

有機塩素化合物と子宮内膜がんリスクに関する症例対照研究を報告した。前者はアメリカの5地域の子宮体がん症例90人と住民対照90人を対象にしている。後者はスウェーデンで行われ、症例154人と住民対照205人を用いている。いずれの結果でもPCBなどの有機塩素化合物血清レベルと子宮内膜がんの明らかなリスク上昇を認めなかった。また、Herdellら(2004年)⁶⁾は、外科的切除を行った子宮内膜がん患者76名を症例とし、良性子宮内膜疾患39名を対照として、脂肪組織内のPCBの濃度と子宮内膜がんのリスクに関して症例対照研究を報告し、こちらも有意なリスク上昇は認められなかった。これまでPCBと子宮内膜がんリスクに関する報告はこの3件のみであり、日本人を対象にした報告は皆無である。

子宮体がんと内分泌かく乱物質との関連を、日本人女性を対象とした研究で明らかにすることは、国民の不安を解消し安全な生活を確保するためにも重要な課題である。

B. 研究目的

内分泌かく乱物質にはダイオキシン、PCB、農薬など極めて多彩多様な化学物質が含まれる。本研究は日本人女性を研究対象に、子宮内膜がんの中でも主要な組織型でありホルモン依存性である子宮類内膜腺がん(endometrial endometrioid adenocarcinoma: EEA)に症例を限定し、内分泌かく乱物質とEEAのリスクを検討することを目的とした。

C. 研究方法

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)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。子宮摘出標本でEEA以外の組織型であると診断が確定された33人、質問表の記入が不十分であった2人、がん既往歴があった8人、対照が不十分であった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)で人間ドックを受診した者より選択した。人間ドックとは、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。対照の中でこのがん検診にて子宮体がんと診断されたものはいない。

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、対照では健康診断・がん検診受診時に熟練した看護師によ

って行われた。

血液検査

研究対象者より血液約 30ml 採血を行った。PCB や農薬(HCB, p,p'-DDT, p,p'-DDE)をガスクロマトグラフィーで測定した。PCB は、ビフェニルの水素原子が塩素に置換された数によって、MonoCB、DiCB、TriPCB、TetraCB、PentaCB、HexaCB、HeptaCB、OctaCB、NonaCB、DecaPCB の 10 種類に分類した。測定機器、測定条件などについては参考資料に添付した。

調査票

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、居住地域、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。

統計解析

MonoCB、DiCB はそれぞれ対象の半数以上で測定感度値以下であったため、今回の解析の対象からは除外した。

TriPCB、TetraCB、PentaCB、HexaCB、HeptaCB、OctaCB、NonaCB、DecaPCB、TotalPCB、HCB、p,p'-DDT、p,p'-DDE の血中測定値の中央値、25%、75%の値を症例、対照について算出し、wilcoxon test を用いて両者を検定した。

続いて、それぞれの測定値について本解析対象者数が均等になるよう4分位に分類した。条件付ロジスティック回帰分析にて、4分位最小群に対する他の

群の EEA 発症リスク(オッズ比)を算出した。傾向を示す P 値(liner trend)は、それぞれの血中測定値を連続変数として用いた。P 値は両側検定により行い、有意水準は $P < 0.05$ とした。

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)。

D. 結果

症例と対照の基本特性を Table 1 に示す。

PCB 類の血中濃度の中央値は症例が対照よりも低値の傾向にあった(Table 2)。DecaCB の血中濃度において、症例が対照よりも低下しており、有意な差を認めた(Wilcoxon 検定 $P=0.019$)。その他 PCB 類で有意差は認めなかった。また、農薬においては、p,p'-DDE で症例が対照より高値であったが、有意差は認めなかった(Wilcoxon 検定 $P=0.054$)。HCB、p,p'-DDT においては有意差は認めなかった(Table 3)。

また、PCB 類を4分位に分け EEA のオッズ比を検討した(Table 4)。年齢と居住地域のマッチ以外補正をしていない粗オッズ比では、4分位最小群を基準にしたとき4分位最大群では HeptaCB で 0.40 (95% 信頼区間:0.20 - 0.81) (P for trend=0.043)、DecaCB で 0.41 (0.22 - 0.78) (P for trend=0.08)と有意なリスク低下を示し、負の量-反応関係も認められた。一方、多変量解析では、同様に4分位最小群を基準にしたとき4分位最大群では TriCB でオッズ比 0.37 (0.15 - 0.93)

(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)⁴⁾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)⁵⁾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、oxychlorane 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).

栄養素と子宮体がん発生リスクに関する症例対照研究

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 永瀬 智(東北大学大学院医学系研究科 婦人科学助教)

研究要旨

子宮体がん症例と、症例の登録時の年齢及び居住地をマッチングさせた対照を研究対象とし、食物摂取頻度調査票と日常生活に関するアンケートにより、栄養素と子宮体がんの発生リスクについて検討した。交絡要因として可能性がある基本特性及び生活習慣について比較したところ、症例群は対照群に比べて有意に肥満者 (BMI \geq 25.0) の割合が多く (P<0.001)、高血圧既往者及び糖尿病既往者の割合が多かった (それぞれ、P=0.001、P<0.001)。栄養素に関しての摂取量による解析では、レチノールで、摂取頻度が多くなる程リスクが上昇する傾向が見られ、その傾向に有意な関連が示された (P for trend 0.012)。逆にナイアシンでは摂取頻度が多くなる程リスクの有意な低下が示された (P for trend 0.028)。飲料に関しての摂取頻度に関する解析では、コーヒーと緑茶で、それぞれの摂取頻度が多くなる程有意にリスクが低下することが明らかになった (それぞれ P for trend 0.004、0.001)。

A. 研究背景

子宮体がん発症は閉経前に比較して閉経後の発症割合高く、その罹患率は地域による差が大きいことが報告されている。年齢調整罹患率 (10万対) は、北アメリカで22.0人、ヨーロッパで11.8から12.5人と高く、東南アジア及びアフリカで3.5人以下と低い。しかし、近年、日本を含むアジア・太平洋地域での子宮体がん罹患率は増加傾向を示しており^{1) 2)}、わが国の子宮体がんの年齢調整罹患率は、1975年時点で1.8人(10万対)であっ

たのが、1998年では5.8人(10万対)と増加傾向にある(2003年時子宮体がん死亡数は1374人、年齢調整死亡率は1.4人(10万対)と増加傾向あり)。宮城県でも子宮体がん年齢調整罹患率は1959～1961年時には2.0人(10万対)であったが、1993～1997年には4.2人(10万対)と20年あまりで約2倍に上昇している。

このような近年の子宮体がん罹患率上昇の背景には、特に日常生活面での食生活をはじめとするライフスタイルの変

化が強く関連している可能性があり、一次予防医学という観点から何らかの子宮体がん関連因子を抽出する事は今後必要不可欠と考えられる。

われわれは本研究の一環として2002年11月より食物摂取頻度調査票と日常生活に関するアンケートを実施してきた。栄養素と子宮体がん発症に関する研究報告として、2002年11月から2006年1月までに当教室で手術を施行した133例と宮城県立がんセンターで手術を施行した2例の合計135例のうち、病理組織学的にendometrioid adenocarcinomaと診断され、対照のマッチングが完了している96例を症例とし、192名の対照を含めた合計288人について統計学的に解析を行った結果を報告する。

B. 研究目的

本研究は、子宮体がん症例と、症例の研究登録時の年齢及び居住地をマッチングさせた対照を比較する症例対照研究である。食物摂取頻度調査票と日常生活に関するアンケートにより、栄養素と子宮体がんの発症リスクについて検討することを目的とした。

C. 研究方法

1) 症例の登録

宮城県内に居住する年齢が80歳未満の者で、病理組織学的に手術摘出標本でendometrioid adenocarcinomaと診断された者。

a) 2002年11月～2006年1月までに東北大学医学部附属病院で手術を施行した94例。

b) 2005年4月～2005年11月までに宮城県立がんセンターで手術を施行した2例。合計96例。

2) 対照の登録

a) 2002年11月～2006年1月までに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、居住地域(県北部地域、仙台市内、県北部地域)、と年齢(±5歳)を各症例とマッチングした192名。

症例96例、対照192名の合計288人の研究対象者に以下の調査を実施した。

3) 日常生活に関するアンケート調査

調査項目:身長、体重、月経歴、妊娠出産歴、授乳歴、経口避妊薬の使用、子宮内避妊具の使用、不妊歴、既往症、年収、学歴、喫煙歴、などについて50項目に及ぶ自己記述式アンケートを施行した。

4) 食物摂取頻度調査票 (FFQ)

再現性と妥当性について検証された食物摂取頻度調査票³⁾を用いて、141の食品項目について摂取頻度を調査した。栄養素はエネルギー、たんぱく質、脂質、炭水化物、カルシウム、リン、鉄、ナトリウム、カリウム、レチノール、カロテン、ビタミンB1、ビタミンB2、ナイアシン、ビタミンC、の摂取量を求めた。

5) 解析方法

栄養素(飲料を含む)と子宮体がん発症リスクの関連を検討するため、交絡要因として可能性がある基本特性及び生活習慣について、単変量解析(t-検定、 χ^2 検定)を行い、症例群と対照群についてそれらの変数の差異を検定した。栄

養素（飲料を含む）と子宮体がん発症リスクの関連についての解析（3分位に層別化）は、条件付きロジスティック回帰分析を行い、SAS version 8.2 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。オッズ比 (OR) は、最小摂取群に対する他の群の子宮体がん発症リスクを算出した。共変量としては総カロリー摂取量に加え、交絡要因として可能性がある基本特性及び生活習慣について、単変量解析により症例群と対照群の間で有意な差を示した変数とした。

（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（2002年9月10日）。

D. 研究結果

症例と対照について、交絡要因として可能性がある基本特性及び生活習慣について比較した。症例群は対照群に比べて有意に肥満者 (BMI \geq 25.0) の割合が多く (P<0.001)、高血圧既往者及び糖尿病既往者の割合が多かった (それぞれ、P=0.001、P<0.001)。その他の変数については、両群間の有意な差は示されなかった (Table 1)。交絡要因として可能性がある基本特性及び生活習慣についての比較のオッズ比を示す (Table 2)。

食品に関する摂取頻度による解析では、野菜で最小摂取群に対し、摂取頻度が多くなる程リスクが低下する傾向が見られたが、その傾向性に有意な関

連は示されなかった。調理方法に関しては、揚げ物で最小摂取群に対し、摂取頻度が多くなる程リスクが上昇する傾向が見られたが、その傾向性に有意な関連は示されなかった (Table 3)。

栄養素に関する摂取量による解析では、レチノールで最小摂取群に対し、摂取頻度が多くなる程リスクが上昇する傾向が見られ、その傾向性に有意な関連が示された (P for trend 0.012)。ナイアシンでは最小摂取群に対し、摂取頻度が多くなる程リスクが低下する傾向が見られ、その傾向性に有意な関連が示された (P for trend 0.028)。また、ビタミンCで最小摂取群に対し、摂取頻度が多くなる程リスクが低下する傾向が見られたが、その傾向性に有意な関連は示されなかった (Table 4)。

飲料に関する摂取頻度に関する解析では、コーヒーと緑茶で最小摂取群に対し、摂取頻度が多くなる程リスクが低下する傾向が見られ、その傾向性に有意な関連が示された (それぞれ P for trend 0.004、0.001) (Table 5)。

追加解析として有意な関連を示した項目について4分位での層別化解析をおこなったが、その傾向は変わらなかった (Table 6)。

E. 考察

2005年の「Endometrial cancer ～ Seminar ～」では、子宮体がんリスク上昇因子として、加齢、長期的エストロゲン曝露、北アメリカ・ヨーロッパ居住、メタボリック症候群（肥満、糖尿病）、長期的な月経年数、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、12-14日未満のプロゲステゲン併用ホルモン補充療法、第一親等の母親の子宮体がん家族歴が挙げられている⁴⁾。

また、子宮体がんリスク低下因子として、多産、喫煙、経口避妊薬使用、高い身体活動、食物エストロゲン摂取が挙げられているが報告されている^{4),5)}。

今回の解析結果をこれまでに報告されている仮説と比較すると、BMIと糖尿病において症例群は対照群に比べて有意に肥満者の割合が多く、糖尿病既往者の割合が多かったという点が一致していた。野菜やビタミンCに関しては摂取頻度が多くなる程、子宮体がん発症リスクが低下する傾向が見られたが、その傾向性に有意な関連は示されなかった。果物や植物エストロゲン(味噌汁や大豆製品など)の摂取頻度に関して関連は示されなかった。

また、レチノールでは子宮体がん発症リスクが上昇する傾向と、その傾向性にも有意な関連が示され、ナイアシンでは子宮体がん発症リスクが低下する傾向と、その傾向性にも有意な関連が示されたが、レチノールとナイアシンについては、これまでの報告でリスク低下(有意な関連ではないが)とするものやリスク上昇(有意な関連ではないが)とする報告があり一定の見解が得られていない事もあり^{6)~8)}、その解釈は慎重に行う必要がある。

飲料については、コーヒーと緑茶で摂取頻度が多くなる程リスクが低下する傾向が見られ、その傾向性に有意な関連

が示された。さらに、コーヒーと緑茶の摂取頻度の分布を比較したが、その分布に同一性が見られない事より、この結果は互いに独立したものと言える(今回結果には示さず)。

今回の解析では多くの先行研究で報告されている野菜については、リスク低下の傾向は示したが、リスク低下の傾向性に有意な関連は見られなかった。しかし、「野菜と子宮体がん発症の関連は見られなかった」とはサンプルサイズの問題もあるため一概に断定はできない。

今回の結果から、野菜に関してサンプルサイズの算出(α エラー:0.05、 β エラー:0.20とした場合)を両側検定で行った場合、野菜に関して子宮体がん発症リスク低下の傾向性に有意な関連が認められ得るのに必要な人数は、440(症例+対照)人と算出された。

F. 結論

今回の解析結果からは先行研究の報告と比べて大きく異なる結果は認められなかったと解釈される。しかし、統計学的に子宮内膜がん発症リスクを上昇又は低下させる可能性が示唆される食品についてはさらに症例数を増やして検討する必要があると考えられた。

また、日常生活において嗜まれるコーヒー及び緑茶の摂取が子宮体がん発症リスクを低下し、その傾向性も有意な関連を示した事は興味深い結果であった。今後これらの研究を重ねて検証し、確かな知見を得た上で子宮体がんの予防のための食生活を提言していくことが重要

である。

参考文献

- 1) D. Max Parkin et al: Global Cancer Statistics, 2002. CA Cancer J Clin 2005;55:74-108
- 2) Cancer Statistics. National Cancer Institute, 2005
- 3) Tsubono Y, et al: Food composition and empirical weight methods in predicting nutrient intakes from food frequency questionnaire. Annals of Epidemiology, 2001 11:213-8
- 4) World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research, 1997 : Food, Nutrition and the Prevention of Cancer: a Global Perspective
- 5) Frederic Amant et al: Endometrial Cancer ;Seminar. Lancet Vol 366 August 6, 2005
- 6) A Tzonou et al: Dietary factors and the risk of endometrial cancer: a case-control study in Greece: British Journal of Cancer (1996) 73, 1284-1290
- 7) Xiao Ou Shu et al: A Population-based Case-Control Study of Dietary Factors and Endometrial Cancer in Shanghai, People's Republic of China: Am J Epidemiol 1993; 137: 155-65
- 8) Fabio Barbone et al: Diet and Endometrial Cancer: A Case-Control Study: Am J Epidemiol 1993; 137: 393-403
- 9) Eva Negri et al: Intake of Selected Micronutrients and the Risk of Endometrial Carcinoma: Cancer 1996;77 :917-23

Table1. Demographic and Biomedical Characteristics in Endometrial Cancer Patients (96 Cases and 192 Controls)

Characteristic	Cases (n=96)	Controls (n=196)	P-value
Matching variables			
Mean age at study registry, mean (SD)	54.7 (10.3)	53.5 (9.2)	0.31
The area of Miyagi prefecture (%)			
Northern area (rural area)	42	42	1.00
Central area (urban area)	47	47	
Southern area (rural area)	11	11	
Selected variables as possible to confounding factors			
Total calory, mean (SD)	1563.1 (462.37)	1531.5 (572.58)	0.64
Age at menarche in years, mean (SD)	13.0 (1.7)	13.1 (1.6)	0.72
Body Mass Index (kg/m ²)(%)			
24.9≥	48	78	<0.001
25.0≤	52	20	
Unknown	0	2	
Smoking status (%)			
Never smokers	81	85	0.71
Ever smokers	18	14	
Unknown	1	1	
Alcohol consumption (g/day) (%)			
22.8>	89	87	0.71
22.8≤	11	13	
Education (%)			
High school or less	61	55	0.31
College / university or high	35	44	
Unknown	3	2	
No. of pregnancies (%)			
None	20	16	0.95
1	9	10	
2	26	31	
3	26	24	
≥4	18	17	
Unknown	1	1	
No. of births (%)			
None	4	2	0.66
1	13	11	
2	34	43	
3	24	23	
≥4	4	3	
Unknown	21	11	
Use of oral contraceptives (%)			
Never	90	92	0.13
Ever	8	8	
Unknown	2	0	
Marital status (%)			
Married	78	79	0.13
Unmarried	20	21	
Unknown	2	0	
Menopausal status (%)			
Premenopause	29	36	0.52
Postmenopause	68	61	
Unknown	3	3	
Lactation (%)			
Never	6	4	0.14
Ever	65	76	
Unknown	29	21	
Past histories of Hypertension (%)			
Absence	69	86	0.001
Presence	31	14	
Past histories of Diabetes Mellitus (%)			
Absence	87	98	<0.001
Presence	13	2	

Table 2. Odds ratios and 95% Confidence Intervals for Endometrial Cancer of Non-Dietary Factors (96 Cases and 192 Controls)

Factors	Case	Control	OR (95% CI)
Mean age at menarche (years old)			
13 \geq	60	114	1.0 (referent)
14 \leq	35	74	0.8 (0.5 - 1.5)
Unknown	1	4	0.5 (0.1 - 4.2)
Mean age at menopause (years old)			
50 \geq	25	55	1.0 (referent)
51 \leq	38	64	1.4 (0.7 - 2.7)
Unknown	33	72	0.9 (0.4 - 2.0)
Years of menstruation			
32 \geq	20	45	1.0 (referent)
33 - 37	19	51	1.1 (0.4 - 3.0)
38 \leq	52	89	2.0 (0.7 - 5.5)
Unknown	5	7	Not applicable
BMI (kg/m ²)			
24.9 \geq	46	150	1.0 (referent)
25.0 \leq	50	38	4.4 (2.5 - 7.9)
Unknown	0	4	Not applicable
Education			
High school or less	59	105	1.0 (referent)
College/university or high	34	84	0.7 (0.4 - 1.2)
Unknown	3	3	1.9 (0.4 - 9.3)
Pregnancy			
Ever	76	161	1.0 (referent)
Never	19	31	1.1 (0.8 - 1.6)
Unknown	1	0	Not applicable
Parity			
None	4	4	1.0 (referent)
Ever	72	155	0.5 (0.1 - 1.9)
Unknown	20	33	0.6 (0.1 - 2.7)
Use of oral contraceptives			
None	8	16	1.0 (referent)
Ever	86	176	1.0 (0.4 - 2.5)
Unknown	2	0	Not applicable
Lactation			
Ever	62	145	1.0 (referent)
Never	6	7	2.0 (0.6 - 6.1)
Unknown	28	40	1.7 (0.9 - 3.1)
Hypertention			
Absence	66	165	1.0 (referent)
Presence	30	27	3.1 (1.6 - 5.9)
Diabetes			
Absence	84	188	1.0 (referent)
Presence	12	4	7.5 (2.1 - 26.8)

Table 3. Odds Ratios for Endometrial Cancer according to Tertile of Intake of Foods (96 Cases and 192 Controls)

Foods and frequency of consumption	Case Number (%)	Control Number (%)	OR (95% CI) [†]	<i>P</i> for trend	OR (95% CI) [‡]	<i>P</i> for trend
Meat consumption						
Few	17 (17.7)	24 (12.5)	1.0 (referent)	0.091	1.0 (referent)	0.53
1 to 2 times / week	44 (45.8)	72 (37.5)	0.8 (0.4 - 1.7)		0.9 (0.4 - 2.0)	
3 to 6 times / week -	35 (36.5)	96 (50.0)	0.5 (0.2 - 1.1)		0.8 (0.3 - 1.8)	
Fish consumption						
- 1 to 2 times / week	29 (30.2)	42 (21.9)	1.0 (referent)	0.65	1.0 (referent)	0.77
3 to 4 times / week	41 (42.7)	102 (53.1)	0.6 (0.3 - 1.1)		0.7 (0.3 - 1.3)	
5 to 6 times / week -	26 (27.0)	48 (25.0)	0.7 (0.4 - 1.5)		0.8 (0.4 - 1.8)	
Vegetable consumption						
- 3 to 4 times / week	18 (18.6)	23 (11.2)	1.0 (referent)	0.062	1.0 (referent)	0.13
5 to 6 times / week	13 (13.5)	20 (10.4)	0.9 (0.3 - 2.3)		0.8 (0.3 - 2.3)	
Every day	65 (67.7)	149 (77.6)	0.6 (0.3 - 1.1)		0.6 (0.3 - 1.2)	
Fruit consumption						
- 1 to 2 times / week	22 (22.9)	38 (19.8)	1.0 (referent)	0.85	1.0 (referent)	1.00
3 to 6 times / week	38 (39.6)	88 (45.8)	0.7 (0.4 - 1.4)		0.9 (0.5 - 1.9)	
Every day	36 (37.5)	66 (34.4)	0.9 (0.5 - 1.8)		1.0 (0.5 - 2.2)	
Stir fried foods consumption						
- 1 to 3 times / month	15 (15.6)	26 (13.5)	1.0 (referent)	0.58	1.0 (referent)	0.87
1 to 2 times / week	39 (40.6)	94 (49.0)	0.7 (0.4 - 1.5)		0.8 (0.4 - 1.8)	
3 to 6 times / week -	41 (42.7)	70 (36.5)	1.0 (0.5 - 2.1)		0.9 (0.4 - 2.1)	
Unknown	1 (1.0)	2 (1.0)				
Deep fried foods consumption						
- 1 to 3 times / month	44 (45.8)	102 (53.1)	1.0 (referent)	0.15	1.0 (referent)	0.097
1 to 2 times / week	35 (36.5)	70 (34.5)	1.1 (0.6 - 2.0)		1.2 (0.6 - 2.2)	
3 to 6 times / week -	16 (16.7)	18 (9.4)	2.0 (0.9 - 4.3)		2.3 (1.0 - 5.6)	
Unknown	1 (1.0)	2 (1.0)				

[†] Adjusted for total calory (continuous variables).

[‡] Adjusted for total calory (continuous variables), BMI in kg/m² (24.9 \geq , 25.0 \leq , or unknown), hypertension (absence, presence), and diabetes mellitus (absence, presence).

Table 4. Odds Ratios for Endometrial Cancer according to Tertile of Intake of Selected Nutrients (96 Cases and 192 Controls)

Nutrients	No. of cases	No. of controls	OR (95%CI) [†]	<i>P</i> for trend	OR (95%CI) [‡]	<i>P</i> for trend
Protein (g)						
- 45.13	29	66	1.0 (referent)	0.14	1.0 (referent)	0.49
45.14 - 61.22	32	64	1.2 (0.6 - 2.3)		1.3 (0.6 - 2.8)	
61.23 -	35	62	1.4 (0.6 - 3.4)		1.6 (0.6 - 4.5)	
Lipid (g)						
-31.21	33	62	1.0 (referent)	0.79	1.0 (referent)	0.79
31.22 - 44.11	25	71	0.7 (0.3 - 1.4)		0.9 (0.4 - 2.0)	
44.12 -	38	59	1.3 (0.5 - 3.1)		1.6 (0.6 - 4.7)	
Carbohydrate (g)						
- 184.78	26	69	1.0 (referent)	0.24	1.0 (referent)	0.94
184.79 - 244.14	35	61	1.7 (0.9 - 3.3)		1.6 (0.7 - 3.6)	
244.15 -	35	62	2.0 (0.7 - 5.1)		1.1 (0.4 - 3.6)	
Calcium (mg)						
- 507.38	30	65	1.0 (referent)	0.18	1.0 (referent)	0.76
507.39 - 731.45	34	61	1.1 (0.6 - 2.1)		1.5 (0.7 - 3.2)	
731.46 -	32	66	0.9 (0.4 - 2.0)		1.5 (0.6 - 3.7)	
Phosphorus (mg)						
- 733.9	30	65	1.0 (referent)	0.66	1.0 (referent)	0.14
734.0 - 996	34	62	1.1 (0.6 - 2.1)		1.2 (0.6 - 2.5)	
996.1 -	32	65	0.9 (0.4 - 2.1)		1.1 (0.4 - 2.9)	
Iron (mg)						
- 6.60	33	62	1.0 (referent)	0.30	1.0 (referent)	0.51
6.61 - 9.7	28	68	0.8 (0.4 - 1.4)		0.7 (0.3 - 1.4)	
9.71 -	35	62	1.0 (0.4 - 2.4)		1.2 (0.5 - 3.2)	
Sodium (mg)						
- 2774.11	29	66	1.0 (referent)	0.57	1.0 (referent)	0.64
2774.12 - 4305.94	35	60	1.3 (0.7 - 2.4)		1.3 (0.6 - 2.5)	
4305.95 -	32	66	0.9 (0.4 - 2.2)		1.0 (0.4 - 2.5)	
Potassium (mg)						
- 1871.56	31	64	1.0 (referent)	0.35	1.0 (referent)	0.35
1871.57 - 2664.76	31	65	1.0 (0.5 - 1.8)		1.0 (0.5 - 2.0)	
2664.77 -	34	63	1.0 (0.4 - 2.4)		1.6 (0.6 - 4.2)	
Retinol (µg)						
- 117.76	30	65	1.0 (referent)	0.054	1.0 (referent)	0.012
117.77 - 201.59	29	67	0.9 (0.5 - 1.7)		1.2 (0.6 - 2.6)	
201.60	37	60	1.3 (0.7 - 2.6)		2.4 (1.1 - 5.3)	
Carotene (µg)						
- 1833.87	31	64	1.0 (referent)	0.22	1.0 (referent)	0.35
1833.88 - 2991.68	35	61	1.1 (0.6 - 2.1)		1.3 (0.6 - 2.6)	
2991.69 -	30	67	0.8 (0.4 - 1.7)		1.0 (0.4 - 2.3)	
Vitamin A (IU)						
- 1625.52	29	66	1.0 (referent)	0.54	1.0 (referent)	0.064
1625.53 - 2496.47	31	65	1.1 (0.6 - 2.0)		1.5 (0.7 - 3.0)	
2496.48 -	36	61	1.4 (0.7 - 2.7)		2.7 (1.2 - 6.5)	
Vitamin B ₁ (mg)						
- 0.580	29	65	1.0 (referent)	0.52	1.0 (referent)	0.85
0.581 - 0.78	28	69	1.0 (0.5 - 2.0)		1.1 (0.5 - 2.4)	
0.781 -	39	58	2.1 (0.9 - 5.3)		2.9 (1.0 - 8.3)	
Vitamin B ₂ (mg)						
- 0.980	35	59	1.0 (referent)	0.27	1.0 (referent)	0.80
0.981 - 1.38	30	65	0.7 (0.4 - 1.3)		0.7 (0.3 - 1.3)	
1.381 -	31	68	0.6 (0.3 - 1.2)		0.7 (0.3 - 1.7)	
Niacin (mg)						
- 7.30	30	65	1.0 (referent)	0.30	1.0 (referent)	0.028
7.31 - 10.07	33	63	1.1 (0.6 - 2.1)		1.4 (0.7 - 2.9)	
10.08 -	33	64	1.0 (0.4 - 2.4)		1.2 (0.4 - 3.0)	
Vitamin C (mg)						
- 67.29	33	62	1.0 (referent)	0.20	1.0 (referent)	0.065
67.30 - 108.42	32	63	0.9 (0.5 - 1.7)		0.8 (0.4 - 1.6)	
108.43 -	31	67	0.7 (0.4 - 1.5)		0.6 (0.2 - 1.4)	

[†] Adjusted for total calory (continuous variables).

[‡] Adjusted for total calory (continuous variables), BMI in kg/m² (24.9_≥, 25.0_≤, or unknown), hypertension (absence, presence), and diabetes mellitus (absence, presence).

Table 5. Odds ratios for Endometrial Cancer according to Tertile of Intake of Selected Drinks (96 Cases and 192 Controls)

Drinks and frequency of consumption	Case Number (%)	Control Number (%)	OR (95% CI) [†]	<i>P for trend</i>	OR (95% CI) [‡]	<i>P for trend</i>
Vegetable juice						
Few	55 (57.3)	111 (57.8)	1.0 (referent)	0.37	1.0 (referent)	0.73
1 to 2 cups / week	23 (24.0)	51 (26.6)	0.9 (0.5 - 1.6)		0.9 (0.5 - 1.7)	
3 to 6 cups / week or more -	18 (18.8)	30 (15.6)	1.2 (0.6 - 2.4)		1.0 (0.5 - 2.2)	
Fruit juice						
Few	46 (48.0)	90 (46.9)	1.0 (referent)	0.97	1.0 (referent)	0.97
1 to 2 cups / week	32 (33.3)	67 (35.0)	0.9 (0.5 - 1.6)		1.0 (0.5 - 1.8)	
3 to 6 cups / week or more -	18 (18.6)	35 (18.2)	1.0 (0.5 - 1.9)		1.1 (0.5 - 2.4)	
Milk						
Few	31 (32.3)	41 (21.4)	1.0 (referent)	0.31	1.0 (referent)	0.89
1 to 6 cups / week	36 (37.5)	86 (44.8)	0.6 (0.3 - 1.0)		0.6 (0.3 - 1.2)	
1 cup / day or more -	29 (30.2)	65 (33.9)	0.5 (0.3 - 1.1)		0.6 (0.3 - 1.4)	
Lactic acid drink						
Few	29 (30.2)	84(43.8)	1.0 (referent)	0.17	1.0 (referent)	0.31
1 to 2 cups / week	32(33.3)	47(24.5)	2.0 (1.1 - 3.8)		2.4 (1.1 - 5.1)	
3 to 6 cups / week or more -	35(36.5)	61(31.8)	1.6 (0.9 - 3.0)		1.9 (1.0 - 3.9)	
Coffee						
- 3 to 4 cups / week	42 (43.8)	49 (25.5)	1.0 (referent)	0.002	1.0 (referent)	0.004
5 to 6 cups / week - 1 cups / day	24 (25.0)	66 (34.4)	0.4 (0.2 - 0.8)		0.5 (0.3 - 1.1)	
2 to 3 cups / day or more -	30 (31.3)	77 (40.1)	0.5 (0.2 - 0.8)		0.4 (0.2 - 0.8)	
Green tea						
- 5 to 6 cups / week	35 (36.5)	54 (28.1)	1.0 (referent)	0.009	1.0 (referent)	0.001
1 to 3 cups / day	43 (44.5)	88 (45.8)	0.7 (0.4 - 1.3)		0.5 (0.3 - 0.9)	
4 cups / day or more -	18 (18.8)	50 (26.0)	0.5 (0.2 - 1.0)		0.3 (0.1 - 0.7)	
Tea						
Few	48 (50.0)	61 (31.8)	1.0 (referent)	0.04	1.0 (referent)	0.080
1 to 2 cups / week	25 (26.0)	70 (36.5)	0.5 (0.3 - 0.8)		0.6 (0.3 - 1.1)	
3 to 6 cups / week or more -	23 (24.0)	61 (31.8)	0.4 (0.2 - 0.9)		0.4 (0.2 - 0.9)	
Oolong tea						
Few	31 (32.3)	67 (34.9)	1.0 (referent)		1.0 (referent)	
1 to 4 cups / week	43 (44.8)	71 (37.0)	1.3 (0.7 - 2.2)		1.4 (0.7 - 2.6)	
5 to 6 cups / week or more -	22 (22.9)	54 (28.1)	0.9 (0.4 - 1.6)	0.81	0.5 (0.2 - 1.1)	0.13

[†] Adjusted for total calory (continuous variables).

[‡] Adjusted for total calory (continuous variables), BMI in kg/m² (24.9 \geq , 25.0 \leq , or unknown), hypertension (absence, presence), and diabetes mellitus (absence, presence).

Table 6. Odds Ratios for Endometrial Cancer according to Quartile of Intake of Selected Nutrients and Drinks (96 Cases and 192 Controls)

Nutrients , drinks and frequency of consumption	Case Number (%)	Control Number (%)	OR (95% CI)†	<i>P for trend</i>	OR (95% CI)‡	<i>P for trend</i>
Retinol (µg)						
- 100.45	25 (26.0)	47 (24.5)	1.0 (referent)	0.054	1.0 (referent)	0.012
100.46 - 143.19	20 (20.8)	52 (27.1)	0.7 (0.4 - 1.4)		0.8 (0.3 - 1.7)	
143.20 - 261.07	23 (24.0)	49 (25.5)	0.8 (0.4 - 1.9)		1.4 (0.5 - 3.6)	
261.8 -	28 (29.2)	44 (22.9)	1.1 (0.5 - 2.3)		2.5 (1.0 - 6.1)	
Vitamin A (IU)						
- 1395.1	21 (21.9)	51 (26.6)	1.0 (referent)	0.54	1.0 (referent)	0.064
1395.2 - 2021.12	27 (28.1)	45 (23.4)	1.5 (0.7 - 3.1)		1.6 (0.7 - 3.5)	
2021.13 - 2923.97	19 (19.8)	53 (27.6)	0.9 (0.4 - 1.9)		1.2 (0.5 - 2.8)	
2923.98 -	29 (30.2)	43 (22.4)	1.7 (0.8 - 4.0)		3.6 (1.3 - 9.5)	
Niacin (mg)						
- 6.65	23 (24.0)	49 (25.5)	1.0 (referent)	0.028	1.0 (referent)	0.028
6.651 - 8.53	22 (22.9)	49 (25.5)	0.9 (0.4 - 1.9)		0.8 (0.4 - 1.9)	
8.534 - 11.06	28 (29.2)	45 (23.4)	1.1 (0.5 - 2.5)		1.1 (0.5 - 2.7)	
11.061 -	23 (24.0)	49 (25.5)	0.8 (0.3 - 2.3)		0.7 (0.2 - 2.5)	
Green tea						
- 3 to 4 cups / week	32 (33.3)	42 (21.9)	1.0 (referent)	0.009	1.0 (referent)	0.001
5 to 6 cups / week - 1 cup / day	23 (24.0)	43 (22.4)	0.7 (0.3 - 1.3)		0.5 (0.2 - 1.0)	
2 to 3 cups / day	23 (24.0)	57 (29.7)	0.5 (0.3 - 1.0)		0.4 (0.2 - 0.8)	
4 cups / day or more -	18 (18.8)	50 (26.0)	0.4 (0.2 - 0.9)		0.2 (0.08 - 0.6)	
Coffee						
- 1 to 2 cups / week	33 (34.4)	34 (17.7)	1.0 (referent)	0.002	1.0 (referent)	0.004
3 to 6 cups / week	14 (14.6)	33 (17.2)	0.5 (0.2 - 1.0)		0.6 (0.3 - 1.4)	
1 cup / day	19 (19.8)	48 (25.0)	0.5 (0.2 - 0.9)		0.5 (0.2 - 1.2)	
2 cups / day or more -	30 (31.3)	77 (40.1)	0.4 (0.2 - 0.8)		0.4 (0.2 - 0.8)	

†Adjusted for total calory (continuous variables).

‡Adjusted for total calory (continuous variables), BMI in kg/m² (24.9≥, 25.0≤, or unknown), hypertension (absence, presence), and diabetes mellitus (absence, presence)

コーヒー摂取と子宮体がん発症リスクに関する症例対照研究

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 永瀬 智 (東北大学大学院医学系研究科 婦人科学助教)
分担研究者 坪野 吉孝 (東北大学大学院法学系研究科 教授)
分担研究者 岡村 智佳子 (仙台市立病院 産婦人科医長)

研究要旨

コーヒー摂取により子宮体がん(子宮内膜がん)リスクを低下させる可能性が示唆されているが、未だ結論は得られていない。本研究では、日本人を対象とした症例対照研究により、コーヒー摂取と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組織型を限定して、その発症リスクの関連を検討した。症例は、宮城県内の2つの施設で子宮体がんと診断され、子宮全摘出手術を施行されて病理組織診断により類内膜腺がんと診断された80歳未満の女性107例であった。対照は、子宮体がん既往歴が無く、症例1例に対する2名の対照を選択(年齢、居住地域をマッチング)した214名であった。症例及び対照に対して基本特性、生活習慣、生殖関連項目に関する調査票及び食物摂取頻度調査票を配布し回答を求めた。食物摂取頻度調査票の回答からコーヒー摂取頻度を調べ、それをもとに対象者数を3群に分類した。オッズ比は、最小コーヒー摂取群に対する他の群の類内膜腺がん発症リスクを算出した。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、「週3-4回以下」を基準にした時の、「週5-6回~毎日1杯」の多変量解析オッズ比(95%信頼区間)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 trend=0.035)。また、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、「週3-4回以下」を基準にした時の、「週5-6回~毎日1杯」の多変量解析オッズ比(95%信頼区間)は、0.4(0.2-1.0)、「毎日2-3杯以上」では0.3(0.1-0.8)であり有意な負の関連が示された(P trend=0.015)。日本人を対象とした症例対照研究デザインにより、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。特に、閉経後の者でより強い関連が示された。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。

研究背景

2002年「世界がん統計: Global Cancer Statistics」によると、全世界の子宮体がん発症例は約199,000例(女

性の全発症がん数に占める割合の3.9%)である。子宮体がん罹患率は地域格差が大きいことが報告されている。年齢調整罹患率(10万対)は、北アメリカで