

(P for trend=0.10)と有意なリスク低下を示したが、量-反応関係は有意ではなかった。それ以外において、有意なリスク変化を認めるものはなかった。TotalPCBで示されるように、全体として PCB 類の血中濃度が高くなるほど、EEA オッズ比が低下する傾向があった。

農薬においても同様に血中の濃度を 4 分位に分け検討した。4 分位最小群を基準にした時、祖オッズ比、多変量オッズ比共に有意なものは認めなかったが、どちらかという HCB と p,p'-DDE ではリスク増加、p,p'-DDT ではリスク減少の傾向を認めた(Table 5)。

E. 考察

今回我々は、ホルモン様作用を持ちうるこれらの物質が、ホルモン依存性である子宮内膜がんの発症に関連するという仮説のもとに、症例研究デザインにて検討を行った。しかし、PCB、農薬(HCB、p,p'-DDT、p,p'-DDE)の血中濃度と、子宮内膜がんの中で 8 割以上を占めるホルモン依存性である EEA のリスクには明らかな関連を認めなかった。物質によっては、血中濃度が高いほどリスクが下がる傾向を認めた。

今回検討の対象となった、PCB、HCB、DDT は POPs 条約の 12 物質の中に含まれている。POPs とは残留性有機汚染物質(Persistent Organic Pollutants)の略で、環境中で分解されにくく、生物体内に蓄積しやすく、人体に有害な影響を及ぼす物質であり、その削減や廃絶などに向けた条約が世界で締結されている。そしてまた、これらの物質はホルモン様の作用を有することが示唆されており、内分泌かく乱物質としても、動物や人体に影響を及ぼすことが懸念されている。

ある種のがんの発生率が、工業化世界の多くの地域において増加していることは、ヒトの健康に対して有害作用を示す

内分泌かく乱物質への一般集団の広範囲にわたる曝露の証拠として引用されることが多い。特に、高い関心が持たれているのは、欧州、北米における乳房、子宮、前立腺、精巣などホルモン感受性の高い部位のがんの発生増加である。これらの増加は、進歩した診断技術によっても適切な説明ができず、このような傾向は工業用化学物質の利用と環境中への放出の増加におおむね一致する。主にエストロゲン作用を有するこれら内分泌かく乱物質の曝露と、ホルモン依存性のがん発生と関連はこれまでに動物実験やヒトにおいて多く検討されてきた。

内分泌かく乱物質と乳がんリスクとの関連に関する疫学的研究は、40 件近くになるが、未だ一致した結論が得られていない。子宮内膜組織は乳腺組織よりも、抗エストロゲンおよびエストロゲン化合物の作用に対して高い反応を示すため、内分泌かく乱物質の作用に対する感受性の高い標的組織であると考えられる。

しかし、現在我々の知る限り、ヒトにおける有機化合物・農薬と子宮内膜がんリスクとを検討している報告は 3 件のみである。いずれの報告でも明らかな関連を認めておらず、今回の我々の結果と一致した。Sturgeon ら(1998)⁴¹⁾は、米国における症例対照研究にて、子宮内膜がんと PCB 同属体 27 種、DDT 関連化合物 4 種、そのほかの有機塩素化合物 13 種を検討し、症例と対照の平均値では、p,p'-DDT(P=0.03)と Dieldrin(P=0.03)において、子宮体がん有意に血清レベルが高かった。しかし、血清レベルの上昇に従いオッズ比が優位に高くなる化合物は認めなかった。また、Weiderpass ら(2000)⁴²⁾は、スウェーデンにおける子宮内膜がんの症例対照研究にて PCB 同属体 10 種、DDT、HCB、HCH、oxychlordane の血清濃度を検討した結果、これらの血清レベルの上昇によって子宮内膜がん

のオッズ比が優位に高くなるものはなかった。また、Hardell ら(2004)⁶⁾は、手術時に採取した子宮内膜がん患者の脂肪組織と、良性疾患にて手術した患者の脂肪組織をより PCB 同属体 37 種、p,p'-DDE、HCB、chlordan 6 種類、PBDE 10 種類を計測し、検討した。結果、ホルモン補充療法を行っている子宮内膜がんの患者で p,p'-DDE が高い傾向を認めたが、全体として有意差があるものはなかった。

先行研究に比べて、我々の検討における問題点が 2 つある。まず、PCB はその塩基配列から 209 種類存在し、その中でエストロゲン作用、抗エストロゲン作用、酵素誘導作用等を有するものがいくつか示唆されている。しかし我々は、塩基の個数によって、PCB を分類して検討を行っているが、個別の作用機序での検討は行っていない。また、今回検討した物質は脂肪・脂質に蓄積して体内に残留する特性があるが、農薬に関しては、脂肪換算をしていない ng/ml での検討である。今後、脂肪換算にて再評価する予定である。

今回、PCB 類、農薬(HCB、p,p'-DDT、p,p'-DDE)が子宮内膜がんのリスクを上昇させるという証拠は得られず、これは先行研究結果とも一致していた。現時点では、方法的限界はあるものの、日本の一般住民レベルにおいて、これらの物質へ

の曝露が子宮内膜がんの原因にはならないと考える。

参考文献

- 1 宮城県新生物レジストリー 宮城県のがん(1998-2002) 2007年3月
- 2 Amant F, Moerman P, Neven P, Timmerman D, Van Limbergen E, Vergote I : Endometrial Cancer. Lancet. 2005;366:491-505
- 3 Adami HO, Lipworth L, Titus-Ernstoff L, et al. Organochlorine compounds and estrogen-related cancers in women. Cancer Causes Control 1995;6:551-66
- 4 Sturgeon SR., Brock JW. Potischman N, et al. Serum concentrations of organochlorine compounds and endometrial cancer risk (United States). Cancer Causes Control, 1998; 9: 417-424
- 5 Weiderpass E, Adami HO, Baron JA., et al. Organochlorines and Endometrial Cancer Risk. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2000;9:487-93
- 6 Hardell L, Bavel B, Lindstrom G, et al. Adipose tissue concentrations of p,p'-DDE and the risk for endometrial cancer. Gynecol Oncol, 2004;95:706-71

Table 1. Demographic and Biomedical Characteristics in Endometrial Cancer Patients (152 Cases and 285 Controls)

Characteristic	Cases (n=152)	Controls (n=285)	P-value
Matching variables*			
Mean age at study registry, mean (S.D.)	54.3 (10.3)	53.3 (9.4)	0.31
The area of Miyagi prefecture (%)			
Northern area (rural area)	44	45	1.00
Central area (urban area)	47	47	
Southern area (rural area)	9	8	
Selected variables as possible to confounding factors**			
Education (%)			
Junior high school or less	16	4	<0.001
High school	45	49	
College / university or high	39	47	
Body mass Index (kg/m ²)(%)			
<25.0	52	81	<0.001
≥25.0	48	19	
Smoking status (%)			
Never smokers	85	86	0.89
Ex-smokers	7	6	
Current smokers	8	8	
Age at menarche in years(%)			
<13	66	63	0.59
≥13	34	37	
No. of pregnancies (%)			
None	17	15	0.95
1	9	10	
2	33	30	
3	24	27	
≥4	17	18	
Use of oral contraceptives (%)			
Never	95	93	0.42
Ever	5	7	
Menopausal status (%)			
Premenopause	32	36	0.39
Postmenopause	68	64	
Past histories of diabetes mellitus (%)			
Absence	85	98	<0.001
Presence	15	2	
Total calory, means (kcal) (D.S.)	1,592 (572)	1,523 (596)	0.24

P-value : *T-test ** χ^2 test

S.D.: standard deviation

Table 2. Distributon of PCB-related serum concentration (ng/g-lipid) in EEA cases and matched controls

	Cases (n=152)	Controls (n=285)	<i>P</i> *
	Median (25th, 75th)	Median (25th, 75th)	
TriCBs	1.20 (0.73, 1.60)	1.1 (0.80, 1.60)	0.59
TetraCBs	11.0 (7.6, 17.0)	11.0 (7.3, 17.0)	0.83
PentaCBs	22.5 (16.0, 35.0)	24.0 (16.0, 35.0)	0.59
HexaCBs	84 (62, 120)	92 (65, 130)	0.16
HeptaCBs	49.0 (35.0, 67.5)	54.0 (38.0, 75.0)	0.07
OctaCBs	11.00 (7.95, 15.00)	12.0 (9.0, 16.0)	0.08
NonaCBs	1.6 (1.2, 2.2)	1.70 (1.30, 2.30)	0.06
DecaCBs	0.76 (0.54, 0.99)	0.85 (0.62, 1.10)	0.019
Total PCBs	180 (140, 260)	200 (140, 270)	0.35

*wilcoxon test

Table 3. Distributon of HCB and DDT-related serum concentration (ng/ml) in EEA cases and matched controls

	Cases (n=152)	Controls (n=285)	<i>P</i> *
	Median (25th, 75th)	Median (25th, 75th)	
HCB (ng/ml)	0.0965 (0, 0.41)	0.096 (0, 0.192)	0.13
p,p'-DDT (ng/ml)	2.066 (0.650, 3.948)	2.1065 (0.7130, 4.4640)	0.53
p,p'-DDE (ng/ml)	0.427 (0.177, 2.210)	0.345 (0.128, 1.500)	0.054

*wilcoxon test

Table 4 Odds ratio (OR) of EEA according to quartile of serum PCB-related compounds; 152 cases and 285 controls

Compound	Organochlorine concentration		Cases	Controls	Crude OR (95% CI)	Multivariate adjusted OR (95% CI)
	Range (ng/g-lipid)	Mean (ng/g-lipid)				
TriCBs						
1	N.D. - 0.81	0.61	46	80	1.00 (referent)	1.00 (referent)
2	0.82 - 1.19	0.96	29	70	0.71 (0.40 - 1.28)	0.65 (0.33 - 1.32)
3	1.20 - 1.79	1.43	48	74	1.11 (0.62 - 2.00)	0.59 (0.26 - 1.33)
4	1.80 - 9.60	2.77	29	61	0.77 (0.40 - 1.49)	0.37 (0.15 - 0.93)
TetraCBs						
1	1.5 - 7.4	5.22	35	75	1.00 (referent)	1.00 (referent)
2	7.5 - 11.9	9.18	45	69	1.35 (0.78 - 2.36)	1.23 (0.61 - 2.48)
3	12.0 - 16.9	14.1	31	69	0.98 (0.51 - 1.89)	0.83 (0.35 - 1.94)
4	17.0 - 84.0	23.3	41	72	1.20 (0.58 - 2.49)	0.95 (0.37 - 2.47)
PentaCBs						
1	3.6 - 15.9	11.4	34	68	1.00 (referent)	1.00 (referent)
2	16.0 - 23.9	19.3	49	71	1.44 (0.79 - 2.64)	0.91 (0.57 - 1.47)
3	24.0 - 35.9	29.4	32	79	0.81 (0.43 - 1.54)	0.68 (0.40 - 1.14)
4	36.0 - 210.0	51.5	37	67	1.09 (0.54 - 2.22)	0.76 (0.45 - 1.31)
HexaCBs						
1	13.0 - 63.9	47.1	39	68	1.00 (referent)	1.00 (referent)
2	64.0 - 88.9	75.0	43	68	1.08 (0.60 - 1.95)	1.02 (0.48 - 2.19)
3	89.0 - 129.9	105.0	37	72	0.81 (0.43 - 1.51)	0.80 (0.37 - 1.72)
4	130.0 - 740.0	171.5	33	77	0.61 (0.31 - 1.18)	0.70 (0.29 - 1.71)
HeptaCBs						
1	6.5 - 37.9	28.0	43	69	1.00 (referent)	1.00 (referent)
2	38.0 - 52.9	45.1	44	62	1.03 (0.56 - 1.90)	1.40 (0.64 - 3.07)
3	53.0 - 72.9	61.4	39	74	0.72 (0.38 - 1.34)	0.80 (0.36 - 1.79)
4	73.0 - 410.0	98.5	26	80	0.40 (0.20 - 0.81)	0.49 (0.19 - 1.26)
OctaCBs						
1	1.2 - 8.8	6.2	42	69	1.00 (referent)	1.00 (referent)
2	8.9 - 11.9	10.2	40	63	1.00 (0.55 - 1.81)	1.77 (0.80 - 3.94)
3	12.0 - 15.9	13.4	35	71	0.70 (0.37 - 1.34)	0.98 (0.43 - 2.25)
4	16.0 - 94.0	21.3	35	82	0.58 (0.30 - 1.12)	1.07 (0.44 - 2.60)
NonaCBs						
1	N.D. - 1.1	0.9	39	58	1.00 (referent)	1.00 (referent)
2	1.2 - 1.6	1.4	44	74	0.75 (0.40 - 1.41)	0.92 (0.42 - 2.03)
3	1.7 - 2.2	1.9	36	79	0.51 (0.26 - 0.99)	0.74 (0.31 - 1.78)
4	2.3 - 14.0	3.1	33	74	0.51 (0.25 - 1.02)	0.83 (0.34 - 2.04)
DecaCBs						
1	N.D. - 0.57	0.45	47	62	1.00 (referent)	1.00 (referent)
2	0.58 - 0.81	0.70	40	72	0.61 (0.34 - 1.11)	0.83 (0.38 - 1.79)
3	0.82 - 1.0	0.92	30	66	0.47 (0.25 - 0.91)	0.69 (0.29 - 1.63)
4	1.1 - 6.2	1.42	35	85	0.41 (0.22 - 0.78)	0.79 (0.33 - 1.88)
Total PCBs						
1	26 - 139	101	35	65	1.00 (referent)	1.00 (referent)
2	140 - 189	160	44	68	1.12 (0.61 - 2.07)	0.92 (0.42 - 2.01)
3	190 - 269	225	37	77	0.81 (0.41 - 1.56)	0.77 (0.34 - 1.74)
4	270 - 1600	365	36	75	0.74 (0.37 - 1.50)	0.75 (0.29 - 1.92)

Multivariate OR were adjusted for education (junior high school or less, high school, or college/university or higher), BMI in kg/m² (<25.0 or ≥ 25.0), smoking status (never smokers, ex-smokers, or current smokers), age at menarche in years (<13 or ≥13), number of pregnancies (none, 1, 2, 3, or ≥4), use of oral contraceptives (never users or ever users), menopausal status (premenopause or postmenopause), past history of diabetes mellitus (absence or presence), and total calorie intake in kcal (continuous variables).

Table 5. Odds ratio (OR) of EEA according to quartile of serum HCB and DDT-related compounds; 152 cases and 285 controls

Compound	Organochlorine concentration		Cases	Controls	Crude OR (95% CI)	Multivariate adjusted OR (95% CI)
	Range (ng/ml)	Mean (ng/ml)				
HCB						
1	N.D.	-	44	95	1.00 (referent)	1.00 (referent)
2	0.006 - 0.093	0.058	30	71	0.92 (0.51 - 1.63)	1.03 (0.50 - 2.15)
3	0.094 - 0.243	0.150	41	57	1.74 (0.95 - 3.19)	1.89 (0.89 - 4.04)
4	0.244 - 15.100	0.784	37	62	1.47 (0.69 - 3.13)	1.92 (0.76 - 4.85)
p,p'-DDT						
1	N.D. - 0.679	0.318	42	70	1.00 (referent)	1.00 (referent)
2	0.680 - 2.0085	1.329	38	71	0.84 (0.35 - 1.98)	0.83 (0.26 - 2.64)
3	2.086 - 4.306	2.989	38	70	0.82 (0.32 - 2.11)	0.75 (0.22 - 2.54)
4	4.307 - 47.094	8.344	34	74	0.64 (0.24 - 1.74)	0.69 (0.19 - 2.49)
p,p'-DDE						
1	N.D. - 0.114	0.064	31	78	1.00 (referent)	1.00 (referent)
2	0.115 - 0.457	0.238	55	89	1.59 (0.92 - 2.77)	1.43 (0.72 - 2.84)
3	0.458 - 2.639	1.192	34	75	1.37 (0.68 - 2.77)	1.05 (0.44 - 2.51)
4	2.640 - 30.400	7.767	32	43	2.67 (0.98 - 7.31)	1.91 (0.55 - 6.64)

Multivariate OR were adjusted for education (junior high school or less, high school, or college/university or higher), BMI in kg/m² (<25.0 or ≥ 25.0), smoking status (never smokers, ex-smokers, or current smokers), age at menarche in years (<13 or ≥13), number of pregnancies (none, 1, 2, 3, or ≥4), use of oral contraceptives (never users or ever users), menopausal status (premenopause or postmenopause), past history of diabetes mellitus (absence or presence), and total calorie intake in kcal (continuous variables).

緑茶摂取と子宮類内膜腺がん罹患リスクに関する症例対照研究

研究協力者 角田雪香 (東北大学大学院医学系研究科婦人科学大学院)
分担研究者 永瀬 智 (東北大学大学院医学系研究科婦人科学助教)
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)
分担研究者 新倉 仁 (東北大学大学院医学系研究科婦人科学講師)
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

これまで、緑茶摂取と子宮内膜がんリスクの関連が示唆されてきたが、未だ結論は得られていない。この研究は、緑茶摂取と子宮類内膜腺がん(endometrial endometrioid adenocarcinoma; EEA)の関連について日本における症例対照研究を用いて検討した。症例は152人のEEAと診断された80歳以下の患者158人、対照は各症例に年齢と居住地域をマッチさせた一般女性285人とした。症例および対照は、身長、体重、喫煙歴、妊娠歴、疾患既往歴など、生活習慣に関する約50項目におよぶ調査票と、141品目の食物摂取頻度調査表(FFQ)に回答した。条件付き多変量ロジスティック回帰分析により、緑茶摂取とEEA罹患リスクを解析した。緑茶摂取頻度を4分位にし、最も頻度の少ない群「4杯/週以下」を基準にした場合、「5-6杯/週から1杯/日」群では0.82(95% CI: 0.41-1.63)、「2-3杯/日」群では0.70(0.35-1.40)、「4杯/日以上」群では0.36(CI: 0.16-0.79)であった(P trend=0.036)。さらに、子宮内膜がんのリスクと考えられる生活関連項目、生殖関連項目についてそれぞれ層別化解析を行ったところ、緑茶摂取最小4分位群(4杯/週以下)を基準とした時、最大4分位群(4杯/日以上)においてはそれぞれの層でも一致して負の関連を認めた。今回の症例対照研究にて、緑茶摂取はEEAの罹患リスクと負の量-反応関係が示された。緑茶摂取がEEA罹患の予防因子となる可能性が示唆された。

A. 研究背景

2002年の「世界がん統計: Global Cancer Statistics」によると、全世界の子宮体がん罹患例は約199,000例(女性の全がん罹患数に占める割合の3.9%)である。子宮体がん罹患率は地域格差が大きく、年齢調整罹患率(10万対)は、北アメリカで22.0、ヨーロッパで11.8から12.5と高く、日本を含む東南アジア及びアフリカで3.5以下と低い(1, 2)。子宮体がん

のうち90%は子宮内膜がんが占める(2)。近年、日本を含むアジア・太平洋地域での子宮内膜がん罹患率は増加傾向を示しており(3)、日本においては、1975年の年齢調整罹患率(10万対)は1.4であったのに対し、2001年では6.2である(4)。また、アメリカへ移民した日本人や中国人では子宮内膜がん罹患率が高いという報告もある(5)。このことから、子宮内膜がんのリスク要因が人種・遺伝的な問題

のみならず、食事や生活習慣、生活環境に関連することが示唆される。

これまでの先行研究において、子宮内膜がん罹患リスクを上昇させる要因として、加齢、エストロゲン補充療法、肥満、糖尿病、長期の月経年数、未出産、乳がん既往歴、タモキシフェン使用、遺伝性非腺腫性大腸がん、母親の子宮内膜がん家族歴が挙げられている(6-8)。また、子宮内膜がん罹患リスクを低下させる要因として、多産、経口避妊薬使用、植物エストロゲン摂取、喫煙が挙げられている(7)。

一方、お茶は水に次いで世界で最も飲用されている飲料物であり、その医学的効能は古くから経験的に知られてきた。お茶は *Camellia sinensis* を起源とする葉より抽出され、作る工程の違いから紅茶、緑茶、ウーロン茶の3種類がある。茶ポリフェノールとして知られるカテキンは、他の2つのお茶と違い、発酵させないで作られる緑茶に多く含まれ(9)、抗がん作用の可能性が広く研究されてきた(10-12)。しかし、*in vitro* での実験や動物実験からは、がんを抑制する *evidence* が多く報告されているにもかかわらず、ヒトにおける緑茶摂取とがん予防との関連は明確ではない。我々の前向きコホート研究では緑茶摂取と胃(13, 14)、大腸(15)、前立腺(16)、乳房(17)罹患リスクとの間に有意な関連はなかった。しかし、他の集団においては、関連があるといった報告もあり、緑茶摂取と各臓器のがんリスクの関連について結論を出すにはさらに十分な検討が必要である(18)。

緑茶摂取と子宮内膜がんに関する研究は、3件報告されており、3件とも症例対照研究であった。そのうち2件においては、緑茶を摂取する者は摂取しない者に比べて子宮内膜がん罹患リスクの低下が示されたが(19, 20)、1件は関連なし(21)と報告しており一致した結果にはな

っていない。先行研究の限界として、子宮内膜がんの原因は組織型により異なると考えられるが、これまでの研究ではすべての組織型を区別せずに扱っていること(19-21)、緑茶摂取者の摂取の有無はあるが摂取頻度が分からないこと(19, 20)、対照が外来患者でありセレクションバイアスがあること(21)などが挙げられる。

本研究の目的は、日本における症例対照研究により、緑茶摂取と子宮内膜がんの関連を明らかにすることである。先行研究に比べて、本研究は、(1)症例を子宮内膜がんの主要な組織型である類内膜腺がん(endometrial endometrioid adenocarcinoma; EEA)に限定することで、よりhomogenousな集団で検討する、(2)一般住民をベースとした対照を設定する、(3)子宮内膜がんリスクがあると報告されている生殖関連項目及び生活関連項目を考慮するという *strength* を有している。

B. 対象と方法

1. 研究デザイン

本研究は症例-対照研究であり以下の基準に合った者を症例とした。(1)東北大学病院において2002年11月から2007年3月末までに子宮体がんと診断されて子宮全摘出手術を受けた者、及び宮城県立がんセンターで2005年6月から2006年6月末までに子宮体がんと診断されて子宮全摘出手術を受けた者、(2)それらのがんは、術前に組織学的にEEAと診断された者、(3)80歳未満で、宮城県に在住する者。

この間に240人が上記の基準を満たしていた。そのうち201人より参加の同意を得、手術治療の前に質問表に回答してもらった。手術後の子宮摘出標本にてEEA以外の組織型であると診断が確定された者33人、質問表の記入が不十分

であった者 2 人、がん既往歴があった者 8 人、対照が不十分であった者 6 人を除外して、最終的に 152 人の症例が解析の対象者となった。

対照は、宮城県内の 2 つの検診施設 (SS30 健診クリニック、東北公済病院健康医学センター) でがん検診を受診した者より選択した。がん検診 (cancer screening program) とは、上部消化管検査、便潜血検査、マンモグラフィ、子宮頸部細胞診検査、経膈超音波が含まれている。もし、経膈超音波にて子宮内膜の肥厚や問診上で不正性器出血があった場合は、子宮内膜の細胞診検査も施行した。症例の登録より 6 ヶ月以内に、特に自覚症状を有さず、過去にがんと診断されたことがない者の中から、症例に対して年齢 (± 5 歳) と居住地 (県北部地域、仙台市内、県南部地域) をマッチした者が対照となった。上記に該当する者のうち 88% から同意を得、133 症例に対し 2 人の対照を、19 症例に対し 1 人の対照をマッチさせ、合計 285 対照が解析の対象となった。このがん検診にて子宮体がんと診断されていなかった者から対照を選定した。

本研究は、東北大学大学院医学系研究科倫理委員会の承諾を得ている。また、研究参加者に対して、本研究内容に関する説明が行われ、文書による研究参加への同意が得られている。本研究の説明と同意書の取得に関して、子宮体がん症例については入院時に婦人科医師により行われ、対照ではがん検診受診時に熟練した看護師によって行われた。

2. 調査項目

本研究では、症例及び対照に対して自己記入式調査票を配布した。症例では入院期間中に回収され、対照では後日郵送によって回収された。両調査票の記入不備については、研究アシスタント

(看護師) が電話調査による聞き取りを行った。

調査の内容は以下のとおりである。基本特性として、生年月日、身長、体重、居住地、職業、教育歴、糖尿病既往歴、生殖関連項目として、初経年齢、妊娠回数、経口避妊薬使用歴、閉経の有無が含まれている。生活習慣として、喫煙や食物摂取、飲料摂取などの質問が含まれている。

本食物摂取頻度調査票は 141 品目の食品や飲料に関して、5 年前を思い出し、その時の 1 年間の平均的な摂取頻度及び摂取量を評価するものである。緑茶摂取に関する項目は、「飲まない (週 1 杯未満)」「週 1-2 杯」「週 3-4 杯」「週 5-6 杯」「毎日 1 杯」「毎日 2-3 杯」「毎日 4-6 杯」「毎日 7-9 杯」「毎日 10 杯以上」の 9 つの回答項目から選択するものである。本調査票の信頼性及び妥当性は既に確認されている(22, 23)。

3. 統計解析

緑茶摂取頻度について、本解析対象者数が均等になるよう、「4 杯/週以下」群、「5-6 杯/週から 1 杯/日」群、「2-3 杯/日」群、「4 杯/日以上」群の 4 群に分類した。まず、EEA 罹患リスクの交絡要因となる可能性がある基本特性及び生活習慣について条件付きロジスティック回帰分析を行い、それらの変数における EEA 罹患リスク (オッズ比) を検討した。次に、最小緑茶摂取群に対する他の群の EEA 罹患リスク (オッズ比) を算出した。傾向を示す P 値 (liner trend) は、緑茶摂取頻度を連続変数として用いた。解析には SAS version 9.1 統計解析ソフトウェアパッケージにおける SAS PHREG procedure (SAS Institute, Cary, NC) を使用した。

共変量は先行研究を参考に、以下のものとした。教育歴 (中学卒業以下、高校卒業、短大/大学卒業以上)、Body Mass Index (kg/m^2) (<25.0 , >25.0)、喫煙

習慣(非喫煙者、過去喫煙者、現喫煙者)、初経年齢(<13歳、>13歳)、妊娠回数(なし、1、2、3、>4回以上)、経口避妊薬の使用(あり、なし)、糖尿病の既往(なし、あり)、総エネルギー摂取量(kcal)(連続変数)、コーヒー摂取頻度(4杯/週以下、5-6杯/週から1杯/日、2杯/日以上)。

また、二次的な解析として、緑茶摂取頻度を、本解析対象者数が均等になるよう5分位に分類した解析を行った。

また、緑茶摂取と EEA 罹患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。P 値は両側検定により行い、有意水準は $P < 0.05$ とした。

C. 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 54.3 歳(±10.3 歳)、対照群で 53.3 歳(±9.4 歳)であった(t 検定: $P = 0.31$)。また、症例群は対照群に比して、肥満者(BMI>25.0)、低学歴者、糖尿病既往者、コーヒー低摂取者でオッズ比が有意に高かった。これらの結果は先行研究の報告とも一致していた。その他の変数は、両群間に有意なオッズ比は示されなかった(Table 1)。

緑茶摂取頻度と EEA 罹患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(95%信頼区間)は、最も頻度の少ない群「4杯/週以下」を基準にした場合、「5-6杯/週から1杯/日」群では 0.85 (0.49-1.45)、「2-3杯/日」群では 0.60 (0.35-1.03)、「4杯/日以上」群では 0.51 (0.28-0.92)であった(P trend=0.017)。さらに、多変量解析では、最も頻度の少ない群「4杯/週以下」を基準にした場合、「5-6杯/週から1杯/日」群では 0.82 (0.41-1.63)、「2-3杯/日」群では 0.70 (0.35-1.40)、「4杯/日

以上」群では 0.36 (0.16-0.79)であった(P trend=0.036)(Table 2)。また、二次的な解析として、緑茶摂取頻度を5分位に分類した時も同様の結果を示した。最も緑茶摂取頻度の少ない群「2杯/週以下」を基準にした時、「3-6杯/週」群では 0.85 (0.35-2.06)、「1杯/日」群では 0.81 (0.36-1.81)、「2-3杯/日」群では 0.68 (0.32-1.44)、「4杯/日以上」群では 0.35 (0.15-0.81)であった(P trend=0.036)。

緑茶摂取に関して、年齢(<55歳、>55歳)、教育歴(高校卒業以下、短大/大学卒業以上)、BMI(kg/m²)(<25.0、>25.0)、喫煙(非喫煙者、過去・現在喫煙者)、妊娠回数(なし、1または2回、3回以上)、経口避妊薬の使用(あり、なし)、初経年齢(<13歳、>13歳)、閉経状況(閉経前、閉経後)、糖尿病既往歴(なし、あり)、コーヒー摂取頻度(4杯/週以下、5-6杯/週から1杯/日、2杯/日以上)、総カロリー摂取量(<1451.27kcal、>1451.27kcal)のそれぞれで層別化解析を行った(Table 3)。緑茶摂取最小4分位群(4杯/週以下)を基準とした時、緑茶摂取最大4分位群(4杯/日以上)においてはそれぞれどの層でも一致して負の関連を認めた(オッズ比は 0.07 [妊娠回数3回以上群及び初経年齢13歳以上群]から 0.91 [喫煙経験有り群])。ただし、経口避妊薬と、糖尿病既往に関しては人数が少なかったため解析に限度があった。

D. 考察

本研究は日本人を対象に緑茶摂取と EEA 罹患リスクの関連を症例対照研究デザインにて検討した。緑茶摂取頻度を4分位にした時、緑茶摂取頻度が増すほど EEA 罹患リスクが有意に低下するといった量-反応関係が示され、緑茶摂取が EEA 罹患リスクの低下と関連する可能性が示唆された。この関連は緑茶摂取頻度を5分位にしても同様であった。また、

年齢、教育歴、BMI、喫煙状況、妊娠回数、経口避妊薬の使用、初経年齢、閉経状況、糖尿病既往歴、コーヒー摂取頻度、総カロリー摂取の各層別化に関わらず、緑茶最小摂取群(4杯/週以下)に比し最大摂取群(4杯/日以上)においてはどの層でも一致してリスク低下が認められた。

我々の知る限りでは、緑茶摂取と子宮内膜がんについての先行研究は3件で、中国と日本からの報告である。Gaoらは995人の子宮内膜がんを症例とし、これに年齢をfrequency-matchedさせた対照1087人より症例対照研究を行った。緑茶を摂取しない者に比較して、緑茶を摂取する者はオッズ比0.76(95% CI: 0.60-0.95)であった。彼らは、緑茶摂取は子宮内膜がんリスクと弱いながらも負の関連傾向を示し、これは閉経前の女性に限定されるかもしれないと結論している(19)。その後同じShanghai Endometrial Cancer StudyよりXuらは、1204人の子宮内膜がん症例に年齢をマッチした一般住民を対照にした症例対照研究において、primarily green tea(茶の中で主に緑茶を摂取する)摂取者は摂取しない群に比してオッズ比0.8(95% CI: 0.6-0.9)でリスク低下を示した(20)。一方、Hiroseらは229人の子宮内膜がん症例と、がんの既往のない外来受診者女性12,425人を対照とした症例対照研究にて、日本茶(Japanese tea)を1日7杯以上摂取する群では、1日1杯未満摂取者(occasional or non-drinker)に対してオッズ比1.33(95% CI: 0.75-2.35)で、関連はなかったと報告している(21)。

我々の研究の長所として以下の点が挙げられる。(1)症例をEEAに限定したことで、homogenousな集団での検討を行った。EEAは子宮内膜がんの約80%を占め、子宮内膜がんの代表的な組織型である。そして、EEAの多くは、子宮内

膜がんのpathogenic(病原性)による分類のType1に属している。Type1とは、morphological(形態学的)、biochemical(生化学的)な観点からtype2とは異なり、子宮内膜増殖症が前駆病変であり、エストロゲン、肥満、糖尿病に関係し、その治療法や予後に関してもType2とは異なる(24-26)。(2)我々は「飲まない(週1杯未満)」から「毎日10杯以上」までの9つのカテゴリーにおける緑茶摂取頻度の回答を4分位や5分位にして検討し、その結果、量-反応関係を伴ってEEA罹患リスクの低下を認めた。一方、Gaoら、Xuらは緑茶そのものの摂取量に関しての検討は行っていない。(3)我々の対照はがん検診に来た自覚症状を有さない一般住民とした。一方Hiroseらは対照を外來患者としており、よりセレクションバイアスがあると思われる。(4)本研究対象者において、基本特性、生活関連項目における子宮内膜がんリスク要因が、先行研究で既に報告されている結果と一致しており、対象者の選定は適切だったと考える。

一方、我々の研究の限界としては以下が挙げられる。(1)本研究ではEEA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子宮内膜がんの者に対して本研究は一般化できない。(2)対照をがん検診に来た人から選んでいるため、セレクションバイアスとして、対照は一般女性よりも健康志向の強い集団である可能性がある。(3)EEA罹患リスクと関連するホルモン補充療法の有無を調査していない。しかし、わが国におけるホルモン補充療法の普及率は約2%であるため(27)、ホルモン補充療法を考慮した場合でも本研究の影響は少ないものと思われる。(4)本研究は症例対照研究であるため、リコールバイアスが生じ、因果関係が不明であったり、緑茶摂取に関する記憶の間違いの可能性がある。

これまで、我々が行った前向き研究において、緑茶摂取は胃がん(13, 14)・大腸がん(15)・前立腺がん(16)・乳がん(17)の各がん罹患リスクと関連しなかった。一般的に、症例対照研究のような後ろ向き研究デザインよりも、前向き研究デザインの方がより evidence level の高いデザインである。一方、症例対照研究デザインでは、子宮体がんのような稀な疾患(日本での年齢調整罹患率[10 万対]は 6.2 [2001 年])を比較的短時間で集めて検討できる利点がある。しかし、このデザインでは 5 年前の摂取状況を思い出し回答させるというためにリコールバイアスや、対照群の選定にバイアスが生じることがあり、これらデザイン上の限界のために、症例対照研究から得られる知見の解釈は慎重でなければならない。

今回、症例対照研究において、緑茶摂取は EEA 罹患リスクの低下を示し、さらに量-反応関係を示した。この結果は今後、緑茶摂取と子宮内膜がんにおける前向きデザインでの研究を含め、さらなる検討が必要である。

参考文献

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55(2):74-108.
2. Sankaranarayanan R, Ferlay J. Worldwide burden of gynaecological cancer: the size of the problem. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2006;20(2):207-25.
3. National Cancer Institute. A Snapshot of Endometrial Cancer. URL: <http://planning.cancer.gov/disease/snapshts.shtml> (Accessed: 2nd February 2008).
4. National Cancer Center, Japan. Center for Cancer Control and Information Services. URL: <http://ganjoho.ncc.go.jp/professional/statistics/statistics.html> (Accessed: 2nd February 2008).
5. Liao CK, Rosenblatt KA, Schwartz SM, Weiss NS. Endometrial cancer in Asian migrants to the United States and their descendants. *Cancer Causes Control* 2003;14(4):357-60.
6. Levi F, Franceschi S, Negri E, La Vecchia C. Dietary factors and the risk of endometrial cancer. *Cancer* 1993;71(11):3575-81.
7. Amant F, Moerman P, Neven P, Timmerman D, Van Limbergen E, Vergote I. Endometrial cancer. *Lancet* 2005;366(9484):491-505.
8. Hemminki K, Bermejo JL, Granstrom C. Endometrial cancer: population attributable risks from reproductive, familial and socioeconomic factors. *Eur J Cancer* 2005;41(14):2155-9.
9. Graham HN. Green tea composition, consumption, and polyphenol chemistry. *Prev Med* 1992;21(3):334-50.
10. Frei B, Higdon JV. Antioxidant activity of tea polyphenols in vivo: evidence from animal studies. *J Nutr* 2003;133(10):3275S-84S.
11. Cooper R, Morre DJ, Morre DM. Medicinal benefits of green tea: part II. review of anticancer properties. *J Altern Complement Med* 2005;11(4):639-52.
12. Zaveri NT. Green tea and its polyphenolic catechins: medicinal uses in cancer and noncancer applications. *Life Sci* 2006;78(18):2073-80.
13. Tsubono Y, Nishino Y, Komatsu S, Hsieh CC, Kanemura S, Tsuji I, et al. Green tea and the risk of gastric cancer in Japan. *N Engl J Med* 2001;344(9):632-6.
14. Koizumi Y, Tsubono Y, Nakaya N, Nishino Y, Shibuya D, Matsuoka H, et al. No association between green tea and the risk of gastric cancer: pooled analysis of two prospective studies in

- Japan. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003;12(5):472-3.
15. Suzuki Y, Tsubono Y, Nakaya N, Koizumi Y, Shibuya D, Tsuji I. Green tea and the risk of colorectal cancer: pooled analysis of two prospective studies in Japan. *J Epidemiol* 2005;15(4):118-24.
 16. Kikuchi N, Ohmori K, Shimazu T, Nakaya N, Kuriyama S, Nishino Y, et al. No association between green tea and prostate cancer risk in Japanese men: the Ohsaki Cohort Study. *Br J Cancer* 2006;95(3):371-3.
 17. Suzuki Y, Tsubono Y, Nakaya N, Koizumi Y, Tsuji I. Green tea and the risk of breast cancer: pooled analysis of two prospective studies in Japan. *Br J Cancer* 2004;90(7):1361-3.
 18. Yang CS, Lambert JD, Ju J, Lu G, Sang S. Tea and cancer prevention: molecular mechanisms and human relevance. *Toxicol Appl Pharmacol* 2007;224(3):265-73.
 19. Gao J, Xiang YB, Xu WH, Shao CX, Ruan ZX, Cheng JR, et al. Green tea consumption and the risk of endometrial cancer: a population-based case-control study in urban Shanghai. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2005;26(5):323-7.
 20. Xu WH, Dai Q, Xiang YB, Long JR, Ruan ZX, Cheng JR, et al. Interaction of soy food and tea consumption with CYP19A1 genetic polymorphisms in the development of endometrial cancer. *Am J Epidemiol* 2007;166(12):1420-30.
 21. Hirose K, Niwa Y, Wakai K, Matsuo K, Nakanishi T, Tajima K. Coffee consumption and the risk of endometrial cancer: Evidence from a case-control study of female hormone-related cancers in Japan. *Cancer Sci* 2007;98(3):411-5.
 22. Tsubono Y, Ogawa K, Watanabe Y, Nishino Y, Tsuji I, Watanabe T, et al. Food frequency questionnaire and a screening test. *Nutr Cancer* 2001;39(1):78-84.
 23. Ogawa K, Tsubono Y, Nishino Y, Watanabe Y, Ohkubo T, Watanabe T, et al. Validation of a food-frequency questionnaire for cohort studies in rural Japan. *Public Health Nutr* 2003;6(2):147-57.
 24. Deligdisch L, Holinka CF. Endometrial carcinoma: two diseases? *Cancer Detect Prev* 1987;10(3-4):237-46.
 25. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1983;15(1):10-7.
 26. Christopher P. Crum KRL, editor. *Diagnostic Gynecologic and Obstetric PATHOLOGY*. Philadelphia: ELSEVIER SAUNDERS; 2006.
 27. Ohta H, Makita K. *Horumon hojyu ryouhou. Sanhujinka no jissai* 2000;49:1669-1676.

Table 1. Odds ratios (OR) and 95 percent confidence intervals (CI) for risk of EEA according to demographic and biomedical variables.

	Cases (n=152)	Controls (n=285)	Multivariate adjusted OR (95%CI)
Education			
Junior high school or less	23	12	7.71 (2.60 - 22.85)
High school	66	138	1.32 (0.76 - 2.28)
College/university or high	58	132	1.00 (referent)
Body mass index (kg/m ²)			
<25.0	79	229	1.00 (referent)
≥25.0	73	53	3.56 (2.01 - 6.28)
Smoking status			
Never smokers	128	243	1.00 (referent)
Ex-smokers	11	16	2.55 (0.90 - 7.24)
Current smokers	12	23	0.86 (0.36 - 2.08)
Age at menarche in years			
<13	100	179	0.83 (0.46 - 1.49)
≥13	51	103	1.00 (referent)
No. of pregnancies			
None	26	43	1.00 (referent)
1	14	27	1.06 (0.36 - 3.07)
2	50	85	1.08 (0.47 - 2.47)
3	36	76	0.82 (0.35 - 1.91)
≥4	25	52	0.81 (0.32 - 2.09)
Use of oral contraceptives			
Never	143	263	1.00 (referent)
Ever	7	20	0.64 (0.21 - 1.96)
Menopausal status			
Premenopause	48	101	1.00 (referent)
Postmenopause	102	183	0.95 (0.41 - 2.20)
Past histories of diabetes mellitus			
Absence	123	272	1.00 (referent)
Presence	21	6	6.95 (1.99 - 24.23)
Total calorie intake			
continuous variables	152	285	1.00 (1.00 - 1.00)
Coffee consumption			
4 times or less/week	67	77	1.00 (referent)
5 to 6 times/week - 1 cup/day	35	85	0.40 (0.20 - 0.79)
2 cups or more/day	50	123	0.37 (0.20 - 0.70)

Multivariate OR were adjusted for every confounding factors in the table. Missing data was categorized unknown group.

Table 2. Odds ratio (OR) of EEA according to quartile of green tea consumption (152 cases and 285 controls)

Green tea consumption	4 times / week or less	5 to 6 times / week - 1 cup / day	2 to 3 cups / day	4 cups / day or more	P for trend
No. of cases / controls	52/71	37/60	34/80	29/74	
Crude OR (95% CI)	1.00 (referent)	0.85 (0.49 - 1.45)	0.60 (0.35 - 1.03)	0.51 (0.28 - 0.92)	0.017
Multivariate adjusted OR (95% CI)	1.00 (referent)	0.82 (0.41 - 1.63)	0.70 (0.35 - 1.40)	0.36 (0.16 - 0.79)	0.036

Multivariate OR were adjusted for BMI in kg/m² (<25.0 or ≥25.0), education (junior high school or less, high school, or college/university or higher), age at menarche in years (<13 or ≥13), number of pregnancies (none, 1, 2, 3, or ≥4), use of oral contraceptives (never users or ever users), menopausal status (premenopause or postmenopause), past history of diabetes mellitus (absence or presence), smoking status (never smokers, ex-smokers, or current smokers), total calorie intake in kcal (continuous variables), and frequency of coffee consumption (4 times/week or less, 5 to 6 times/week-1cup/day, or 2 cups/day or more).

Table 3. Multivariate odds ratio (OR) of EE/A according to green tea consumption stratified by potential confounders (152 cases and 285 controls)

	Green tea consumption				P for trend
	4 times / week or less	5 to 6 times / week - 1 cup / day	2 to 3 cups / day	4 cups / day or more	
Age					
<55 (70 cases/146 controls)	OR (95% CI)	1.36 (0.53 - 3.54)	0.67 (0.26 - 1.73)	0.34 (0.10 - 1.14)	0.15
≥55 (82/139)	OR (95% CI)	0.47 (0.18 - 1.24)	0.73 (0.29 - 1.85)	0.23 (0.08 - 0.62)	0.009
Education					
High school or less (89/150)	OR (95% CI)	0.77 (0.33 - 1.79)	0.65 (0.28 - 1.50)	0.29 (0.11 - 0.76)	0.011
College / university or high (58/132)	OR (95% CI)	0.81 (0.30 - 2.24)	0.56 (0.20 - 1.55)	0.39 (0.12 - 1.27)	0.17
Body mass index (kg/m²)					
<25.0 (79/229)	OR (95% CI)	1.49 (0.66 - 3.34)	0.78 (0.36 - 1.72)	0.46 (0.18 - 1.13)	0.17
≥25.0 (73/53)	OR (95% CI)	0.28 (0.08 - 1.03)	0.45 (0.11 - 1.80)	0.16 (0.04 - 0.66)	0.018
Smoking status					
Never smokers (128/243)	OR (95% CI)	0.90 (0.45 - 1.81)	0.70 (0.36 - 1.38)	0.42 (0.20 - 0.87)	0.037
Current or ex-smokers (23/39)	OR (95% CI)	2.00 (0.15 - 26.47)	3.79 (0.25 - 57.02)	0.91 (0.05 - 17.68)	0.77
Number of pregnancies					
Never (26/43)	OR (95% CI)	0.23 (0.01 - 6.00)	0.79 (0.08 - 8.10)	0.16 (0.01 - 4.37)	0.66
1 or 2 (64/112)	OR (95% CI)	1.07 (0.40 - 2.86)	0.85 (0.31 - 2.33)	0.62 (0.21 - 1.80)	0.37
>3 (61/128)	OR (95% CI)	0.55 (0.19 - 1.62)	0.72 (0.27 - 1.92)	0.07 (0.02 - 0.33)	0.003
Use of oral contraceptives					
Never users (143/263)	OR (95% CI)	1.01 (0.53 - 1.94)	0.85 (0.45 - 1.61)	0.46 (0.23 - 0.93)	0.07
Ever users (7/20)	OR (95% CI)	Not applicable	Not applicable	Not applicable	0.98
Age at menarche					
<13 (100/179)	OR (95% CI)	0.85 (0.39 - 1.86)	0.63 (0.30 - 1.36)	0.67 (0.29 - 1.58)	0.26
≥13 (51/103)	OR (95% CI)	0.70 (0.20 - 2.50)	1.81 (0.50 - 6.58)	0.07 (0.01 - 0.33)	0.010
Menopausal status					
Premenopause (48/101)	OR (95% CI)	0.59 (0.17 - 2.05)	0.53 (0.16 - 1.75)	0.49 (0.12 - 2.03)	0.20
Postmenopause (102/183)	OR (95% CI)	0.75 (0.33 - 1.72)	0.79 (0.35 - 1.79)	0.23 (0.09 - 0.56)	0.006
Past history of diabetes mellitus					
Absence (123/272)	OR (95% CI)	0.95 (0.50 - 1.81)	0.75 (0.40 - 1.42)	0.40 (0.19 - 0.82)	0.030
Presence (21/6)	OR (95% CI)	Not applicable	Not applicable	Not applicable	0.99
Frequency of coffee consumption					
4 times/week or less (67/77)	OR (95% CI)	0.61 (0.17 - 2.22)	0.85 (0.24 - 3.00)	0.29 (0.08 - 1.13)	0.13
5 to 6 times/week - 1 cup/day (35/85)	OR (95% CI)	0.45 (0.12 - 1.72)	0.33 (0.08 - 1.41)	0.13 (0.03 - 0.64)	0.012
2 cups/day or more (50/123)	OR (95% CI)	1.05 (0.36 - 3.07)	1.00 (0.38 - 2.69)	0.47 (0.13 - 1.74)	0.45
Total calorie intake in kcal					
<1451.27 (68/150)	OR (95% CI)	1.13 (0.41 - 3.14)	1.42 (0.54 - 3.74)	0.16 (0.04 - 0.59)	0.11
≥1451.27 (84/135)	OR (95% CI)	0.45 (0.17 - 1.20)	0.23 (0.08 - 0.61)	0.26 (0.10 - 0.69)	0.004

Multivariate OR were adjusted for age (continuous variables), residence (northern area, central area, or southern area), education (junior high school or less, high school, or college/university or higher), BMI in kg/m² (<25.0 or ≥25.0), smoking status (never smokers, ex-smokers, or current smokers), age at menarche in years (<13 or ≥13), number of pregnancies (none, 1, 2, 3, or ≥4), use of oral contraceptives (never users or ever users), menopausal status (premenopause or postmenopause), past history of diabetes mellitus (absence or presence), total calorie intake in kcal (continuous variables), and frequency of coffee consumption (4 times/week or less, 5 to 6 times/week-1cup/day, or 2 cups/day or more)

メタボリック症候群関連因子と子宮体がん発症リスクに関する 症例対照研究

分担研究者 伊藤 潔 (東北大学大学院医学系研究科婦人科学准教授)
分担研究者 永瀬 智 (東北大学大学院医学系研究科婦人科学助教)
研究協力者 角田雪香 (東北大学大学院医学系研究科婦人科学大学院)
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)

研究要旨

子宮体がんの発症危険因子に関して、日本人を対象とした、メタボリックシンドロームとの関連という視点からの研究はなされていない。そこで本研究では、日本での症例対照研究で、子宮体がんの大部分を占める類内膜腺がんに限定して、メタボリック症候群構成関連因子である肥満、高血圧、糖尿病とその合併形態が、どのように子宮体がん発症の危険に関わっているか、に焦点を当てた検討を行った。症例は類内膜腺がん163例とした。対照は、症例1名に対して2名を、年齢と居住地域でマッチングさせ、312名を登録した。

基本特性、生活習慣、生殖関連項目を補正した多変量解析では、肥満、高血圧、糖尿病の3者はいずれも独立した子宮体がんの発症危険因子であった。

ついで、肥満、高血圧と糖尿病の有無からみた発症危険率を比較した。肥満がない症例では、糖尿病の有無による発症危険率の有意な差は見られないのに対し、肥満がある症例では、糖尿病群はそうでない群に比して9.18倍の発症危険率であった。また、高血圧がない症例では、糖尿病の有無による発症危険率の有意な差は見られないのに対し、高血圧がある症例では、糖尿病群はそうでない群に比して20.97倍の発症危険率であった。また、肥満、糖尿病、高血圧のいずれかをいくつか合併しているかと子宮体がん発症危険率の比較では、何も合併していない症例に比べて、いずれか一つをもっているものの発症危険率は2.61倍、いずれか二つ以上を合併しているものの発症危険率は7.60倍であった。すなわち、肥満、糖尿病、高血圧は単独でもリスク因子として重要であるが、複数を合併した場合は、さらに危険率が上昇することが今回、本邦では初めて明らかとなった。メタボリックシンドロームの観点からの検証は、子宮体がん発症危険群の選別に有用な可能性が高い。今後、子宮体がん検診での効率的なハイリスク群の選定、精度向上にもつながると考えられる。

A. 研究背景

子宮体がんは、欧米では婦人科癌の中で最も発生頻度の高いがんであるが、我が国での罹患数も近年、急激に増加している。子宮体がん年齢調整罹

患率は1975年時点で1.8人(10万対)であったのが2000年時点で6.6人(10万対)と増加している。これに伴い、全子宮癌中に占める体癌の割合も、17.9%(1983～1986年)から42.2%(1999

～2002年)へと上昇している1)。その原因としては生活習慣の欧米化によるところが大きいと考えられ、今後ますます増加していくものと推察される。

子宮体がん、とくに類内膜型のいわゆる Type 1 に分類される体がん(類内膜腺がん)は、乳癌とならぶ代表的なエストロゲン依存性腫瘍であり、その発生・増殖には性ステロイドホルモンあるいはその関連因子が大きく関わると考えられているが詳細は不明である2)。

メタボリックシンドロームは、肥満、インスリン抵抗性、動脈硬化惹起性リポ蛋白血症、血圧高値が合併する複合症候群である。2006年の厚生労働省全国調査によれば、我が国におけるメタボリック症候群有病者及びその予備群は1960万人と推計され、女性の5人に1人が該当するとされる3)。今後その著しい増加が懸念され、注目されている。

これまで、欧米の研究報告で、子宮体がん発症リスクを上昇させる要因としては、エストロゲン補充療法、未出産、そしてメタボリックシンドローム関連項目である肥満、糖尿病、高血圧が上げられてきた4)。肥満、インスリン抵抗性などの因子は、組織内で内因性のエストロゲンを中心とした性ステロイドホルモン濃度の上昇や活性の亢進に関わり、発癌に関与する可能性が指摘されているが詳細な機序は不明であり、今後の研究が待たれるところである2)。一方、日本人での子宮体がん発症リスク因子に関する報告は少ない。特にメタボリックシンドローム関連因子、およびその複合作用に関する、詳細な検討は皆無である。

本研究では、日本での症例対照研究デザインにて、メタボリックシンドローム関連因子(肥満、糖尿病、高血圧)と、子宮体がんの大部分を占め、性ステロ

イドホルモン依存性と考えられている類内膜腺がんに限定して、その発症リスクの関連を検討した。

B. 研究目的

子宮体がんの発症危険因子に関して、日本人を対象とした、メタボリックシンドロームとの関連という視点からの研究はなされていない。メタボリックシンドロームの予防・治療は、子宮体がんの発症予防にも直結する可能性がある。

このような観点から、メタボリック症候群関連因子と子宮体がん発症リスクの検討をおこなった。

C. 研究方法

本研究は、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症例と、症例の研究登録時の年齢および居住地域をマッチングさせた対照を比較した症例対照研究である。

症例は、2002年11月から2007年3月までに東北大学病院、および2005年4月から2007年3月までに宮城県立がんセンターで手術を施行し、病理組織診断にて類内膜腺がんと診断された163例とした。宮城県外および80歳以上のものは除外した。対照は、2つの検診施設(東北公済病院健診センター、エスエスサーティイー健診センター)で人間ドックを受診した女性の中から、症例1名に対して2名を、年齢(±5歳)と居住地域(仙台市内、仙台市以外は県北部地域、県南部地域)でマッチングさせ、312名を登録し、解析した。研究参加者では、症例に対しては婦人科医師が、対照に対しては訓練を受けた看護師が説明を行い、文書による同意を得ている。

調査項目では、症例および対照に対して自己記入式調査票を配布した。症

例では入院期間中に回収し、対照では後日郵送による回収を行った。調査項目としては、基本特性として、生年月日、身長、体重、居住地域、職業、教育歴、慢性疾患既往歴、生殖関連項目として、初経年齢、月経歴、閉経年齢、妊娠・分娩歴、妊娠・分娩回数、経口避妊薬使用歴・使用期間、婚姻歴、母乳授乳歴、生活習慣として喫煙歴など、であり、約50項目の質問が含まれている。また、食物調査票により、141品目の食品や飲料に関する1年間の平均的な摂取頻度および摂取量を評価した。統計解析は SAS/STAT のソフトウェア PHREG procedure を用い、子宮体がんの交絡要因を選出し、検討した。 $P < 0.05$ を有意差ありとした。

D. 研究結果

本研究対象の症例群と対照群の研究登録時の平均年齢は、症例群で54.2歳、対照群で53.5歳であった。症例群は対照群に比較して有意に肥満者の割合が高く(BMI ≥ 25)、また低学歴者、高血圧および糖尿病既往者の割合も高かった(全て $P < 0.001$) (Table 1)。

基本特性、生活習慣、生殖関連項目を補正した多変量解析では、肥満 (BMI ≥ 25) は 3.54 倍 (95%CI: 1.80-2.41)、糖尿病既往歴は 5.08 倍 (95%CI: 1.72-14.99)、高血圧既往歴は 2.20 倍 (95%CI: 1.17-4.11) であり、いずれも独立した発症危険因子であった (Table 2)。

次に肥満、高血圧と糖尿病の有無からみた子宮体がん発症危険率を比較した。肥満がない症例では、糖尿病既往歴の有無による発症危険率の有意な差は見られないのに対し、肥満がある症例では、糖尿病群はそうでない群に比して 9.18 倍 (95%CI: 1.91-44.05) の発症危険率であった。また、高血圧に

関しても同様であり、高血圧がない症例では、糖尿病既往歴の有無による発症危険率の有意な差は見られないのに対し、高血圧がある症例では、糖尿病群はそうでない群に比して 20.97 倍 (95%CI: 1.83-240.67) の発症危険率であった (Table 3)。

また、肥満、糖尿病、高血圧のいずれかをいくつ合併しているかと子宮体がん発症危険率の比較では、何も合併していない症例に比べて、いずれか一つをもっているものの発症危険率は 2.61 倍 (95%CI: 1.49-4.60)、いずれか二つ以上を合併しているものの発症危険率は 7.60 倍 (95%CI: 3.62-15.92) であった (Table 4)。

E. 考察

肥満、糖尿病、高血圧といったメタボリック症候群を構成する関連因子が子宮体がんの発症危険因子として重要であるとの報告は、これまで欧米から数多くなされている。これらの報告を元に、Lancet の子宮体がんに関する総説でも、メタボリックシンドロームはリスクファクターとして明記されている⁴⁾。

日本では、このような危険因子に関する報告は少ない。厚生省の「子宮体がんの高危険群に関する研究」によれば、症例対照研究で、日本婦人において子宮体がんの相対危険を有意に高くしている要因として、未婚、不妊、閉経後、初婚・初妊年齢が低い、妊娠回数・出生児数が少ない、30歳以降の月経不規則、母乳分泌が少ない・児に対する人工栄養、避妊歴がない、ホルモン剤の服用あり、が列挙されている⁵⁾。一方、高血圧、糖尿病に関し有意差はないが高い傾向があるとされ、肥満は全く有意差がなかったとしている。この報告は25年前のものであり、体重、血圧などに関しては、症例群と対照群をそれ

ぞれの平均値で比較しての結果であった。その後、井上らは、少分娩数、糖尿病、高血圧、肥満は多変量解析においても子宮体がん発症の独立した危険因子であることを報告しているが、症例対照研究の対照群は一般人ではなく、子宮筋腫や卵巣腫瘍などで手術された婦人科疾患症例である6)。

本研究は、先行研究が子宮体がんの全ての組織型を一つにまとめて扱っているのに対し、子宮体がんの中でも性ステロイドホルモン(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学的に診断された者のみを症例としている点、また、先行研究が子宮体がん患者以外の婦人科疾患患者から対照を選択しているのに対し、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ている点で、バイアスの少ない検討結果が得られていると考えられる。

最近、メタボリック症候群構成関連因子と子宮体がん発症の関連性に関して、きわめて興味深い報告が相次いでなされている。

肥満に関しては、2007年に50～64歳の英国人女性120万人を対象としたMillion Women Studyのコホート研究の結果が報告された。罹患率に関しては5.4年、死亡率は7.0年、追跡し、17種類の癌リスクを検討した7)。肥満は癌全体、個別には10種類の癌の発症リスクと関連し、その中でも肥満と発症リスクが最も関連する癌は子宮体がんであり発症危険率は2.9であった。日本から報告されている、肥満と癌の発症リスクに関する大規模コホート研究は2つのみであるが8)9)、その中でKuriyamaらは宮城県在住の女性約15000人を対象に9年追跡を行った。肥満と発症リスクが有意に関連する癌は、順に、胆嚢・胆管、子宮体部、乳房(閉経後)、大腸

の4つであった。

糖尿病に関しては、2007年に糖尿病と子宮体がん発症リスクに関する16文献のメタアナリシスがFribergらにより報告された10)。16文献中、13件がコホート研究、3件が症例対照研究であるが、全体として子宮体がんの発症危険率は2.1と有意に高かった(95%CI: 1.80-2.41)。また、彼らは36773名を対象としたコホート研究で、子宮体がんの発症リスクは、糖尿病症例はそうでない症例に比して1.94倍(95%CI: 1.23-3.08)、糖尿病かつ肥満を合併する症例は、糖尿病でも肥満でもない症例に比して6.39倍(95%CI: 3.28-12.06)、糖尿病かつ肥満を合併し、さらに運動量が少ない症例は、糖尿病でも肥満でもなく、さらに運動量が多い症例に比して9.61倍(95%CI: 4.66-19.83)であると報告した11)。

また、Custらは症例対照研究で、血中の脂質、糖、リポ蛋白などのメタボリックシンドローム関連因子を検討し、これらの因子の合併数が多くなるほど、子宮体がんの発症リスクがあがることを報告している12)。

これら欧米の報告からは、メタボリックシンドローム関連因子の合併は子宮体がん発症リスクをより大きくすると考えられる。

このような最新の報告を加味して、今回我々はメタボリック症候群構成関連因子である肥満、高血圧、糖尿病とその合併形態が、どのように子宮体がん発症の危険に関わっているか、に焦点を当てた検討を行った。結果に示した如く、3者は多変量解析においても独立した発症危険因子であった。

ついで、肥満、高血圧と糖尿病の有無からみた子宮体がん発症危険率を比較した。肥満がない症例では、糖尿病の有無による発症危険率の有意な