

Body Mass Index (BMI)、喫煙習慣、アルコール摂取量、教育歴、高血圧・糖尿病既往歴とした。さらに、上記の共変量に加え、生殖関連項目（初経年齢、妊娠回数、出産回数、経口避妊薬使用歴、配偶者の有無、閉経の有無、母乳授乳歴）を共変量に加えた解析も合わせて行った。傾向性を示すP値の解析は、9つの摂取頻度の少ない回答から順に、「1: 飲まない（週1回未満）」から「9: 毎日10杯以上」までをスコア化し連続変量として扱った。P値は両側検定により行い、有意水準は $P < 0.05$ とした。

交絡要因としての可能性がある基本特性、生活習慣、生殖関連項目として、BMI (kg/m^2) (23.0 >, 23.0 ≤, 不明)、喫煙習慣 (喫煙歴無し、喫煙歴有り、不明)、アルコール摂取量 (g/day) (22.8 >, 22.8 ≤), 教育歴 (中学校以下、高校、短期大学・4年生大学以上、不明)、高血圧・糖尿病既往歴 (無し、有り)、初経年齢 (13歳 >, 13歳 ≤, 不明)、妊娠回数 (0, 1, 2, 3, 4 ≤, 不明)、出産回数 (0, 1, 2, 3, 4 ≤, 不明)、経口避妊薬使用歴 (無し、有り、不明)、配偶者の有無 (有り、無し、不明)、閉経の有無 (無し、有り、不明)、母乳授乳歴 (無し、有り、不明) とした。

また、二次的な解析として、コーヒー摂取頻度を、本解析対象者数が均等になるよう4分位に分類した解析を行った。また、コーヒー摂取と類内膵腺がん発症リスクの関連について、共変量に投入した変数による層別化解析を行った。

研究結果

本解析対象の症例群と対照群の研究登録時の平均年齢 (±標準偏差) は、症例群で54.8歳 (±10.3歳)、対照群で53.6歳 (±9.2歳) であった ($P=0.29$)。また、症

例群は対照群に比して、肥満者 (BMI ≥ 23.0) の割合が有意に多く ($P < 0.001$)、低学歴者、高血圧及び糖尿病既往者の割合が多かった (それぞれ、 $P < 0.001$ 、 $P=0.002$ 、 $P < 0.001$)。生殖関連項目では症例群は対照群に比して、母乳授乳歴無しの者の割合が有意に多かった ($P=0.041$)。コーヒー摂取頻度は、「週3-4回以下」「週5-6回～毎日1杯」「毎日2-3杯以上」に分類し、症例群におけるそれぞれの割合は、45%、23%、32%であり、対照群ではそれぞれ26%、34%、40%であった。両群間におけるコーヒー摂取頻度は症例群で有意に少なかった ($p=0.003$)。その他の変数は、両群間に有意な差は示されなかった (表1)。

コーヒー摂取頻度と類内膵腺がん発症リスクの関連を条件付きロジスティック回帰分析により解析した結果、粗オッズ比 (オッズ比, 95%信頼区間) は、「週3-4回以下」を基準にした場合、「週5-6回～毎日1杯」では0.4 (0.2 - 0.8)、「毎日2-3杯以上」では0.5 (0.3 - 0.8) であった ($P \text{ trend}=0.002$)。また、基本特性及び生活習慣を補正した多変量解析では、「週5-6回～毎日1杯」では0.4 (0.2 - 0.8)、「毎日2-3杯以上」では0.4 (0.2 - 0.7) であった ($P \text{ trend}=0.002$)。さらに、基本特性及び生活習慣に生殖関連項目を加えて補正した多変量解析では、「週5-6回～毎日1杯」では0.5 (0.2 - 1.1)、「毎日2-3杯以上」では0.5 (0.2 - 1.0) であった ($P \text{ trend}=0.035$) (表2)。また、二次的な解析として、コーヒー摂取頻度を4分位に分類した時も同様の結果を示した (表3)。

コーヒー摂取頻度と類内膵腺がん発症リスクの関連について、閉経の有無により層別化した多変量解析の結果、閉経前の者では、「週3-4回以下」を基準にした場合、

「週 5-6 回～毎日 1 杯」では 0.3 (0.1 - 1.6)、「毎日 2-3 杯以上」では 0.6 (0.2 - 2.3) であり、コーヒー摂取頻度と類内膜腺がん発症リスクには関連がなかったが (P trend=0.19)、閉経後の者では、「週 5-6 回～毎日 1 杯」では 0.4 (0.2 - 1.0)、「毎日 2-3 杯以上」では 0.3 (0.1 - 0.8) とコーヒー摂取頻度と類内膜腺がん発症リスクには有意な負の関連が示された (P trend=0.015) (表 4)。

コーヒー摂取頻度に関して、BMI、教育歴、高血圧・糖尿病既往、母乳授乳歴において層別化解析を行った。コーヒー摂取最小 3 分位群に対する最大 3 分位群の多変量補正オッズ比 (95% 信頼区間) は、BMI23.0 未満の者では 0.5 (0.2 - 1.5) で、BMI23.0 以上の者では 0.04 (0.004 - 0.4) であった。同様に、高校卒業以下の者では 0.4 (0.1 - 1.0) で、短大・大学卒業以上の者では 0.4 (0.1 - 1.5) であった。高血圧非既往者では 0.4 (0.2 - 1.0) で、高血圧既往者では検出できなかった。糖尿病非既往者では 0.3 (0.1 - 0.7) で、糖尿病既往者では検出できなかった。母乳授乳歴有りの者では 0.4 (0.1 - 1.1) で、母乳授乳歴無しでは検出できなかった。また、これら全ての変数について、コーヒー摂取と類内膜腺がん発症リスクの間に有意な相互作用は示されなかった。

考察

本研究は、日本人を対象にコーヒー摂取頻度と類内膜腺がん発症リスクの関連を症例対照研究デザインにて検討したものである。その結果、コーヒー摂取頻度が増すほど類内膜腺がん発症リスクが有意に低下を示すという量-反応関係が示された。

コーヒー摂取と子宮体がん発症リスクの関連を検討した 6 つの先行研究の詳細を

示す。Stensvold ら (1994 年) は、前向きコホート研究を行い、コーヒー摂取頻度が 1 日 2 杯未満の群 (基準) に比し、1 日 7 杯以上の群で相対危険度は 0.8 であり、有意なリスク低下を示さなかった⁷⁾。Petridou ら (2002 年) は、84 例の子宮体がん症例と、84 例の婦人科入院者を対照とした症例対照研究を行った。コーヒー摂取無し群を基準とした時、4 杯/週以上の摂取群のオッズ比は 0.39 であり有意なリスク低下を示した⁸⁾。Terry ら (2002 年) 及び Jain ら (2000 年) の症例対照研究は、コーヒー最小摂取群に比し、最大摂取群のオッズ比は、それぞれ 0.7、0.68 であり、有意ではないがリスクの低下する傾向を示した^{9),10)}。Levi ら (1993 年) 及び Goodman ら (1997 年) の症例対照研究は、コーヒー摂取量と子宮体がん発症リスクとの間に有意な関連を示さなかった^{11),12)}。本研究では、日本人を対象にコーヒー摂取頻度と類内膜腺がん発症リスクの関連を症例対照研究デザインにて検討し、コーヒー最小摂取群に比し最大摂取群オッズ比は 0.5 と有意なリスク低下を示し、また量-反応関係が示された (P trend=0.035)。

本研究の長所として以下の 3 点が挙げられる。第 1 に先行研究では子宮体がんの全ての組織型を 1 つにまとめて扱っていたのに対して、本研究では子宮体がんの中でもホルモン (エストロゲン) 依存性に発症すると考えられている類内膜腺がんと病理組織学的に診断された者のみを症例とした事である。全子宮体がんのうち約 80% を占める類内膜腺がんは、ホルモン依存的に腫瘍形成に働くことが報告されている⁴⁾。コーヒーは植物エストロゲン成分を含む^{5),6)} 事が知られているので類内膜腺がん発症リスクに影響を及ぼす可能性がある。先行研究とは異なり本研究は、ホルモン依存性を示す

類内膜腺がんのみを解析対象としており、その結果、コーヒー摂取頻度が増すほど類内膜腺がん発症リスクが有意に低下を示すといった量-反応関係が示された可能性がある。

第2に先行研究と比較して本研究ではより多くの交絡要因を考慮した。本研究では、子宮体がん発症リスクとして報告されている年齢、メタボリック症候群（肥満、糖尿病）、生殖関連項目（初経年齢、妊娠回数、出産回数、経口避妊薬使用歴、配偶者の有無、閉経の有無、母乳授乳歴）を考慮に入れた解析を行った。本研究では、コーヒー摂取頻度と類内膜腺がん発症リスクの関連について、粗補正（ P trend=0.002）、BMI、喫煙習慣、アルコール摂取量、教育歴、高血圧・糖尿病既往歴を補正（ P trend=0.002）、BMI、喫煙習慣、アルコール摂取量、教育歴、高血圧・糖尿病既往歴に生殖関連項目を加えて補正（ P trend=0.035）した場合のいずれにおいても有意な負の関連を示した（表2）。したがって、子宮体がん発症に関して交絡要因とされている多くの要因を考慮しても本研究結果は変化せず、コーヒー摂取による類内膜腺がん発症リスクは有意に低下を示した。

第3に症例対照研究デザインを用いた先行研究では、子宮体がん以外の婦人科疾患患者から対照を選択していたため、結果を一般化することが困難な研究が含まれていた^{8), 11)}。それに対して、本症例対照研究では健康診断・がん検診を受診し、特に自覚症状のない者から対照を選択した。したがって、対照群に関するセレクションバイアスの程度は、先行研究より本研究で少ないものと思われる。

本研究の限界として以下の3点が考えられる。第1に症例対照研究デザインである

ため、コーヒー摂取に関する記憶の間違いあるいはリコールバイアスが生じている可能性がある。第2に本研究では子宮体がんの中でも主要な組織である類内膜腺がんと診断された者のみを症例としたため、それ以外の組織型の者に対して本研究結果は一般化出来ない。

第3に類内膜腺がん発症リスクと関連するホルモン補充療法（経口避妊薬以外）の有無を調査していなかった事である。ホルモン補充療法（経口避妊薬以外）がコーヒー摂取の習慣と関連する場合、本研究結果は関連を過大評価するかもしれない。しかし、わが国におけるホルモン補充療法（経口避妊薬を含む）の普及率は約2%であるため¹⁴⁾、ホルモン補充療法（経口避妊薬以外）を考慮した場合でも本研究結果への影響は少ないと考えられる。

本研究において注目すべきは、閉経の有無により層別化して解析を行った結果、閉経前の者ではコーヒー摂取頻度と類内膜腺がん発症リスクとの間に関連がなかったが（ P trend=0.19）、閉経後の者ではコーヒー摂取頻度と類内膜腺がん発症リスクには有意な負の関連が示されたことである（ P trend=0.015）（表4）。本研究結果と同様に閉経後の者では植物エストロゲン（イソフラボン及びリグナン及び新鮮なレジェーム）摂取と子宮体がん発症リスクとの間に有意な負の関連が示されたとする報告がある^{15), 16)}。本研究結果は閉経後の者のみで見られたという点で彼らの報告と共通している。また、マメ科植物由来の植物エストロゲンが閉経前後の子宮内膜や更年期症状に与える影響などが報告されており¹⁷⁾、具体的な作用機序は未だ不明な点が多いが、植物エストロゲンは閉経前後のホルモン環境を変化させる可能性がある。

コーヒーにも植物エストロゲンが含まれるためコーヒー摂取により、生体内のホルモン環境に影響を及ぼすことで類内膜腺がん発症リスクを低下させる可能性がある。しかし、コーヒーに含まれる植物エストロゲン以外の成分が生体に及ぼす作用として、交感神経活性化による代謝促進作用¹⁸⁾やインスリン反応性を高める事による糖代謝促進作用¹⁹⁾、また、抗酸化作用²⁰⁾などが知られているため、今後はそれらの作用も考慮にいられた更なるメカニズムの解明が必要である。

結論

本研究では、日本人を対象にした症例対照研究デザインにて、コーヒー摂取頻度と子宮体がんの主要な組織型であり、ホルモン（エストロゲン）依存性に発症すると考えられている類内膜腺がん（付録 1）²¹⁾発症リスクの関連について、一般住民を対照群として設定したうえで生殖殖関連項目及び代謝関連項目を考慮した解析を行った。その結果、コーヒー摂取頻度が増すほど類内膜腺がん発症リスクが有意に低下を示すといった量-反応関係が示され、コーヒー摂取により類内膜腺がん発症リスクを予防する可能性が示された。本研究がアジア圏ではコーヒー摂取と子宮体がん発症リスクに関する最初の研究である。

今後の本研究の展望として、類内膜腺がんのグレード別層別化解析及び類内膜腺がん以外の組織型での解析を検討する事で、コーヒー摂取と子宮内膜がんとの関連をより一層明らかにする予定である。

引用文献

1) Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P : Global cancer statistics. CA Cancer J Clin. 2005; 55: 74-108

2) National Cancer Institute: A Snapshot of Endometrial Cancer.

<http://planning.cancer.gov/disease/snapshots.shtml> (home page), 2002

3) Koizumi T, Nagase S, Yaegashi, N: 厚生労働科学研究研究費補助金化学物質リスク研究事業: 栄養素と子宮体がん発症リスクに関する症例対照研究分担研究報告書. 2006; Mar: 17-27

4) Amant F, Moerman P, Neven P, Timmerman D, Van Limbergen E, Vergote I : Endometrial cancer. Lancet. 2005; 366: 491-505

5) Mazur W : Phytoestrogen content in foods. Baillieres Clin Endocrinol Metab. 1998; 12: 729-742

6) Boker LK, Van der Schouw YT, De Kleijn MJ, Jacques PF, Grobbee DE, Peeters PH : Intake of dietary phytoestrogens by Dutch women. J Nutr. 2002; 132: 1319-1328

7) Stensvold I, Jacobsen BK : Coffee and cancer: a prospective study of 43,000 Norwegian men and women. Cancer Causes Control. 1994; 5: 401-408

8) Petridou E, Koukoulomatis P, Dessypris N, Karalis D, Michalas S, Trichopoulos D : Why is endometrial cancer less common in Greece than in other European Union countries? Eur J Cancer Prev. 2002; 11: 427-432

9) Terry P, Vainio H, Wolk A, Weiderpass E: Dietary factors in relation to endometrial cancer: a nationwide case-control study in Sweden. Nutr Cancer. 2002; 42: 25-32

10) Jain MG, Howe GR, Rohan TE : Nutritional factors and endometrial cancer

- in Ontario, Canada. *Cancer Control*. 2000; 7: 288-296
- 11) Levi F, Franceschi S, Negri E, La Vecchia C : Dietary factors and the risk of endometrial cancer. *Cancer*. 1993; 71: 3575-3581
- 12) Goodman MT, Hankin JH, Wilkens LR, Lyu LC, McDuffie K, Liu LQ, Kolonel LN : Diet, body size, physical activity, and the risk of endometrial cancer. *Cancer Res*. 1997; 57: 5077-5085
- 13) Tsubono Y, Ogawa K, Watanabe Y, Nishino Y, Tsuji I, Watanabe T, Nakatsuka H, Takahashi N, Kawamura M, Hisamichi S : Food frequency questionnaire and a screening test. *Nutr Cancer*. 2001; 39: 78-84
- 14) Ohta H and Makita K : ホルモン補充療法. 産婦人科の実際. 2000; 49: 1669-1676
- 15) Horn-Ross PL, John EM, Canchola AJ, Stewart SL, Lee MM : Phytoestrogen intake and endometrial cancer risk. *J Natl Cancer Inst*. 2003; 95: 1158-1164
- 16) Tao MH, Xu WH, Zheng W, Gao YT, Ruan ZX, Cheng JR, Xiang YB, Shu XO : A case-control study in Shanghai of fruit and vegetable intake and endometrial cancer. *Br J Cancer*. 2005; 92: 2059-2064
- 17) Stanley J : Soy Phytoestrogens: An Adjunct to Hormone Replacement Therapy?. *Menopause*; 7, No.4: 209-212
- 18) Roberto C, Christian B, Isabella S, Lukas S, Edgar H, Frank R, William F, Thomas F, Georg N : Coffee Acutely Increases Sympathetic Nerve Activity and Blood Pressure Independently of Caffeine Content; Role of Habitual Versus Nonhabitual Drinking. *Circulation*. 2002; 106: 2935-2940
- 19) Eduardo S, Walter C, Alberto A, JoAnn E, Michael F, Meir J, Frank B : Coffee consumption and Risk for Type 2 Diabetes Mellitus. *Ann Intern Med*. 2004; 140: 1-8
- 20) Catherine A, Rice E, Nicholas J, George P: Structure-antioxidant activity relationship of Flavonoids and Phenolic ACIDS : *Free Radical Biology & Medicine*. 1996; Vol.20, No. 7: 933-956
- 21) Fattaneh A, Tavassoli, Peter Devilee : Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. ed IARC Press International Agency for Research on Cancer (IARC) 69008 Lyon, France, 2002; 218

表 1. 症例と対照における類内膵腺がん発症リスクの関連の検討 (107 症例と 214 対照)

基本特性	症例 (n=107)	対照 (n=214)	P-value
マッチングした変数			
研究登録時平均年齢 (標準偏差)	54.8 (10.3)	53.6 (9.2)	0.29
宮城県内居住地域 (%)			
県北部地域 (地方)	46	46	1.00
仙台市内 (都市)	44	44	
県南部地域 (地方)	10	10	
交絡要因と考えられる変数			
BMI (kg/m²) (%)			
23.0 >	36	59	<0.001
23.0 ≤	64	39	
不明	0	2	
喫煙習慣 (%)			
喫煙歴無し	82	86	0.67
喫煙歴有り	17	13	
不明	1	1	
アルコール摂取量 (g/day) (%)			
22.8 >	89	86	0.55
22.8 ≤	11	14	
教育歴 (%)			
中学校以下	18	5	<0.001
高校	45	49	
短期大学、4年生大学以上	35	45	
不明	3	1	
高血圧既往歴 (%)			
無し	69	84	0.002
有り	31	16	
糖尿病既往歴 (%)			
無し	85	98	<0.001
有り	15	2	
初潮年齢 (%)			
13 >	42	36	0.54
13 ≤	57	62	
不明	1	2	
妊娠回数 (%)			
0	20	15	0.55
1	9	11	
2	26	31	
3	27	24	
4 ≤	17	19	
不明	1	0	

(表1 つづき)

出産回数 (%)			
0	5	2	0.64
1	12	12	
2	37	44	
3	22	23	
4 ≤	4	2	
不明	21	16	
経口避妊薬使用歴 (%)			
無し	91	93	0.13
有り	7	7	
不明	2	0	
配偶者の有無 (%)			
有り	79	78	0.11
無し	19	22	
不明	2	0	
閉経の有無 (%)			
月経有り	29	36	0.45
月経無し	68	62	
不明	3	2	
母乳授乳歴 (%)			
無し	8	4	0.041
有り	63	76	
不明	29	20	
コーヒー摂取頻度 (%)			
週3 - 4回以下	45	26	0.003
週5 - 6回～毎日1杯	23	34	
毎日2 - 3杯以上	32	40	

BMI:body mass index

表 2. コーヒー摂取頻度による類内膵腺がんのオッズ比 (3分位)

コーヒー摂取頻度	週3 - 4回以下	週5 - 6回～毎日1杯	毎日2 - 3杯以上	P-trend
症例 / 対照	48 / 56	25 / 72	34 / 86	
粗オッズ比 (95% 信頼区間)	1.0 (基準)	0.4 (0.2 - 0.8)	0.5 (0.3 - 0.8)	0.002
多変量解析オッズ比1 (95% 信頼区間)	1.0 (基準)	0.4 (0.2 - 0.8)	0.4 (0.2 - 0.7)	0.002
多変量解析オッズ比2 (95% 信頼区間)	1.0 (基準)	0.5 (0.2 - 1.1)	0.5 (0.2 - 1.0)	0.035

多変量解析オッズ比1: 補正項目; BMI in kg/m^2 ($23.0 >$, $23.0 \leq$, 不明), 喫煙習慣 (喫煙習慣無し, 喫煙習慣有り, 不明), アルコール摂取量 g/day ($22.8 >$, $22.8 \leq$), 教育歴 (中学校以下, 高校, 短期大学・4年制大学以上, 不明), 高血圧既往歴 (無し, 有り) 及び糖尿病既往歴 (無し, 有り).

多変量解析オッズ比2: 補正項目; BMI in kg/m^2 ($23.0 >$, $23.0 \leq$, 不明), 喫煙習慣 (喫煙習慣無し, 喫煙習慣有り, 不明), アルコール摂取量 g/day ($22.8 >$, $22.8 \leq$), 教育歴 (中学校以下, 高校, 短期大学・4年制大学以上, 不明), 高血圧既往歴 (無し, 有り) 及び糖尿病既往歴 (無し, 有り), 初潮年齢 ($13 >$, $13 \leq$, 不明), 妊娠回数 (0, 1, 2, 3, 4 \leq , 不明), 出産回数 (0, 1, 2, 3, 4 \leq , 不明), 経口避妊薬使用歴 (無し, 有り, 不明), 配偶者の有無 (有り, 無し, 不明), 閉経の有無 (月経有り, 月経無し, 不明) 及び母乳授乳歴 (無し, 有り, 不明).

表3. コーヒー摂取頻度による類内膜腺がんのオッズ比 (4分位)

コーヒー摂取量	週1 - 2回以下	週3 - 4回 ~ 週5 - 6回	毎日1杯	毎日2 - 3杯以上	P-trend
症例 / 対照	36 / 39	17 / 37	20 / 52	34 / 86	
粗オッズ比 (95% 信頼区間)	1.0 (基準)	0.5 (0.3 - 1.1)	0.5 (0.2 - 0.9)	0.4 (0.2 - 0.8)	0.002
多変量解析オッズ比1 (95% 信頼区間)	1.0 (基準)	0.7 (0.3 - 1.7)	0.4 (0.2 - 1.0)	0.4 (0.2 - 0.8)	0.002
多変量解析オッズ比2 (95% 信頼区間)	1.0 (基準)	0.6 (0.2 - 1.4)	0.6 (0.2 - 1.4)	0.5 (0.2 - 1.0)	0.035

オッズ比1: 補正項目; BMI in kg/m² (23.0 >, 23.0 ≤, 不明), 喫煙習慣 (喫煙習慣有り, 不明), アルコール摂取量 g/day (22.8 >, 22.8 ≤), 教育歴 (中学校以下, 高校, 短期大学・4年制大学以上, 不明), 高血圧既往歴 (無し, 有り) 及び 糖尿病既往歴 (無し, 有り).

オッズ比2: 補正項目; BMI in kg/m² (23.0 >, 23.0 ≤, 不明), 喫煙習慣 (喫煙習慣有り, 不明), アルコール摂取量 g/day (22.8 >, 22.8 ≤), 教育歴 (中学校以下, 高校, 短期大学・4年制大学以上, 不明), 高血圧既往歴 (無し, 有り) 及び 糖尿病既往歴 (無し, 有り), 初潮年齢 (13 >, 13 ≤, 不明), 妊娠回数 (0, 1, 2, 3, 4 ≤, 不明), 出産回数 (0, 1, 2, 3, 4 ≤, 不明), 経口避妊薬使用歴 (無し, 有り, 不明), 配偶者の有無 (有り, 無し, 不明), 閉経の有無 (月経有り, 月経無し, 不明) 及び 母乳授乳歴 (無し, 有り, 不明).

表 4. コーヒー摂取頻度による膵内臓腺がんのオッズ比 (閉経有無による層別化解析)

コーヒー摂取頻度	週3 - 4回以下	週5 - 6回～毎日1杯	毎日2 - 3杯以上	P-trend
月経あり (n=108)				
症例 / 対照	9 / 16	5 / 26	17 / 35	
粗オッズ比 (95% 信頼区間)	1.0 (基準)	0.4 (0.1 - 1.6)	0.9 (0.3 - 2.6)	0.56
多変量解析オッズ比 (95% 信頼区間)	1.0 (基準)	0.3 (0.1 - 1.6)	0.6 (0.2 - 2.3)	0.19
月経無し (n=205)				
症例 / 対照	38 / 39	20 / 44	15 / 49	
粗オッズ比 (95% 信頼区間)	1.0 (基準)	0.5 (0.2 - 1.0)	0.3 (0.1 - 0.7)	0.003
多変量解析オッズ比 (95% 信頼区間)	1.0 (基準)	0.4 (0.2 - 1.0)	0.3 (0.1 - 0.8)	0.015

多変量解析オッズ比: 補正項目; BMI in kg/m² (23.0 >, 23.0 ≤, 不明), 喫煙習慣 (喫煙習慣無し, 喫煙習慣有り, 不明), アルコール摂取量 g/day (22.8 >, 22.8 ≤), 教育歴 (中学校以下, 高校, 短期大学・4年制大学以上, 不明), 高血圧既往歴 (無し, 有り) 及び糖尿病既往歴 (無し, 有り).

付録 1 WHO histological classification of tumours of the uterine corpus

Endometrial carcinoma

Endometrioid adenocarcinoma (75-80%) : 類内膜腺がん

Variant with squamous differentiation

Villoglandular variant

Secretory variant

Ciliated cell variant

Mucinous adenocarcinoma (1%)

Serous adenocarcinoma (<10%)

Clear cell adenocarcinoma (4%)

Mixed cell adenocarcinoma (10%)

Squamous cell carcinoma (<1%)

Transitional cell carcinoma

Small cell carcinoma

Undifferentiated carcinoma

Others

肥満と子宮体がん、卵巣がん、乳がん罹患リスクとの関連

研究協力者 藤田 愛 (東北大学大学院医学系研究科 婦人科学大学院生)
研究協力者 南 優子 (東北大学医学部保健学科 教授)

研究要旨

ホルモン関連がんとされる女性がん(子宮体がん、卵巣がん、乳がん)罹患リスクと肥満との関連を明らかにするため、病院症例対照研究を行った。症例は 30 歳以上のがん罹患例(乳がん 485、子宮体がん 103、卵巣がん 141)、対照は 30 歳以上のがん以外の患者 2016 名とした。肥満度の指標として Body mass index (BMI)を用いた。BMI を4つのカテゴリー (<21, 21≤ <23, 23≤ <26, 26≤)に分け、低位を基準に、交絡要因を補正したオッズ比を算出した。乳がん・子宮体がんでは BMI が増加するにつれて罹患リスクが上昇していた(p for trend 乳がん0.07、子宮体がん0.06)。また、50歳以上に限って解析した場合、乳がん罹患リスクとBMIとの関連はより明瞭となり、量反応関係は有意であった(p for trend=0.01)。卵巣がんでは、乳がん・子宮体がんとはリスクの方向が異なり、BMI が増加するにつれて罹患リスクは低下していた(p for trend(50 歳以上)=0.06)。肥満は閉経後のホルモン環境と密接な関連のあることが知られており、今後、閉経期(50 歳以上)前後の肥満と女性がんとの関連をさらに検討する必要があると思われた。

A. 研究背景と研究目的

近年、ホルモン関連がんとされる女性がん(子宮体がん、卵巣がん、乳がん)は増加傾向にある。地域がん登録全国推計による部位別年齢調整罹患率(10 万対、基準人口は昭和 60 年モデル人口)をみると、1975 年には、子宮体がん 1.8、卵巣がん 4.5、乳がん 21.7であったものが、2000 年には、子宮体がん 6.6、卵巣がん 8.9、乳がん 47.4 となり、他の部位と比較しても、罹患率の変化は急激である。

これまでの疫学研究では、これら女性がんのリスク因子として、肥満、生殖要因、家族歴などが明らかにされ、さらに、閉経や年齢によってリスク因子が異なることも示唆されてきた。このうち、肥満は、もっとも修飾が容易なリスク因子であり、近年の急激な罹患率変化の背景にも、集団レベルでの肥満度の分布変化や肥満に関連したライフスタイルの変化があると考えられる。本研究では、肥満に着目して部位別リスク因子評価を行い、次の2点を明らかにすることを目的とした。

がんの一次予防という観点からも、肥満と女性がん罹患リスクとの関連を明らかにすることは非常に重要である。

- (1) 日本では、子宮体がん、卵巣がんに関する研究が少ない。本研究は、これらの部位のリスク要因に関する新たな知見を与える可能性がある。
- (2) 肥満度と子宮体がん、卵巣がん、乳がん罹患リスクとの関連を同時に評価し、関連の大きさを比較する。また、閉経や年齢によって関連の大きさが異なるかどうかを明らかにする。これらの結果をもとに、肥満と女性がん発生メカニズムとの関連、特にホルモンの影響を考える。

B. 研究方法

1)対象の選定と方法

本研究の対象は、宮城県立がんセンターにおける 1997 年 1 月から 2003 年 12 月末までの入院症例から選定された。この期間内の 30 歳

以上のがん罹患症例(子宮体がん 103 名、卵巣がん 141 名、乳がん 485 名)を症例、がん以外の患者 2016 名を対照として症例対照研究をおこなった。

ライフスタイル及び体格に関する要因は自記式調査票により収集した。入院前の外来診察日に調査票を配布し、入院時に看護師によって回収された。調査内容には、基本特性として、身長・体重・来院経路・居住地域・職業・既往歴・家族歴、生殖関連項目として、初潮年齢・閉経年齢・妊娠出産歴・母乳の授乳歴・経口避妊薬やホルモン補充療法の使用歴が含まれている。

なお、本研究は、宮城県立がんセンター倫理委員会の承認を得ている。

2) 解析方法

解析に先立ち、症例と対照の数、年齢、来院経路などを分類した。

肥満度の指標として Body mass index (BMI) を用いた。BMI を4つのカテゴリー(<21, 21≤ <23, 23≤ <26, 26≤)に分け、部位毎に、低位を基準に、各カテゴリーのオッズ比を算出した。さらに、50歳以上(閉経後と考えられる)に限定したオッズ比も算出した。解析にはロジスティックモデルを用い、交絡要因である年齢、受診年、検診受診歴、居住地、職業、喫煙歴、飲酒歴、がんの家族歴と出産歴を補正した。尚、子宮体がん罹患リスク評価に際しては、対照群から、子宮切除術を行なった者を除外した。

C. 研究結果

症例と対照の基本的特性について Table 1 に示した。平均年齢は、子宮体がんが他のがんと比較しやや高かった。子宮体がん、卵巣がんでは検診由来症例が少なかった。

Table 2 に、30歳以上での BMI とがん罹患リスクとの関連を示した。乳がんでは BMI (23≤ <26) 群で OR 1.41 (95%CI:1.06-1.89) と最もリスクが高くなる傾向がみられた(p for trend=0.07)。また、子宮体がんでは、BMI (23≤ <26) 群で OR 2.08 [95%CI:1.13-3.81] とリスクが高くなっていた(p for trend=0.06)。一方、卵巣がんでは BMI との有意な関連は認められなかった。

50歳以上の女性における BMI とがん罹患リスクとの関連を Table 3 に示した。乳がんでは、BMI が増加するにつれて有意にリスクが上昇していた。(BMI (23≤ <26) 群で OR 1.37 [95%CI:0.95-1.98], BMI (26≤) 群で、OR 1.47 [95%CI:1.02-2.11], p for trend=0.01)。また、子宮体がんでも、乳がんと同様の傾向が観察された(p for trend=0.07)、反対に卵巣がんではリスクの減少傾向が示された(BMI (23≤ <26) 群で OR 0.73 [95%CI:0.40 -1.34], BMI (26≤) 群で OR 0.57 [95%CI:0.30-1.07], p for trend=0.06)。

D. 考察

日本人におけるホルモン関連女性がんについての比較症例対照研究は、過去に Hirose²⁾らが行なっている。Hiroseらは、乳がんと子宮体がんでは BMI が増加するほどリスクの上昇がみられると報告しており、我々の結果とほぼ一致していた。また、閉経後に限ったリスク因子評価は、欧米の研究を含めてこれまで数多く行なわれており^{3)~6)}、肥満が閉経後乳がんや子宮体がん罹患リスク上昇と関連のあることが示されてきた。本研究でも、50歳以上に限った解析で同様の結果が得られ、閉経後の肥満が子宮体がん、乳がん罹患リスクと関連があることが示唆された。これまで、日本人での子宮体がんリスク因子に関する報告は少なく、本研究結果は、女性がんの研究への新たな糸口を与えるものと思われる。肥満は修飾可能な要因であり、適正体重の維持が、子宮体がん、乳がんの一次予防策となる可能性もある。

一方、卵巣がんは、BMI と負の関連を示していた。卵巣がんでも BMI の増加がリスク因子であるとしていわれているが、まったく関連がないとする報告もあり、一致した見解がない^{7)~9)}。本研究の BMI は受診時点での報告であり、卵巣がんの場合、初診時に III/IV 期癌として過半数を占めることが多い。従って、症例群にはがんによる体重減少者が含まれていた可能性がある。

肥満による子宮体がんや乳がん罹患リスク上昇のメカニズムとして、一般に、エストロゲン代謝

の変化、脂肪細胞でのアロマターゼによるアオンドロステンジオンからエストロンへの転換の増加、肥満による性ホルモン結合グロブリン濃度の低下などによる unopposed estrogen への曝露が増加するなどが考えられている¹⁰⁾。また、近年、肥満に関する新たな生体指標(バイオマーカー)として、Insulin-like growth factors (IGF)や Adiponectine といった生体内で産生されるホルモンが注目されている^{11,12)}。Petridou¹³⁾らは、BMIと脂肪細胞から分泌される Adiponectin とは負の関連が見られたと報告し、Soliman¹⁴⁾らは、子宮体がんの症例群では平均年齢、BMIが高く、さらに子宮体がん罹患リスクとの関連は、血清中 Adiponectin の低い群と中間の群で有意に高くなっていると報告している。また、IGF と子宮体がん罹患リスクに関しては、Augustin¹⁵⁾らが、60歳以上の肥満女性(BMI \geq 26kg/m²)では、血清中 IGFBP-1 の量が多くなるほどより関連が強いと報告している。今後、日本人における肥満と子宮体がん、乳がん罹患との関連のメカニズムを解明するためには、これら生体指標(バイオマーカー)を含めた信頼性の高い疫学研究を行う必要がある。

E. 結論

肥満度(BMI)とホルモン関連女性がん罹患リスクについての病院症例対照研究を行った。本研究の子宮体がんと乳がんに関する結果は、先行研究の結果と大きく異なるものではなかった。また、50歳以上に限って見た場合に、BMI とがん罹患リスクとの関連はより明瞭であった。一方、卵巣がんに関しては、一致した見解が得られなかった。肥満は閉経後のホルモン環境と密接な関連のあることが知られており、今後、生体指標(バイオマーカー)を含めた信頼性の高い疫学研究を行う必要があると思われる。

参考文献

- 1) The Japan Cancer Surveillance Research Group, Cancer incidence and incidence rates in Japan in 2000: estimates based on data from 11 Population-based cancer registries. Japanese Journal of Clinical Oncology, 36: 668-675, 2006.
- 2) Hirose K, Tajima K, Hamajima N, Kuroishi T, Kuzuya K, Miura S, Tokudome S. Comparative case-referent study of risk factors among hormone-related female cancers in Japan. Jpn J Cancer Res. 1999 Mar;90(3):255-61.
- 3) Weiderpass E, Adami HO, Baron JA, Wicklund-Glynn A, Aune M, Atuma S, Persson I. Organochlorines and endometrial cancer risk. Cancer Epidemiol Biomarker Prev 2000; 9:487-93.
- 4) Zhu K, Caulfield J, Hunter S, Roland CL, Payne-Wilks K, Texter L. Body mass index and breast cancer risk in African American women. Ann Epidemiol. 2005 Feb;15(2):123-8
- 5) Li CI, Malone KE, Daling JR. Interactions between body mass index and hormone therapy and postmenopausal breast cancer risk (United States). Cancer Causes Control. 2006 Jun;17(5):695-703.
- 6) Trentham-Dietz A, Nichols HB, Hampton JM, Newcomb PA. Weight change and risk of endometrial cancer. Int J Epidemiol. 2006 Feb;35(1):166-8.
- 7) Rossing MA, Tang MT, Flagg EW, Weiss LK, Wicklund KG, Weiss NS. Body size and risk of epithelial ovarian cancer (United States). Cancer Causes Control. 2006 Jun;17(5):713-20.
- 8) Peterson NB, Trentham-Dietz A, Newcomb PA, Chen Z, Gebretsadik T, Hampton JM, Stampfer MJ, Willett WC, Egan KM. Relation of anthropometric measurements to ovarian cancer risk in a population-based case-control study (United States). Cancer Causes Control. 2006 May;17(4):459-67.
- 9) Beehler GP, Sekhon M, Baker JA, Teter BE, McCann SE, Rodabaugh KJ, Moysich KB. Risk of ovarian cancer associated with BMI

- varies by menopausal status. *J Nutr.* 2006 Nov;136(11):2881-6.
- 10) Burke TW, Tortolero-Luna G, Malpica A, Baker VV, Whittaker L, Johnson E, Follen Mitchell M. Endometrial hyperplasia and endometrial cancer. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1996 Jun;23(2):411-56.
 - 11) Lacey JV Jr, Potischman N, Madigan MP, Berman ML, Mortel R, Twiggs LB, Barrett RJ, Wilbanks GD, Lurain JR, Fillmore CM, Sherman ME, Brinton LA. Insulin-like growth factors, insulin-like growth factor-binding proteins, and endometrial cancer in postmenopausal women: results from a U.S. case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004 Apr;13(4):607-12.
 - 12) Weiderpass E, Brismar K, Bellocco R, Vainio H, Kaaks R. Serum levels of insulin-like growth factor-I, IGF-binding protein 1 and 3, and insulin and endometrial cancer risk. *Br J Cancer.* 2003 Nov 3;89(9):1697-704.
 - 13) Petridou E, Mantzoros C, Dessypris N, Koukoulomatis P, Addy C, Voulgaris Z, Chrousos G, Trichopoulos D. Plasma adiponectin concentrations in relation to endometrial cancer: a case-control study in Greece. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Mar;88(3):993-7.
 - 14) Soliman PT, Wu D, Tortolero-Luna G, Schmeler KM, Slomovitz BM, Bray MS, Gershenson DM, Lu KH. Association between adiponectin, insulin resistance, and endometrial cancer. *Cancer.* 2006 Jun 1;106(11):2376-81.
 - 15) Augustin LS, Dal Maso L, Franceschi S, Talamini R, Kendall CW, Jenkins DJ, Vidgen E, La Vecchia C. Association between components of the insulin-like growth factor system and endometrial cancer risk. *Oncology.* 2004;67(1):54-9.

Table 1. Distribution of age, area of residence, referral patterns , occupation, smoking and alcohol in cases and controls.

Category	<u>Controls</u> n=2016	<u>Breast</u> n=485	<u>Endometrium</u> n=103	<u>Ovary</u> n=141
Age group (years old)				
30- 39	170	24	3	13
40-49	409	131	13	32
50-59	429	141	42	44
60-69	515	105	24	30
70-79	393	65	18	18
≥80	100	19	3	4
Average age ±SD ¹⁾	58.7±13.6	56.8±12.2	59.4±10.5	55.6±12.8
Area of residence (%)				
Southern Miyagi Pref. ²⁾	90.6	86.2	83.5	85.8
Other	9.4	13.8	16.5	14.2
Referral base (%)				
With no referral	19.4	35.1	10.7	12.8
With referral ³⁾	56.5	41.7	80.6	79.4
From screening	16.4	14.4	2.9	1.4
Other	7.7	9.0	0.8	6.4
Occupation (%)				
Professional	6.4	7.8	9.7	3.6
Clerical	16.2	17.3	18.5	17.0
Agricultural	10.9	7.0	7.8	7.8
Industrial	13.4	19.0	16.5	10.6
Other	53.1	48.9	47.6	61.0
Smoking (%)				
Yes	15.6	16.3	9.7	19.2
No	84.4	83.7	90.3	80.9
Alcohol drinking (%)				
Yes	23.0	24.1	20.4	20.6
No	77.0	75.9	79.6	79.4

1) SD; standard deviation.

2) The hospital is situated in southern Miyagi Prefecture.

3) Referred by general practitioners.

Table 2. Odds Ratios (OR)¹⁾ and 95%Confidence Intervals (95%CI) of Body Mass Index for Breast, Endometrial, Ovarian Cancer (Miyagi Prefecture, Japan, 1997–2003, ≥30 yrs)

Variable	Controls (n=2016) (n=1799) ²⁾		Breast (n=485)		Endometrium (n=103)		Ovary (n=141)			
	No. of cases	95%CI	OR	95%CI	No. of cases	OR	95%CI	No. of cases	OR	95%CI
Body mass index										
<21	570		1.00		20	1.00		44	1.00	
21≤ <23	413		1.07	0.78–1.47	24	1.74	0.92–3.28	32	1.00	0.61–1.63
23≤ <26	458		1.41	1.06–1.89	31	2.08	1.13–3.81	31	0.89	0.54–1.46
26≤	518		1.23	0.92–1.64	27	1.74	0.94–3.23	31	0.72	0.44–1.18
Trend				p=0.07			p=0.06			p=0.18

1)OR was adjusted for age, year of survey, referral base, area of residence, smoking history, history of alcohol drinking, family history of index cancer in parents and siblings, occupation, and parity history.

2) Subjects with hysterectomy were excluded from controls in the analysis for endometrial cancer.

Table3. Odds Ratios (OR)¹⁾ and 95%Confidence Intervals (95%CI) of Body Mass Index for Breast, Endometrial, Ovarian Cancer (Miyagi Prefecture, Japan, 1997–2003, ≥50 yrs)

Variable	Controls (n=1437) (n=1237) ²⁾		Breast (n=330)		Endometrium (n=87)		Ovary (n=96)	
	No. of cases	95%CI	No. of cases	OR	No. of cases	OR	No. of cases	OR
Body mass index								
<21	410		69	1.00	15	1.00	32	1.00
21≤ <23	292		58	1.01	20	1.68	22	0.96
23≤ <26	344		90	1.37	27	1.91	21	0.73
26≤	346		100	1.47	24	1.90	18	0.57
Trend				p=0.01		p=0.07		p=0.06

1)OR was adjusted for age, year of survey, referral base, area of residence, smoking history, history of alcohol drinking, family history of index cancer in parents and siblings, occupation, and parity history.

2) Subjects with hysterectomy were excluded from controls in the analysis for endometrial cancer.

メタボリックシンドロームと 子宮体がんの発生リスクに関する疫学の文献学的レビュー

研究協力者 藤田 愛 (東北大学大学院医学系研究科 婦人科学大学院生)

研究要旨

メタボリックシンドロームと関連のあるインスリン, IGF や adiponectin と子宮体がんに関する疫学研究についての文献レビューを行った。IGF に関しては6件報告されていた。その中で, 人口ベースの症例対照研究2件, コホート内症例対照研究 1 件, 病院ベースの症例対照研究3件であった。いずれも子宮体がんの発がんリスクについては, 一貫した見解は得られなかった。一方, adiponectin との関連を検討した疫学研究は非常に少なく, 病院ベースの症例対照研究が2件であり, 植物エストロゲンに関する疫学研究は, 1 件の人口ベースの症例対照研究と1件のコホート内症例対照研究であった。いずれも発がんリスクについての実証的知見は少なく, 両者の因果関係を評価するのは困難であった。また, これらの疫学研究では日本人を対象にした報告はひとつもなく, 本邦におけるメタボリックシンドロームの増加を考慮すると子宮体がんに与える影響を評価する信頼性の高い疫学研究を行う必要があると考えられた。

A. 研究目的

現在, 我が国では 690 万人が糖尿病に罹患しており, その中でもインスリン耐性に関連した2型糖尿病が多いことは知られている¹⁾。また, インスリン耐性と関連のあるインスリン非依存性糖尿病, 慢性高インスリン血症に関連した肥満や多嚢胞性卵巣症候群などは, 子宮体がんリスクの上昇と関連があるといわれている²⁾。さらに, インスリンと同様に有糸分裂誘発などを引き起こすインスリン様成長因子 I (IGF- I ; Insulin-like growth factors-I) が前立腺がんや乳がんの細胞を刺激することなどが明らかにされ始めてい

る³⁾。

我々は, 平成 14 年度から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曝露が危険因子である子宮体がんの疫学研究を開始している中, 体内で産生されるいくつかのホルモンと子宮体がんリスクとの関連に着目した。そこで, これらの症例対照研究を進めるにあたり, 体内で産生されるホルモンと子宮体がん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, Insulin, IGF, adiponectin, lignan, leptin と子宮体がん発生について, これまでに報告

されている疫学研究についての文献レビューを行った。

B. 研究方法

Insulin, IGF, adiponectine, lignan, leptinと子宮体がん発生についての報告のうち、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 (Insulin OR IGF OR adiponectine OR leptin OR lignan) AND (human) AND (case control study)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. IGFと子宮体がん

2003年から2006年で、IGFと子宮体がん発生についての疫学的な検討は6件報告されていた^{4~9)}。人口ベースの症例対照研究2件、コホート内症例対照研究1件、病院ベースの症例対照研究3件であった。日本人に対する症例対照研究はなかった。

(1) Weiderpass ら(2003)は、スウェーデンの12の地域において、1996年から1999年に50~74歳の女性を対象に人口ベースの症例対照研究を行っている。症例は、組織学的に子宮体がんと診断された288名であり、対照は年齢をマッチさせた392名である。血清中 IGF-I, IGFBP-1, IGFBP-3, インスリンを測定した結

果、血清 IGF-I 血清レベルの平均値は、症例($115.5 \pm 61.3 \text{ ngml}^{-1}$)と対照($115.5 \pm 61.3 \text{ ngml}^{-1}$)と差はみられていない($P=0.84$)。また、子宮体がんに関与するHRTの使用有無や避妊薬の使用有無などのリスクを関連させて分類した場合も同様である。一方、IGFBP-1では、症例($28.9 \pm 19.1 \text{ ngml}^{-1}$)と対照($32.2 \pm 20.4 \text{ ngml}^{-1}$)で、有意差がみられ($P=0.043$)、HRTの使用した場合、有意に高くなっている。さらにIGF-I, IGFBP-1, IGFBP-3とインスリンの血清レベルを四分位に層別化しリスクを比較したところ、いずれもリスクの上昇傾向がないと報告している。

(2) Lacyら(2004)は、アメリカ7地域で人口ベースの症例対照研究を行っている。1987年から1990年に組織学的に子宮体がんと診断された閉経後の女性174名を症例とし、人種、年齢、地域をマッチさせた136名を対照としている。交絡因子を補正したロジスティック解析を行った結果、IGF-Iレベルが高い群は子宮体がんとの関連は見られていない(OR 0.63, 95%CI = 0.30-1.32)。子宮体がんとの負の関連が見られたのはIGF-2 (OR 0.35, 95% CI = 0.18-0.69)とIGFBP-3 (OR = 0.40, 95% CI = 0.21-0.77)でありIGFBP-1は関連が見られていない。

(3) Petridou ら(2003)は、ギリシアでの病院ベースの症例対照研究を行っている。1999年に組織学的に子宮体がんと診断された84名の症例と同病