

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、高血圧に関しても同様であり、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。ただ、対照群において、肥満と高血圧を合併している例は今回1例のみであったため、これに関してはさらなる検討が必要と考えられる。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、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重要な知見が得られたと考えている。

参考文献

- 1) 日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会:日産婦誌、2004、56:1-115
- 2) Kaaks R, Lukanova A, Kurzer MS. Obesity, endogenous hormones, and endometrial cancer risk: a synthetic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2002; 11:1531-43.
- 3) 厚生労働省:平成16年国民健康・栄養調査結果の概要

<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2006/05/h0508-1a.html>

- 4) Amant F, Moerman P, Neven P, Timmerman D, Van Limbergen E, Vergote I. Endometrial cancer. *Lancet.* 2005;366:491-505.
- 5) 子宮体がんの高危険群に関する研究班(班長:野田起一郎) 子宮体がんの患者対照(case control)研究—日本婦人における高危険因子の検討— 癌の臨床、1983、29:1733-1739.
- 6) Inoue M, Okayama A, Fujita M, Enomoto T, Tanizawa O, Ueshima H. A case-control study on risk factors for uterine endometrial cancer in Japan. *Jpn J Cancer Res.* 1994; 85:346-50.
- 7) Reeves GK, Pirie K, Beral V, Green J, Spencer E, Bull D; Million Women Study Collaboration. Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study. *BMJ.* 2007;335:1134.
- 8) Kuriyama S, Tsubono Y, Hozawa A, Shimazu T, Suzuki Y, Koizumi Y, Suzuki Y, Ohmori K, Nishino Y, Tsuji I. Obesity and risk of cancer in Japan. *Int J Cancer.* 2005 ;113:148-57.
- 9) Inoue M, Sobue T, Tsugane S; JPHC Study Group. Impact of body mass index on the risk of total cancer incidence and mortality among middle-aged Japanese: data from a large-scale population-based cohort study—the JPHC study. *Cancer Causes Control.* 2004;15:671-80.
- 10) Friberg E, Orsini N, Mantzoros CS, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of endometrial cancer: a meta-analysis. *Diabetologia.* 2007;50:1365-74.
- 11) Friberg E, Mantzoros CS, Wolk A. Diabetes and risk of endometrial cancer: a population-based prospective cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007 ;16:276-80.
- 12) Cust AE, Kaaks R, Friedenreich C, Bonnet F, Laville M, Tjønneland A, Olsen

A, Overvad K, Jakobsen MU, Chajès V, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Linseisen J, Lukanova A, Boeing H, Pischon T, Trichopoulou A, Christina B, Trichopoulos D, Palli D, Berrino F, Panico S, Tumino R, Sacerdote C, Gram IT, Lund E, Quirós JR, Travier N, Martínez-García C, Larrañaga N, Chirlaque MD, Ardanaz E, Berglund G, Lundin E,

Bueno-de-Mesquita HB, van Duijnhoven FJ, Peeters PH, Bingham S, Khaw KT, Allen N, Key T, Ferrari P, Rinaldi S, Slimani N, Riboli E. Metabolic syndrome, plasma lipid, lipoprotein and glucose levels, and endometrial cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Endocr Relat Cancer*. 2007 ;14:755-67.

Table1. Demographic and Biomedical Characteristics in Endometrial Cancer Patients (163 Cases and 312 Controls)

Characteristic	Cases (n=163)	Controls (n=312)	P-value
Matching variables			
Mean age at study registry, mean (S.D.)	54.2 (10.2)	53.5(9.3)	0.42
The area of Miyagi prefecture (%)			
Northern area (rural area)	45	46	0.99
Central area (urban area)	46	45	
Southern area (rural area)	9	9	
Selected variables as possible to confounding factors			
Total calory, means (SD)	1,603 (582)	1,532 (590)	0.21
Age at menarche in years, mean (S.D.)	12.9(1.6)	13.1 (1.6)	0.37
Body mass Index (kg/m ²)(%)			
<25.0	53	82	<0.001
≥25.0	46	18	
Unknown	0	3	
Smoking status (%)			
Never smokers	84	85	0.65
Ex-smokers	8	6	
Current smokers	8	9	
Unknown	1	3	
Education (%)			
Junior high school or less	16	5	<0.001
High school	46	49	
College / university or high	38	46	
Unknown	5	3	
No. of pregnancies (%)			
None	17	15	0.95
1	9	9	
2	34	33	
3	24	26	
4 ≤	16	17	
Unknown	1	0	
No. of births (%)			
None	21	17	0.69
1	12	11	
2	44	48	
3	20	22	
4 ≤	3	2	
Unknown	2	3	
Use of oral contraceptives (%)			
Never	96	93	0.29
Ever	4	7	
Unknown	1	2	

(Continued Table 1)

Marital status (%)			
Married	93	90	0.25
Unmarried	7	10	
Unknown	2	2	
Menopausal status (%)			
Premenopause	32	35	0.51
Postmenopause	68	65	
Unknown	2	1	
Lactation (%)			
Never	28	21	0.14
Ever	72	79	
Unknown	13	10	
Past histories of hypertension (%)			
Absence	66	84	<0.001
Presence	34	16	
Unknown	6	7	
Past histories of diabetes mellitus (%)			
Absence	85	97	<0.001
Presence	15	3	
Unknown	8	8	
Coffee consumption (%)			
3 to 4 times or less/week	44	27	0.0008
5 to 6 times/week - 1 cup/day	24	29	
2 to 3 cups or more/day	32	44	

S.D.: standard deviation

Table 2. Odds ratios (ORs) and 95 percent confidence intervals (CIs) for endometrial cancer associated with selected characteristics

	Cases (n=163)	Controls (n=312)	OR (95%CI)	Multivariate adjusted OR (95%CI)†
Education				
Junior high school or less	26	14	5.97 (2.59 - 13.79)	7.01 (2.53 - 19.45)
High school	72	152	1.28 (0.83 - 2.00)	1.34 (0.80 - 2.25)
College / university or high	60	143	1.00 (referent)	1.00 (referent)
Unknown	5	3	4.69 (1.05 - 21.04)	22.58 (2.19 - 236.00)
Body mass index (kg/m²)				
<25.0	87	254	1.00 (referent)	1.00 (referent)
≥ 25.0	76	55	4.20 (2.65 - 6.64)	3.54 (2.06 - 6.09)
Unknown	0	3	-	-
Smoking status				
Never smokers	136	264	1.00 (referent)	1.00 (referent)
Ex-smokers	13	18	1.41 (0.68 - 2.95)	2.89 (1.08 - 7.75)
Current smokers	13	27	0.92 (0.47 - 1.80)	0.83 (0.37 - 1.88)
Unknown	1	3	0.66 (0.07 - 6.36)	1.27 (0.07 - 21.91)
Age at menarche in years				
<13	108	195	1.20 (0.77 - 1.86)	0.93 (0.53 - 1.64)
≥ 13	54	113	1.00 (referent)	1.00 (referent)
Unknown	1	4	0.45 (0.05 - 4.09)	0.97 (0.07 - 12.91)
No. of pregnancies				
None	28	46	1.00 (referent)	1.00 (referent)
1	14	29	0.75 (0.33 - 1.70)	0.98 (0.36 - 2.68)
2	55	102	0.89 (0.48 - 1.63)	1.05 (0.49 - 2.24)
3	39	80	0.80 (0.42 - 1.54)	0.85 (0.39 - 1.88)
≥4	26	53	0.78 (0.39 - 1.57)	0.93 (0.38 - 2.28)
Unknown	1	2	0.84 (0.07 - 9.76)	1.41 (0.10 - 19.59)
Use of oral contraceptives (%)				
Never	154	289	1.00 (referent)	1.00 (referent)
Ever	7	21	0.60 (0.24 - 1.47)	0.62 (0.21 - 1.86)
Unknown	2	2	2.00 (0.28 - 14.20)	3.17 (0.29 - 34.41)
Menopausal status (%)				
Premenopause	51	108	1.00 (referent)	1.00 (referent)
Postmenopause	110	203	1.40 (0.73 - 2.67)	0.98 (0.44 - 2.15)
Unknown	2	1	4.77 (0.42 - 54.24)	-
Past histories of diabetes mellitus				
Absence	132	294	1.00 (referent)	1.00 (referent)
Presence	23	10	5.74 (2.44 - 13.48)	5.08 (1.72 - 14.99)
Unknown	8	8	2.26 (0.77 - 6.65)	1.47 (0.38 - 5.73)
Past histories of hypertension				
Absence	104	257	1.00 (referent)	1.00 (referent)
Presence	53	48	2.96 (1.82 - 4.80)	2.20 (1.17 - 4.11)
Unknown	6	7	2.27 (0.70 - 7.34)	0.76 (0.10 - 5.66)
Coffee consumption				
3 to 4 times or less/week	71	83	1.00 (referent)	1.00 (referent)
5 to 6 times/week - 1 cup/day	39	90	0.49 (0.29 - 0.80)	0.45 (0.24 - 0.85)
2 to 3 cups or more/day	53	139	0.42 (0.26 - 0.67)	0.37 (0.20 - 0.66)

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 (non, 1, 2, 3, or ≥4), use of oral contraceptives (never users or ever users), menopausal status (premenopaus or postmenopause), past history of diabetes mellitus (absence or presence), frequency of coffee consumption (3 to 4 times/week or less, 5 to 6 times/week-1cup/day, 2 to 3 cup/day or more) and total calorie intake in kcal (continuous variables).

Table 3. Association of diabetes mellitus (DM) with risk of endometrial cancer stratified by body mass index (kg/m²) (BMI) and hypertension (HT)

	No. of cases	No. of controls	Crude OR (95% CI)	Multivariate adjusted OR (95% CI)
BMI				
<25.0 (n=341)				
DM(-)	87	254	1.00 (referent)	1.00 (referent)
DM(+)	5	6	2.54 (0.76 - 8.56)	2.32 (0.60 - 9.00)
Unknown	3	7		
≥25 (n=131)				
DM(-)	53	50	1.00 (referent)	1.00 (referent)
DM(+)	18	4	4.25 (1.34 - 13.41)	9.18 (1.91 - 44.05)
Unknown	5	1		
HT				
absence (n=361)				
DM(-)	104	257	1.00 (referent)	1.00 (referent)
DM(+)	8	9	2.29 (0.86 - 6.12)	1.36 (0.43 - 4.36)
Unknown	1	3		
presence (n=101)				
DM(-)	53	48	1.00 (referent)	1.00 (referent)
DM(+)	14	1	18.28 (2.30 - 145.53)	20.97 (1.83 - 240.67)
Unknown	3	0		

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), smoking status (never smokers, ex-smokers, or current smokers), age at menarche in years (<13 or ≥13), number of pregnancies (non, 1, 2, 3, or ≥4), use of oral contraceptives (never users or ever users), menopausal status (premenopausal or postmenopausal), total calorie intake in kcal (continuous variables), and frequency of coffee consumption (3 to 4 times/week or less, 5 to 6 times/week-1 cup/day, 2 to 3 cup/day or more).

Table 4. Odds ratios (ORs) and 95 percent confidence intervals (CIs) for endometrial cancer associated with the number of presence of body mass index (kg/m²) \geq 25, diabetes mellitus, and hypertension

	Cases (n=163)	Controls (n=312)	OR (95%CI)	Multivariate adjusted OR (95%CI)†
Non	67	211	1.00 (referent)	1.00 (referent)
1	42	65	2.19 (1.32 - 3.63)	2.61 (1.49 - 4.60)
\geq 2	44	23	6.52 (3.51 - 12.14)	7.60 (3.62 - 15.92)
Unknown	10	13	-	-

Adjusted for education (junior high school or less, high school, or college/university or higher), smoking status (never smokers, ex-smokers, or current smokers), age at menarche in years (<13 or \geq 13), number of pregnancies (non, 1, 2, 3, or \geq 4), use of oral contraceptives (never users or ever users), menopausal status (premenopaus or postmenopause), frequency of coffee consumption (3 to 4 times/week or less, 5 to 6 times/week-1cup/day, 2 to 3 cup/day or more) and total calorie intake in kcal (continuous variables).

妊娠出産歴、ホルモン剤使用歴とホルモン関連女性がんリスクに関する症例対照研究

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

これまでの研究で、ホルモン関連女性がんの乳がん、子宮体がん、卵巣がんと妊娠出産歴、ホルモン剤使用歴との関連が示されてきたが、これら先行研究の多くは、乳がん、子宮体がん、卵巣がんそれぞれの危険因子についての検証であり、これらを同地域で、同時に評価、比較した研究は少ない。そこで、妊娠出産歴、ホルモン剤使用歴と乳がん、子宮体がん、卵巣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ために病院ベースの症例対照研究を行った。症例は、30歳以上のがん罹患症例(乳がん;485名、子宮体がん;103名、卵巣がん;141名)、対照は、がん以外の患者2016名とした。居住地、来院経路、職業、がん家族歴、妊娠出産歴、ライフスタイルなどに関する要因を自記式質問紙により収集した。解析にはロジスティックモデルを用いた。妊娠出産歴、ホルモン剤使用歴をいくつかのカテゴリーに分け、年齢・受診年・居住地、来院経路・職業・喫煙歴・飲酒歴・がんの家族歴・肥満度を補正したオッズ比を算出した。全体の解析のほか、閉経後と考えられる50歳以上に限定したオッズ比も算出した。その結果、子宮体がん、卵巣がんにおいて、「出産歴がない」、「初経年齢が低い」とリスク上昇との関連が認められた。乳がんでは、「初産年齢が高い群(29歳以上)」でリスクの上昇が認められた。「出産回数」については、それぞれのがんにおいて回数が多いほどリスクの減少がみられた。特に、子宮体がんと卵巣がんでその傾向が明瞭であった。また、「ホルモン剤使用歴」に関しては、卵巣がんで罹患リスクとの関連が示唆された(避妊薬;OR0.41,95%CI:0.13-1.34 その他のホルモン;OR1.92,95%CI:1.01-3.63)。50歳以上の女性に限定した評価では、乳がんにおいて「初経年齢」、「出産回数」、「初産年齢」との関連がより明らかとなった。解析の結果、ホルモン剤使用とがん罹患リスクとの関連は部位による差異が認められたが、初経年齢、未産、出産回数、初産年齢などの妊娠出産歴では、対象としたすべてのホルモン関連女性がん罹患リスクとの関連が示唆された。特に、出産回数が多いことは3つのがん罹患リスクを低下させる共通因子であった。近年、日本女性のライフスタイルが大きく変化してきたことに伴い、未産女性が増加し、出産年齢が高齢化している。ホルモン剤使用に比べ、妊娠出産歴などの要因は、調整困難な因子である。しかし、ホルモン関連女性がんの増加が問題となっている今、女性が適切な時期に妊娠出産を選択することは、女性がんの予防という意味で大切なことであると考えられる。

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の乳がん・子宮体がん・卵巣がんの罹患率は欧米に比較し低いものの、わが国においては増加傾向にある^{1,2)}。1975年から2000年の地域がん登録全国集計による部位別年齢調整罹患率(10万対、基準人口は世界人口)の推移をみると、乳がん17.0、卵巣がん3.6であったものが、乳がん36.7、卵巣がん7.0とおよそ2倍に増加し、子宮体がんは、1975年に1.4であったものが、2000年には5.1と急激な増加を示している³⁾。これらのがん罹患率上昇の背景には女性のライフスタイル変化があると考えられるが、女性がんの予防対策を立案するためには、わが国におけるホルモン関連女性がんそれぞれのリスク要因を明らかにすることが必要である。

ホルモンに関連した女性がんに関しては、これまでさまざまな地域でリスク要因やメカニズムなどが明らかされてきた⁴⁻⁶⁾。特に乳がんでは多くの報告があり⁷⁻¹²⁾、欧米では、「初経年齢が低い」、「閉経年齢が高い」、「未産」、「初産年齢が高い」、「肥満」がリスク因子としてほぼ確定している。一方、わが国においては、いくつかの生殖要因と肥満との関連についての知見はあるが、欧米に比べ少ないのが現状である。Table1にこれまでの欧米及び日本での女性がんの疫学研究結果をまとめた⁷⁻²⁰⁾。閉経後、妊娠出産歴などの生殖要因、ホルモン剤使用、肥満が、乳がん、子宮体がん、卵巣がんに共通したリスク因子であることが示唆されたが、欧米に比べ日本では子宮体がんと卵巣がんの疫学研究は、数えるほどしかなく、特にホルモン剤使用に関する知見は少ない^{15,16)}。さらに、これらの女性がん罹患リスクに関する共通因子は、地域や集団で違いがあり、同じ時期に同じ集団を用いて比較したものではないことが問題で

あると思われる。

本研究では、前述の共通因子の中から妊娠出産歴、ホルモン剤使用に着目してホルモン関連女性がんの部位別リスク評価を行い、次の3点を明らかにすることを目的とした。

- 1) 日本では、乳がん、子宮体がん、卵巣がんのリスク要因を同時に評価した研究が少ない。これらの部位のリスク要因の比較は新たな知見を与える可能性がある。
- 2) ホルモン剤使用と乳がん、子宮体がん、卵巣がん罹患リスクとの関連を明らかにする。
- 3) 閉経によりホルモン環境が変化すると考えられる50歳以上に限定した解析も行い、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。

B. 研究方法

1) 研究デザイン

本研究デザインは、病院ベースの症例対照研究であり、宮城県立がんセンターにおいて1997年より質問紙調査にて収集されているデータを使用した。調査票は、入院前の外来診察日に配布され、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、初経年齢・閉経年齢・妊娠出産歴・授乳歴・経口避妊薬やホルモン剤使用歴が含まれている²¹⁾。1997年から2003年に、12,929名の初回入院患者に質問紙を配布し11,682名から回答を得た(回答率90.4%)。なお、本研究は、宮城県立がんセンターの倫理委員会の承認を得ている。

2) 対象の選定

症例と対照は、1997年1月から2003年12月までの間に上記質問紙調査に

回答した患者から選択された。がんの罹患症例を同定するために、回答者リストを院内がん登録と照合し 30 歳以上の女性がん罹患症例(乳がん;485 名、子宮体がん;103 名、卵巣がん;141 名)を選定した。対照は、がんの既往のない 30 歳以上の女性非がん患者から選択された。良性腫瘍の患者は対照群に含めることとし、最終的に 2016 名が対照として選定された。

対照群の主な疾患は、良性腫瘍 1,112 名(55.2%)、循環器疾患 110 名(5.5%)、消化器疾患 288 名(14.3%)、呼吸器疾患 93 名(4.6%)、泌尿生殖器疾患 131 名(6.5%)、その他の良性疾患 161 名(8.0%)、不明 121 名(6.0%)、また、良性腫瘍の部位は消化器系 393 名、婦人科系 321 名、泌尿器系 15 名、乳房 15 名、骨・関節系 272 名、その他 96 名であった。

症例対照別の回答率は、乳がん症例 92.6%、子宮体がん症例 88.8%、卵巣がん症例 94.6%、対照 90.5%であった。

3)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、対象者の基本的属性を把握した。さらに妊娠出産歴、ホルモン剤使用歴をいくつかのカテゴリーに分け、カテゴリー毎に低位を基準に各カテゴリーのオッズ比と 95%信頼区間を算出した。具体的には、初経年齢を(≤ 12 、13-14、 ≥ 15)、初産年齢を(≤ 23 、24-28、 ≥ 29)、出産歴を(あり、なし)で、出産回数を(0、1、2、 ≥ 3)、授乳歴を(人工乳、混合、母乳)に分けた。解析にはロジスティックモデルを用い、交絡要因と考えられる年齢、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、肥満度を補正した²²⁾。

さらに、50 歳以上のサブグループ 1,950 名に限定したオッズ比も算出した。本研究対象者の平均閉経年齢は、49.9 歳、サブグループでの閉経状況は 1,182

名(60.6%)が自然閉経、114 名(7.4%)が閉経前、328 名(16.8%)が手術やその他の理由で閉経、不明 296 名(15.2%)であり、総じて 50 歳以上サブグループを閉経後とみなしてよいと思われる。

C. 研究結果

症例と対照の基本的特性を Table2 に示した。平均年齢は、対照 58.7 歳、乳がん 56.7 歳、子宮体がん 59.4 歳、卵巣がん 55.6 歳であった。来院経路は、子宮体がん、卵巣がんで紹介ありの割合が高く、検診由来が少なかった。職業歴では、子宮体がんで、専門職・事務職の割合が高かった。喫煙者の割合は子宮体がんで低く、飲酒歴ありの割合は症例対照ほぼ同様であった。当該がん家族歴保有割合は、乳がん、卵巣がんで高かった。

Table3 に 30 歳以上の全対象での妊娠出産歴とホルモン剤使用とがん罹患リスクとの関連を示した。「初経年齢」においては、初経年齢 ≤ 12 を基準とした場合、初経年齢が高くなるにつれ、卵巣がんの罹患リスクが有意に低下した($p=0.002$)。子宮体がんでも、同様の関連を示した($p=0.09$)。「出産歴」の解析では、出産ありを基準とした場合、未産で、子宮体がんと卵巣がんの有意な罹患リスク上昇がみられた(子宮体がん:OR3.62(95%CI:2.04-6.40)、卵巣がん:OR2.36(95%CI:1.40-3.98))。「初産年齢」においては、初産年齢 ≤ 23 を基準とした場合、 ≥ 29 で乳がんの罹患リスクが有意に上昇した(OR1.73(95%CI:1.23-2.43))。「出産回数」においては、乳がん、子宮体がん、卵巣がん全てで、出産回数が多いこととがんの罹患リスク低下との関連が示された。「授乳方法」においては、いずれのがんの罹患リスクとも関連はみられなかった。「ホルモン剤使用」に関しては、卵巣がんで、経口避妊薬の服用あり

で罹患リスクの低下、その他のホルモン剤使用で有意なリスクの上昇(OR1.92(95%CI:1.01-3.63))がみられた。

Table4に50歳以上に限定した解析結果を示した。乳がんにおいて、30歳以上の全対象では示されなかった「初経年齢」との関連が明らかとなった。「出産回数」と「初産年齢」においては30歳以上の全対象の解析結果と同様であったが、乳がんの罹患リスクとの関連がより明瞭でとなった。「ホルモン剤使用」では、卵巣がんにおいて「その他のホルモン剤使用あり」でより強い関連がみられた(OR2.99(95%CI:1.36-6.56))。

D. 考察

本研究では、日本人女性を対象に、妊娠出産歴、ホルモン剤使用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。日本人女性を対象にしたホルモン関連女性がん罹患リスクとの関連についての研究がいくつかある中^{10,12,13,15,16,17-19,23,24}、本研究結果はこれらの先行研究と比較し、興味深い知見が得られた。考察の前に、本研究の妥当性について3点述べる。

第一に、症例対照研究での選択バイアスの問題についてのべる。系統誤差の一種である選択バイアスは、症例と対照の選ばれ方が曝露に関連した要因で異なる場合などに起こりやすい。そのため、がん症例を入院患者から選択した場合、同様に対照も類似するような集団を選択し、バイアスを避ける必要がある^{25,26}。多くの症例対照研究は、対照を外来患者や検診センターの患者から選択しているが、本研究では、症例・対照ともに同じ施設に入院した集団から選択し、選択バイアスの影響を少なくした。さらに、対象の背景などをできるだけ一致させるため、居住地や受診方法などを統計的に処理し、できるだけバイアスをなくした。

第二に、対照の中に良性腫瘍患者が含まれていた問題についてのべる。これらの患者のライフスタイルは対象部位のがん患者と類似している可能性があり、対照にこれらを含めて解析した場合、関連指標が過大あるいは過小評価されることが考えられる。そこで、対照から良性腫瘍患者を除外し、それぞれの要因との関連を再評価した。結果に大きな違いはなく、本研究では、対照に良性腫瘍を含め評価することとした。

第三に、情報バイアスの問題についてのべる。情報バイアスは、対象者を分類する際に起こりやすく、特に、思い出しバイアスは症例対照研究でよく起こる情報バイアスである。これは、症例が対照より、よく過去の曝露を覚えているという事実から起こり、関連指標に影響を及ぼすといわれている。本研究では、宮城県立がんセンターで診断あるいは治療を決定される前に、質問紙の配布を行い収集されたデータであり、思い出しバイアスをより最小限にしたと考える。以上の3点から、本研究では選択バイアスや情報バイアスを最小限度に抑えたと判断し、妥当性の高い研究であったといえる。

次に、本研究から示された要因について考察する。最初に、「妊娠出産歴」とホルモン関連女性がんとの関連についてのべる。乳がんの罹患リスクと関連のあった因子は、「出産回数が多い」、「初産年齢が低い」、「未産」であり、これはわが国の先行研究で示された結果と一致していた^{10,12,17,18,23}。また、50歳以上になるとその関連は明瞭となる傾向があり、これは、南ら¹⁷)による検診受診者を対象とした研究報告と同様であった。一方、乳がんと比較し、わが国における子宮体がんと卵巣がんの先行研究が少ない中、本研究では、「妊娠出産歴」とこれら女性がんとの関連がいくつか示された。広瀬ら²³)や岡村ら¹⁶)は、子宮体がん罹患リス

クの関連要因として「出産歴」、「出産回数」、「出産年齢」を報告しているが、本研究においても同様な要因が示された。また「出産回数」との関連は、森ら¹⁵⁾の報告と同様であった。「初経年齢」との関連は日本では未だ明らかではないが、本研究では有意な関連が認められた。

「授乳歴」については、岡村ら¹⁶⁾が、授乳期間と子宮体がん罹患リスクとの関連、欧米の先行研究²⁷⁾や南ら²⁸⁾は乳がんとの関連について報告している。本研究では有意な関連が示されなかったが、今後、授乳期間等を含めた詳細な解析が必要と思われる。

最後に、「ホルモン剤使用」との関連についてである。欧米では、経口避妊薬を含むホルモン剤やホルモン補充療法(HRT)が、すでに十数年前から女性には一般化されている²⁹⁾。そのため、ホルモン関連女性がんやホルモン剤との関連について多くの研究がなされている^{9,29-35)}。一方、わが国では、1998年まで低容量ピルなどの経口避妊薬が認可されておらず、ホルモン補充療法も一般に受け入れられていない時代背景であったため、ホルモン関連女性がんやホルモン剤使用との関連についての研究は少なく、一致した見解はえられていない^{36,37)}。また、女性自身もホルモン剤の種類に関する具体的知識が乏しく、詳細なデータを収集することは困難であった。そのため、本研究でも、経口避妊薬とその他のホルモン剤の2つのカテゴリーでデータを収集した。経口避妊薬は対象の年齢からみて中容量ピル、その他のホルモン剤は、HRTや不妊治療で使用されるホルモン剤と考えられる。解析では、経口避妊薬使用と卵巣がんリスクとの間に負の関連がみられた。今回、卵巣がん症例数が少なく、この関連は統計学的に有意ではなかったが、今後さらに継続した研究が必要と思われる。欧米の多くの研究

では、経口避妊薬使用と卵巣がんリスク低下との関連が認められており^{9,12,34)}、経口避妊薬の使用による性腺刺激ホルモンの過剰分泌や排卵抑制が卵巣がんリスク低下につながる可能性が指摘されている⁹⁾。その他のホルモン剤使用との関連では、50歳以上に限定して解析した解析で卵巣がん罹患リスクの上昇が示された。欧米の先行研究では、HRT使用により乳がんや子宮体がんの罹患リスクの上昇や排卵誘発剤の使用による卵巣がんの罹患リスクの上昇が報告されている^{29-31,35,38,39)}が、わが国では、一致した見解がえられていない^{12,16,40)}。わが国でも、不妊治療やHRTなどのホルモン剤使用者の増加を考慮すると、本研究で示した結果は重要な意味を持つと考える。今後は、HRTや排卵誘発剤など、ホルモン成分毎の関連を明らかにする疫学研究が望まれる。

本研究結果の解析から、「ホルモン剤使用」に関しては、部位による罹患リスクの差異が認められたが、「初経年齢」、「出産経験」、「出産回数」、「初産年齢」などの妊娠出産歴は、対象としたすべてのホルモン関連女性がん罹患リスクと関連があることが示唆された。特に、50歳以上に限定するとより明瞭となった。そこで、Table3に示したオッズ比を使用して、妊娠出産歴の中で「初産年齢 29歳以上」と「未産」のカテゴリーでの人口寄与危険率(PAR)を算出した⁴¹⁾。その結果、乳がん PAR8.0%、子宮体がん PAR11.7%、卵巣がん PAR14.7%であり、これら女性がん症例の一部は「初産年齢 29歳以上」「未産」と関連のあることが示唆された。

近年、日本人女性のライフスタイルが大きく変化したことに伴い、未産女性が増加し、出産年齢が高齢化している⁴²⁾。本研究で示されたPARもまた、妊娠出産歴がホルモン関連女性がん増加と関連

があることを示唆している。ホルモン剤使用に比べ、妊娠出産歴などの要因は、調整困難な因子である。しかし、ホルモン関連女性がんの増加が問題となっている今、女性が適切な時期に妊娠出産を選択することは、女性がんの予防という意味で大切なことであると考え

E. 結論

日本人女性を対象に、妊娠出産歴、ホルモン剤使用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。本研究では、同じ集団を用いて同時期に限定して解析した結果以下の知見が得られた。

- 1) 卵巣がんでのみ「ホルモン剤使用」とがん罹患リスクとの関連が示唆され、「ホルモン剤使用」との関連は部位により異なることが示唆された。一方、対象としたすべてのホルモン関連女性がんで、「初経年齢」、「出産歴」、「出産回数」、「初産年齢」などの妊娠出産歴と罹患リスクとの関連が認められた。特に、出産回数が多いことは3つのがん罹患リスクを低下させる共通因子であった。
- 2) 50歳以上に限定して解析した場合、「妊娠出産歴」と対象としたすべてのホルモン関連女性がん罹患リスクと関連がより明瞭になった。特に、乳がんはより明らかであった。
- 3) 女性のライフスタイルの変化に伴い、初産年齢の上昇や未産の問題が議論される中、調整困難な因子である「妊娠出産歴」が、女性の健康に影響を及ぼすことが示唆された。

参考文献

- 1) Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, et al : Cancer incidence in five continents, vol VIII. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2002. (IARC

- Scientific Publications, No. 155)
- 2) Marugame T, Kamo K, Katanoda K, et al : Cancer incidence and incidence rates in Japan in 2000: Estimates based on data from 11 population-based cancer registries. *Jpn J Clin Oncol* 36:668-75, 2006
- 3) Health Frontier Strategy of Japanese Government
(<http://www.kantei.go.jp/jp/singi/kenkou/dai1/siryou5.pdf>) (in Japanese)
- 4) Parkin DM: Cancers of the breast, endometrium and ovary: geographic correlations. *Eur J Cancer Clin Oncol* 25:1917-25, 1989
- 5) Armstrong B, Doll R : Environmental factors and cancer incidence and mortality in different countries, with special reference to dietary practices. *Int J Cancer* 15:617-31, 1975
- 6) Albanes D, Taylor PR: International differences in body height and weight and their relationship to cancer incidence. *Nutr Cancer* 14:69-77, 1990
- 7) Kelsey JL, Gammon MD, John EM: Reproductive factors and breast cancer. *Epidemiol Rev* 15:36-47, 1993
- 8) Kelsey JL, Whittemore AS: Epidemiology and primary prevention of cancers of the breast, endometrium, and ovary: a brief overview. *Ann Epidemiol* 4:89-95, 1994
- 9) Persson I: Estrogens in the causation of breast, endometrial and ovarian cancers—evidence and hypotheses from epidemiological findings. *J Steroid Biochem Mol Biol* 74:357-64, 2000
- 10) Nagata C, Hu YH, Shimizu H: Effects of menstrual and reproductive factors on the risk of breast cancer: meta-analysis of the case-control studies in Japan. *Jpn J Cancer Res* 86:910-5, 1995
- 11) Hunter DJ, Willett WC: Diet, body size, and breast cancer. *Epidemiol Rev* 15:110-32, 1993
- 12) Adami HO, Hunter D, Trichopoulos D, editors: Textbook of cancer

- epidemiology. Oxford: Oxford University Press, New York, 359-99, 2002
- 13) Iwasaki M, Otani T, Inoue M, et al; Japan Public Health Center-based Prospective Study Group: Role and impact of menstrual and reproductive factors on breast cancer risk in Japan. *Eur J Cancer Prev* 16:116-23, 2007
 - 14) Hirose K, Tajima K, Hamajima N, et al: Effect of body size on breast-cancer risk among Japanese women. *Int J Cancer* 80:349-55, 1999
 - 15) Mori M, Nishida T, Sugiyama T, et al: Anthropometric and other risk factors for ovarian cancer in a case-control study. *Jpn J Cancer Res* 89:246-53, 1998
 - 16) Okamura C, Tsubono Y, Ito K, et al : Lactation and risk of endometrial cancer in Japan: a case-control study. *Tohoku J Exp Med* 208:109-15, 2006
 - 17) Minami Y, Ohuchi N, Fukao A, et al: Risk factors for breast cancer: a case-control study of screen-detected breast cancer in Miyagi Prefecture, Japan. *Breast Cancer Res Treat* 44:225-33, 1997
 - 18) Tamakoshi K, Yatsuya H, Wakai K, et al. for the JACC Study Group: Impact of menstrual and reproductive factors on breast cancer risk in Japan: results of the JACC study. *Cancer Sci* 96:57-62, 2005
 - 19) Niwa K, Imai A, Hashimoto M, et al: A case-control study of uterine endometrial cancer of pre- and post-menopausal women. *Oncol Rep* 7:89-93, 2000
 - 20) Inoue M, Okayama A, Fujita M, Enomoto T, Tanizawa O, Ueshima H. A case-control study on risk factors for uterine endometrial cancer in Japan. *Jpn J Cancer Res* 1994;85:346-50.
 - 21) Minami Y, Tateno H: Associations between cigarette smoking and the risk of four leading cancers in Miyagi Prefecture, Japan: a multi-site case-control study. *Cancer Sci.* 94:540-7, 2003
 - 22) Breslow NE, Day NE: Statistical methods in cancer research, vol. 1. The analysis of case-control studies. Lyon: International Agency for Research on Cancer; (IARC scientific publications, No. 32.):192-246, 1980
 - 23) Hirose K, Tajima K, Hamajima N, et al. : Comparative case-referent study of risk factors among hormone-related female cancers in Japan. *Jpn J Cancer Res* 90:255-61, 1999
 - 24) Kuriyama S, Tsubono Y, Hozawa A, et al: Obesity and risk of cancer in Japan. *Int J Cancer* 113:148-57, 2005
 - 25) Rothman KJ, Greenland S: Modern epidemiology, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998.
 - 26) Schlesselman JJ: Case-control studies. Design, conduct, analysis. Oxford University Press; New York 1982.
 - 27) Collaborative group on hormonal factors in breast cancer: Breast cancer and breast feeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50,302 women with breast cancer and 96,973 women without the disease. *Lancet* 360:187-95, 2002
 - 28) Minami Y, Tsubono Y, Nishino Y, et al: The increase of female breast cancer incidence in Japan: emergence of birth cohort effect. *Int J Cancer* 108:901-6, 2004
 - 29) Nelson H, Humphrey LL, Nygren P, et al : Postmenopausal hormone replacement therapy: scientific review. *JAMA* 288:872-81, 2002
 - 30) Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer: Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53,297 women with breast cancer and 100,239 women without breast cancer

- from 54 epidemiological studies. *Lancet* 347:1713-27, 1996
- 31) Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer: Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. *Lancet* 350:1047-59, 1997
- 32) Weiderpass E, Adami H-O, Baron JA, et al: Use of oral contraceptives and endometrial cancer risk (Sweden). *Cancer Causes Control* 10:277-84, 1999
- 33) Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K, et al: Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 85:304-13, 1995
- 34) Hankinson SE, Colditz GA, Hunter DJ, et al: A quantitative assessment of oral contraceptive use and risk of ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 80:708-14, 1992
- 35) Garg PP, Kerlikowske K, Subak L, et al: Hormone replacement therapy and the risk of epithelial ovarian carcinoma: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 92:472-9, 1998
- 36) A basic report on Takayama study: Gifu Department of Public Health, Gifu University School of Medicine 247, 1996
- 37) Nagata C, Matsushita Y, Inaba S, et al: Unapproved use of high-dose combined pills in Japan: a community study on prevalence and health characteristics of the users. *Prev Med* 25:565-9, 1997
- 38) Negri E, Tzonou A, Beral V, et al : Hormonal therapy for menopause and ovarian cancer in a collaborative re-analysis of European studies. *Int J Cancer* 80:848-51, 1999
- 39) Whittemore AS, Harris R, Itnyre J: Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis 12 US case-control studies. II. Invasive epithelial ovarian cancers in white women. Collaborative Ovarian Cancer Group. *Am J Epidemiol* 136:1184-203, 1992
- 40) Nozaki M, Koera K, Nagata H, et al: Hormone replacement therapy and breast cancer risk in Kyushu University Hospital: supporting the Women's Health Initiative study. *J Obstet Gynaecol Res* 30:297-302, 2004
- 41) Miettinen OS: Proportion of disease caused or prevented by a given exposure, trait or intervention. *Am J Epidemiol* 99:325-32, 1974
- 42) Statistics and Information Department, Minister's Secretariat, Ministry of Health, Labour and Welfare: Live births: specified report of vital statistics in FY2005. Tokyo: Health and Welfare Statistics Association; 2006.

Table1.Epidemiology of breast, endometrial and ovarian cancer: risk factor identified in previous studies*

	Breast Cancer		Endometrial Cancer		Ovarian Cancer	
	Western	Japan	Western	Japan	Western	Japan
Early menarche	↑↑	↑↑	↑	—	—	—
Menopause	↑		↑		—	
Nulliparity	↑↑	↑↑	↑↑	—	↑↑	
Multiple parity	↓	↓	↓	↓	↓	↓
Age at first birth>30y	↑↑	↑↑	—	—		
Family history	↑↑	—	—	—	↑↑	
Lactation	↓	—	—	↓	↓	↓
Obesity	↑	↑	↑↑	↑	—	—
(postmenopausal)						
(premenopausal)	↓	↓				
HRT ¹⁾ use	↑↑	↑	—	—	—	—
Oral contraceptive use	↑		↓↓	—	↓↓	—
Tamoxifen	↓		↑			

Arrows indicate the approximate magnitude of the relationship: ↑, slight to moderate increase in risk; ↑↑, moderate to large increase in risk; ↓, slight to moderate decrease in risk; ↓↓, moderate to large decrease in risk; —, inconsistently

1)HRT, Hormone replacement therapy

*Adami HO,2002; Kelsey JL,1993; Kelsey JL,1994; Persson I,2000; Hanter DJ,1993; Nagata C,1995; Mori M,1998; Okamura C,2006;Hirose K,1999; Minami Y,1997; Tamokoshi K,2005; Iwasaki M,2007; Niwa K,2000; Inoue M,1994

Table 2 Distribution of characteristics in cases and controls

Category	Controls	Breast	Endometrium	Ovary
	n=2016	n=485	n=103	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≤	493	84	21	22
Average age ±SD	58.7±13.6	56.7±12.2	59.4±10.5	55.6±12.8
Area of residence (%)				
Southern Miyagi Pref.	90.6	86.2	83.5	85.8
Other	9.4	13.8	16.5	14.2
Referral base (%)				
Without referral	19.4	35.1	10.7	12.8
With referral	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	80.8	83.5	84.5	75.9
Unknown	3.6	0.2	5.8	5.0
Alcohol drinking (%)				
Yes	23.0	24.1	20.4	20.6
No	71.5	71.1	73.8	73.1
Unknown	5.5	4.7	5.8	6.4
Family history of breast cancer (%)				
Absent	95.8	91.3		
Present	4.2	8.7		
Family history of uterus cancer (%) ¹⁾				
Absent	96.8		97.1	
Present	3.2		2.9	
Family history of ovarian cancer (%)				
Absent	99.6			98.6
Present	0.4			1.4

1) Uterus cancer includes cancers of all parts in uterus.

Table 3 Odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (95% CI) of reproductive variables for breast, endometrial and ovarian cancer (Miyagi Prefecture, Japan, 1997-2003, ≥30 y.o.)

Variable	Controls (n=2016)			Breast (n=485)			Endometrium (n=103)			Ovary (n=141)		
	No. of cases	OR	95% CI	No. of cases	OR	95% CI	No. of cases	OR	95% CI	No. of cases	OR	95% CI
Age at menarche (years) ¹⁾												
≤12	412	1.00		25	1.00		43	1.00		43	1.00	
13-14	732	1.17	0.89-1.54	41	0.86	0.50-1.48	57	0.76	0.49-1.19	57	0.76	0.49-1.19
≥15	693	0.79	0.57-1.11	32	0.59	0.31-1.12	30	0.39	0.22-0.71	30	0.39	0.22-0.71
Trend		p=0.14			p=0.09			p=0.002			p=0.002	
Parity history ¹⁾												
Yes	1758	1.00		80	1.00		113	1.00		113	1.00	
No	132	1.15	0.78-1.69	19	3.62	2.04-6.40	22	2.36	1.40-3.98	22	2.36	1.40-3.98
Age at first birth (years) ^{1) 4)}												
≤23	593	1.00		21	1.00		34	1.00		34	1.00	
24-28	881	1.12	0.87-1.44	47	1.55	0.90-2.65	55	1.13	0.72-1.78	55	1.13	0.72-1.78
≥29	202	1.73	1.23-2.43	6	0.95	0.37-2.41	18	1.58	0.86-2.93	18	1.58	0.86-2.93
Trend		p=0.0044			p=0.5234			p=0.1785			p=0.1785	
Parity number ¹⁾												
0	132	1.00		19	1.00		22	1.00		22	1.00	
1	170	1.01	0.62-1.65	6	0.24	0.09-0.64	17	0.62	0.31-1.24	17	0.62	0.31-1.24
2	777	0.95	0.63-1.41	40	0.31	0.17-0.57	52	0.42	0.24-0.73	52	0.42	0.24-0.73
≥3	726	0.72	0.47-1.09	29	0.21	0.11-0.42	38	0.33	0.18-0.60	38	0.33	0.18-0.60
Trend		p=0.03			p=0.0001			p=0.0002			p=0.0002	

Table 3 continued

Variable	Controls (n=2016)		Breast (n=485)		Endometrium (n=103)		Ovary (n=141)	
	No. of cases	95% CI	No. of cases	95% CI	No. of cases	95% CI	No. of cases	95% CI
Breast-feeding ^{2) 4)}								
Bottle milk only	281	1.00	70	1.00	14	1.00	25	1.00
Bottle milk and breast-feeding	810	1.22	239	0.89-1.68	37	1.02	52	0.80
Breast-feeding only	619	0.79	114	0.55-1.15	26	0.73	31	0.68
Trend		p=0.11				p=0.34		p=0.22
Oral contraceptive use ³⁾								
No	1649	1.00	428	1.00	85	1.00	126	1.00
Yes	97	1.04	29	0.66-1.63	5	1.30	3	0.41
Use of exogenous female hormones except for oral contraceptive ³⁾								
No	1636	1.00	423	1.00	82	1.00	113	1.00
Yes	85	0.88	22	0.54-1.44	6	1.15	13	1.92

1) OR was adjusted for age, year of survey, referral base (from screening, others), area of residence, BMI, smoking history, history of alcohol drinking, family history of index cancer in parents and siblings, and occupation (professional or clerical work, other work).

2) OR was adjusted for age, year of survey, referral base (from screening, others), area of residence, BMI, smoking history, history of alcohol drinking, family history of index cancer in parents and siblings, occupation (professional or clerical work, other work), and parity number.

3) OR was adjusted for age, year of survey, referral base (from screening, others), area of residence, smoking history, history of alcohol drinking, family history of index cancer in parents and siblings, occupation (professional or clerical work, other work), and parity history.

4) Analyses were performed for parous women.

Table 4 Odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (95% CI) of reproductive variables for breast, endometrial and ovarian cancer (Miyagi Prefecture, Japan, 1997-2003, ≥ 50 y.o.)

Variable	Controls (n=1437)		Breast (n=330)		Endometrium (n=87)		Ovary (n=96)	
	No. of cases	95% CI	No. of cases	95% CI	No. of cases	95% CI	No. of cases	95% CI
Age at menarche (years) ¹⁾								
≤12	144	1.00	52	1.00	18	1.00	19	1.00
13-14	482	0.90	144	0.61-1.32	35	0.86	39	0.70
≥15	643	0.66	121	0.44-1.00	30	0.59	29	0.44
Trend		p=0.02				p=0.07		p=0.02
Parity history ¹⁾								
Yes	1272	1.00	295	1.00	70	1.00	82	1.00
No	53	2.00	23	1.18-3.39	14	4.76	10	2.73
Age at first birth (years) ¹⁾⁴⁾								
≤23	456	1.00	83	1.00	19	1.00	24	1.00
24-28	620	1.28	154	0.94-1.74	39	1.44	40	1.20
≥29	126	2.17	46	1.41-3.34	6	1.23	13	2.11
Trend		p=0.0009				p=0.3660		p=0.07
Parity number ¹⁾								
0	53	1.00	23	1.00	14	1.00	10	1.00
1	91	0.86	35	0.45-1.66	6	0.24	13	0.86
2	550	0.50	138	0.29-0.87	33	0.31	34	0.31
≥3	562	0.43	106	0.25-0.75	27	0.21	30	0.31
Trend		p=0.0003				p=0.0001		p=0.001