
epidemiological evidence to public  
behavior change to mortality reduction  
of target cancers. *J Natl Cancer Inst  
Monogr.* 12:65-74. 1992

Hirohata T, Shigematsu T, Nomura AM,  
Nomura Y, Horie A, Hirohata I.  
Occurrence of breast cancer in relation to  
diet and reproductive history: a case-  
control study in Fukuoka, Japan. *Natl  
Cancer Inst Monogr.* 69:187-90. 1985

表1. 植物エストロゲンと子宮体がんに関する疫学研究

		カテゴリー毎の相対危険度						
地域・対象者	対象者数	曝露物質	1	2	3	4	P trend	検討された交絡要因
<b>Horn-Ross, 2003</b>								
米国	1957名	全体						
症例対照研究	case:1,310	Total isoflavones	1.00	0.62 (0.41-0.93)	0.56(0.36-0.87)	0.59 (0.37-0.93)	0.02	初潮年齢、妊娠歴
Great Bay Area Cancer Registryで子宮体がんの登録をされた女性	control:647	Total lignans	1.00	0.98 (0.68-1.4)	0.72(0.47-1.1)	0.68 (0.44-1.1)	0.03	経口避妊薬使用、エストロゲン療法、BMI
対照者は一般人口 (random-digit dialing)		閉経した女性	1.00	0.67 (0.42-1.1)	0.44(0.26-0.73)	0.44(0.26-0.77)	0.001	総カロリー
調査期間1996-1999年		Total isoflavones	1.00	0.87 (0.55-1.4)	0.63(0.39-1.0)	0.73 (0.51-1.0)	0.02	
		Total lignans						
		非肥満女性、isoflavones $\geq$ 1500 $\mu$ g/day)	1.00					
		非肥満女性、isoflavones < 1500 $\mu$ g/day)	1.9 (1.2-2.8)					
		肥満女性、isoflavones $\geq$ 1500 $\mu$ g/day)	2.2 (1.2-4.1)					
		肥満女性、isoflavones < 1500 $\mu$ g/day)	6.9 (3.3-14.5)					
		非肥満女性、lignans $\geq$ 177 $\mu$ g/day)	1.00					
		非肥満女性、lignans < 177 $\mu$ g/day)	1.4 (0.97-2.1)					
		肥満女性、lignans $\geq$ 177 $\mu$ g/day)	2.3 (1.2-4.5)					
		肥満女性、lignans < 177 $\mu$ g/day)	4.7 (2.4-9.0)					
<b>Goodman, 1997</b>								
米国ハワイ	843名	大豆類	1.00	0.63 (0.39-1.02)	0.61 (0.37-0.99)	0.51 (0.31-0.86)	0.009	妊娠歴、
症例対照研究	case:332	豆腐	1.00	0.65 (0.39-1.06)	0.70 (0.42-1.18)	0.53(0.30-0.94)	0.04	経口避妊薬使用、
Hawaii Tumor Registryで子宮体がんの登録をされた女性	control: 511	豆腐及び他の大豆製品	1.00	0.55 (0.39-0.88)	0.53 (0.31-0.91)	0.46(0.26-0.83)	0.01	エストロゲン療法、
日本人、韓国人、フィリピン人、中国人、現地 (ハワイ) 人		大麦食品	1.00	1.20 (0.77-1.87)	0.71(0.43-1.17)	0.48(0.29-0.79)	0.009	糖尿病歴
対照者は一般人口 (年齢をマッチング)		野菜	1.00	0.53 (0.33-0.85)	0.56 (0.34-0.93)	0.51 (0.29-0.90)	0.03	総カロリー
調査期間1985年~1993年		果物	1.00	0.62 (0.38-0.99)	0.57 (0.35-0.94)	0.48 (0.28-0.80)	0.004	
		海藻	1.00	0.61 (0.38-0.98)	0.62 (0.37-1.01)	0.48 (0.28-0.84)	0.03	

表2. 植物エストロゲンと乳がんに関する疫学研究

ガテゴリー毎の相対危険度									
地域・対象者	対象者数	曝露物質	1	2	3	4	5	P trend	検討された交絡要因
Yamamoto, 2003									
日本	27435	全体	1.00	1.1 (0.71-1.6)	0.74(0.46-1.2)	0.60 (0.34-1.1)		0.042	地域
前向きコホート研究	乳がん175	味噌汁	1.00	0.76 (0.56-1.3)	0.90(0.56-1.5)	0.46 (0.25-0.84)		0.043	初潮年齢、妊娠歴
国内5ヶ所のpublic health center		イソフラボン							閉経年齢、初産年齢
に乳がんで登録された40~59才の日本人女性									喫煙歴、飲酒量
対照者は一般人口		閉経した女性	1.00	0.58(0.29-1.1)	0.50(0.25-1.0)	0.32(0.14-0.71)		0.006	活動量、学歴
調査期間1990-1999年		イソフラボン							総カロリー、肉、魚、野菜、果物摂取量
Wu, 2002									
ロサンゼルス	1095名	若年期 (12-18歳)	1.00	0.73 (0.47-1.14)	0.62 (0.42-0.92)	0.65(0.38-1.10)		0.04	活動量、
症例対照研究	case:501	豆腐							喫煙歴、飲酒量
Los Angeles County Cancer Surveillance Program Resistyで	control: 594	成年期	1.00	0.85 (0.59-1.24)	0.80(0.54-1.20)	0.61(0.39-0.97)		0.04	家族歴
乳がんの登録をされた女性		イソフラボン							
対照者は一般人口									
日本人、中国人、フィリピン人									
Shu, 2001									
上海	3015名	若年期 (13-15歳)	1.00	0.75 (0.60-0.93)	0.89(0.55-0.87)	0.69(0.55-0.86)	0.51(0.40-0.65)	< 0.01	WHR
症例対照研究	case:1459	大豆製品							初潮年齢、妊娠歴
Shanghai cancer resisty	control: 1556	豆腐	1.00	0.83 (0.47-1.02)	0.88 (0.68-1.13)	0.67(0.54-0.84)	0.70(0.55-0.90)	< 0.01	閉経年齢、初産年齢
子宮体がんの登録をされた女性		豆腐以外の大豆製	1.00	0.85(0.67-1.08)	0.79 (0.59-1.06)	0.65(0.50-0.85)		< 0.01	喫煙歴、飲酒量
対照者は一般人口		乾燥豆		0.84(0.69-1.01)	0.78 (0.64-0.96)	0.75(0.59-0.95)		< 0.01	活動量、学歴
中国人									米、小麦摂取量
Hirose, 1995									
日本	24329	閉経前の女性	1.00	0.75 (0.57-1.00)	0.72(0.54-0.96)	0.64(0.48-0.85)	0.53(0.39-0.72)	< 0.01	
症例対照研究	case:1186	豆腐							
愛知がんセンターで乳がんと診断された女性	control: 23163		1.00	0.69 (0.48-1.01)	0.65(0.44-0.97)	0.6790.54-1.16)	0.49(0.33-0.74)	< 0.01	
対照者は外来患者									

厚生労働省科学研究補助金（食品・化学物質安全総合研究事業）  
分担研究報告書

宮城県地域がん登録からみた女性のがん罹患の概況

分担研究者 岡村智佳子（東北大学大学院医学系研究科 婦人科学助手）

研究要旨

一定地域におけるがん罹患率の測定は、わが国では宮城県がさきがけを果たした。昭和 34 年に本格的ながん登録としてスタートし、その成果は国際的にも日本の代表的ながん罹患の資料として評価されている。宮城県のがん登録はその精度が高いことでも知られており、死亡診断書の情報のみで登録された割合は 10%以下に留まっている。世界各地域のがん罹患統計は Cancer Incident in Five Continents に掲載されているが、我が国では宮城県のがん登録が第 1 巻以来継続的に掲載されている。この情報を基に、がん対策を効果的に推進し、地域住民の健康水準の向上に寄与することを目的とし、(1) がん罹患率の推計、(2)がん患者の生存率の推計、(3) 罹患の地域別状況の分析、(4) 疫学研究への利用などの情報を各医療機関に還元している。

今回の資料は 1959 年から 1997 年の 38 年間の宮城県がん登録に基づき、女性のがん（子宮頸がん、子宮体がん、卵巣がん、乳がん）について、その罹患の動向を年齢調整罹患率の年次推移、5 歳階級別罹患率の推移としてまとめた。その結果、子宮頸がんの減少、子宮体がん、卵巣がん、乳がんの増加が明らかになった。特に子宮頸がんでは浸潤がんが減少し、上皮内がんが増加するという特徴がみられた。

この結果を受けとめて、今後のがん予防の方策に役立てていくことが重要である。

**A. 研究目的**

宮城県地域がん登録の資料に基づいて記述疫学的にまとめ、宮城県のがんの罹患の動向について現状を把握することを目的とした。

**B. 研究方法**

1959 年から 1997 年の 38 年間の宮城県がん登録に基づき、女性のがん（子宮頸がん、子宮体がん、卵巣がん、乳がん）について、その罹患の動向を年齢調整罹患率の年次推移、5 歳階級別罹患率の推移として

まとめた。なお、年齢調整罹患率の計算に用いられた基準人口は世界人口である。

（倫理面への配慮）

がん登録事業は、医療機関からデータを収集して整理する保健事業であり、データを収集して整理し、がん罹患率、診断時の病巣の拡がり(臨床進行度)、受療状況、がん患者の生存率などの指標を定例的に計測し、公表するだけであれば、倫理的に問題はない。



## C. 研究結果

年齢調整罹患率の年次推移（全がん、4部位合計、子宮頸がん、子宮体がん、卵巣がん、乳がん）

全がんの年齢調整罹患率は1968年から漸増を続けており、この36年間に153.2(人口10万対)から175.2(人口10万対)に、1.14倍になった。4部位をあわせた女性がんの割合は1959年～1961年は26%、1993年～1997年には28%とほぼ同じ割合である。

しかしながら、女性がんの内訳には変化を認める。子宮頸がん、子宮体がん、卵巣がん、乳がんの罹患率と女性がんに占める割合は各々1959年～1961年には24.5(59.6%)、2(5%)、2.3(5%)、12.6(30.4%)であったが1993年～1997年には5.8(11.6%)、4.2(8.4%)、7(14.2%)、32.9(65.8%)とであった。注目すべき点は子宮頸がんの年齢調整罹患率の減少と乳がんの増加である。子宮がんの比率も30年前には頸部：体部の比がおよそ9：1で圧倒的に子宮頸がんが多かったが、近年、ほぼ子宮体がんが半分を占めるまでになった。この減少は日本産婦人科学会の婦人科腫瘍委員会の報告でも同様の指摘があり、全国的な傾向であるといえる。

### - 1. 子宮頸がんの年齢調整罹患率の年次推移

子宮頸がんの年齢調整罹患率は1959年～1961年には24.5(人口10万対)であったが1993年～1997年には5.8(人口10万対)にまで減少している。

1978年～1982年の子宮頸がん全体に対する上皮内がんの占める割合は30%であったが1993年～1997年には年齢調整罹患率8.9(人口10万対)で60%にまで倍増している。

子宮頸がんは1978年から上皮内がんと浸潤がんに分類して登録されている。浸潤がんでは全年齢階級で低下しており、とくに、50-60代の低下が急激である。60代の1959

年～1961年の罹患率は90.3(人口10万対)であったが、この35年間で11.3(人口10万対)になり、かなりの減少を認めている。一方、30代の罹患率はほぼ横バイであり、10%前後で推移している。

上皮内がんに関しては登録開始当初にはどの年齢階級でも罹患率10%以下であったが、全体に増加傾向にある。特に30代、40代が急増している。40代の1978年～1982年の罹患率は8(人口10万対)であったが、この35年間で31(人口10万対)に上昇している。

### - 2. 子宮頸がんの5歳階級別罹患率の推移

1959年～1967年の年齢調整罹患率は55歳をピークに一峰性の分布を示している。近年では明らかなピークはなくなり、どの年齢層の年齢調整罹患率も10～20であり、全体に減少している。

### - 1. 子宮体がんの年齢調整罹患率の年次推移

子宮体がんの年齢調整罹患率は1959年～1961年には2(人口10万対)であったが1993年～1997年には4.2(人口10万対)になり、2倍に増加している。すべての年齢層で漸増しているが、50代、60代の増加が目立っている。50代の年齢調整罹患率1968年～1972年には4.5(人口10万対)であったが1993年～1997年には16.1(人口10万対)とおおよそ4倍になった。また、昨今若年体がんの増加が論議をよんでいるが30代の年齢調整罹患率1965年～1967年には0.2(人口10万対)と極少数であったが1993年～1997年には2.8(人口10万対)と14倍になっている。

## -2.子宮体がんの5歳階級別罹患率の推移

子宮体がんは年々増加してきたため、グラフ上でもピークが立ち上がってきており、その好発年齢が明らかになってきた。一番最近の1993年～1997年では55歳で年齢調整罹患率19（人口10万対）になり、最も高くなっている。

## -1.卵巣がんの年齢調整罹患率の年次推移

卵巣がんの年齢調整罹患率は概ね漸増している。1959年～1961年には2.3（人口10万対）であったが1993年～1997年には7（人口10万対）になり、3倍に増加している。40歳以上の年齢層で増加が目立っている。50代の年齢調整罹患率1968年～1972年には4.3（人口10万対）であったが1993年～1997年には20（人口10万対）とおおよそ4倍になった。また、70,80代の高齢者層の増加が無視できない。1993年～1997年の年齢調整罹患率では80代が26.9（人口10万対）と極めて多く、全体の2割強を占めている。

## -2.卵巣がんの5歳階級別罹患率の推移

グラフ上で好発年齢は45、50歳と70歳の2つのピークをもつ。その傾向は1988年くらいから強く出てきている。

## -1.乳がんの年齢調整罹患率の年次推移

乳がんの年齢調整罹患率は急増している。1959年～1961年には12.6（人口10万対）であったが1993年～1997年には32.9（人口10万対）になり、この30年間におおよそ3倍に増加している。40歳以上の年齢層で増加が目立っている。40代の年齢調整罹患率1968年～1972年には38.5（人口10万

対）であったが1993年～1997年には99.3（人口10万対）になった。

## -2.乳がんの5歳階級別罹患率の推移

グラフ上で好発年齢は45歳に大きなピークがあり、70歳の2つ目のゆるやかな上昇がある。その傾向は1988年くらいからみられている。

## D. 考察

女性がんの中でも子宮体がん、卵巣がん、乳がんは増加している。

子宮頸がんは漸減している唯一のがんであり、とくに浸潤がんが減少し、上皮内がんが急増するという特徴がみられた。子宮頸がん検診の普及によって前癌状態での発見が増加したためと解釈される。検診事業はその予算の一般財源化などで全国的に検診率の低下がみられている。子宮頸部細胞診によるスクリーニングの有効性は世界に広く証明されているが、宮城県のがん登録で得られた子宮頸がんの減少効果はそのエビデンスを強く支持するものとなっている。地域住民にこの結果を広く啓蒙し、検診受診率を高くする努力が必要であると思われた。

子宮体がんは年々増加の余を辿っており、子宮頸がんの年齢調整罹患率に達する勢いである。このまま上昇していけば、近い内に子宮頸がんを追い抜き子宮体がんの方が多くなると推測される。子宮体がんは子宮内膜細胞診による検診の有効性はまだ十分に証明されてはいない。しかしながら、その9割の患者は不正性器出血を訴えることがわかっている。早期発見者の予後は良好であり、症状出現時にすみやかに医療機関を受診することを呼び掛けることが、重要と考えられる。

卵巣がんでは高齢者の増加が目をひいた。卵巣がんは症状の出現が遅く、超音波断層検査による検診の導入等に関して検討されているが、まだデータ不足である。高齢化社会を背景に、高齢者の健康診断の充実が

求められていると思われた。

乳がんの増加は著しく、その罹患率自体も高い。マンモグラフィなどの有効性が確立した検診方法が導入されているが、その制度がまだ十分に整備されていないことや受診率が低いことが問題になっている。今後の検診の普及により、罹患率の減少効果が出ることを期待したい。

World Cancer Research Fund (1997) では生活習慣や食生活とがんについての因果関係を報告している。このレポートによれば、子宮頸がんと喫煙、子宮体がんと肥満などは比較的確実な因果関係ありと報告されているが、その他の食品や栄養素などとの関連はまだ証明されていない。子宮体がんや乳がんの増加の背景には、生活習慣、食生活の欧米化が唱われているが、因果関

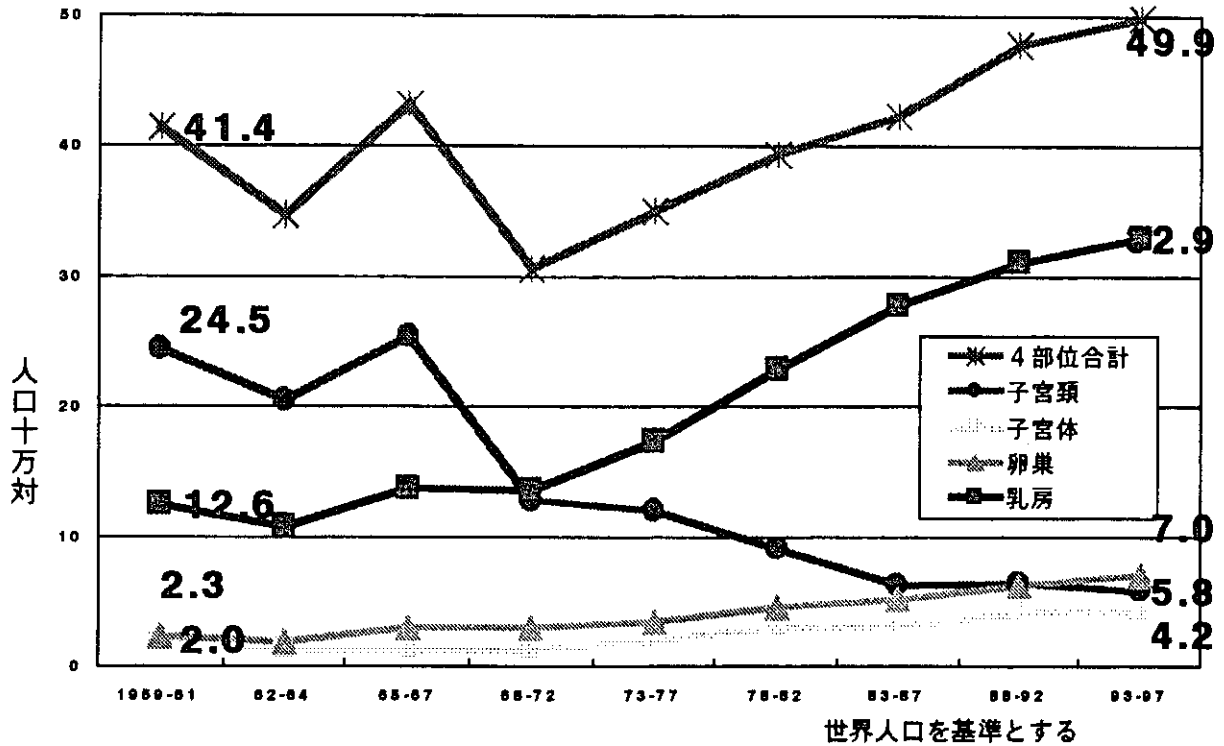
係のあきらかな因子はまだ少ない。

## E. 結論

1959年から1997年の38年間の宮城県がん登録に基づき、女性のがん（子宮頸がん、子宮体がん、卵巣がん、乳がん）について、その罹患の動向を年齢調整罹患率の年次推移、5歳階級別罹患率の推移としてまとめた。その結果、子宮頸がんの減少、子宮体がん、卵巣がん、乳がんの増加がみられた。増加したがんについては、その年齢分布にも特徴があらわれ、それぞれのがんの好発年齢が明らかになった。

この結果を受けとめて、今後のがん予防の方策に役立てていくことが重要であると思われた。

### 年齢調整罹患率の年次推移



### 年齢調整罹患率の年次推移

